



ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le VIH

Actualités thérapeutiques

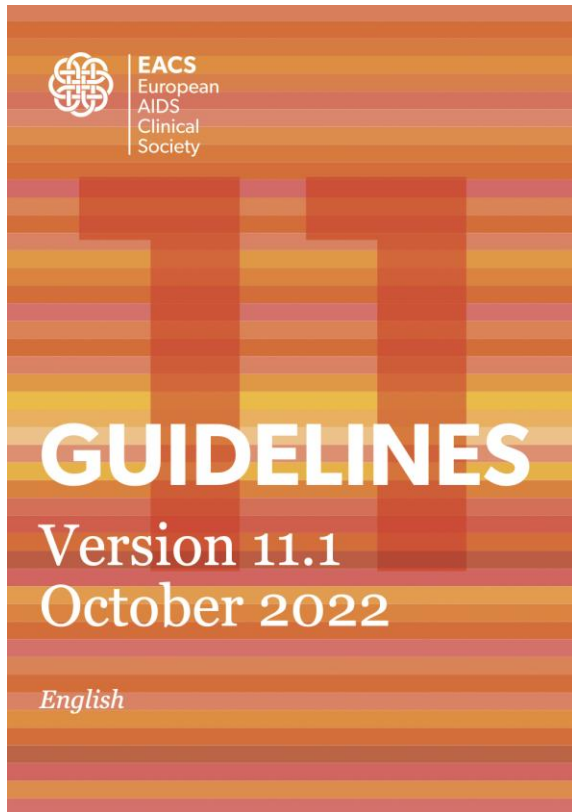
Mardi 29 novembre 2022

Traitements / thématiques abordé·e·s

- **Recommandations européennes 2022**
- **Trithérapie TAF/FTC/BIC**
- **Bithérapie injectable CAB/RPV**
- **Bithérapie DTG/3TC** (+ DTG/RPV)
- **Lénacapavir** (+ fostemsavir)
- **Islatravir**
- **Trithérapies intermittentes**

Mise à jour 2022 des recommandations européennes (1/3)

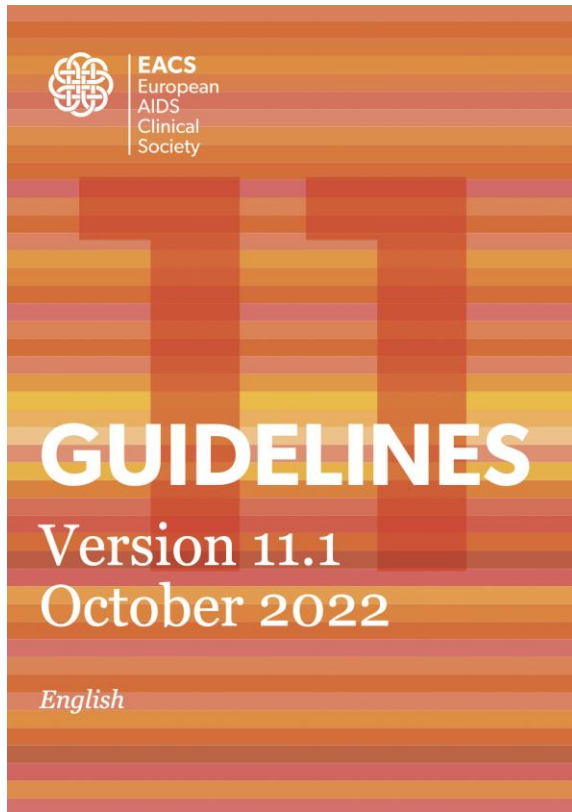
Initiation du traitement antirétroviral : stratégies recommandées en première intention



Régime	Principales règles d'utilisations	Point d'attention complémentaires
2 INTIs + INI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57 négatif AgHBs négatif	ABC non recommandé si HLA-B*57:01 positif ou si haut risque cardiovasculaire Pris de poids possible sous DTG
TF/FTC/BIC		Prise de poids possible sous BIC et TAF
TAF/FTC ou TDF/XTC + DTG		Prise de poids possible sous DTG et TAF Toxicité rénale et osseuse sous TDF
TAF/FTC ou TDF/XTC + RAL qd ou bid		Prise de poids possible sous RAL et TAF Toxicité rénale et osseuse sous TDF
1 INTIs + INI		
XTC+DTG ou 3TC/DTG	AgHBs négatif ARN-VIH < 500 000 cp/ml Non recommandé en cas d'échec de PrEP	Prise de poids possible sous DTG DTG/3TC non recommandé en cas d'échec de PrEP
2 INTIs + INNTI		
TAF/FTC ou TDF/XTC + DOR ou TDF/3TC/DOR		Prise de poids possible sous TAF Toxicité rénale et osseuse sous TDF DOR ne fonctionne pas sur le VIH-2

Mise à jour 2022 des recommandations européennes (2/3)

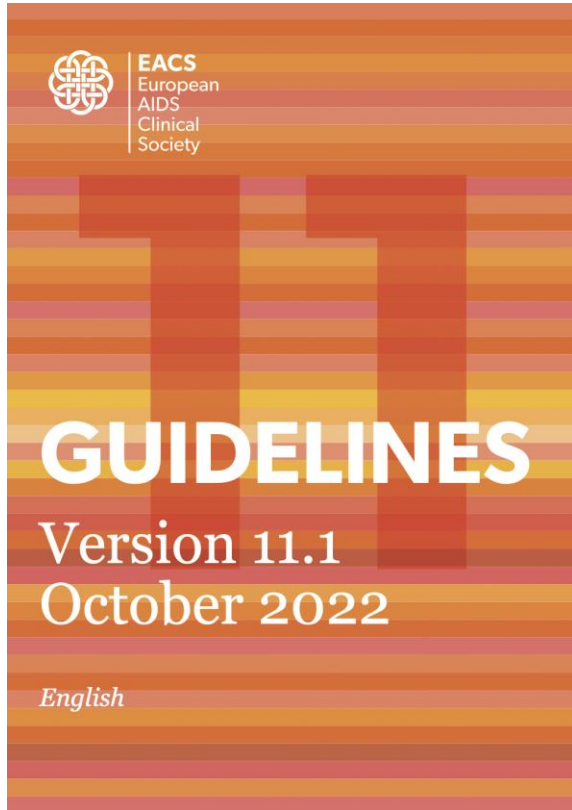
Initiation du traitement antirétroviral : stratégies recommandées comme alternatives



Régime	Principales règles d'utilisations	Point d'attention complémentaires
2 INTIs + INNTI		
TAF/FTC ou TDF/XTC + EFV ou TDF/FTC/EFV	Au coucher ou 2 heures avant le dîner	Pris de poids possible sous TAF Toxicité rénale et osseuse sous TDF Effets indésirables neuropsychiques fréquents sous EFV EFV ne fonctionne pas sur le VIH-2 et le VIH-1 de groupe O
TAF/FTC ou TDF/XTC + RPV ou TAF/FTC/RPV ou TDF/FTC/RPV	CD4 >200/mm ³ ARN-VIH < 100 000 cp/ml Ne pas utiliser si IPP Avec un repas	Prise de poids possible sous TAF Toxicité rénale et osseuse sous TDF RPV ne fonctionne pas sur le VIH-2
2 INTIs + IP/r ou IP/c		
TAF/FTC ou TDF/XTC + DRV/c ou DRV/r ou TAF/FTC/DRV/c	Avec un repas	Prise de poids possible sous TAF Toxicité rénale et osseuse sous TDF DRV/r déconseillé en cas de haut risque cardiovasculaire Attention aux interactions médicamenteuses avec les IP boostés

Mise à jour 2022 des recommandations européennes (3/3)

Stratégies de maintenance utilisables pour simplifier et/ou alléger le traitement antiretroviral (patients virologiquement contrôlés)



Bithérapies ayant fait l'objet d'évaluation dans des essais cliniques randomisés de grande envergure :

- DTG/RPV
- DTG/3TC (ou DTG + FTC)
- DRV/r + 3TC ou FTC
- CAB + RPV (traitement injectable intramusculaire tous les 2 mois)

Bithérapies évaluées dans des études beaucoup moins robustes, avec moins de patients :

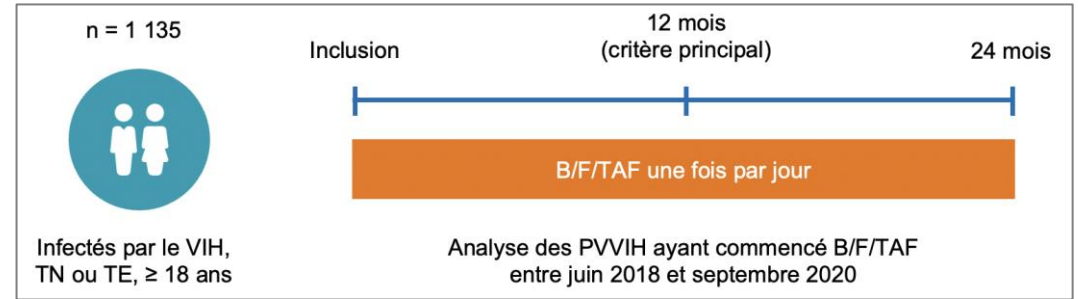
- DRV/r + RPV
- DRV/r + DTG

Stratégies actuellement non recommandées :

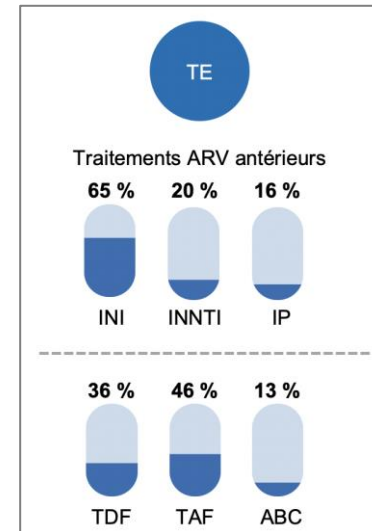
- Bithérapies non listées plus haut
- Monothérapies d'IP boosté ou de DTG
- Régimes intermittents (administrés 5 ou 4 jours sur 7)

Trithérapie TAF/FTC/BIC : étude BICSTaR (1/2)

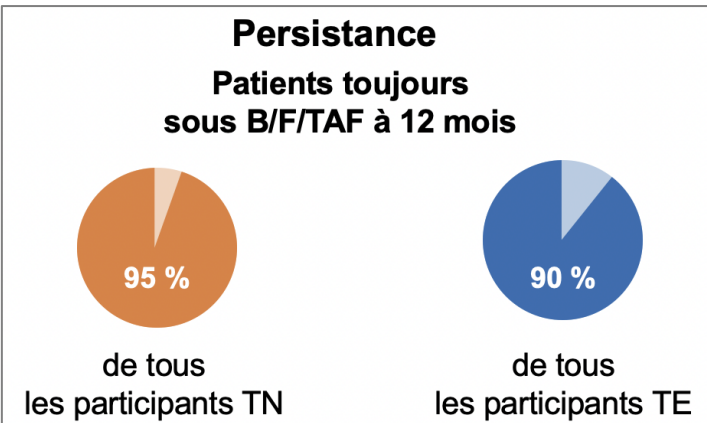
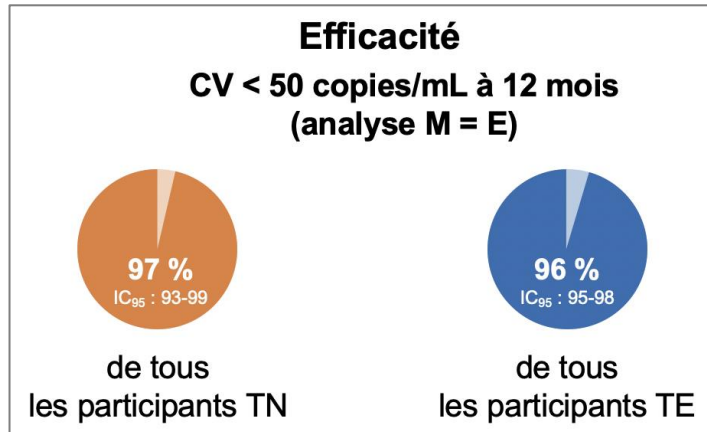
Etude observationnelle prospective internationale, toujours en cours, prévoyant d'inclure 2000 participants naïfs et prétraités, initiant ou switchant pour TAF/FTC/BIC



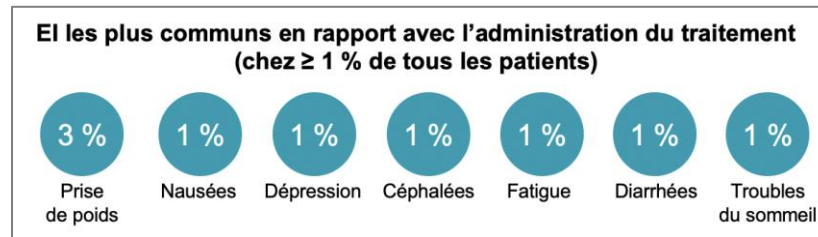
TN n = 180	Tous 78 % de Caucasiens, 84 % d'hommes	TE n = 955
38 (30-48)	Âge, années	49 (39-56)
70 (63-81)	Poids, kg	76 (67-87)
23 (21-26)	IMC, kg/m ²	25 (22-28)
47 %	Comorbidités (toutes)	72 %
16 %	Neuropsychiatriques	26 %
6 %	Hyperlipidémie	22 %
7 %	HTA	19 %
2 %	Ostéoporose/ostéopénie	13 %
1 %	CV < 50 cp/mL	92 %
400 (184-553)	Taux de CD4, cellules/mm ³	652 (424-850)
0,36 (0,19-0,60)	Ratio CD4/CD8	0,85 (0,58-1,20)
7 %	1 mutation primaire de résistance	13 %



Trithérapie TAF/FTC/BIC : étude BICSTaR (2/2)



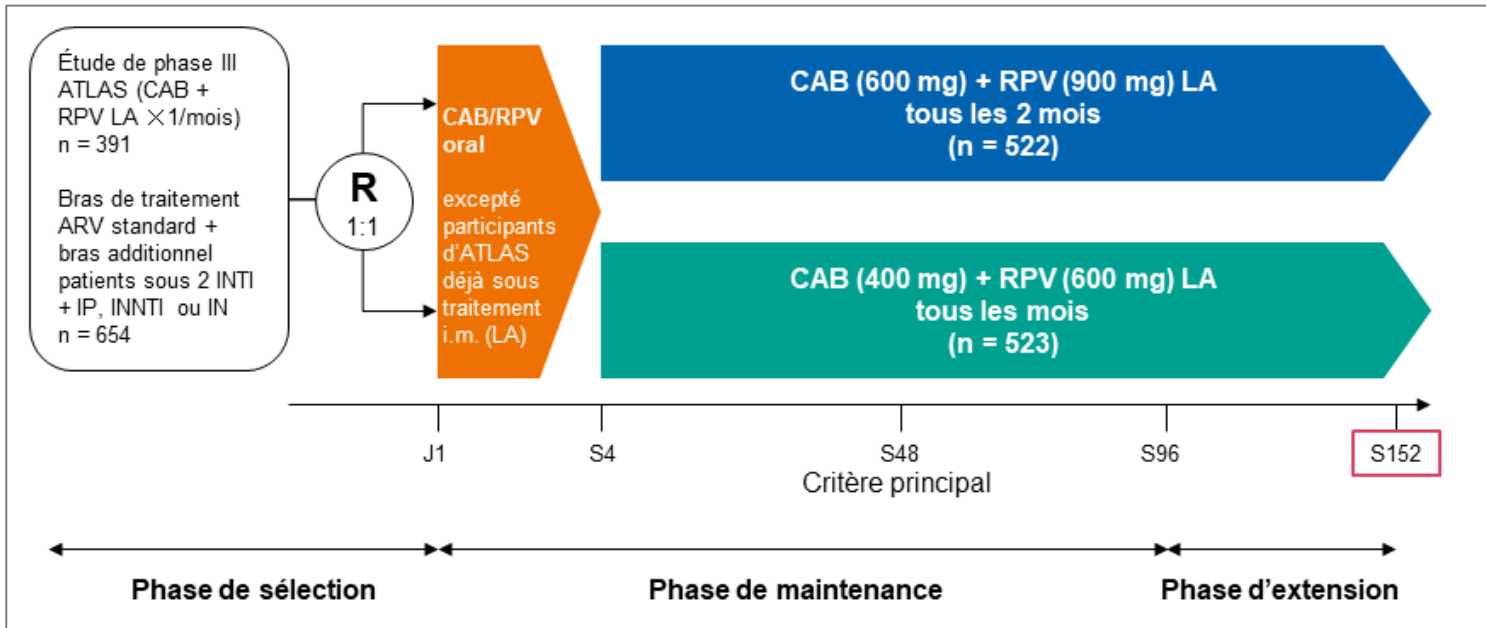
- À 12 mois, 97% (149/154) des participants naïfs et 96% (771/800) des participants prétraités étaient en succès virologique
- En analyse multivariée, les participants à l'étude dans le bras « prétraités » présentant un trouble neuropsychiatrique à l'inclusion avaient moins de chances d'obtenir l'indétectabilité (OR=0,45, IC95 0,21-0,96)
- 66 arrêts de traitements (6%) en raison d'effets indésirables



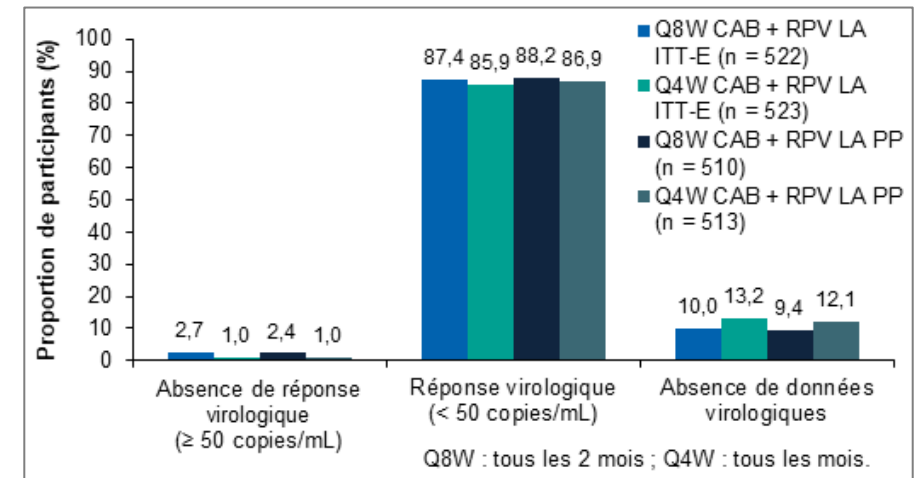
Médiane (Q1, Q3)	Inclusion	TN n = 90	12 mois	Variation médiane	Inclusion	TE n = 532	12 mois	Variation médiane
Poids, kg	70,0 (62,5-80,4)	→	75,9 (68,0-84,0)	+ 3,4 (p < 0,001)	75,9 (67,0-87,0)	→	77,0 (68,0-87,8)	+ 1,0 (p < 0,001)
IMC, kg/m ²	22,4 (20,4-25,7)	→	24,5 (21,9-28,0)	+ 1,1 (p < 0,001)	25,1 (22,5-28,1)	→	25,5 (22,9-28,5)	+ 0,3 (p < 0,001)

Bithérapie injectable CAB/RPV : étude ATLAS-2M (1/2)

Etude de phase III comparant l'efficacité virologique de la bithérapie CAB/RPV en administration IM tous les 2 mois (Q8W) et tous les mois (Q4W) à S152



Résultats virologiques à S152



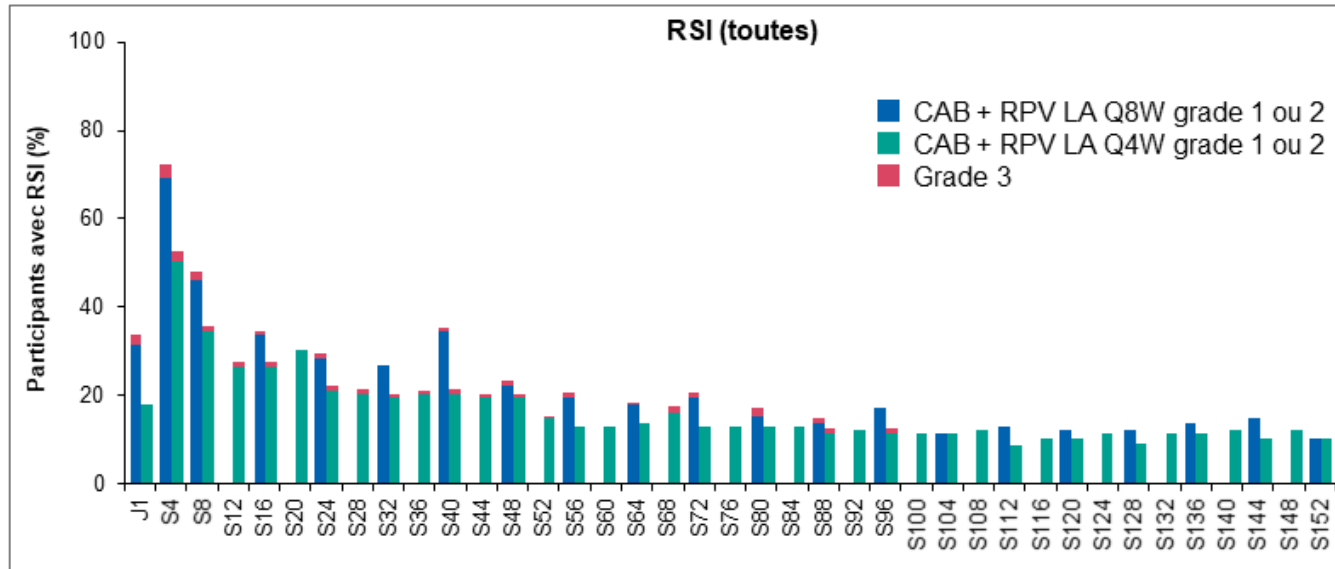
- 11 échecs virologiques (2%) dans le bras Q8W et 2 (<1%) dans le bras QW4
- 2 échecs supplémentaires après S96 dans le bras Q8W, avec émergence de résistance aux INNTIs et aux INIs

Bithérapie injectable CAB/RPV : étude ATLAS-2M (2/2)

Effets indésirables

	Q8W (n = 522), n (%)	Q4W (n = 523), n (%)
Tous effets indésirables (EI)	469 (90)	490 (94)
EI en rapport avec le traitement	142 (27)	167 (32)
Tous EI grade ≥ 3	66 (13)	63 (12)
EI en rapport avec le traitement grade ≥ 3	10 (2)	10 (2)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	17 (3)	20 (4)
EI en rapport avec le traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement	6 (1)	13 (2)
EI sérieux (tous)	48 (9)	44 (8)
EI sérieux en rapport avec le traitement	3 (< 1)	3 (< 1)

- Les réactions au site d'injection étaient les EI les plus fréquents, quasiment tous de gravité légère ou modérée (>98%)
- Durée médiane de 3 jours
- 2-3% d'arrêt de la stratégie en raison de ces réactions
- **Efficacité de la stratégie CAB/RPV toutes les 8 semaines confirmée, avec peu d'échecs virologiques, quelle que soit la fréquence d'administration**



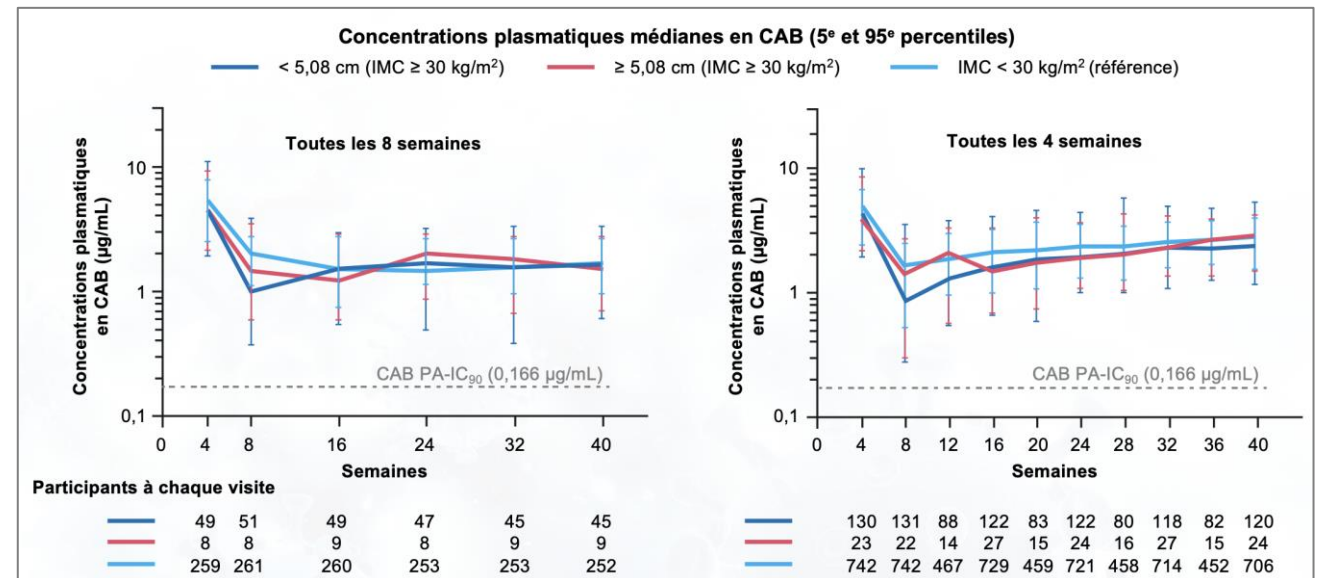
Bithérapie injectable CAB/RPV : impact du poids

Survenue des échecs virologiques dans les 3 essais FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M en fonction de l'IMC

	Participants des études ATLAS, FLAIR et ATLAS-2M ayant reçu CAB+RPV LA – données poolées	
	IMC < 30 kg/m ² (n = 1 032)	IMC ≥ 30 kg/m ² (n = 213)
Échec virologique confirmé jusqu'à S48	5	8
Pas d'autres facteurs à l'inclusion	3	0
Au moins un autre facteur à l'inclusion	2	8
Mutations associées à une résistance à la RPV seule	0	3
Sous-type VIH-1 A6/A1 seul	1	4
Les deux	1	1

- Le poids à lui seul n'est pas un facteur de risque d'échec virologique
- Attention aux mutations aux INNTIs dans le passé et au sous-type viral

- Variations des concentrations en CAB en cas d'IMC ≥30 si injection avec les aiguilles standards
- **Adaptation des aiguilles pour les PVVIH avec un IMC ≥30**



Bithérapie injectable CAB/RPV : cohorte CARLOS

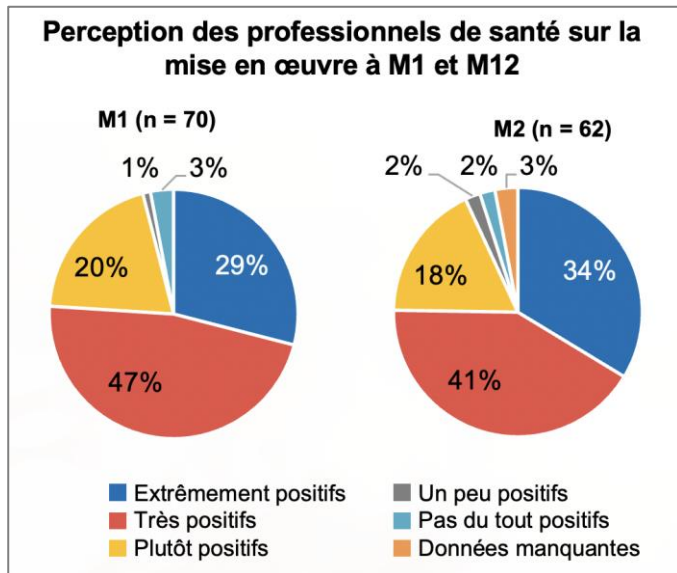
Cohorte en « vie réelle » de participants sous CAB/RPV tous les deux mois, données à S24

Sexe, hommes, % (n)	95,3 % (225)
Age médian, années (extrêmes)	43 (36-50)
Catégories d'âge, < 50 ; 50 à 65 ; >65, % (n)	74,6% (176) ; 25 % (59) ; 0,4 % (1)
IMC ≥ 30 kg/m ² , % (n)	12,2% (23)
Taux médian de CD4, /mm ³ (extrêmes)	721 (542-991)
Antécédents de SIDA (C CDC), % (n)	8,5% (20)
Temps médian sous ARV, années (extrêmes)	8,0 (4,9-11,6)
≥ 3 lignes de traitement antérieures	53,8 % (106)
ARV les plus fréquents (> 10 %) avant le switch pour CAB+RPV LA	B/F/TAF : 24% (n = 55) DTG/3TG : 18,8 % (n = 43)
Raisons du switch (point de vue du médecin)	
Souhait du patient	91,9% (n = 217)
Adhérence au traitement ARV oral	5,5 % (n = 13)
Besoin médical pour l'entourage	1,7 % (n = 4)
Autre	0,8 % (n = 2)
Test de résistance disponible au moment/avant le switch	60,6 % (n = 143)
Sous type du VIH-1	
A	0,8% (n = 2)
A1	1,3 % (n = 3)
A2	2,1 % (n = 5)
B	50,4 % (n = 119)
Autres	5,1 % (n = 12)
Sous-type inconnu	40,3 % (n = 95)

- Passage à CAB/RPC surtout motivé par le choix du patient
- Injections quasiment toujours réalisées dans les temps ou un peu plus tôt que prévu
- **Faible taux d'abandon en raison de réactions au site d'injection (2,9%)**
- **Forte proportion de maintien du contrôle de la réplication virale, peu d'échecs virologiques (n=2, 1%) dans les 6 premiers mois**
- Malgré des scores déjà élevés pour les ARV oraux, le score de satisfaction du traitement augmentait de manière statistiquement significative avec les injections

Bithérapie injectable CAB/RPV : étude CARISEL

Etude centrée sur les professionnels de santé participants à l'implémentation des injections de CAB/RPV, avec ou sans soutien renforcé (formation surtout)



Principaux conseils pour réduire la douleur compte tenu du mode d'administration à M12

Vitesse lente de l'injection (60 %)

S'assurer que le médicament est à température ambiante (56 %)

Demander au patient de détendre ses muscles avant l'injection (53 %)

Distraire le patient pendant l'injection (48 %)

Pression manuelle (19 %)

Bithérapie DTG/3TC : quelles questions aujourd'hui ?

Articles

Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials



Pedro Cahn, Juan Sierra Madero, José Ramón Arribas, Andrea Antinori, Roberto Ortiz, Amanda E Clarke, Chien-Ching Hung, Jürgen K Rockstroh, Pierre-Marie Girard, Jörg Sievers, Choy Man, Alexander Currie, Mark Underwood, Allan R Tenorio, Keith Pappa, Brian Wynne, Anna Fettiplace, Martin Gartland, Michael Aboud, Kimberly Smith, and the GEMINI Study Team

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide–Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study

Jean van Wyk,¹ Faiza Ajana,² Fiona Bisshop,³ Stéphane De Wit,⁴ Olayemi Osiyemi,⁵ Joaquín Portilla Sogorb,⁶ Jean-Pierre Routy,⁷ Christoph Wyen,⁸ Mounir Ait-Khaled,¹ Maria Claudia Nascimento,¹ Keith A. Pappa,⁹ Ruolan Wang,⁹ Jonathan Wright,¹⁰ Allan R. Tenorio,⁹ Brian Wynne,⁹ Michael Aboud,¹ Martin J. Gartland,⁹ and Kimberly Y. Smith⁹

JOURNAL ARTICLE ACCEPTED MANUSCRIPT

Efficacy and Safety of Switching to the 2-Drug Regimen Dolutegravir/Lamivudine Versus Continuing a 3- or 4-Drug Regimen for Maintaining Virologic Suppression in Adults Living With HIV-1: Week 48 Results From the Phase 3, Non-inferiority SALSA Randomized Trial

Josep M Llibre, Carlos Brites, Chien-Yu Cheng, Olayemi Osiyemi, Carlos Galera, Laurent Hocqueloux, Franco Maggiolo, Olaf Degen, Stephen Taylor, Elizabeth Blair , Choy Man, Brian Wynne, James Oyee, Mark Underwood, Lloyd Curtis, Gilda Bontempo, Jean van Wyk

Clinical Infectious Diseases, ciac130, <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1093/cid/ciac130>

Published: 02 March 2022 [Article history](#) ▼



ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le VIH

29 NOVEMBRE 2022

Bithérapie DTG/3TC : contrôle virologique dans les compartiments

Essai clinique pilote ouvert, multicentrique, randomisé, comparant la décroissance de l'ARN viral dans le sperme et le rectum sous DTG/3TC (n=16) et sous TAF/FTC/BIC (n=8) chez des participants naïfs d'ARV

Compartiment	Groupe de traitement	Patients avec charge virale < 20 copies/mL (ou par écouvillon)						
		Inclusion	J3	J7	J14	J28	S12	S24
Plasma sanguin	DTG + 3TC (n = 16)	0	0	0	5 (31 %)	9 (56 %)	14 (87 %)	15 (94 %)
	BIC/FTC/TAF (n = 8)	0	0	1 (12 %)	2 (17 %)	6 (75 %)	7 (87 %)	7 (87 %)
Plasma séminal	DTG + 3TC (n = 16)	6 (37 %)	6 (37 %)	11 (69 %)	14 (87 %)	13 (81 %)	15 (94 %)	14 (87 %)
	BIC/FTC/TAF (n = 8)	3 (37 %)	4 (50 %)	6 (75 %)	7 (87 %)	7 (87 %)	8 (100 %)	8 (100 %)
Fluide rectal	DTG + 3TC (n = 16)	1 (6 %)	6 (37 %)	6 (37 %)	10 (62 %)	13 (81 %)	15 (94 %)	16 (100 %)
	BIC/FTC/TAF (n = 8)	0	1 (12 %)	4 (50 %)	4 (50 %)	7 (87 %)	8 (100 %)	7 (87 %)

- Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 bras de traitement dans la décroissance de la charge virale, ainsi que dans le pourcentage de charge virale <20 cp/mL (ou écouvillon) dans les 3 compartiments et à chaque point de l'étude, jusqu'à S24

Bithérapie DTG/3TC : évolution des biomarqueurs de l'inflammation

Données poolées à 48 semaines des essais de phase III TANGO et SALSA chez des adultes en succès virologique, randomisés pour passer à DTG/3TC (n=548) ou pour poursuivre leur trithérapie actuelle (n=547)

Paramètre, moyenne géométrique (IC ₉₅)		DTG/3TC	CAR
sCD14, x 10 ⁶ ng/L	Inclusion S48 (ajusté)	1,58 (1,56-1,61) 1,27 (1,19-1,35)	1,53 (1,51-1,56) 1,35 (1,27-1,43)
sCD163, ng/L	Inclusion S48 (ajusté)	611,08 (589,99-632,92) 570,49 (540,06-602,63)	602,08 (582,52-622,30) 561,02 (530,89-592,85)
IL-6, ng/L	Inclusion S48 (ajusté)	1,67 (1,58-1,78) 1,63 (1,40-1,90)	1,67 (1,57-1,78) 1,51 (1,29-1,76)
CRP-US, mg/L	Inclusion S48 (ajusté)	1,36 (1,25-1,49) 1,13 (0,90-1,42)	1,29 (1,18-1,41) 1,30 (1,03-1,63)
Ratio CD4+/CD8+	Inclusion S48 (ajusté)	0,94 (0,90-0,98) 1,00 (0,96-1,03)	0,95 (0,91-0,99) 1,01 (0,97-1,05)

- Fluctuations selon le sexe, l'âge, l'origine ethnique et le poids
- **Les niveaux de biomarqueurs inflammatoires étaient similaires entre la bithérapie DTG/3TC et un large éventail de trithérapies ARV**

Bithérapie DTG/3TC : impact sur le réservoir VIH

Etude RUMBA : participants en succès virologique (80 sous bithérapie DTG/3TC et à 40 sous TAF/FTC/BIC), comparaison du réservoir VIH « périphérique » 48 semaines après l'inclusion

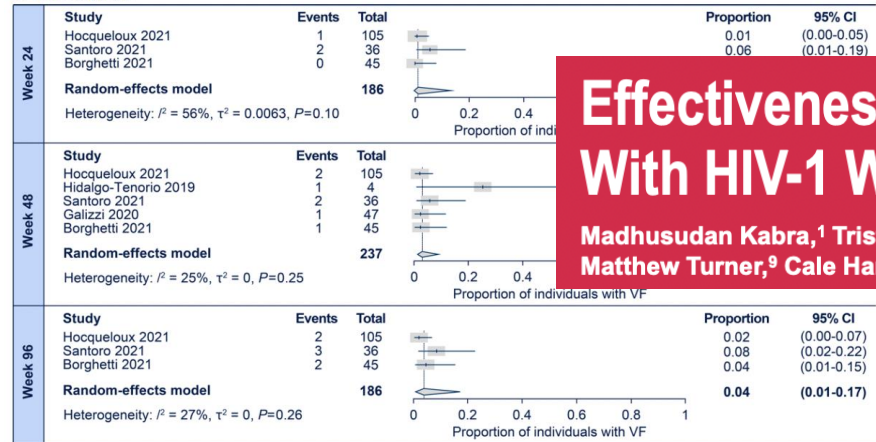
Inclusion	Total (n = 134)	DTG/3TC (n = 89)	TAF/FTC/BIC (n = 45)
ADN-VIH total (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	652 (267-1323) n = 112	773 (420-1388) n = 75	511 (283-1483) n = 37
ADN-VIH proviral intact (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	21,21 (1,9-58,48) n = 87	21,21 (2,07-41,56) n = 61	26,01 (0-108,68) n = 26
Semaine 48			
ADN-VIH total (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	439,37 (189,14-1185,35) n = 108	503,87 (233,49-1246,49) n = 73	324,57 (140,95-1123,68) n = 35
ADN-VIH proviral intact (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	12,03 (2,55-41,68) n = 87	8,7 (0-37,37) n = 61	28,06 (4,75-63,45) n = 26
Delta semaine 48 – inclusion			
ADN-VIH total (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	-122,67 (-330,98-57,03) n = 108	-131,26 (-397,41-93,83) n = 73	-112,18 (-219,06-42,78) n = 35
ADN-VIH proviral intact (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	-5,05 (-28,57-14,56) n = 87	-6,47 (-30,00-15,87) n = 61	-4,65 (-18,67-14,94) n = 26

- La bithérapie DTG/3TC ne présente pas d'impact négatif sur le réservoir VIH circulant, analysé par le prisme de l'ADN-VIH total et de l'ADN-VIH proviral intact, en comparaison à la trithérapie TAF/FTC/BIC

Bithérapie DTG/3TC : que faire de la mutation M184V ?

Figure 2. Meta-analysis Estimates of Proportions of VF at Weeks 24, 48, and 96 in PWH With Reported M184V/I Receiving DTG + 3TC From (A) Systematic Literature Review–Identified RWE Studies and (B) Targeted Literature Review–Identified RCTs, Inclusive of All VF Definitions

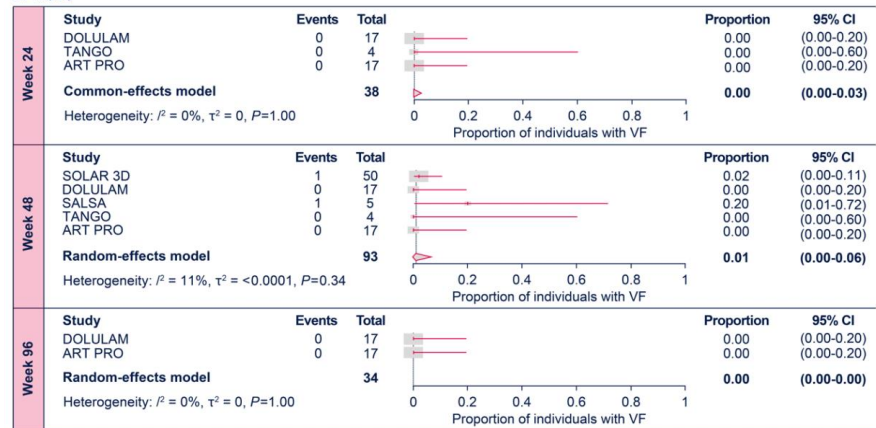
A. RWE studies



Effectiveness of Dolutegravir + Lamivudine in Real-world Studies in People With HIV-1 With M184V/I Mutations: A Systematic Review and Meta-analysis

Madhusudan Kabra,¹ Tristan J. Barber,^{2,3} Clotilde Allavena,⁴ Anne-Geneviève Marcelin,⁵ Simona Di Giambenedetto,⁶ Juan Pasquau,⁷ Nicola Gianotti,⁸ Matthew Turner,⁹ Cale Harrison,⁹ Tammy Wynne,⁹ Gustavo Verdier,¹⁰ Chris Parry,¹ Bryn Jones,¹ Chinyere Okoli,¹ Julie Priest,¹¹ Emilio Letang¹²

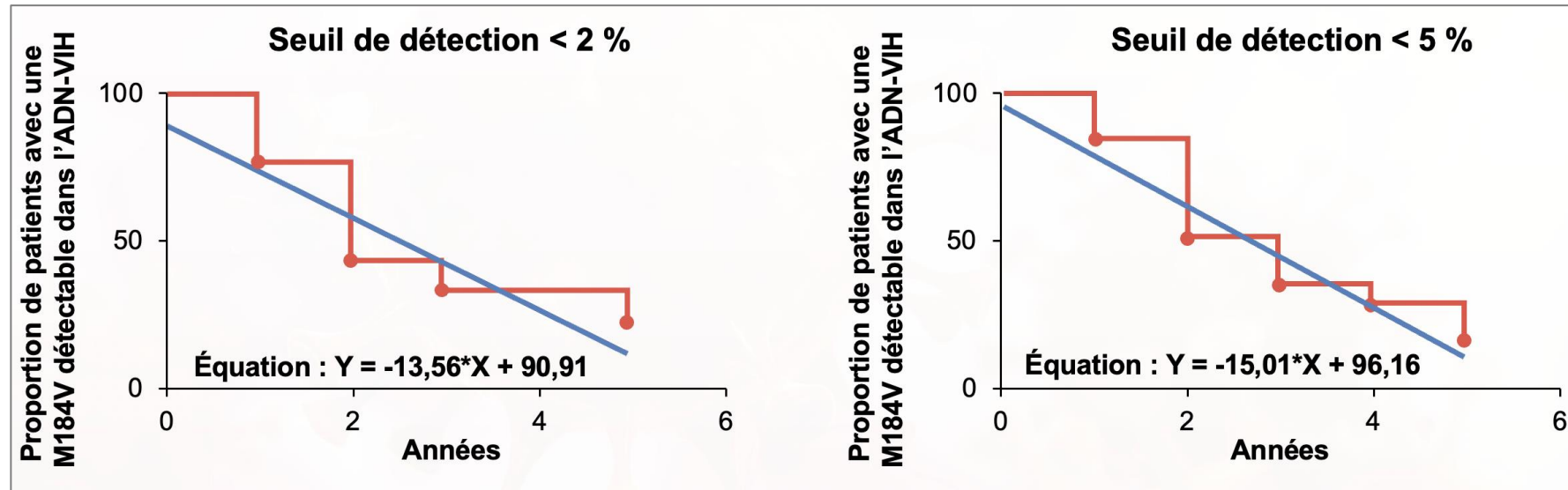
B. RCTs



- Prévalence de la mutation M184V/I historique faible en cas de switch pour DTG/3TC
- Incidence de l'échec virologique très faible d'une manière générale
- Pas d'émergence de résistance aux INIs en cas d'échec virologique, quand le génotype est disponible (nombreuses données manquantes)
- « This meta-analysis provides reassuring data on outcomes with DTG + 3TC in PWH with incomplete history or in cases where M184V/I was inadvertently missed »

Bithérapie DTG/3TC : cinétique de *clairance* de la mutation M184V

Plusieurs travaux montrent que la proportion de la circulation des variants viraux minoritaires porteurs de la résistance diminue au cours du temps. A partir de ces travaux : estimation de la vitesse de clairance de la M184V dans l'ADN-VIH détecté en séquençage profond, avec des seuils de sensibilité à 2% et 5%

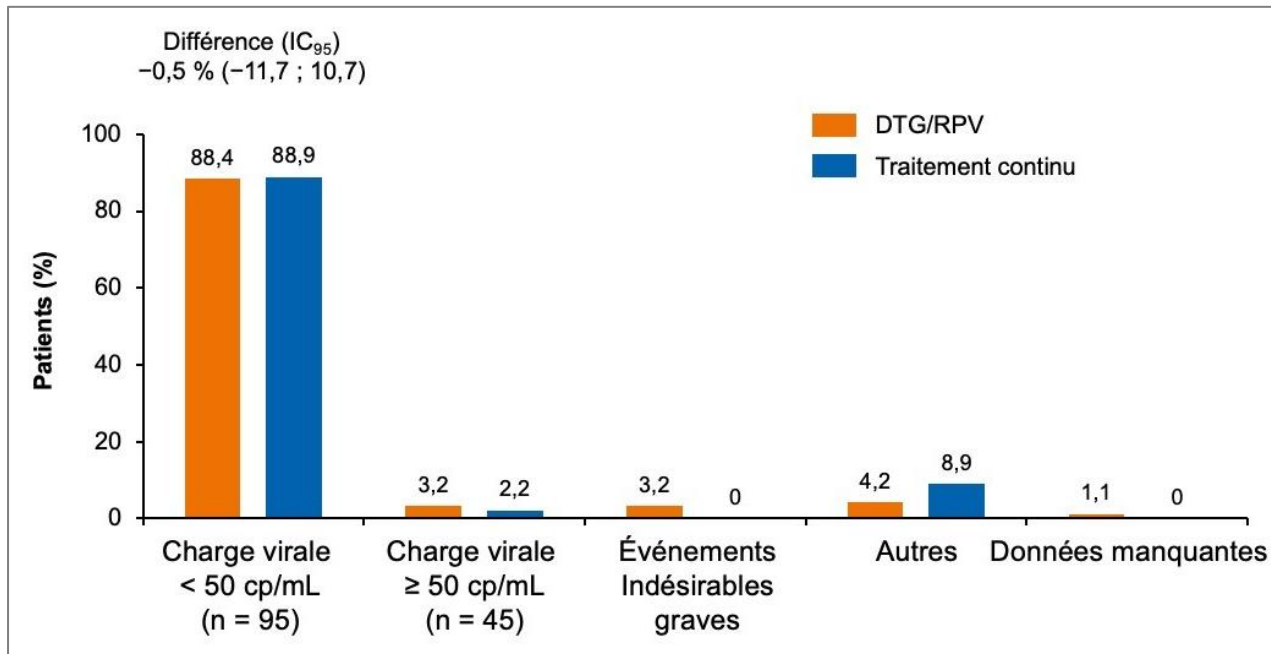


- Au regard de la proportion de patients chez qui la M184V n'est plus détectée dans le réservoir VIH circulant 5 ans après l'avoir détectée, les auteurs de ce travail estiment que la proportion des variants minoritaires résistants diminue de 10 à 15% par an

Bithérapie DTG/RPV : essai WISARD

Etude multicentrique, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de la bithérapie DTG/RPV (n=95) comparaison au maintien du traitement en cours (n=45), en cas de mutation K103N historique

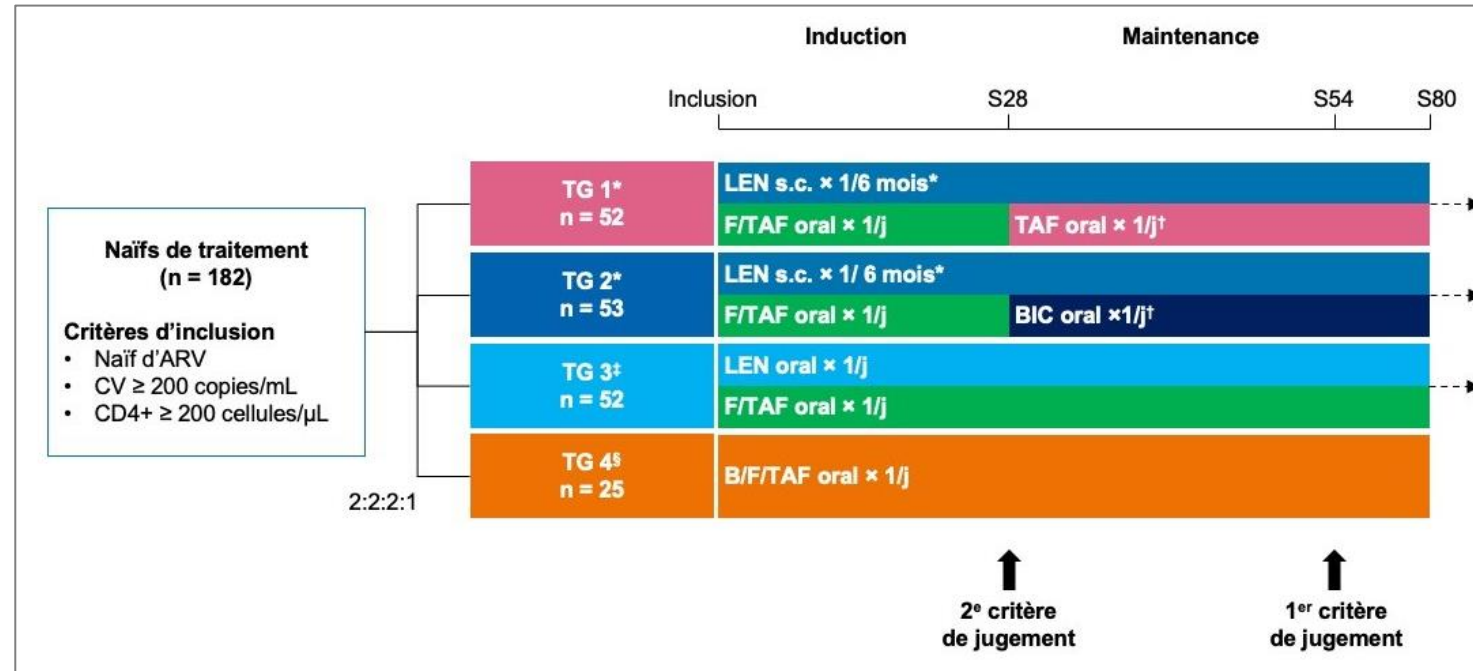
Résultats virologiques à S48



- 1 échec (2,2%) dans le bras traitement maintenu et 3 dans le bras DTG/RPV (3,2%), sans analyse de la résistance
- Le taux d'événements indésirables liés au traitement était de 23,2% pour le DTG/RPV et de 0% pour le traitement antérieur – 3 arrêts de DTG/RPV en raison d'effets indésirables
- **La mutation K103N archivée n'avait pas d'impact sur la réponse virologique à la bithérapie DTG/RPV chez les patients en succès virologique**

Lénacapavir injectable : essai CALIBRATE (1/3)

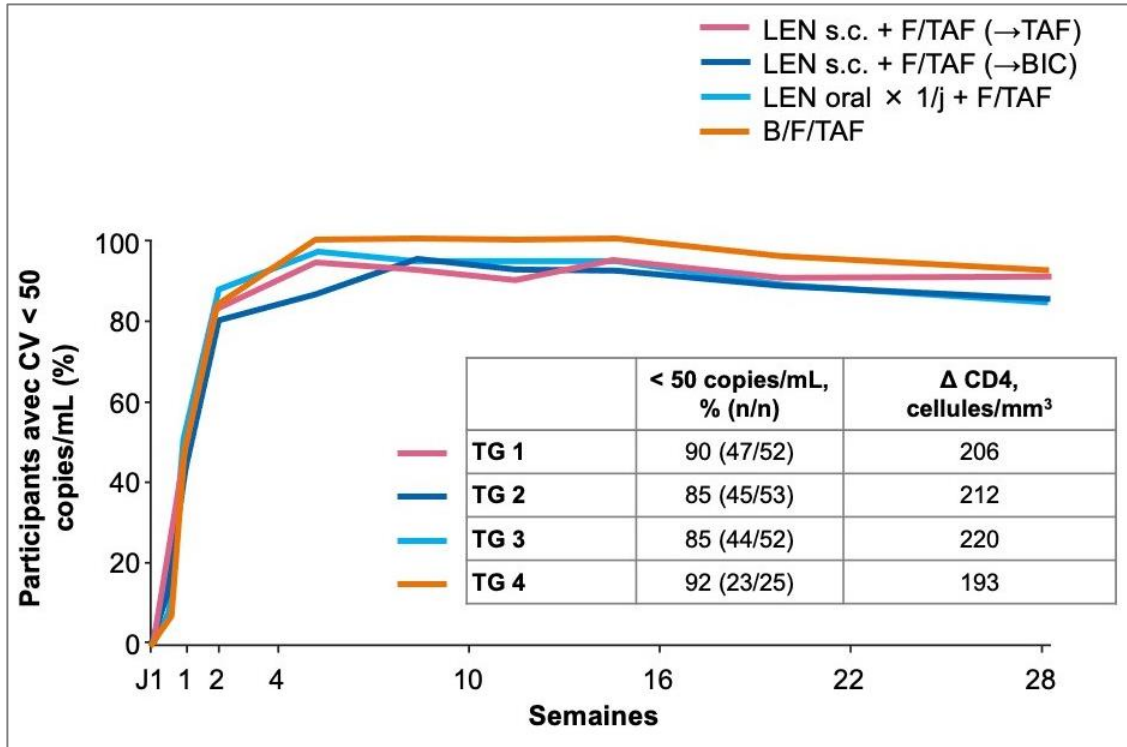
Essai de phase II en ouvert, évaluant l'efficacité virologique du LEN en sous-cutané ou par voie orale, en association avec 2 autres ARV, chez des PVVIH naïves d'ARV



- L'analyse de la résistance génotypique et phénotypique était réalisée pour tout échec confirmé (ARN-VIH >50 cp/mL ou diminution de l'ARN-VIH < 1 log₁₀ à S10, ou rebond virologique confirmé >50 cp/mL ou augmentation >1 log₁₀ à partir du nadir d'ARN-VIH)

Lénacapavir injectable : essai CALIBRATE (2/3)

Résultats virologiques à S28



- Aucune résistance au LEN à l'inclusion
- Analyse de la résistance chez 6 participants
- **Résistance au LEN détectée à l'échec chez 2 participants recevant du LEN, 1 en SC et 1 PO, en contexte de mauvaise adhérence au traitement oral**

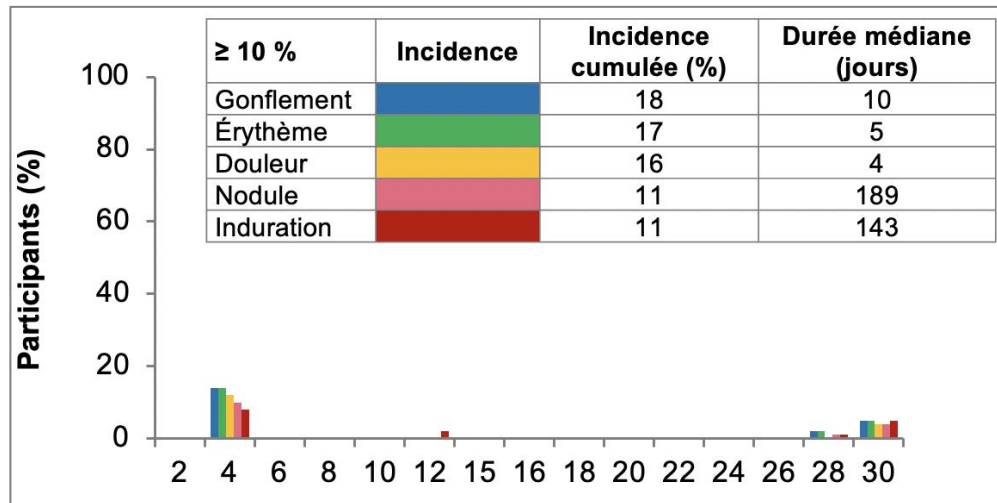
	TG 1 LEN s.c. + F/TAF (→TAF) (n = 52)	TG 2 LEN s.c. + F/TAF (→BIC) (n = 53)	TG 3 LEN × 1/j + F/TAF (n = 52)	TG 4 B/F/TAF (n = 25)	TG 1 + 2 + 3 poolé Groupe LEN (n = 157)
Critères d'analyse de la résistance	1 (2)	1 (2)	3 (6)	1 (4)	5 (3)
Resuppression virologique	1 (2)	0	2 (4)	1 (4)	3 (2)
Avec sélection de résistance au LEN	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
Avec sélection de résistance au INTI	0	1 (2)	0	0	1 (< 1)
Avec sélection de résistance au INI	0	0	0	0	0

Patients	Visite de la sélection de la résistance	Mutations LEN		Mutations INTI	Traitement au moment de la résistance au LEN	
		Q67	K70	M184	LEN	F/TAF
1 (dans TG 2)	S10	H	R	M/I	s.c. × 1/6 mois	Oral × 1/j
2 (dans TG 3)	S54	H	-	-	Oral × 1/j	Oral × 1/j

Lénacapavir injectable : essai CALIBRATE (3/3)

Effets indésirables

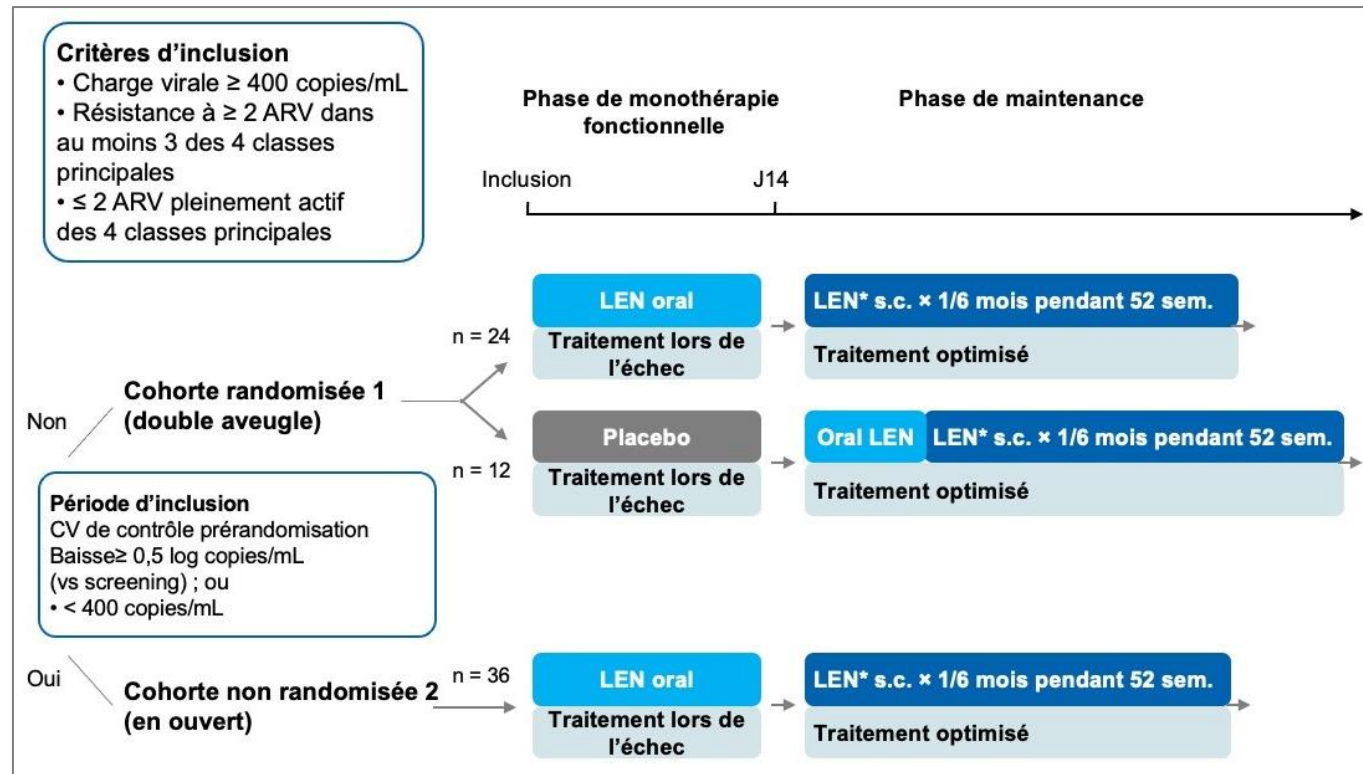
El chez $\geq 5\%$ des participants LÉN total, %	LÉN total TG A + B + C (n = 157)	B/F/TAF TG D (n = 25)
Céphalées	11	8
Nausées	11	4
Lymphadénopathie	8	4
Covid-19	7	4
Dorsalgie	6	8
Diarrhée	6	4
Dépression	6	0
Syphilis	5	12



- Aucun décès, aucun effet indésirable grave lié au traitement, aucun arrêt de traitement lié à un effet indésirable et aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 attribué au LÉN n'ont été observés durant les 28 premières semaines de l'étude
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, légers ou modérés, incluaient des douleurs avec érythème au point d'injection (12 %), des œdèmes au point d'injection (10 %) des céphalées (11 %) et des nausées (11%)
- **Taux de succès virologique satisfaisants sous LÉN, administré en injections SC ou par voie orale, en association avec d'autres ARV, avec bon profil de tolérance**

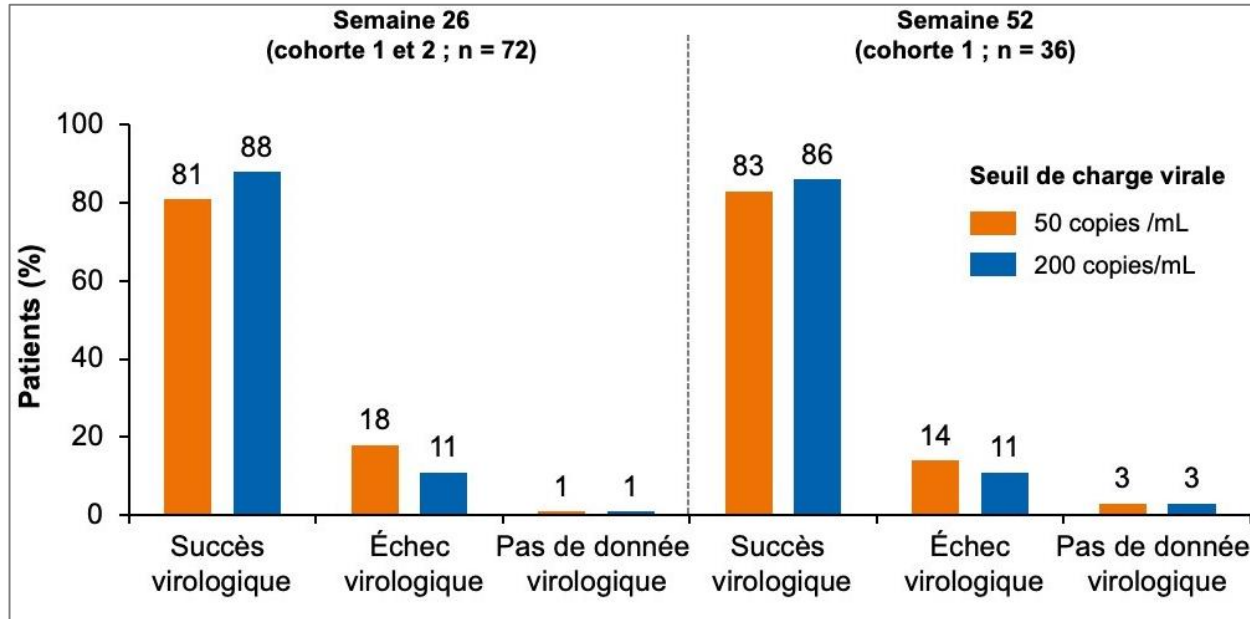
Lénacapavir injectable : essai CAPELLA

Essai de phase II-III évaluant l'efficacité virologique du LEN sous-cutané en association avec d'autres ARV chez des patients largement prétraités et ayant une multirésistance (résistance à au moins 2 ARV dans au moins 3 des 4 classes principales)

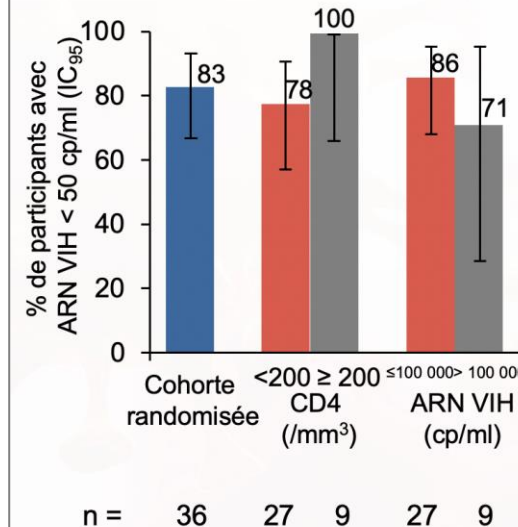


Lénacapavir injectable : essai CAPELLA

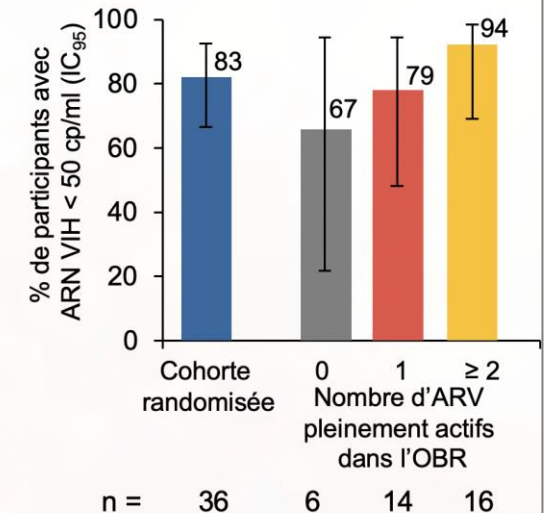
Résultats virologiques à S26 et S52



Efficacité virologique à S52 en fonction du taux initial de CD4 et de la CV initiale



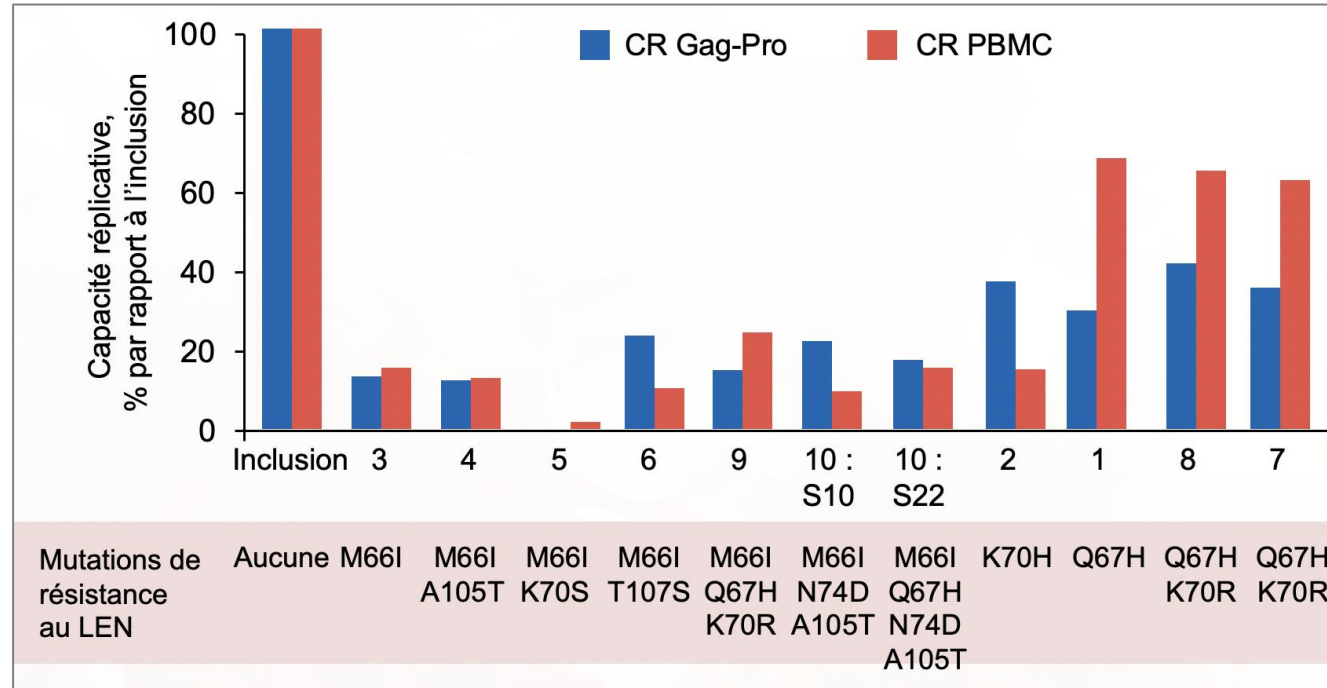
Efficacité virologique à S52 en fonction du nombre d'ARV actifs dans l'OBR



- Très haut taux de succès virologique malgré la multirésistance, en association avec un traitement ARV optimisé
- Efficacité dépendant du nombre d'ARV actifs dans le traitement associé

Lénacavir injectable : impact des mutations de résistance

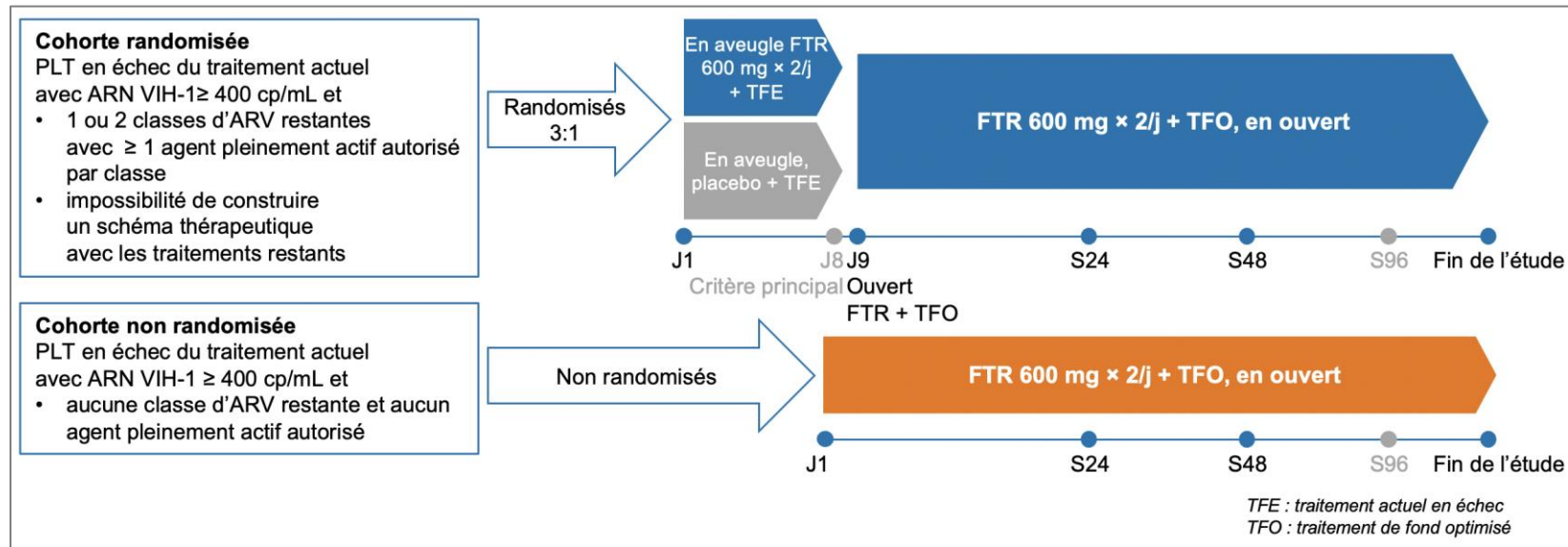
Evaluation de la capacité répliquative du virus (analyse phénotypique) en fonction des mutations de résistance au LEN sélectionnées dans les essais CALIBRATE et CAPELLA



- Fort impact de la mutation M66I
- Moindre impact de la mutation Q67H quand elle n'est pas associée à la mutation M66I

Fostemsavir : essai BRIGHTE (1/2)

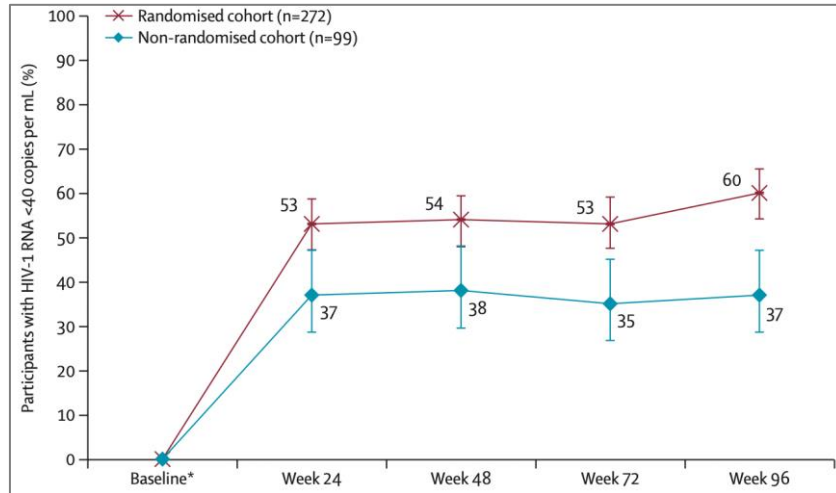
Essai randomisé en double aveugle évaluant l'efficacité virologique du fostemsavir à rétablir le contrôle virologique chez des patients prétraités porteurs de virus multirésistants, en association avec un traitement ARV optimisé



- Inclusion de 272 patients en échec virologique (ARN-VIH \geq 400 cp/mL) porteurs de virus multirésistants, seuls 1 ou 2 ARV de 1 ou 2 classes demeurai(en)t actif(s)
- Une cohorte parallèle, non randomisée, avait également inclus 99 patients sans aucun ARV commercialisé actif

Fostemsavir : essai BRIGHTE (2/2)

Résultats virologiques à S96



Nombre de participants (%)	Total (n = 370)	Cohorte		CD4 à l'inclusion (cellules/mm ³)		
		Cohorte randomisée (n = 271)	Cohorte non randomisée (n = 99)	< 20 (n = 107)	20-199 (n = 167)	≥ 200 (n = 96)
≥ 1 EI	347 (94)	249 (92)	98 (99)	103 (96)	156 (93)	88 (92)
EI de grade 3 ou 4	127 (34)	78 (29)	49 (49)	53 (50)	50 (30)	24 (25)
EI liés au traitement	138 (37)	104 (38)	34 (34)	44 (41)	61 (37)	33 (34)
EI graves	140 (38)	92 (34)	48 (48)	58 (54)	57 (34)	25 (26)
EI graves liés au traitement	12 (3)	9 (3)	3 (3)	5 (5)	2 (1)	5 (5)
Arrêts de traitement pour EI lié au traitement	26 (7)	14 (5)	12 (12)	11 (10)	11 (7)	4 (4)
Décès	28 (8)	11 (4)	17 (17)	16 (15)	10 (6)	2 (2)

- Evaluation des effets indésirables très compliquée dans cette population de participants très immunodéprimés avec de nombreuses complications infectieuses (73% des événements graves notifiés dans l'étude)
- Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents étaient les nausées (9%), les diarrhées (5%) et les céphalées (3%)
- Quelques cas d'insuffisance rénale
- **Taux de succès virologique satisfaisants sous fostemsavir, administré comme traitement de « sauvetage »**

Islatravir : une toxicité dose-dépendante ?

Evaluation du nombre de lymphocytes totaux et de lymphocytes T CD4+ dans l'étude MK-8591-011, comprenant 3 bras de traitement avec ISL (3 posologies différentes) et un bras contrôle sans ISL

Evolution des lymphocytes totaux

Groupe de traitement	N	Modification moyenne (%) depuis l'inclusion (IC ₉₅)
TDF/3TC/DOR	22	60,1 (40,2-80,0)
ISL 0,25 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	19	79,8 (50,0-109,6)
ISL 0,75 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	18	47,1 (26,1-68,2)
ISL 2,25 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	16	24,0 (4,7-43,4)

Evolution des lymphocytes T CD4+

Groupe de traitement	N	Modification moyenne (%) depuis l'inclusion (IC ₉₅)
TDF/3TC/DOR	22	15,9 (2,0-29,9)
ISL 0,25 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	19	20,5 (4,3-36,6)
ISL 0,75 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	19	-0,4 (-14,9-14,1)
ISL 2,25 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	16	-15,9 (-31,9-0,1)

- L'impact délétère de l'ISL sur les lymphocytes pourrait être dépendant de la dose utilisée
- Des essais pourraient reprendre en préférant la posologie à 0,25 mg

A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial



Roland Landman, Pierre de Truchis, Lambert Assoumou, Sidonie Lambert, Jonathan Bellet, Karine Amat, Bénédicte Lefebvre, Clotilde Allavena, Christine Katlama, Yazdan Yazdanpanah, Jean-Michel Molina, Ventsislava Petrov-Sanchez, Séverine Gibowski, Jean-Claude Alvarez, Jacques Leibowitch, Jacqueline Capeau, Soraya Fellahi, Martin Duracinsky, Laurence Morand-Joubert, Dominique Costagliola, Pierre-Marie Girard, ANRS 170 QUATUOR study group†*

Traitements ARV intermittents : données sur TAF/FTC/BIC (1/2)

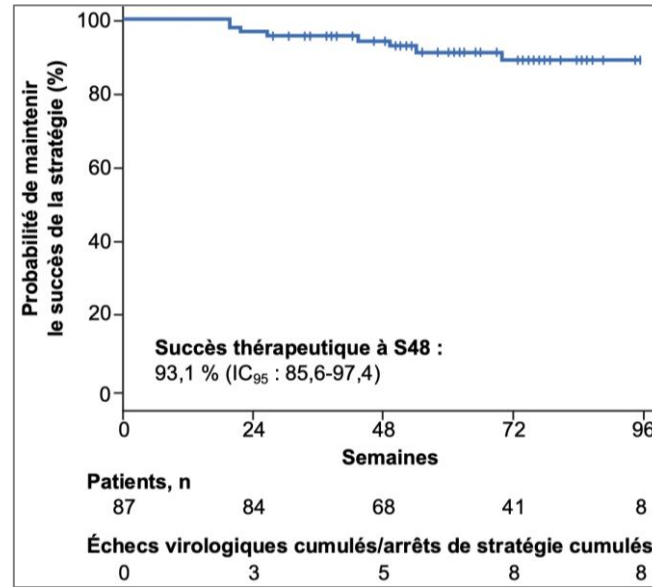
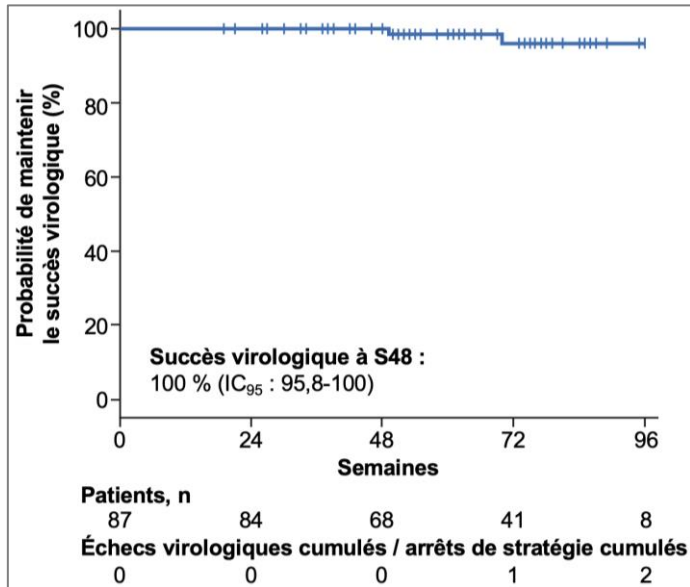
Étude observationnelle monocentrique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité virologique de la combinaison TAF/FTC/BIC administrée de manière intermittente (5 ou 4 jours sur 7) à S48

Âge, années, médiane (IQR)	52 (45-59)
Sexe, n/N (%)	
Hommes	70/87 (81)
Femmes	17/87 (19)
Mode de transmission, n/N (%)	
HSH	55/87 (63)
Hétérosexuels	27/87 (31)
Autres	5/87 (6)
Stade sida, n/N (%)	19/87 (22)
Co-infection par l'hépatite B, n/N (%)	10/87 (12)
Nadir CD4, /mm³, médiane (IQR)	234 (120-338)
Délai depuis le diagnostic VIH, années, médiane (IQR)	16 (6-24)
Durée sous ARV, années, médiane (IQR)	13 (6-22)
Résistance acquise dans le passé aux ARV, n/N (%)	
Au moins 1 INTI	16/56 (29)
Au moins 1 INNTI	16/52 (31)
Au moins 1 IP	7/54 (13)
Au moins 1 INI	1/34 (3)
Durée de suppression virologique, années, médiane (IQR)	9 (3-13)
Numération CD4, cellules/mm³, médiane (IQR)	633 (456-800)
Ratio CD4/CD8, médiane (IQR)	1,00 (0,65-1,32)
Type de stratégie avant le switch, n/N (%)	
Trithérapie 7 jours sur 7	58/87 (67)
Trithérapie 5 ou 4 jours sur 7 (autre que B/F/TAF)	29/87 (33)
Régime ARV avant le switch, n/N (%)	
Régime contenant un INI	81/87 (93)
Régime contenant du bictégravir	36/87 (41)
Type de stratégie intermittente à l'inclusion, n/N (%)	
5 jours sur 7	39/87 (45)
4 jours sur 7	48/87 (55)

- Les 87 patients avaient un âge médian de 52 ans, étaient sous ARV depuis 13 ans, avaient une durée de suppression virologique de 9 ans et en médiane 633 CD4/mm³
- Beaucoup des patients inclus avaient des résistances historiques aux ARV (29% aux INTI, 31% aux INNTI, 13% aux IP et 3% aux INI)
- Tous avaient un ARN-VIH <50 copies/mL à l'inclusion
- 93% étaient sous une trithérapie incluant un INI avant le switch pour TAF/FTC/BIC intermittent, dont 41 % sous TAF/FTC/BIC 7 jours sur 7

Traitements ARV intermittents : données sur TAF/FTC/BIC (2/2)

Résultats viro-thérapeutiques à S48 et S96



- 2 échecs virologiques à S49 et S70 (ARN-VIH à 332 et 758 copies/mL, respectivement), chez des patients rapportant eux-mêmes une mauvaise observance
- Une reprise de TAF/FTC/BIC tous les jours pour le 1er patient, et le maintien de TAF/FTC/BIC 4 jours sur 7 pour le 2e patient, ont permis de réobtenir un ARN-VIH < 50 copies/mL

- Pas de changement significatif, au cours de la période de suivi, de la numération CD4, du ratio CD4/CD8 ni de la proportion de patients avec une charge virale résiduelle (ARN-VIH <20 copies/mL mais signal détectable)
- **Combinaison TAF/FTC/BIC intéressante en stratégie intermittente, du fait de sa simplicité et de sa robustesse virologique**

Traitements ARV intermittents : données sur TDF/3TC/DOR

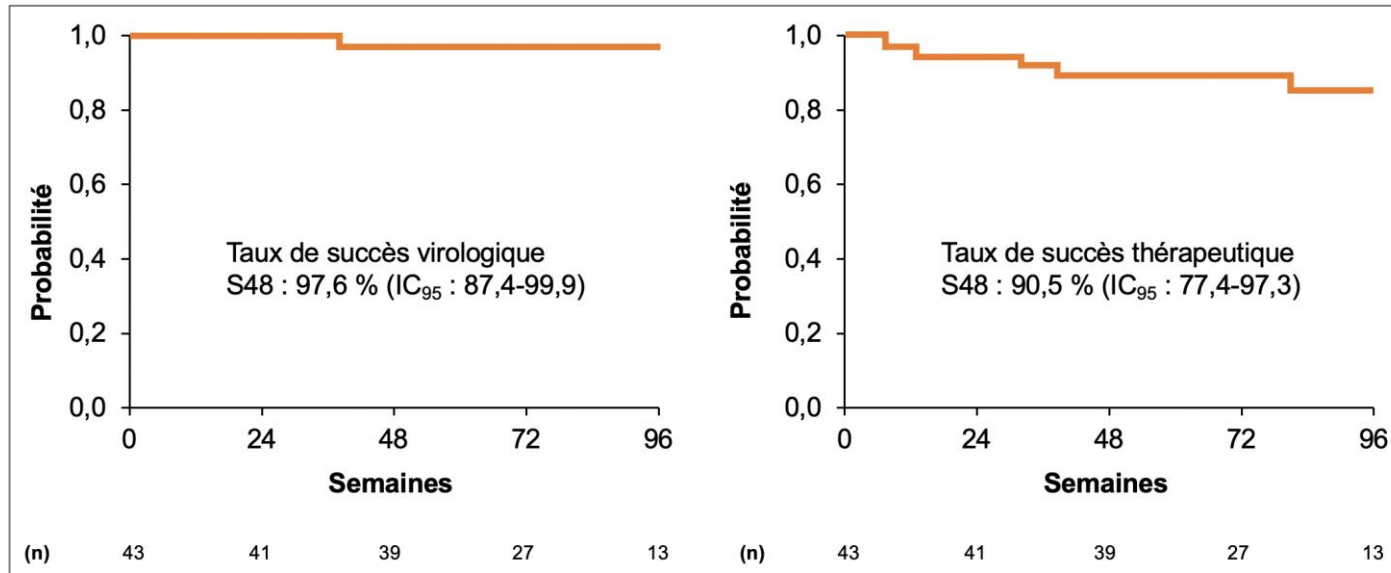
Étude observationnelle multicentrique ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité virologique de la combinaison TDF/3TC/DOR administrée de manière intermittente (5 ou 4 jours sur 7) à S48

Âge, années, médiane (IQR)	53 (48-58)
Genre, n (%)	
- Hommes	31 (72)
- Femmes	12 (28)
Pays de naissance, n (%)	
- France	26 (60)
- Autres	17 (40)
Transmission, n (%)	
- HSH	24 (56)
- Hétérosexuelle	11 (26)
- Autres	8 (18)
Stade CDC, n (%)	9 (21)
Nadir CD4, cellules/mm³, médiane (IQR)	236 (102-433)
Durée depuis le diagnostic de VIH, années, médiane (IQR)	19 (11-29)
Durée depuis le début des ARV, années, médiane (IQR)	15 (8-23)
Poids, kg, médiane (IQR)	74 (63-83)
Score de sensibilité génotypique, n (%)^a	
- 3	25 (86)
- 2	4 ^b (14)
Durée de suppression virologique, années, médiane (IQR)	6 (2-9)
Virémie résiduelle, n (%)^c	16 (42)
CD4, cellules/mm³, médiane (IQR)	607 (485-875)
Ratio CD4/CD8, médiane (IQR)	0,91 (0,72-1,36)
Traitement ARV avant passage à TDF/3TC/DOR intermittent, n (%)	
- Trithérapie quotidienne ^d	14 (33)
- Trithérapie intermittente ^e	26 (60)
- Bithérapie quotidienne	3 (7)
Fréquence des prises, n (%)	
- 4 jours par semaine	36 (84)
- 5 jours par semaine	7 (16)

- Les 43 patients avaient un âge médian de 53 ans, étaient sous ARV depuis 15 ans, avaient une durée de suppression virologique de 6 ans et en médiane 607 CD4/mm³
- Tous avaient un ARN-VIH <50 copies/mL à l'inclusion
- 60% des patients étaient sous trithérapie intermittente avant le switch (une majorité sous INNTIs) – 33% des patients étaient sous trithérapie prise en continu avant le switch

Traitements ARV intermittents : données sur TDF/3TC/DOR

Résultats viro-thérapeutiques à S48 et S96



- 1 échec virologique observé à S38 (charge virale à 61 copies/mL confirmée à 76 copies/mL) chez un patient rapportant une bonne observance, sans résistance aux INTI, ni aux INNTI avant le switch, sans émergence de résistance à l'échec – la charge virale était redevenue indétectable après modification du traitement pour TAF/FTC/BIC

- Pas de changement significatif de la numération CD4, du ratio CD4/CD8, de la proportion de patients avec une charge virale résiduelle (1-20 copies/mL), ni du poids entre J0 et la fin de la période de suivi
- **Combinaison TDF/3TC/DOR intéressante en stratégie intermittente, du fait de sa simplicité et de sa robustesse virologique**

Merci pour votre attention !

