



ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le VIH



MARDI 23 NOVEMBRE
2021
Laho Business Center
Paris

Avec le soutien
institutionnel de



Stratégies antirétrovirales

Données récentes

Pr Jacques REYNES

j-reynes@chu-montpellier.fr

- . Département de Maladies infectieuses et tropicales, CHU Montpellier**
 - . Unité Mixte Internationale «TransVIHMI » (UMI IRD233, INSERM U1175)**
- Recherches translationnelles sur l'infection à VIH et les Maladies infectieuses**

Déclaration de potentiels liens d'intérêts :

Jacques REYNES

- Consultant, ou membre d'un conseil scientifique, ou intervenant dans un symposium, ou ayant bénéficié d'un soutien pour un déplacement d'un laboratoire pharmaceutique:

Gilead, MSD, Pfizer, Janssen, Theratechnologies, ViiV Healthcare

- Investigateur principal d'un essai de l'industrie pharmaceutique

GSK- ViiV Healthcare, Gilead, MSD, Pfizer, Janssen

- Parts sociales ou actions dans un laboratoire pharmaceutique:

Aucune

Stratégies antirétrovirales

Jacques REYNES

Données récentes

- Patients naïfs (initiation)

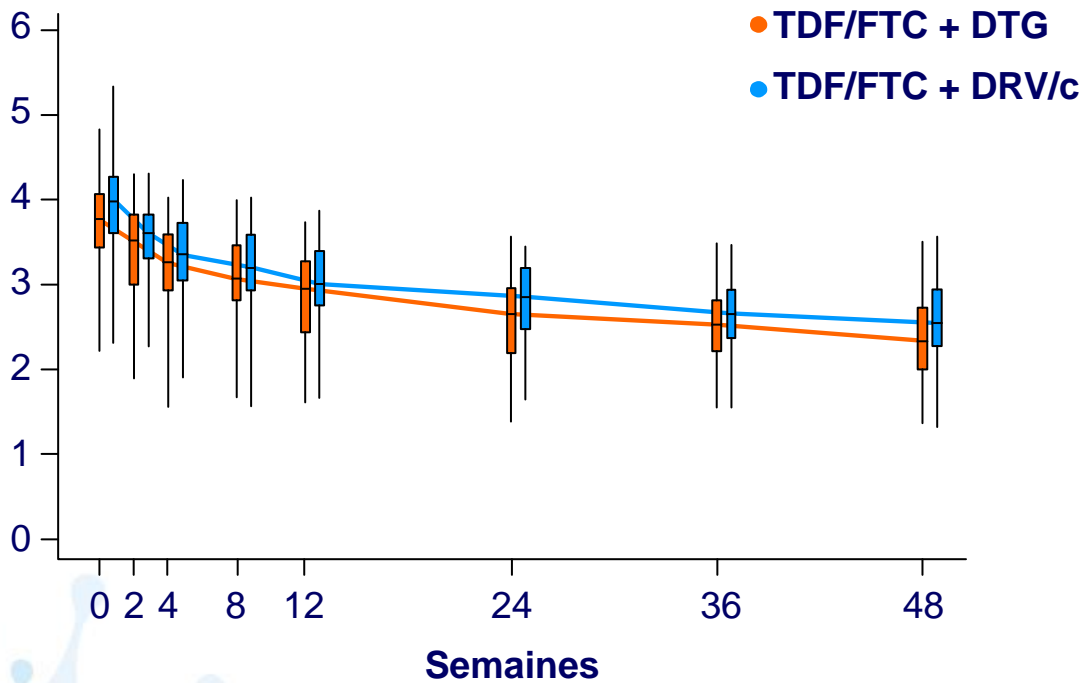
Essai ANRS OPTIPRIM-2 : DTG versus DRV/c, en association à TDF/FTC, en primo-infection

- **Objectif** : évaluer l'impact d'un traitement ARV à base de DTG ou de DRV/c, initié au moment de la primo-infection, sur le réservoir ADN-VIH intra-cellulaire après 48 semaines de traitement
- **Patients** : en primo-infection (≤ 4 bandes au WB et CV plasmatique détectable)
- **Méthode** : Essai randomisé, en ouvert, prospectif, multicentrique
 - Randomisation 1:1 pour recevoir TDF/FTC associé à DTG 50 mg qd ou à DRV/cobicistat
 - Critère principal de jugement à S48 : différence du niveau d'ADN-VIH intra-cellulaire dans les PBMC entre les deux bras pour la population en ITT (tous les participants randomisés ayant démarré le traitement)
 - Critères secondaires : évolution des CD4 , % CV < 50 c/ml à S48, tolérance
- Au total, 101 participants ont été inclus (51 dans le bras DTG et 50 dans le bras DRV/c)

Caractéristiques à l'inclusion	TDF/FTC + DTG (n = 51)	TDF/FTC + DRV/c (n = 50)
Age médian (IQR), ans	39 (29 - 45)	38 (29 - 51)
Hommes, HSH %	96 %, 75 %	90 %, 64 %
CV VIH-1 (\log_{10} c/ml), médiane (IQR)	5,52 (4,88 - 6,30)	6,07 (5,15 - 6,97)
ADN-VIH-1 (\log_{10} c/ 10^6 PBMC), médiane (IQR)	3,77 (3,42 - 4,06)	3,96 (3,62 - 4,26)
CD4/mm ³ , médiane (IQR)	442 (343 - 587)	434 (305 - 643)

Essai ANRS OPTIPRIM-2 : DTG versus DRV/c, en association à TDF/FTC, en primo-infection

Diminution de l'ADN-VIH-1 (\log_{10} c/ 10^6 PBMC) dans les PBMC

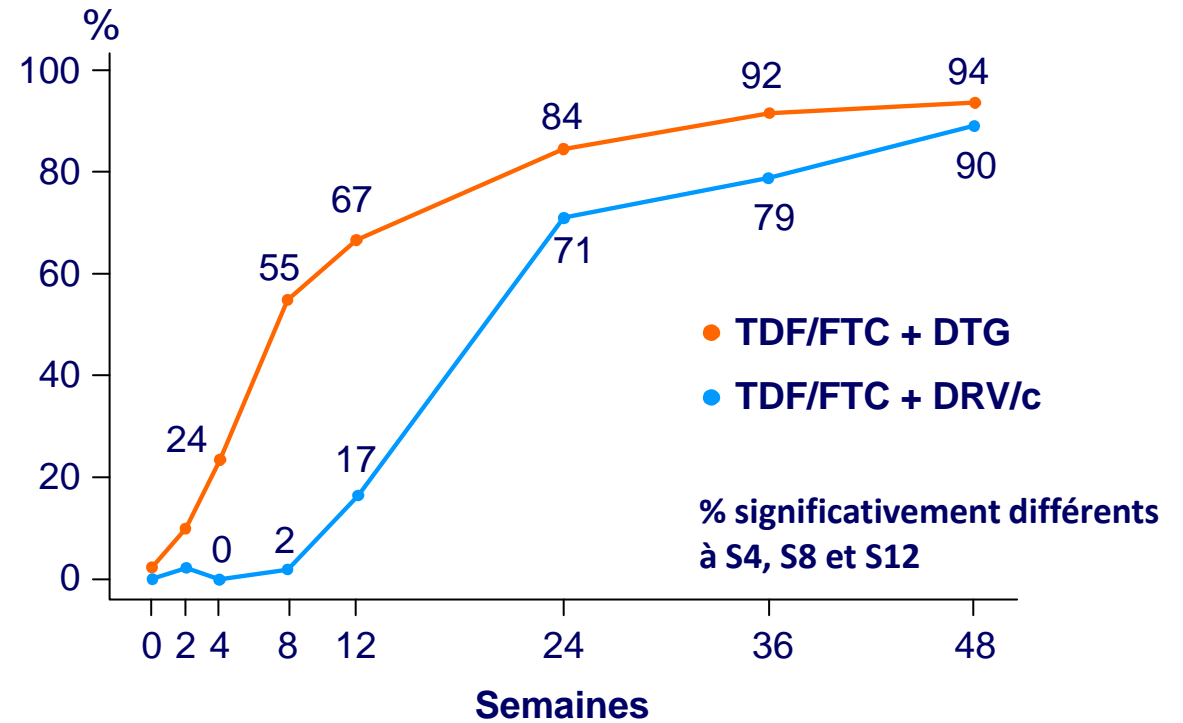


—	51	48	49	50	50	46	47
—	50	48	48	48	47	47	48

Différence significative entre les 2 bras à S48

Après ajustement sur le niveau d'ADN-VIH à J0, la différence n'était plus significative

CV < 50 c/ml



—	51	51	51	51	51	48	49
—	50	48	48	48	48	47	48

Essai ANRS OPTIPRIM-2 : DTG versus DRV/c, en association à TDF/FTC, en primo-infection

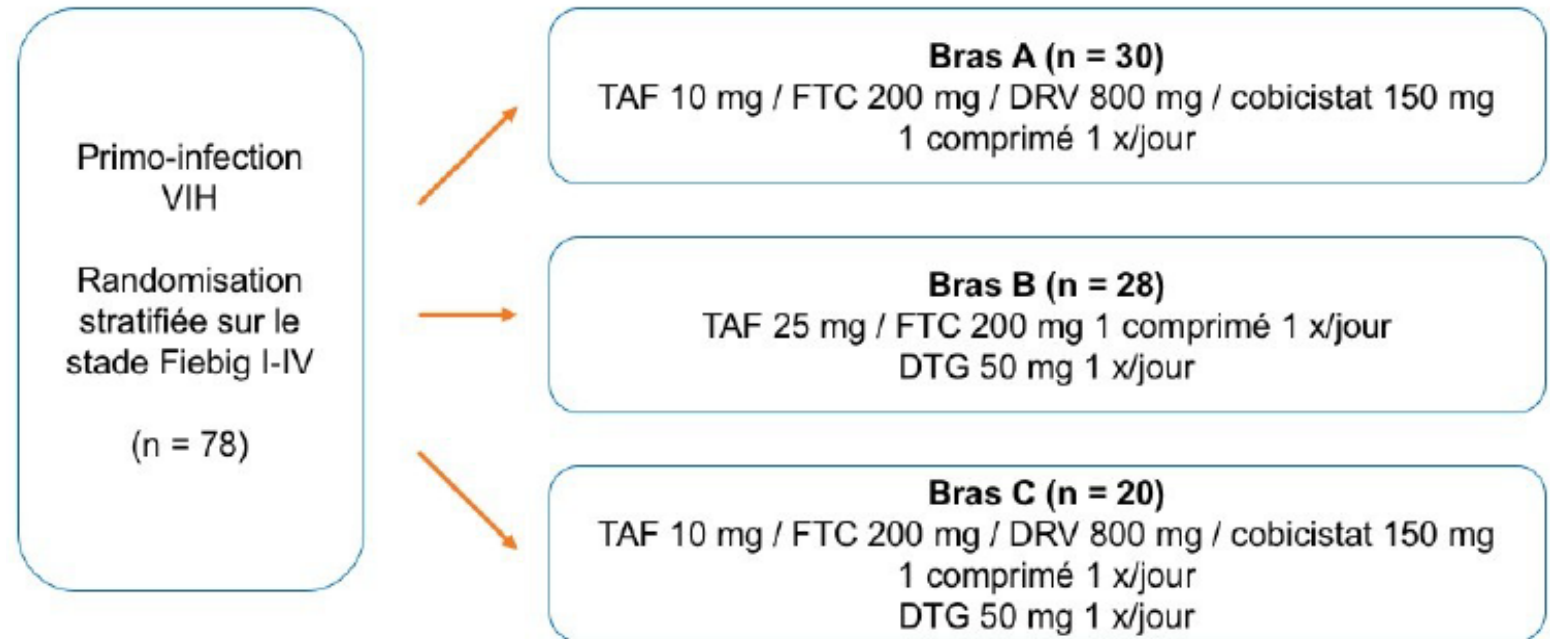
Paramètres virologiques et immunologiques à S48 médiane (IQR)

	TDF/FTC + DTG	TDF/FTC + DRV/c	p
ADN-VIH-1 (log ₁₀ c/10 ⁶ PBMC)	2,33 (2,01 ; 2,72)	2,54 (2,28 ; 2,93)	0,025
Diminution ADN-VIH-1 (log ₁₀ c/10 ⁶ PBMC)	-1,48 (-1,74 ; -1,06)	-1,39 (-1,55 ; -0,98)	0,52
CV < 50 c/ml dans le plasma	93,9 %	89,6 %	0,48
Virémie cumulée (log ₁₀ c X années/ml)	1,21 (0,91 ; 1,45)	1,62 (1,34 ; 2,02)	< 0,001
CV (log ₁₀ c/ml)	0,70 (0,48 ; 1,18)	0,90 (0,48 ; 1,34)	0,37
CD4/mm ³	666 (532 ; 870)	723 (576 ; 895)	0,69
Modification CD4/mm ³	208 (105 ; 380)	252 (149 ; 362)	0,59
CD8/mm ³	613 (418 ; 809)	591 (416 ; 855)	0,99
Rapport CD4/CD8	1,21 (0,75 ; 1,59)	1,18 (0,90 ; 1,48)	0,89

- **Conclusion** : TDF/FTC + DTG initié en primo-infection a entraîné une réduction plus rapide de la CV plasmatique par rapport à TDF/FTC + DRV/c, sans toutefois qu'il n'y ait de différence en termes d'impact sur le réservoir ADN-VIH intra-cellulaire à S48 entre les deux traitements

Primo-infection : diminution de l'ADN-VIH sous 3 régimes ARV différents (Eude InACTION)

- Essai randomisé, en ouvert, multicentrique (initié par INACTION: Italian Network of Acute HIV Infection)
- Critères de jugement :
 - Principal : diminution ADN-VIH à S48
 - Secondaires : diminution ADN-VIH à S24; Évolution CD4 et CV à S48



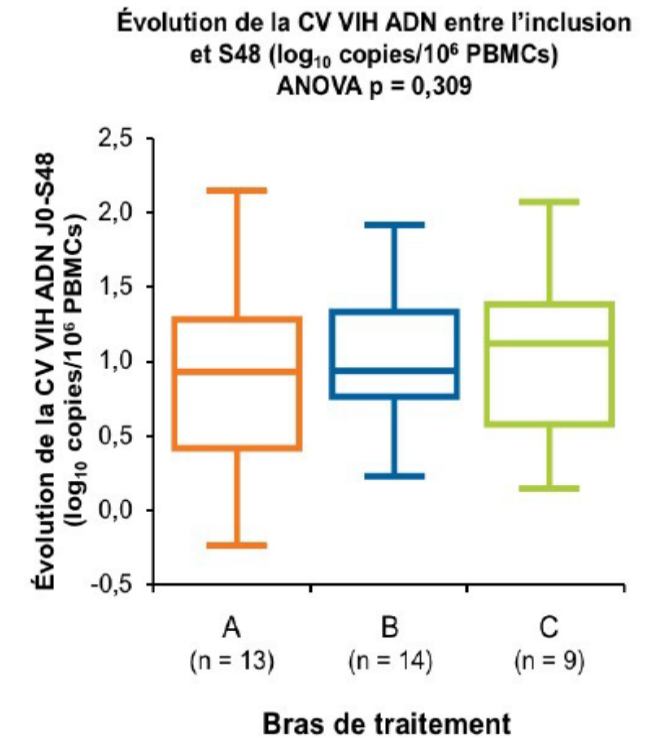
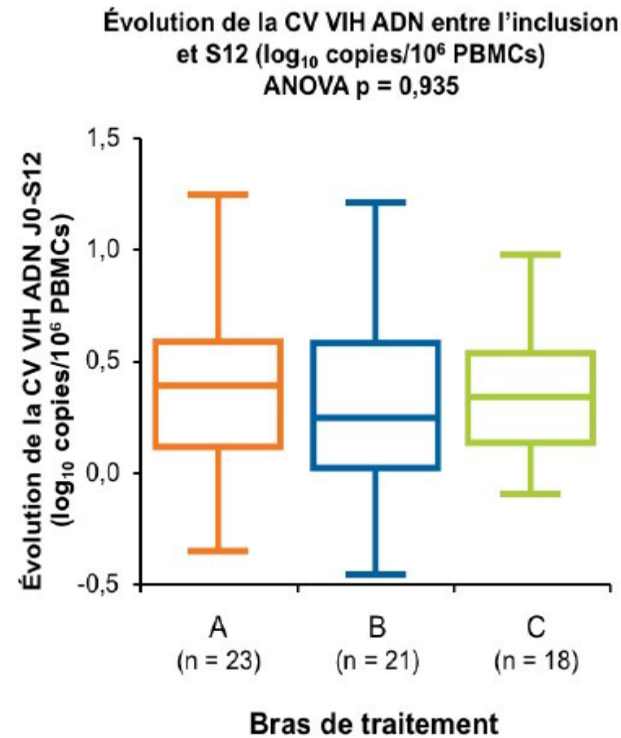
- Caractéristiques à l'inclusion (n=78) : médiane CD4: 658/mm³; médiane CV 5,37 log₁₀ c/ml

Primo-infection : diminution de l'ADN-VIH sous 3 régimes ARV différents (Etude InACTION)

Diminution de l'ADN-VIH

- de 4,46 log₁₀ c/10⁶ PBMCs à 3,79 log₁₀ c/10⁶ PBMCs
- sans différence entre les bras

En analyse multivariée, le delta d'ADN-VIH à S48/S0 n'était associé ni au traitement, ni au stade Fiebig ni aux données CD4 et CV



En première ligne (initiation de traitement)
des bi et trithérapies
(presque) parfaites

Trithérapies avec DTG ou BIC en 1^{ère} ligne de traitement à 4 ans

Patients naïfs de traitement

Essai 1489

- HLA-B*5701 négatif
- Absence d'infection chronique VHB
- $DFGe_{CG} \geq 50$ ml/min

1:1

n = 314

n = 315

Critères d'exclusion pour les 2 essais :

- Résistance à FTC, TAF, ABC ou 3TC
- CV < 500 c/ml

Essai 1490

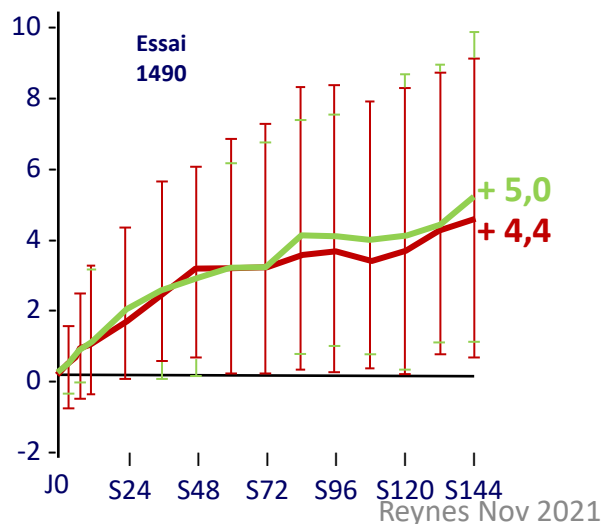
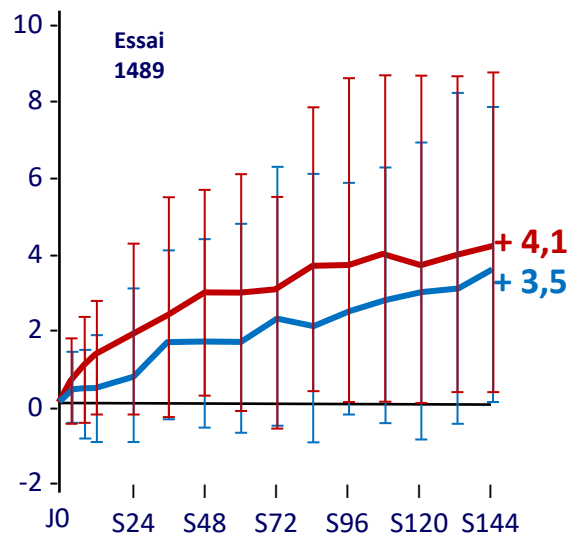
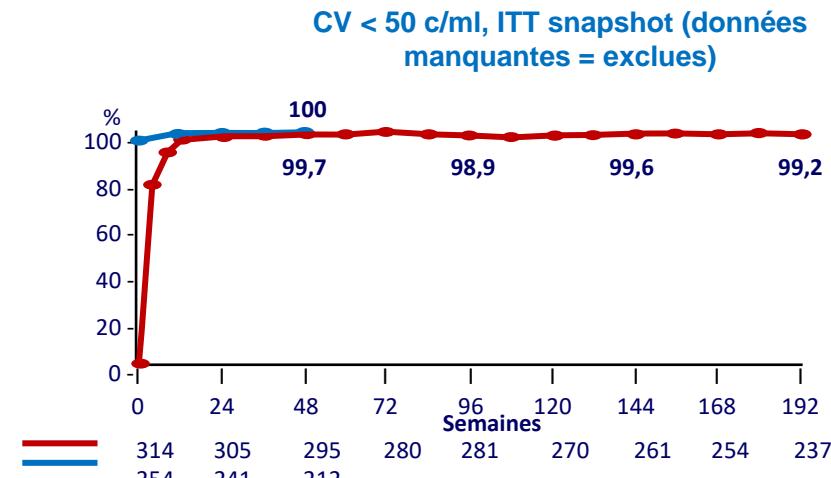
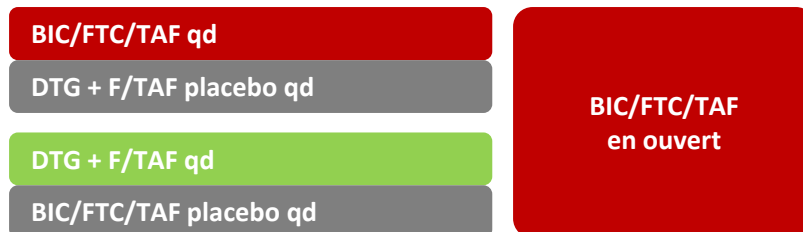
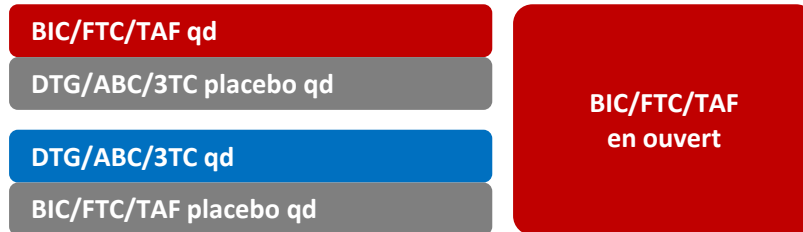
- Co-infection VHB ou VHC autorisée
- $DFGe_{CG} \geq 30$ ml/min

1:1

n = 320

n = 325

S0 S48 S96 S144 S192 S240



Reynes Nov 2021

- BIC/FTC/TAF
- DTG/ABC/3TC → BIC/FTC/TAF
- DTG + FTC/TAF → BIC/FTC/TAF

Safety and Efficacy of Doravirine in Treatment-Naïve Adults With HIV-1: 4 Years of Experience From the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD Clinical Trials

Jean-Michel Molina,¹ Chloe Orkin,² Pedro Cahn,³ Johannes Lombaard,⁴ Khuanchai Supparatpinyo,⁵ Havilland Campbell,⁶ Hong Wan,⁶ Valerie Teal,⁶ Jin Xu,⁶ Ernest Asante-Appiah,⁶ Peter Sklar,⁶ Hedy Teppler,⁶ Rima Lahoulou⁷

¹University of Paris, Hôpital Saint Louis APHP, Paris, France; ²Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ³Fundación Huésped, Buenos Aires, Argentina; ⁴Joshua Research, Bloemfontein, South Africa; ⁵Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand; ⁶Merck & Co. Inc., Kenilworth, NJ, USA; ⁷MSD France, Puteaux, France

DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD: Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trials in Treatment-Naïve Adults

Key Inclusion Criteria

- ≥18 years of age
- HIV-1 RNA ≥1000 copies/mL
- No prior antiretroviral treatment
- No known resistance to any of the trial drugs
- Creatinine clearance ≥50 mL/min

DRIVE-FORWARD

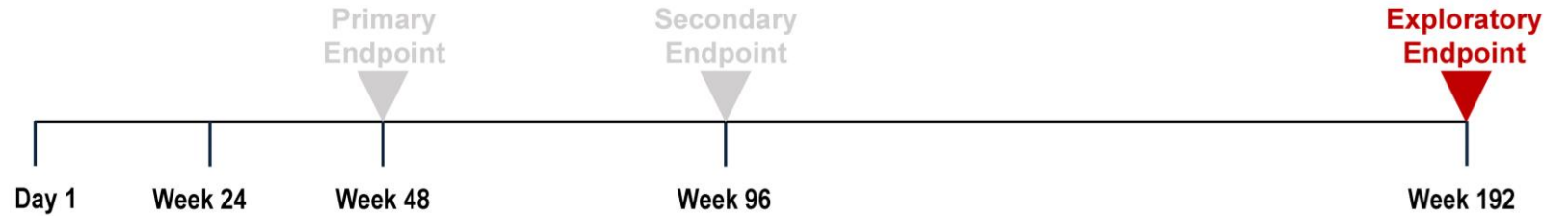
Stratified by:

- HIV-1 RNA (≤100,000 or >100,000 copies/mL)
- NRTI backbone therapy (TDF/FTC or abacavir/3TC)

DRIVE-AHEAD

Stratified by:

- HIV-1 RNA (≤100,000 or >100,000 copies/mL)
- Chronic hepatitis B and/or C infection status (yes or no)



Randomized, Double-Blind Base Trial

Group 1: DOR QD + 2 NRTIs^a

Group 2: DRV/r QD + 2 NRTIs^a

Group 1: DOR/3TC/TDF QD

Group 2: EFV/FTC/TDF QD

Open-Label Trial Extension

Open-Label
DOR QD + 2 NRTIs^a

Open-Label
DOR/3TC/TDF

Inclusion Criteria for Extension

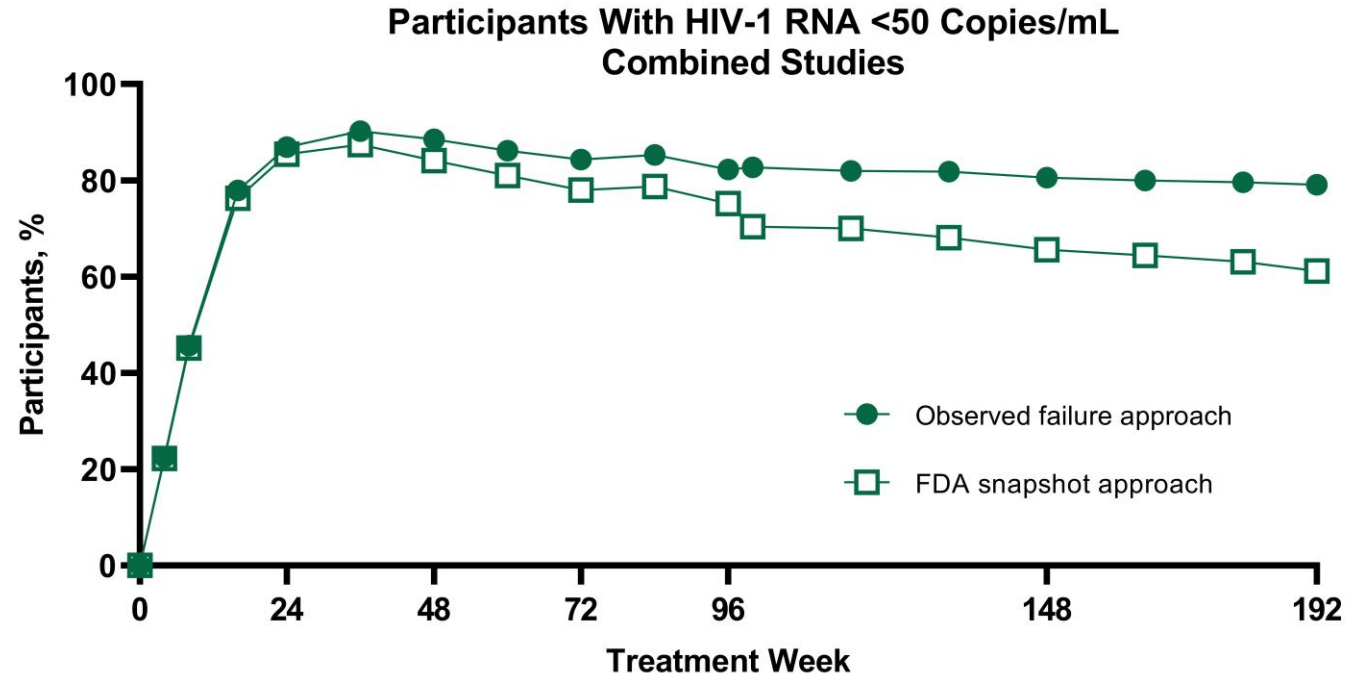
- Completed Week 96 visit
- Provided informed consent and is a clinically appropriate candidate
- Derived benefit from the base study

^aNRTIs were TDF/FTC (87% of participants) or abacavir/3TC (13% of participants);

Participant Demographics and Baseline Characteristics

	DRIVE-FORWARD DOR + 2 NRTIs ^a (N = 383)	DRIVE-AHEAD DOR/3TC/TDF (N = 364)	Combined Studies (N=747)
Age, median (range), y	33.0 (18, 68)	32.0 (18, 70)	32.0 (18, 70)
Male, n (%)	319 (83.3)	305 (83.8)	624 (83.5)
Race, n (%)			
White	280 (73.1)	176 (48.4)	456 (61.0)
Black or African American	86 (22.5)	68 (18.7)	154 (20.6)
Asian	7 (1.8)	59 (16.2)	66 (8.8)
Other race ^b	10 (2.6)	61 (16.8)	71 (9.5)
TDF included in regimen, n (%)	333 (86.9)	364 (100)	697 (93.3)
Hepatitis B and/or C, n (%)	11 (2.9)	11 (3.0)	22 (2.9)
Plasma HIV-1 RNA			
Median (range), log ₁₀ copies/mL	4.4 (2.0, 6.4)	4.4 (2.4, 6.1)	4.4 (2.0, 6.4)
≤100,000 copies/mL, n (%)	300 (78.3)	291 (79.9)	591 (79.1)
CD4+ T-cell counts			
Median (range), cells/mm ³	410.0 (19, 1822)	413.5 (19, 1399)	412.0 (19, 1822)
>200 cells/mm ³ , n (%)	341 (89.0)	320 (87.9)	661 (88.5)

Efficacy Outcomes Through Week 192: DOR Regimen



Observed failure approach, n/N =	638/734	628/710	578/686	559/679	490/608	457/578
FDA snapshot approach, n/N =	638/747	628/747	578/741	559/743	490/747	457/747

- At Week 192, HIV-1 RNA <50 copies/mL was maintained in most participants: 79.1% by observed failure approach and 61.2% by FDA snapshot approach
- At Week 192, the mean increase from baseline in CD4+ T-cell count was 236.2 cells/mm³ (95% CI: 216.8, 255.6)

JM Molina, et al. BPD1/5, EACS 2021

Observed failure approach: baseline value was carried forward for virologic failures; other missing values were excluded from analysis; ^aNRTIs were TDF/FTC or abacavir/3TC.

Resistance Analysis Through Week 192

	DRIVE-FORWARD (DOR + 2 NRTIs) and DRIVE-AHEAD (DOR/3TC/TDF) N = 747			
	Protocol-defined Virologic Failure (PDVF) ^a		Early Discontinuation	
Participants in analysis population, n (%)	83 (11.1)		191 (25.6)	
With resistance testing available ^b , n	34		17	
No genotypic resistance, n	24		15	
	Week 0–96	Week 96–192	Week 0–96	Week 96–192
Genotypic resistance to DOR, n	8	2	2	0
Mutation detected (n)	V106I/A/M (6); V108I (1); F227C (4); H221Y (2); P225H (2); Y318Y (2); A98G (1); V75I (1); Y188L (1)	V106I/M (2); Y318F (1); A98G (1)	V106I (2); H221Y (1); F227C (1)	
Genotypic resistance to NRTI, n	7	0	1	0
Mutation detected (n)	M184V (5), M184I (1); K65R (2); M41L (1)		M184V (1)	

- PDVF (11.1%) and development of resistance (1.6%) were low and observed primarily during the initial 96 weeks of the study

^aPDVF was defined as confirmed HIV-1 RNA ≥50 copies/mL (2 consecutive measures ≥1 week apart) after an initial response of <50 copies/mL at any time during the trial; ^bHIV RNA value ≥400 copies/mL, or any samples sent for testing.

Adverse Event Summary (Weeks 0–192)

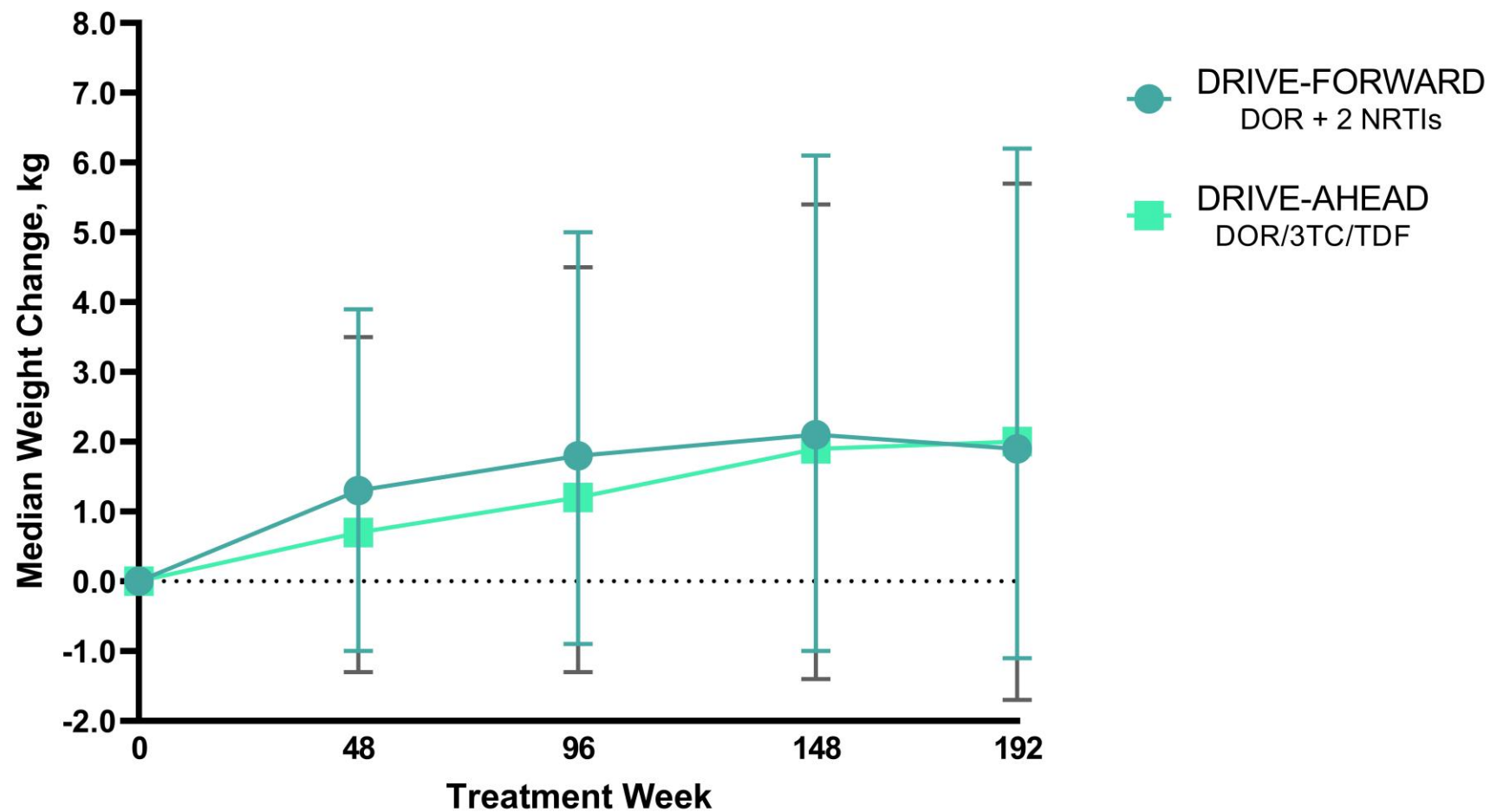
	DRIVE-FORWARD DOR + 2 NRTIs ^a (N = 383)	DRIVE-AHEAD DOR/3TC/TDF (N = 364)
Participants with the following:	n (%)	n (%)
≥1 AE	338 (88.3)	330 (90.7)
Drug-related AEs	132 (34.5)	126 (34.6)
Serious AE	42 (11.0)	39 (10.7)
Serious drug-related AE ^b	3 (0.8)	2 (0.5)
Discontinued due to AE	12 (3.1)	12 (3.3)
Discontinued due to drug-related AE ^b	9 (2.3)	8 (2.2)
Discontinued due to serious AE	3 (0.8)	2 (0.5)
Discontinued due to serious drug-related AE	1 (0.3)	1 (0.3)

- Low rates of serious drug-related AE (<1%) and discontinuation due to drug-related AE (~2%)
- The most common drug-related AEs resulting in discontinuation^c were abdominal pain (3), nausea (3), vomiting (2), insomnia (3), and rash (2), all occurring during the base studies (Day 1 – Week 96)
- The frequency of Grade 3/4 laboratory abnormalities was low in both trials through Week 192

JM Molina, et al. BPD1/5, EACS 2021

^aNRTIs were TDF/FTC (87% of participants) or abacavir/3TC (13% of participants); ^bDetermined by the investigator to be related to study drug; ^cSome participants had more than one AE.

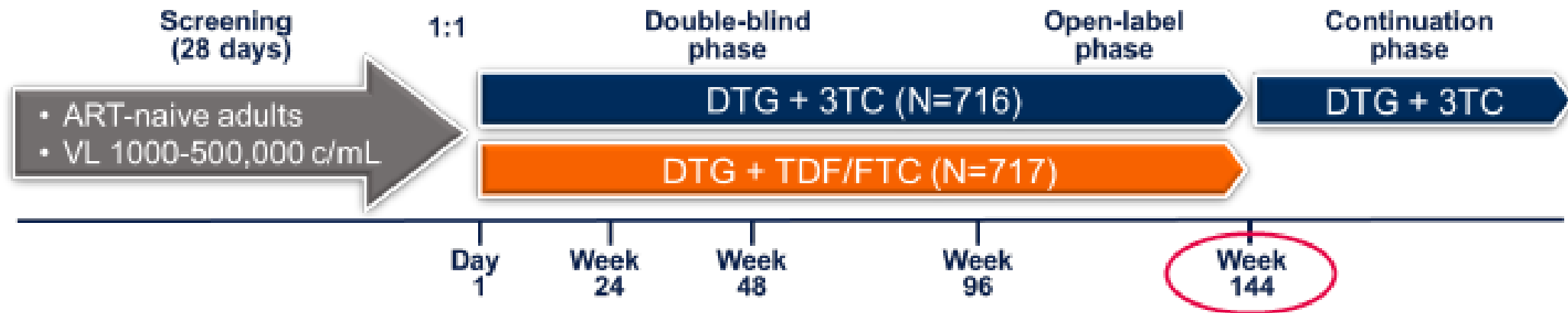
Change in Weight From Baseline



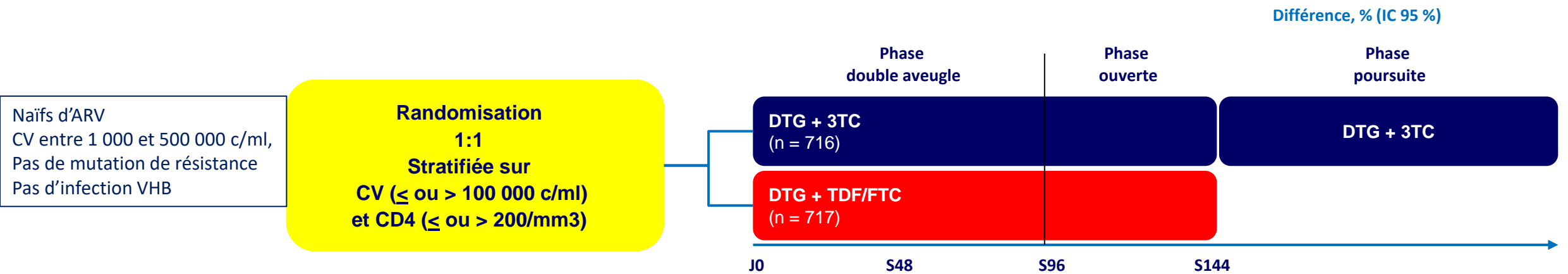
- Median weight gain from baseline to Week 192 was low (~2 kg) in both trials

Essais GEMINI : DTG + 3TC

Résultats à 3 ans



Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne Résultats à S144

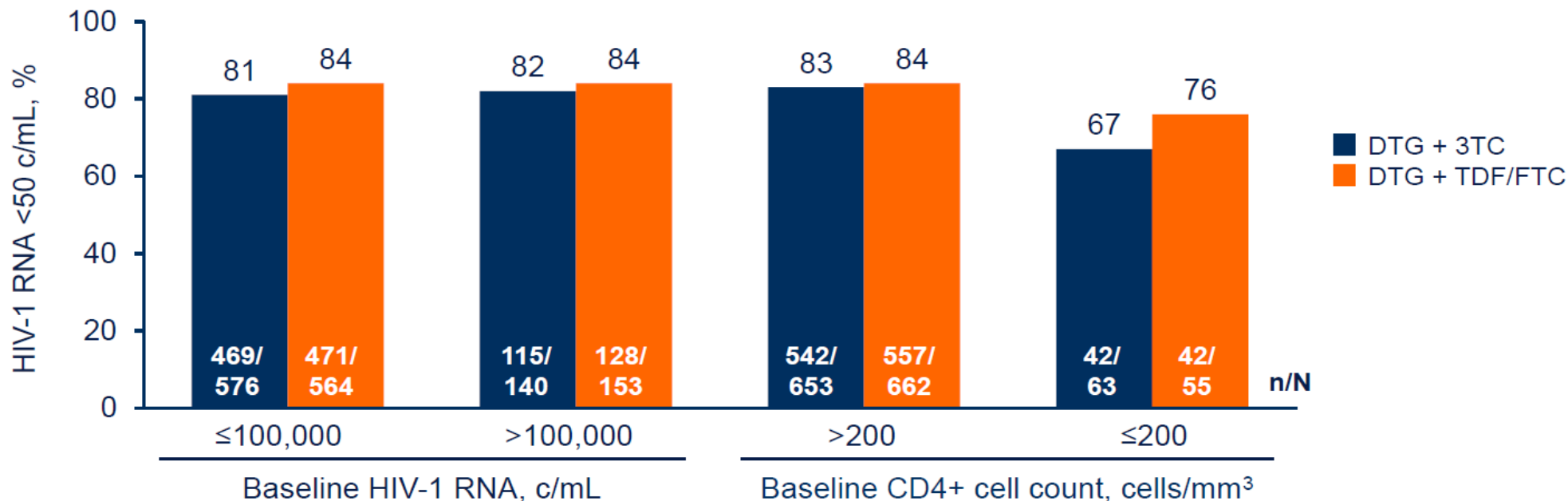


CV < 50 c/ml à S144 selon sous-groupes (ITT-E snapshot, population poolée, non ajustée)

Sous-groupe		DTG + 3TC n/N (%)	DTG + TDF/FTC n/N (%)
Ensemble		584/716 (82)	599/717 (84)
CV à l'inclusion, c/ml	\leq 100 000 c/ml	469/576 (81)	471/564 (84)
	$>$ 100 000 c/ml	115/140 (82)	128/153 (84)
CD4/mm³ à l'inclusion	\leq 200/mm ³	42/63 (67)	42/55 (76)
	$>$ 200/mm ³	542/653 (83)	557/662 (84)
Sous-type VIH	A	74/86 (86)	72/78 (92)
	B	373/467 (80)	395/488 (81)
Âge, années	< 35	337/420 (80)	340/408 (83)
	35 - 50	193/231 (84)	193/229 (84)
	\geq 50	54/65 (82)	66/80 (83)
Sexe	Femme	84/113 (74)	82/98 (84)
	Homme	500/603 (83)	517/619 (84)

Pas de différence significative selon sous-groupe

Figure 3. Proportion of Participants With HIV-1 RNA <50 c/mL by Baseline Viral Load and CD4+ Cell Count at Week 144: Snapshot Analysis for the Pooled Population



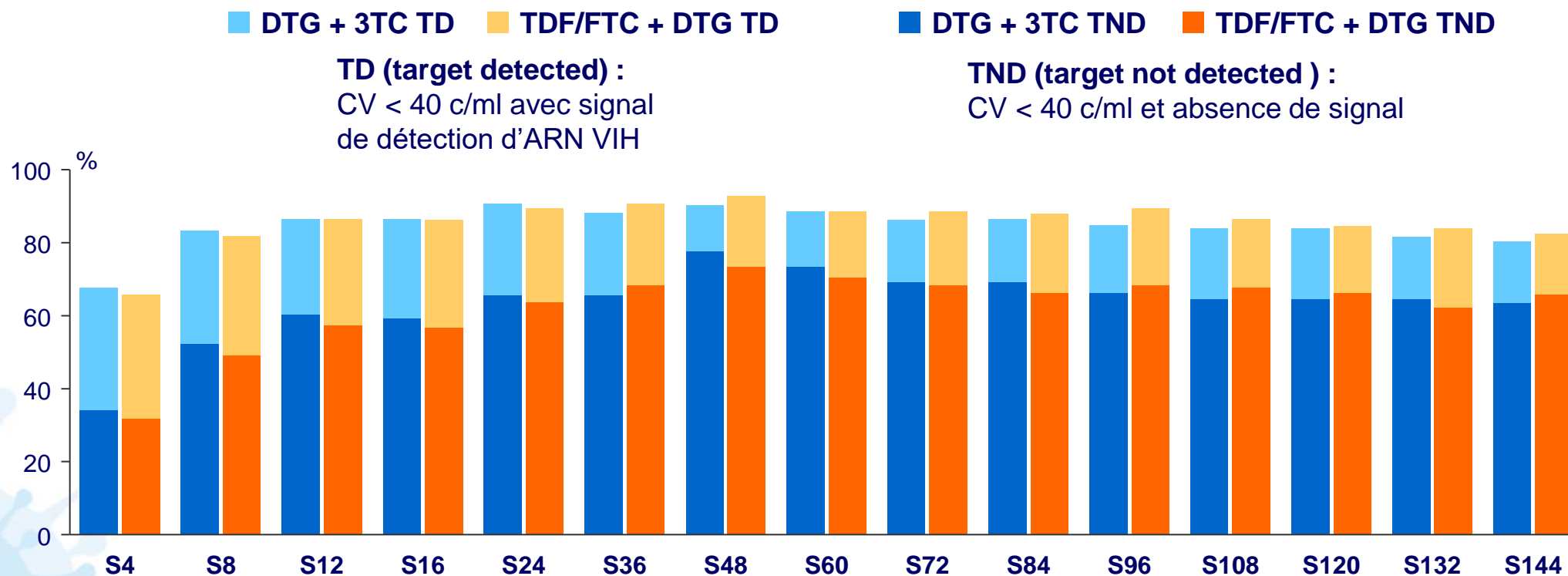
- Across both studies, 12 participants (2%) in the DTG + 3TC group (1 since Week 96) and 9 participants (1%) in the DTG + TDF/FTC group (2 since Week 96) met protocol-defined CVW criteria³ through Week 144
 - None of these participants had treatment-emergent INSTI or NRTI resistance mutations
- 1 non-CVW participant with reported non-adherence in the DTG + 3TC group developed M184V at Week 132 (HIV-1 RNA 61,927 c/mL) and R263R/K at Week 144 (HIV-1 RNA 135 c/mL), conferring a 1.8-fold change in susceptibility to DTG
 - Baseline HIV-1 RNA: 93,515 c/mL; CD4+ cell count: 393 cells/mm³
 - Suppressed to HIV-1 RNA <50 c/mL from Week 4 through Week 120; HIV-1 RNA 61,927 c/mL detected at Week 132, with successive HIV-1 RNA of <50, 135, and 61 c/mL after Week 132
 - Withdrawn due to lack of efficacy after Week 144, switched to DTG once daily + DRV/COBI, and regained virologic suppression



Essai GEMINI : analyse de la virémie résiduelle et des blips à S144

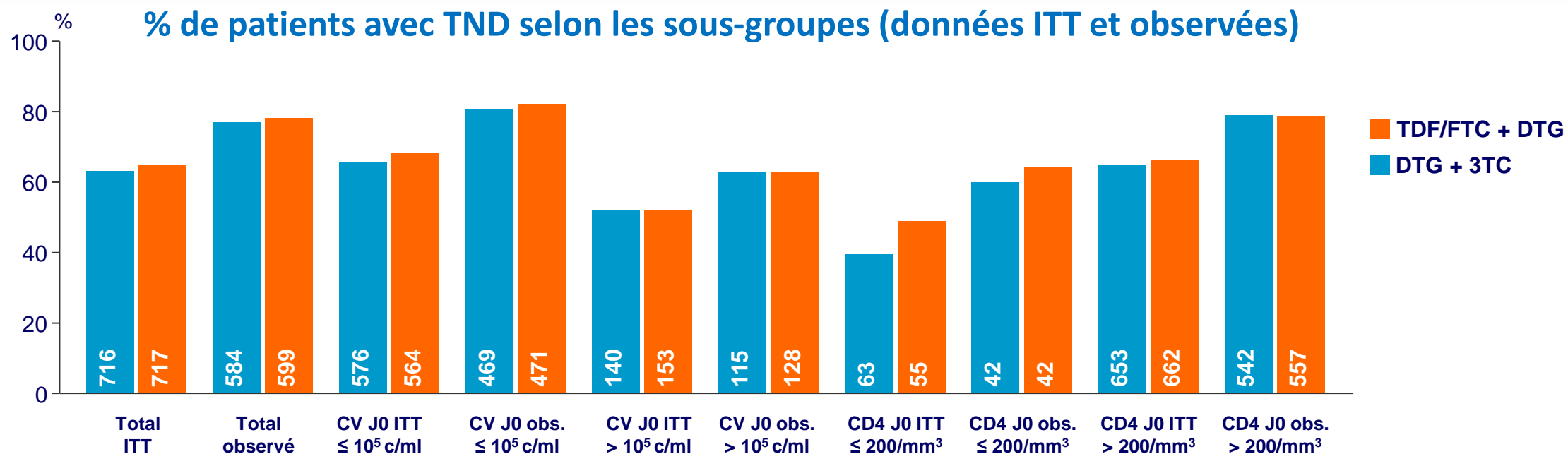
- Essai randomisé chez des patients naïfs d'ARV : DTG + 3TC (n = 716) vs TDF/FTC + DTG (n = 717)

% de patients avec CV < 40 c/ml TD et TND



- % de patients avec TD et TND similaire entre les 2 bras à toutes les visites entre S4 et S144

Essai GEMINI : analyse de la virémie résiduelle et des blips à S144



- Pas de différence en termes de % de TD et TND quelle que soit l'analyse (ITT ou observée)
- % de TND plus faible dans le groupe des patients avec $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ à J0 en ITT
- **Analyse des blips**
 - 106/716 patients dans le bras DTG + 3TC (14,6 %) et 140/717 (19,5 %) dans le bras TDF/FTC + DTG
 - La très grande majorité des patients n'ont qu'1 seul blip (79 %), sans différence entre les 2 bras
 - Plus grande fréquence de blips dans les groupes CV $> 100\ 000$ c/ml ou $\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$ à J0



Etude STAT : DTG/3TC en « test & treat » - Résultats à S48 (1)

- **Objectif** : évaluer la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de la bithérapie DTG/3TC dans une stratégie « test & treat »
- **Méthode**
 - Etude pilote non comparative, un seul bras, en ouvert, multicentrique, de phase 3, aux Etats-Unis
 - Les participants devaient avoir un diagnostic VIH < 14 jours et les résultats biologiques ne devaient pas être disponibles
 - Initiation DTG/3TC, avec possible modification secondaire si co-infection par le VHB, résistance à l'une des molécules du traitement, clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m²
 - Suivi jusqu'à S48, avec analyse du critère de jugement principal à S24
- Critère principal : proportion de participants avec CV < 50 c/ml à S24
 - ➔ **A S24, indépendamment du traitement ARV reçu, CV < 50 c/ml : 78 % (102/131) de l'ensemble des participants et 92 % (102/111) des patients pour lesquels la donnée était disponible**
- Critères secondaires à S48
 - Population observée : CV < 50 c/ml uniquement lorsque donnée disponible à S48, indépendamment du traitement ARV reçu
 - Population exposée, en ITT (ITT-E) : CV < 50 c/ml chez tous les participants à S48, indépendamment du traitement ARV reçu
 - FDA snapshot : CV < 50 c/ml chez les participants toujours sous DTG/3TC à S48

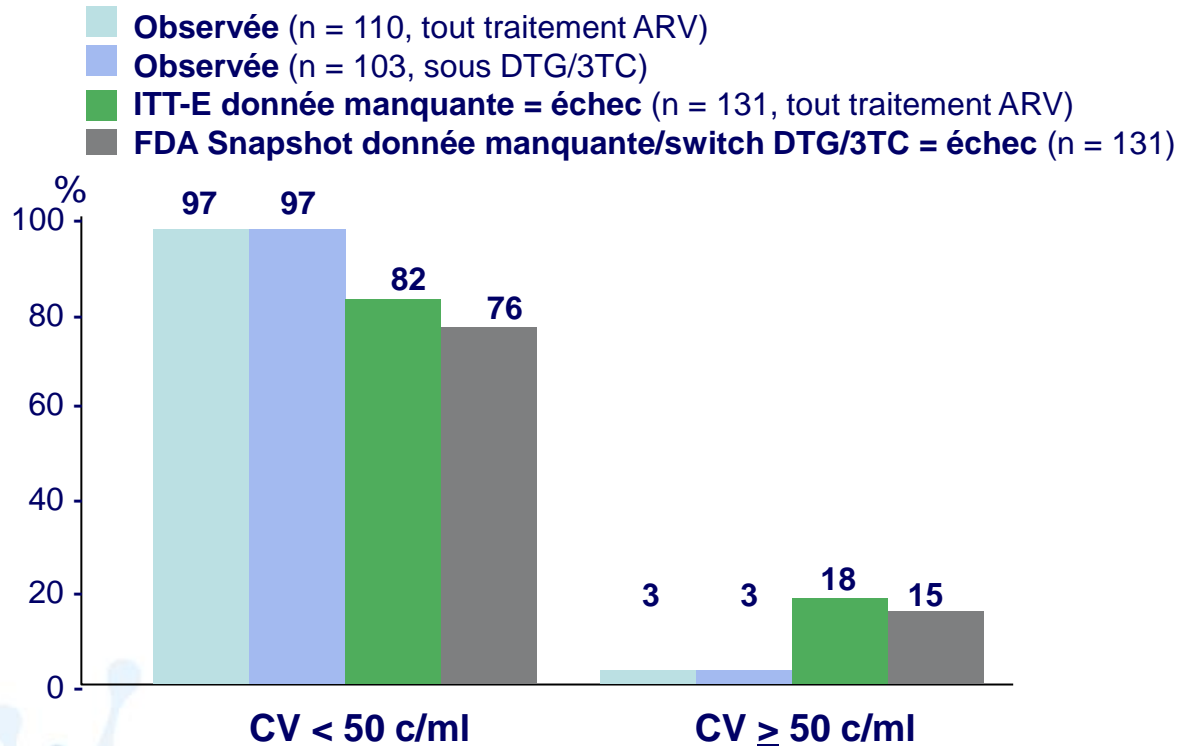
Etude STAT : DTG/3TC en « test & treat » - Résultats à S48 (2)

Caractéristiques des participants à l'inclusion (Population ITT-E, n = 131)

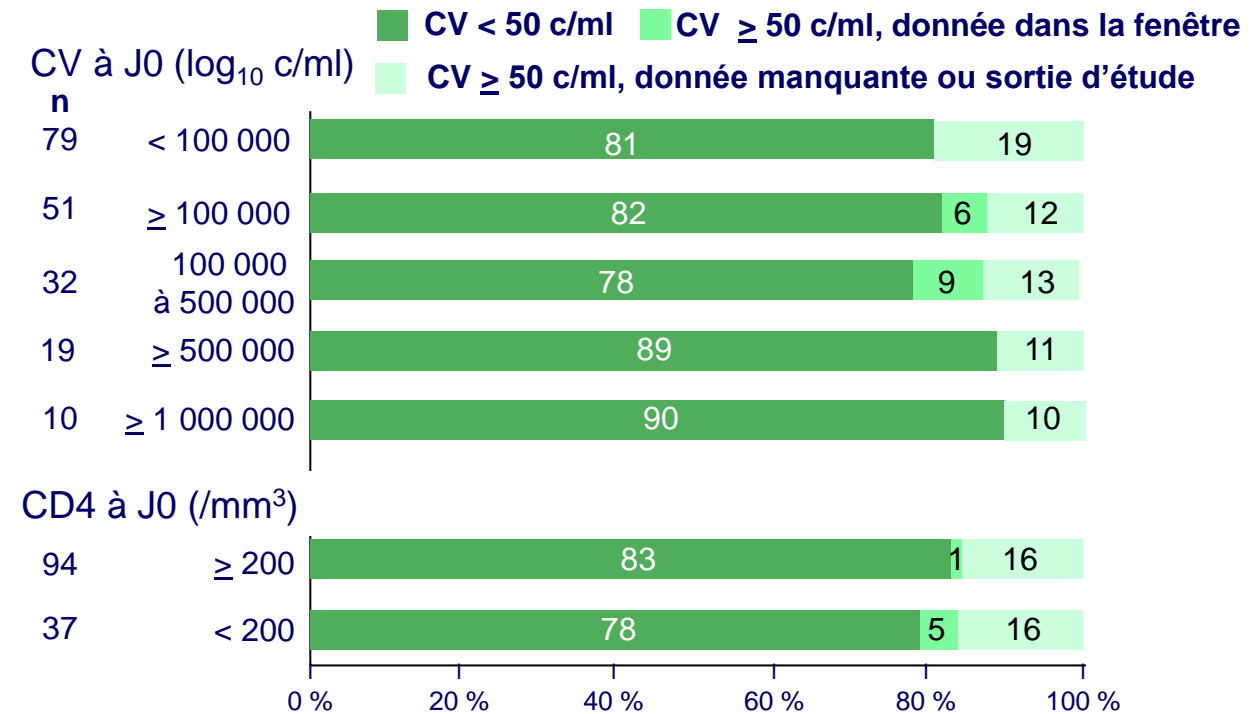
Age, médiane (étendue), années	31 (18 - 63)
≥ 50 ans, %	15 %
Femmes cisgenres / Femmes transgenres, %	8 % / < 1 %
Hispanique/Latino / Non Hispanique/Latino	29 % / 71 %
Noir/Afro-Américain / Blanc / Autre	47 % / 50 % / 4 %
IMC, médiane (IQR), kg/m ²	24,3 (21,1 - 27,2)
Délai entre diagnostic VIH et inclusion, médiane (étendue), jours	5 (0-15)
Mis sous traitement le même jour que le diagnostic	26 %
CV, c/ml, médiane (étendue)	63 056 (< 40 à 68 706 840)
< 100 000	60%
100 000 à < 500 000	24 %
500 000 à < 1 000 000	7 %
≥ 1 000 000	8 %
CD4/mm ³ , médiane (étendue),	389 (< 20 à 1466)
CD4 < 200/mm ³ , %	28 %
Co-infection VHB, %	5,3 %
Mutation de résistance M184V, %	0,76 %

Etude STAT : DTG/3TC en « test & treat » - Résultats à S48 (3)

Charge virale à S48



CV < 50 c/ml à S48 selon la CV et les CD4 à J0 (ITT-E donnée manquante = échec)



- DTG/3TC a été modifié en raison de co-infection par le VHB 5 fois (ajout TAF à S1, n = 2, S4, n = 2 ou S8, n = 1), ou de résistance pré-thérapeutique (M184V) 1 fois (modification par DTG/RPV à S8)
- Echec virologique à S48, n = 2, sans aucune mutation de résistance détectée, poursuite dans les 2 cas de DTG/3TC
- Pas de résistance documentée du VHB à 3TC chez les co-infectés par le VHB
- DTG/3TC a été bien toléré, un seul arrêt pour événement indésirable (éruption cutanée à S12)

En première ligne (initiation de traitement)
des tri-bithérapies avec nouveaux ARV

- Islatravir (ISL)
- Lénacapavir (LEN)

Islatravir (0,25 à 2,25 mg qd) + doravirine Essai de phase 2 MK-8591 011 - Résultats à S144 (1)

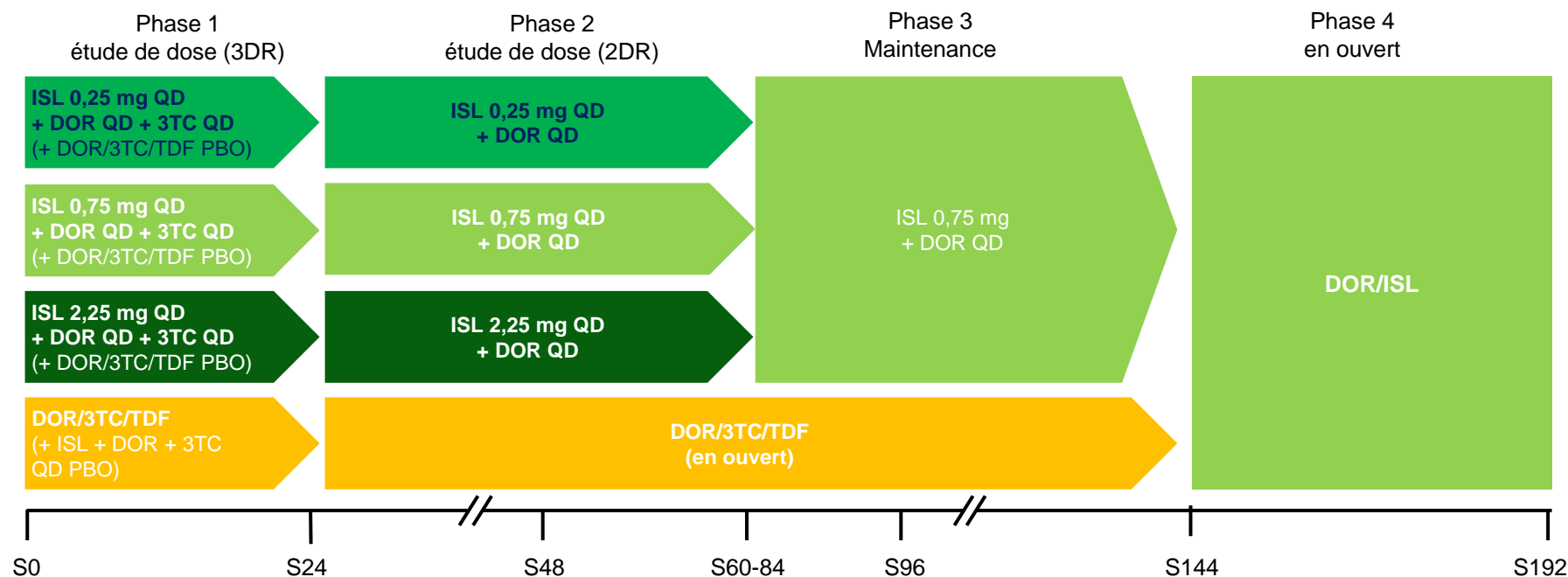
- Essai randomisé de recherche de dose (0,25 mg, 0,75 mg, 2,25 mg qd) comportant 4 phases
 - 1^{ère} phase : double aveugle, trithérapie: ISL (3 doses différentes) + DOR 100 mg + 3TC vs DOR/3TC/3TC
 - 2^{ème} phase : bithérapie ISL (3 doses en aveugle) + DOR comparée à DOR/3TC/TDF
 - 3^{ème} phase : ouverte, maintenance avec la dose d'ISL sélectionnée (0,75 mg qd)
 - 4^{ème} phase : ouverte, ISL 075 mg et DOR QD dans tous les bras

Critères d'inclusion :

- Patients naïfs d'ARV
- CV > 1 000 c/ml
- CD4 > 200/mm³
- Pas de résistance aux ARV
- Pas d'hépatite virale B ou C active

Stratification :

CV ≤ ou > 100 000 c/ml
n = 30 par bras



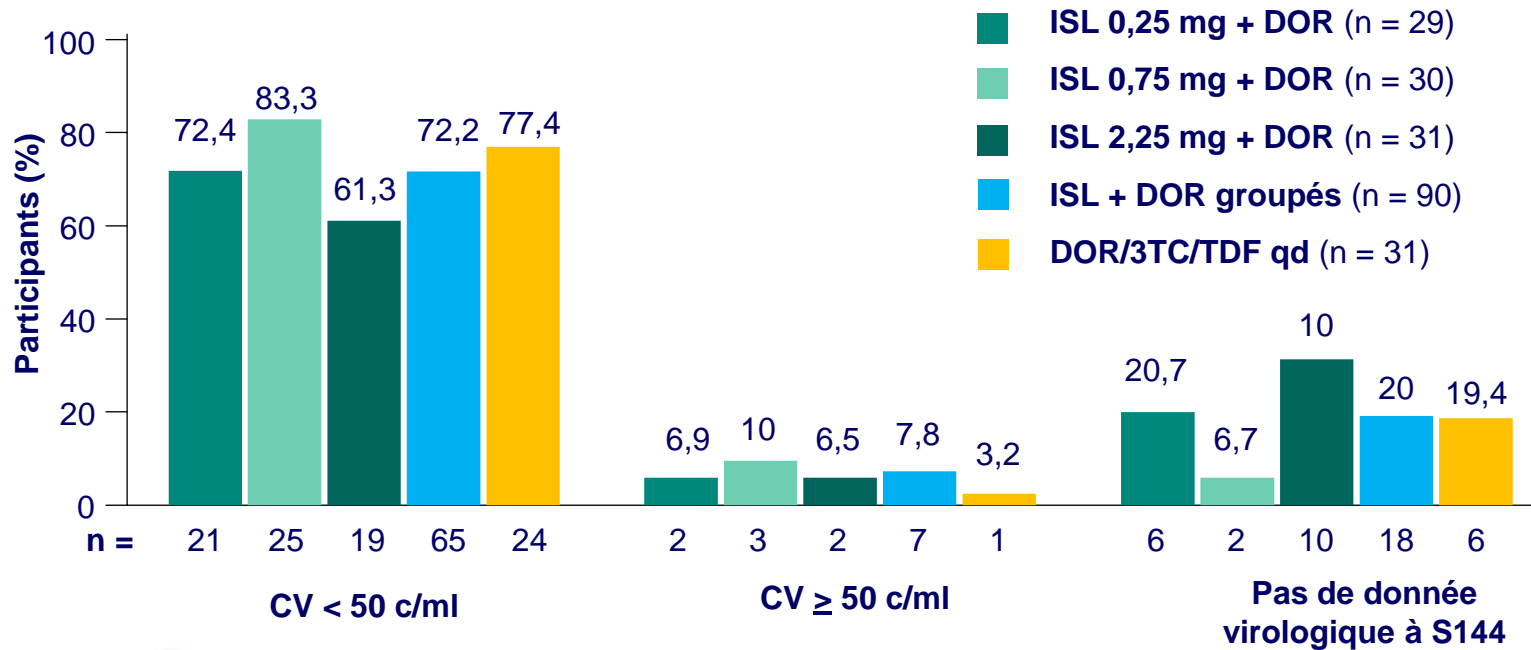
Caractéristiques initiales

- Bras ISL + DOR combinés (n=92) : hommes 92%, CV > 100 000 c/ml 24%, médiane CD4 : 445/mm³
- Bras DOR/3TC/TDF (n=31) : hommes 90%, CV > 100 000 c/m 16%, médiane CD4: 473/mm³

Islatravir (0,25 à 2,25 mg qd) + doravirine

Essai de phase 2 MK-8591 011 - Résultats à S144 (2)

Résultats virologiques à S144 (ITT, snapshot)



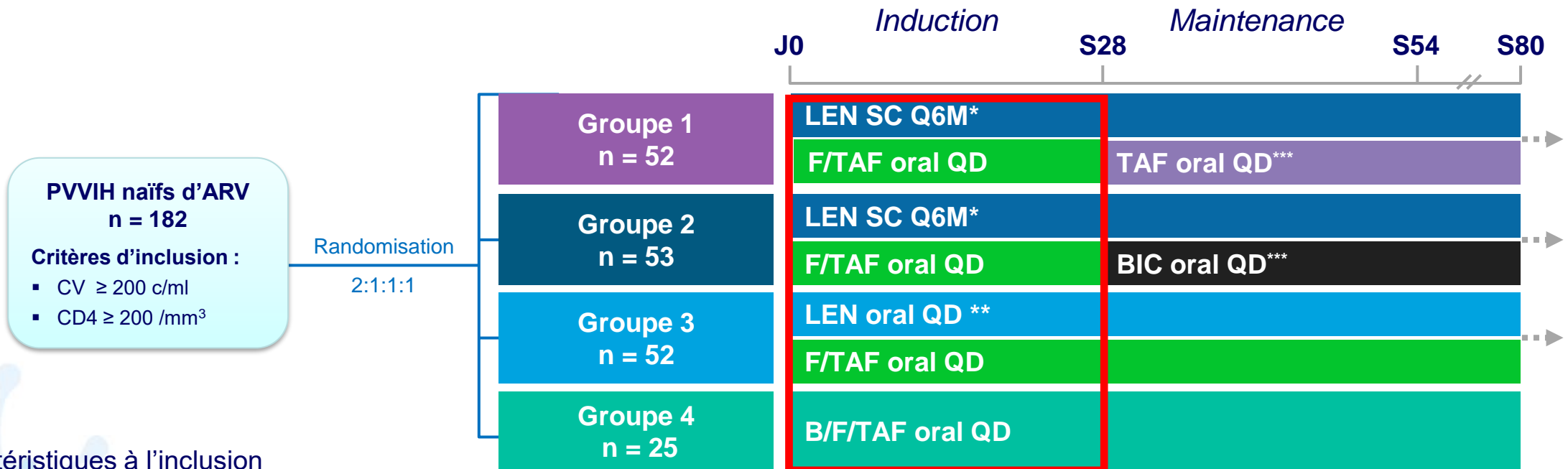
Événements indésirables et arrêts liés au traitement entre J0 et S144

- Événements indésirables liés au traitement:
 - 7 (7,8 %) dans les bras ISL
 - 7 (23 %) sous DOR/3TC/TDF
- Arrêts pour événements indésirables liés au traitement:
 - 2 (2,2%) dans les bras ISL
 - 1 (3,2 %) sous DOR/3TC/TDF

- **Durant les 144 semaines, 7 participants ont eu un échec virologique (CV confirmée ≥ 50 c/ml)**
 - 2 dans chaque groupe de dose ISL, 1 dans bras DOR/3TC/TDF
 - 1 non réponse et 6 rebonds avec CV ≥ 50 c/ml mais < 200 c/ml
 - Tous entre S28 et S48 (sauf un arrêt à S72 dans bras ISL 2,25 mg)
 - Toutes les CV de confirmation < 80 c/ml,
 - 5 participants sur 7 avaient une CV $> 100\ 000$ c/ml à l'inclusion
 - 5 participants sur 7 avaient une CV < 50 c/ml avant le changement de traitement

Essai CALIBRATE : lénacapavir chez des PVVIH naïfs d'ARV, phase 2 induction-maintenance – Résultats à S28

- Lénacapavir (LEN, GS-6207), inhibiteur de capsid, PK compatible avec administration orale ou par injection SC
- Essai de phase 2, randomisé, ouvert chez des PVVIH naïfs d'ARV
 - Induction: 28 semaines de trithérapie : 3 groupes avec LEN vs B/F/TAF
 - Puis 2 groupes avec bithérapie avec LEN vs 1 groupe trithérapie avec LEN vs B/F/TAF



Caractéristiques à l'inclusion

- Age médian : 29 ans ; femmes : 7 % ; noirs : 52 %
- CV médiane : 4,37 log₁₀ c/ml (IQR : 3,86 à 4,74 log₁₀ c/ml) ; CV > 100 000 c/ml : 15 %
- CD4, médiane : 437/mm³ (IQR : 332 à 599/mm³)

* LEN oral lead-in (600 mg J1 et J2, 300 mg à J8) puis LEN sc : 927 mg (2 x 1,5 ml) à J15 puis tous les 6 mois

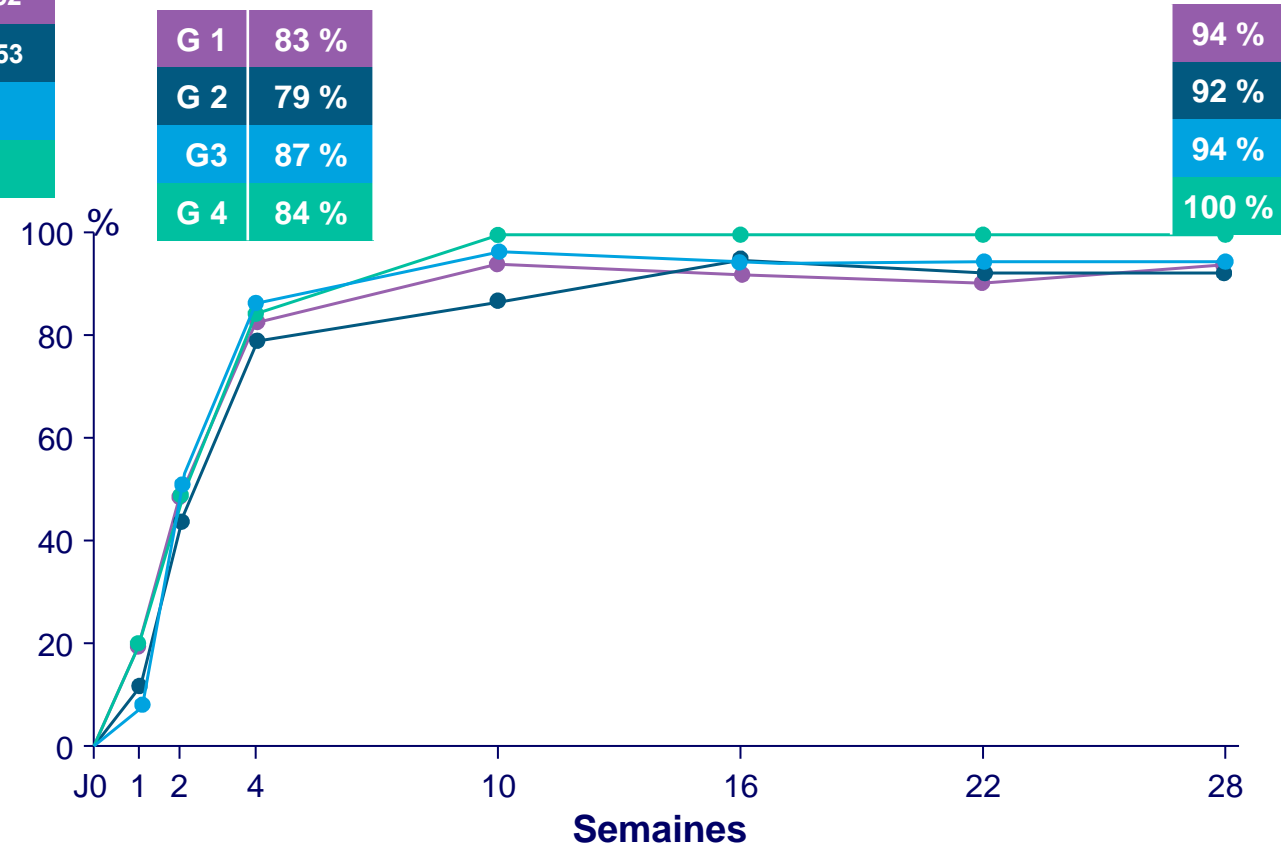
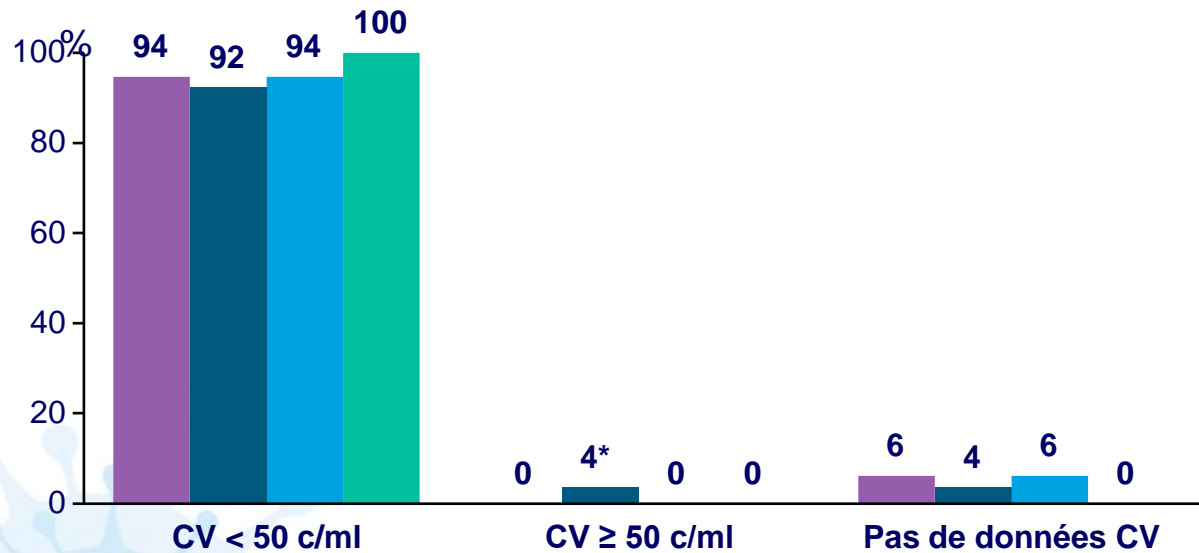
** LEN oral 600 mg J1 et J2, puis 50 mg/j à partir de J3

*** Les participants des groupes 1 et 2 pour poursuivre l'étude au-delà de S28 avec TAF oral 25 mg (G1) ou BIC oral 75 mg (G2) devaient avoir à S16 et S22 CV < 50 c/ml

Essai CALIBRATE : lénacapavir chez des PVVIH naïfs d'ARV, phase 2 induction-maintenance – Résultats à S28

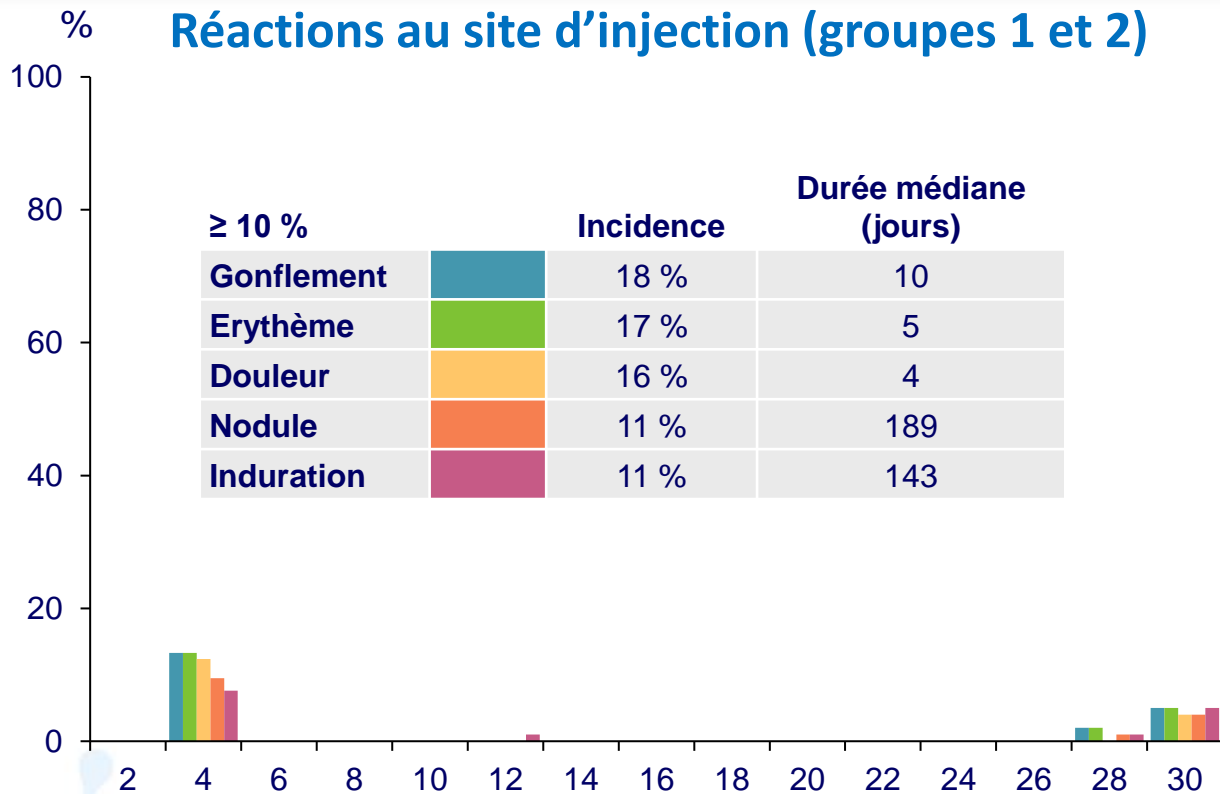
Résultats virologiques à S28 (ITT, snapshot)

G 1 : LEN SC + F/TAF (→TAF), n = 52
 G 2 : LEN SC + F/TAF (→ BIC), n = 53
 G 3 : LEN oral QD + F/TAF , n = 52
 G 4 : B/F/TAF, n = 25



- *1 arrêt pour non atteinte du critère du protocole "CV < 50 c/ml avant S28" ; 1 arrêt à J2
- **Emergence de mutations de résistance à S10 chez un participant du groupe 2**
 - CA : Q67H + K70R (LEN fold change = 20)
 - RT : M184M/I

Essai CALIBRATE : lénacapavir chez des PVVIH naïfs d'ARV, phase 2 induction-maintenance – Résultats à S28



Tolérance (hors RSI)

- **Aucun EI sévère** ou de grade 4 lié au traitement
- **EI digestifs** : LEN SC (G1 et 2) vs LEN oral (G3)
 - Nausées : 12 % vs 8 %
 - Diarrhées : 6 % vs 8 %
- **Anomalies biologiques de grade 3 ou 4** :
 - LEN (G 1 + 2 + 3) 17 % vs B/F/TAF 12 %
 - Aucune cliniquement significative
 - Aucune responsable d'arrêt

- Aucune RSI chez 61% des participants des groupes 1 et 2 (63/103)
- 83 % (33/40) des RSI sont de grade 1 et résolutive en quelques jours
- Tous les nodules étaient de grade 1, sauf 1 de grade 3
- Seulement 2 participants ont arrêté pour événements indésirables (les 2 pour une induration au site d'injection de grade 1)

**De nouvelles
recommandations
européennes**



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

GUIDELINES

Version 11.0

October 2021

EACS HIV Guidelines – V11.0 October 2021

Recommended Initial Antiretroviral Regimens for ART-naïve Adults

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)

EACS HIV Guidelines – V11.0 October 2021

Recommended Antiretroviral Regimens for ART-naïve pregnant women

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)		
ABC/3TC + DTG or ABC/3TC/DTG	DTG to be discussed with women considering to become pregnant or if to be used in first 6 weeks of pregnancy HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) II (DTG: neural tube defects risk during periconception)
TDF/XTC or TAF/FTC + DTG	DTG to be discussed with women considering to become pregnant or if to be used in first 6 weeks of pregnancy. TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	II (DTG: neural tube defects risk during periconception) III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy)
TDF/XTC or TAF/FTC + RAL 400 mg bid	TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy) V (RAL in pregnancy, bid dosing)
2 NRTIs + PI/r		
TDF/XTC or TAF/FTC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	With food TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy) VI (DRV dosing) VII (COBI boosting)

EACS HIV Guidelines – V11.0 October 2021

Preferred and Alternative First Line Options in Children and Adolescents Living with HIV

Age	Backbone		3 rd Agent (in alphabetical order)	
	Preferred	Alternative	Preferred	Alternative
0 - 4 weeks	ZDV ⁽ⁱ⁾ + 3TC	-	LPV/r ^(ii, iii) NVP ⁽ⁱⁱⁱ⁾ RAL ⁽ⁱⁱⁱ⁾	-
4 weeks - 3 years	ABC ^(iv) + 3TC ^(v)	ZDV ⁽ⁱ⁾ + 3TC ^(vi) TDF ^(vii) + 3TC	DTG ^(viii)	LPV/r NVP RAL
3 - 6 years	ABC ^(iv) + 3TC ^(v)	TDF + XTC ^(ix) ZDV + XTC ^(ix)	DTG	DRV/r EFV LPV/r NVP RAL
6 - 12 years	ABC ^(iv) + 3TC ^(v) TAF ^(x) + XTC ^(ix)	TDF + XTC ^(ix)	DTG	DRV/r EFV EVG/c RAL
> 12 years	ABC ^(iv) + 3TC ^(v) TAF ^(x) + XTC ^(ix)	TDF + XTC ^(ix)	BIC ^(xi) DTG	DRV/b EFV ^(xii) RAL ^(xii) RPV ^(xii)

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Session interactive autour de cas cliniques

Dr Claudine DUVIVIER

Centre d'infectiologie NECKER-PASTEUR

Hôpital Necker-Enfants Malades

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Centre Médical de l'Institut Pasteur

RIL Team: Retrovirus, Infection and Latency

Institut Cochin - CNRS 8104 / INSERM U1016 / Université de Paris

Déclaration d'intérêts

Subventions pour participations à des conférences scientifiques, des formations continues, des honoraires et consultante de différentes firmes pharmaceutiques :

- Gilead Sciences,
- Merck, et
- ViiV Healthcare
- l'Association Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites (ANRS)

Cas clinique : patient naïf

Mr S. A.

- 25 ans HSH découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - CD4 455 /mm³
 - CV 75000
- Pas de comorbidité
- BMI 24
- Souhaite un STR !



Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?



Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ?



Vous proposez une bithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?

Cas clinique : patient naïf

Mr S. A.

- 25 ans HSH découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - CD4 455 /mm3
 - CV 75000
- Pas de comorbidité
- BMI 24
- Souhaite un STR !



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

11/2021



08/2021



IAS-USA
International Antiviral Society-USA

10/2020



Organisation
mondiale de la Santé

07/2019

	11/2021	08/2021	10/2020	07/2019
DTG	TDF/XTC+ DTG ABC/3TC +DTG* ABC/3TC/DTG*	TDF/XTC+ DTG ABC/3TC/DTG*		TDF/XTC+ DTG
BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	
RAL	TDF/XTC+ RAL			
DTG	DTG/3TC	DTG/3TC	DTG/3TC	
DOR	TDF/XTC +DOR TDF/3TC/DOR			





*Si HLA B*5701 négatif

DTG = Dolutegravir; BIC = Bictegravir; RAL = Raltegravir ; DOR = Doravirine; TDF = Tenofovir *disoproxil fumarate* ; TAF = Tenofovir *alafénamide*; XTC = Lamivudine 3TC ou Emtricitabine FTC ; ABC = Abacavir

Cas clinique : patient naïf

Mr S. A.

- 25 ans HSH découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - CD4 455 /mm³
 - CV 75000
- Pas de comorbidité
- BMI 24
- Souhaite un STR !

	 EACS European AIDS Clinical Society 11/2021	 08/2021	 IAS-USA International Antiviral Society-USA 10/2020	 Organisation mondiale de la Santé 07/2019
DTG	ABC/3TC/DTG*	ABC/3TC/DTG*		TDF/XTC+ DTG
BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	
RAL				
DTG	DTG/3TC	DTG/3TC	DTG/3TC	
DOR	TDF/3TC/DOR			

*Si HLA B*5701 négatif

DTG = Dolutegravir; BIC = Bictegravir; RAL = Raltegravir ; DOR = Doravirine; TDF = Tenofovir *disoproxil fumarate* ; TAF = Tenofovir *alafénamide*; XTC = Lamivudine 3TC ou Emtricitabine FTC ; ABC = Abacavir

Cas clinique : patient naïf

Mr S. A.

- 25 ans HSH découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - **CD4 55 /mm³**
 - **CV 575000**
- Pas de comorbidité
- BMI 24
- Souhaite un STR !



Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?



Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ?



Vous proposez une bithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?

Cas clinique : patient naïf

Mr S. A.

- 25 ans HSH découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - **CD4 55 /mm³**
 - **CV 575000**
- Pas de comorbidité
- BMI 24
- Souhaite un STR !

	11/2021 EACS European AIDS Clinical Society	08/2021 DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES - USA	10/2020 IAS-USA International Antiviral Society-USA	07/2019 Organisation mondiale de la Santé
DTG	ABC/3TC/DTG*	ABC/3TC/DTG*		TDF/XTC+ DTG
BIC	Non recommandé si CV < 500,000 copies/mL		Non recommandé si CV < 500,000 copies/mL	
RAL	Non recommandé si CV < 500,000 copies/mL		Non recommandé si CV < 500,000 copies/mL et peut être si CD4 < 200/mm ³	
DTG	DTG/3TC	DTG/3TC	DTG/3TC	
DOR	TDF/3TC/DOR			

*Si HLA B*5701 négatif

DTG = Dolutegravir; BIC = Bictegravir; RAL = Raltegravir ; DOR = Doravirine; TDF = Tenofovir *disoproxil fumarate* ; TAF = Tenofovir *alafénamide*; XTC = Lamivudine 3TC ou Emtricitabine FTC ; ABC = Abacavir

Cas clinique : patient naïf

Mr S. A.

- 25 ans HSH découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- **Ag HbS + ; Ac antiHbS -**
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - CD4 455 /mm3
 - CV 75000
- Pas de comorbidité
- BMI 24



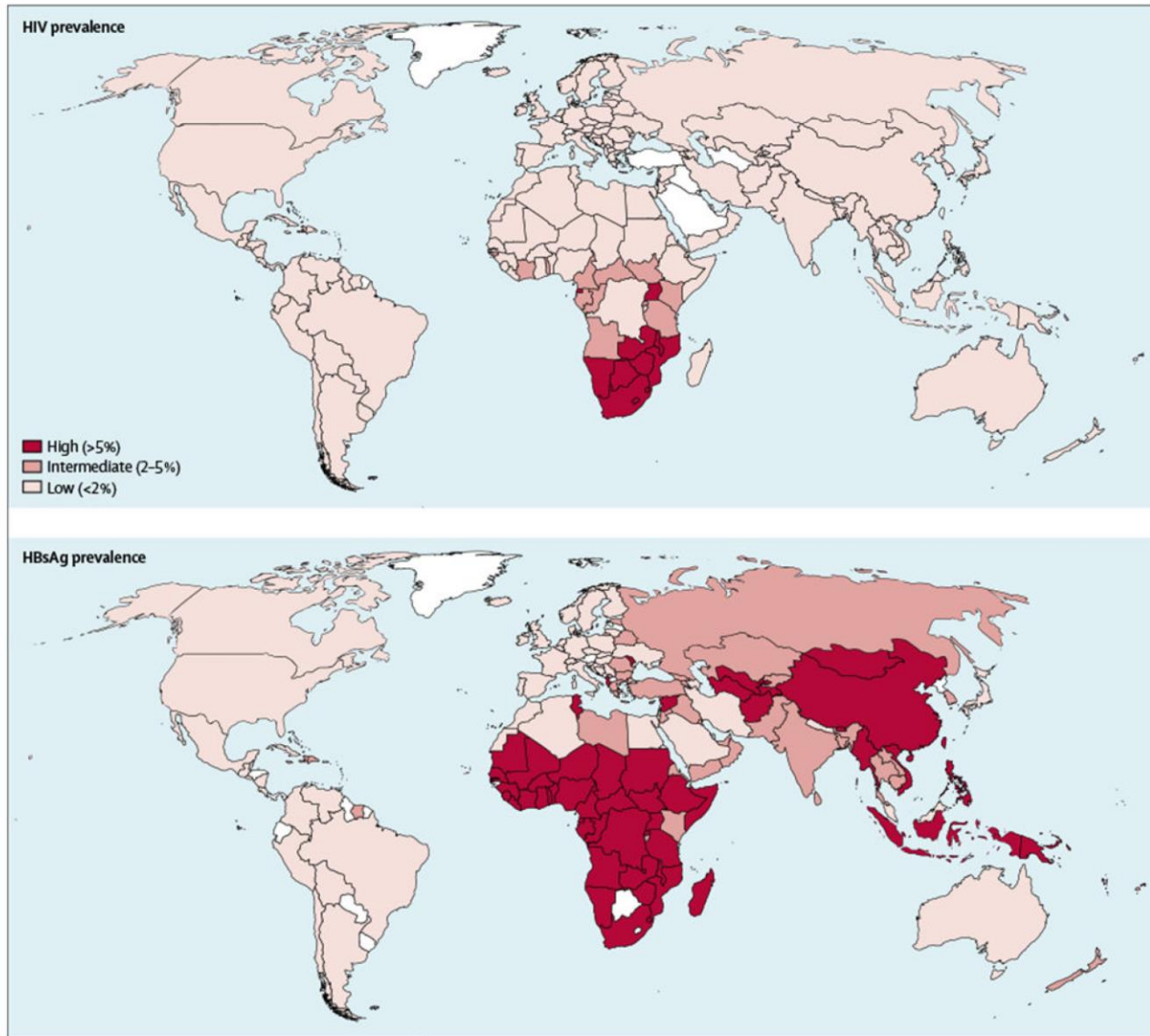
Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?



Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ?



Vous proposez une bithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?







3TC FTC				
XTC + TDF				
XTC+ TAF				

Figure: HIV and chronic hepatitis B virus infection prevalence
Data extracted from multiple sources.^{62–70}

Cas clinique : patient naïf

Mr S. A.

- 25 ans HSH découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- **Ag HbS + ; Ac antiHbS -**
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - CD4 455 /mm3
 - CV 75000
- Pas de comorbidité
- BMI 24

	 EACS European AIDS Clinical Society 11/2021	 08/2021	 IAS-USA International Antiviral Society-USA 10/2020	 Organisation mondiale de la Santé 07/2019
DTG	TDF/XTC+ DTG	TDF/XTC+ DTG		TDF/XTC+ DTG
BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	
RAL	TDF/XTC+ RAL			
DTG				
DOR	TDF/XTC +DOR TDF/3TC/DOR			

*Si HLA B*5701 négatif

DTG = Dolutegravir; BIC = Bictegravir; RAL = Raltegravir ; DOR = Doravirine; TDF = Tenofovir *disoproxil fumarate* ; TAF = Tenofovir *alafénamide*; XTC = Lamivudine 3TC ou Emtricitabine FTC ; ABC = Abacavir

Cas clinique : patient naïf

Mr S. A.

- 25 ans HSH découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- **Ag HbS + ; Ac antiHbS -**
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - CD4 455 /mm³
 - CV 75000
- Pas de comorbidité
- BMI 24

• **Souhaite un STR !**



	11/2021	08/2021	10/2020	07/2019
DTG				TDF/XTC+ DTG
BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	
RAL				
DTG				
DOR	TDF/3TC/DOR			

*Si HLA B*5701 négatif

DTG = Dolutegravir; BIC = Bictegravir; RAL = Raltegravir ; DOR = Doravirine; TDF = Tenofovir *disoproxil fumarate* ; TAF = Tenofovir *alafénamide*; XTC = Lamivudine 3TC ou Emtricitabine FTC ; ABC = Abacavir



Cas clinique : patient naïf

Me S. A.

- 25 ans **Femme d'Afrique subsaharienne** découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - **CD4 250/mm³**
 - **CV 75000**
- Pas de comorbidité
- **BMI 30**
- Souhaite un STR !



Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?



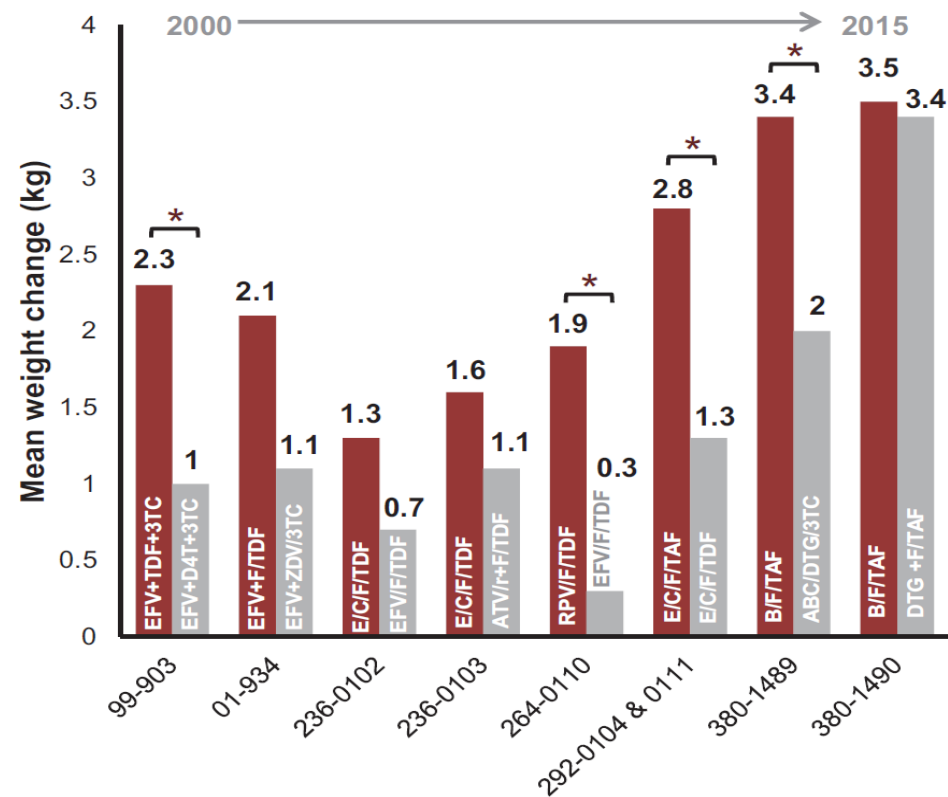
Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ?



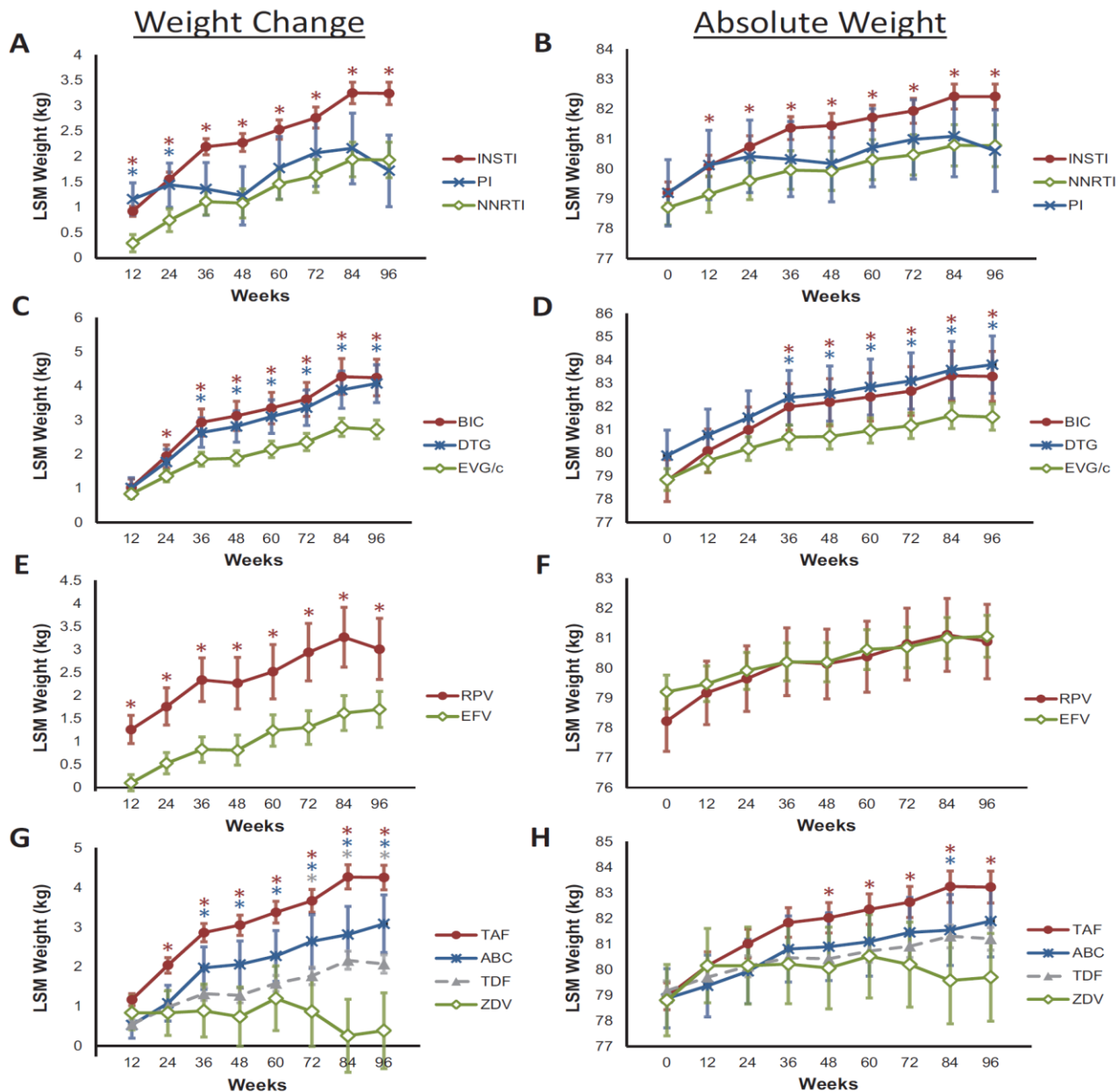
Vous proposez une bithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?

Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials

Paul E. Sax,¹ Kristine M. Erlandson,² Jordan E. Lake,³ Grace A. McComsey,⁴ Chloe Orkin,⁵ Stefan Esser,⁶ Todd T. Brown,⁷ Jürgen K. Rockstroh,⁸ Xuelian Wei,⁹ Christoph C. Carter,¹⁰ Lijie Zhong,⁹ Diana M. Brainard,⁹ Kathleen Melbourne,⁹ Moupali Das,⁹ Hans-Jürgen Stellbrink,¹⁰ Frank A. Post,^{11,12} Laura Waters,¹² and John R. Koethe¹³



Variation pondérale moyenne observée au bout de 48 semaines pour les 8 essais indiqués. Les barres rouges correspondent au régime expérimental et les barres grises au comparateur. *P < 0,05 par analyse de la variance. C, Poids médian (rouge) et changement de poids médian (bleu)



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 29, 2019

VOL. 381 NO. 9

Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV

W.D.F. Venter, M. Moorhouse, S. Sokhela, L. Fairlie, N. Mashabane, M. Masenya, C. Serenata, G. Akpomiemie, A. Qavi, N. Chandiwana, S. Norris, M. Chersich, P. Clayden, E. Abrams, N. Arulappan, A. Vos, K. McCann, B. Simmons, and A. Hill

Le traitement par DTG associé à l'un ou l'autre des deux promédicaments du ténofovir (TAF et TDF) a montré une efficacité non inférieure à celle du traitement standard.

La prise de poids était significativement plus importante avec les régimes contenant de la DTG, surtout en association avec le TAF, qu'avec le régime standard et plus importante chez les femmes .

ADVANCE ClinicalTrials.gov numéro, NCT03122262



Venter WDF et al N Engl J Med 2019 Aug 29;381(9):803-815. doi: 10.1056/NEJMoa1902824.

ACTUALITÉS et leurs **CONSÉQUENCES PRATIQUES** dans le **VIH**

MARDI 23 NOVEMBRE 2021 Laho Business Center • Paris

Changes in weight and BMI with first-line doravirine-based therapy

Chloe Orkin^a, Richard Elion^b, Melanie Thompson^c,
 Juergen K. Rockstroh^d, Fernando Alvarez Bogнар^e, Zhi J. Xu^f,
 Carey Hwang^g, Peter Sklar^g and Elizabeth A. Martin^g
 AIDS 2021, 35:91–99

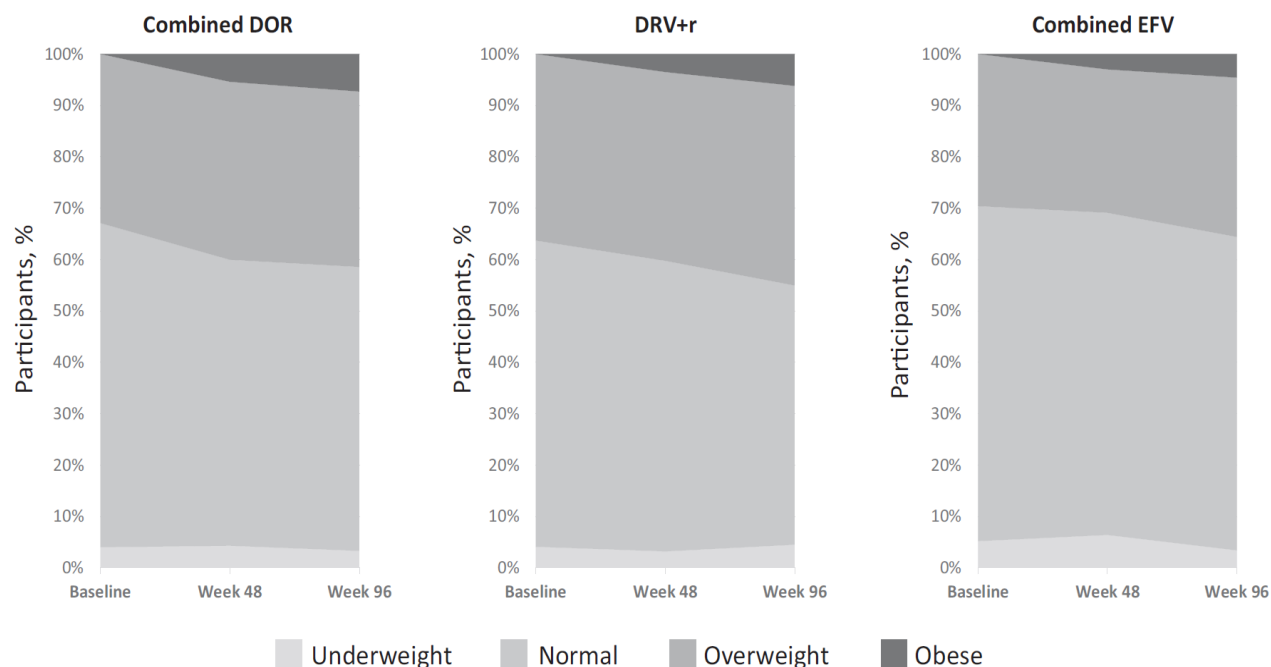


Fig. 3. Overall change in BMI class through week 96 (obese at baseline excluded). DOR, doravirine; DRV+r, ritonavir-boosted darunavir; EFV, efavirenz.

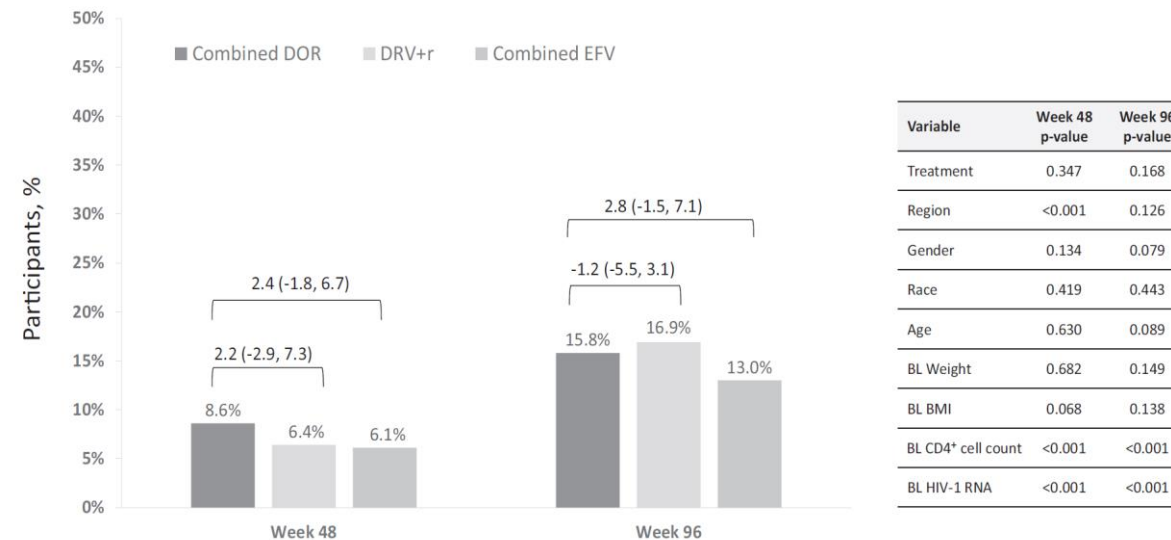


Fig. 2. Proportion of participants with at least 10% weight gain. Estimated proportions and 95% confidence interval for treatment group differences (doravirine minus comparator) are from the generalized linear model. DOR, doravirine; DRV+r, ritonavir-boosted darunavir; EFV, efavirenz.





Les gains de poids sur 96 semaines étaient faibles dans tous les groupes de traitement et étaient similaire à la variation annuelle moyenne chez les adultes sans VIH-1.

Une prise de poids significative et l'augmentation de la classe d'IMC étaient similaires dans tous les groupes de traitement et étaient prédites par un faible taux initial de lymphocytes T CD4 et un taux initial élevé d'ARN du VIH-1.

Cas clinique : patient naïf

Me S. A.

- 25 ans **Femme d'Afrique subsaharienne** découverte VIH
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - **CD4 250/mm3**
 - **CV 75000**
- Pas de comorbidité
- **BMI 30**
- **Souhaite un STR !**

	 EACS European AIDS Clinical Society 11/2021	 08/2021	 IAS-USA International Antiviral Society-USA 10/2020	 Organisation mondiale de la Santé 07/2019
DTG	ABC/3TC/DTG*	ABC/3TC/DTG*		TDF/XTC+ DTG
BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	TAF/FTC/BIC	
RAL				
DTG	DTG/3TC	DTG/3TC	DTG/3TC	
DOR	TDF/3TC/DOR			

*Si HLA B*5701 négatif

DTG = Dolutegravir; BIC = Bictegravir; RAL = Raltegravir ; DOR = Doravirine; TDF = Tenofovir *disoproxil fumarate* ; TAF = Tenofovir *alafénamide*; XTC = Lamivudine 3TC ou Emtricitabine FTC ; ABC = Abacavir

Cas clinique : patient naïf

Me S. A.

- 25 ans **Femme d'Afrique subsaharienne** découverte VIH au décours d'une **grossesse 10 SA**
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - **CD4 250/mm³**
 - **CV 75000**
- Pas de comorbidité
- **BMI 30**



Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?



Vous proposez une trithérapie à base d'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ?



Vous proposez une bithérapie à base d'inhibiteur d'intégrase ?

Etat des lieux Grossesse et Dolutegravir

- En mai 2018, une analyse non planifiée de l'étude Tsepamo a observé une augmentation de la prévalence des ATN chez les nourrissons nés de femmes recevant la DTG à la conception¹.
 - **Prévalence des ATN avec le traitement DTG par rapport au traitement non DTG à la conception : 0,94% vs 0,12%**
- L'analyse de Tsepamo mise à jour en 2021 fait état d'une prévalence plus faible d'ATN avec l'utilisation de la DTG par la mère au moment de la conception².
 - **Prévalence des ATN avec la DTG par rapport à une TAR non DTG à la conception : 0,15% vs 0,10%**
 - **Différence de prévalence : 0,06 % (IC à 95 % : -0,03 % à 0,20 %)**
- *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)*, étude prospective internationale sur l'issue de la grossesse chez les femmes exposées aux ARV

L'étude actuelle rapporte les anomalies au cours de la grossesse et néonatales, signalées à l'APR jusqu'en janvier 2021 et impliquant des nourrissons exposés au DTG au moment de la conception ou in utero³.

1. Zash. NEJM. 2018; 79:979. 2. Zash. IAS 2021. Abstr PE02-B52. 3. Vannappagari. IDWeek 2021. Abstr 74.

Etat des lieux Grossesse et Dolutegravir

- L'analyse des données du Registre des grossesses sous traitement antirétroviral jusqu'en janvier 2021 montre que la **prévalence des anomalies congénitales liées à l'exposition prénatale à la DTG est comparable à celle observée dans la population générale.**
- Prévalence avec toute exposition prénatale à la DTG : 4,10 (IC 95 % : 2,92-5,53)
- Prévalence dans la cohorte du *Metropolitan Atlanta Congenital Defects* (MACDP) : 2,72 (IC 95 % : 2,68-2,76)
- Prévalence dans la cohorte du *Texas Birth Defects Registry* (TBDR) : 4,17 (4,15-4,19)
- Prévalence des anomalies congénitales avec toute exposition prénatale aux ARV : 2,85 (IC 95% : 2,63-3,09)
- **La prévalence des ATN avec exposition péri-conceptionnelle au DTG était de 1/475 expositions (0,21 %).**

Cas clinique : patient naïf

Me S. A.

- 25 ans **Femme d'Afrique subsaharienne** découverte VIH au décours d'une **grossesse 10 SA**
- Génotype de résistance BL : WT
- HLA B5701 négatif
- Ag HbS neg ; Ac antiHbS +
- VHC neg
- IST négatives (PCR C/G 3 sites et syphilis)
- A BL :
 - **CD4 250/mm³**
 - **CV 75000**
- Pas de comorbidité
- **BMI 30**



	11/2021	08/2021	10/2020	07/2019
DTG	TDF/xTC ou ABC/3TC + DTG* ABC/3TC/DTG*	ABC/3TC/DTG*		TDF/XTC+ DTG
BIC				
RAL	TDF/xTC ° RAL	TDF/xTC ° RAL	TDF/xTC ° RAL	
DTG				
DOR				
DRV	TDF/XTC + DRV/r 600/100 BID	TDF/XTC + DRV/r 600/100 BID	TDF/XTC + DRV/r 600/100 BID	

*Si HLA B*5701 négatif

DTG = Dolutegravir; BIC = Bictegravir; RAL = Raltegravir ; DOR = Doravirine; TDF = Tenofovir *disoproxil fumarate* ; TAF = Tenofovir *alafénamide*; XTC = Lamivudine 3TC ou Emtricitabine FTC ; ABC = Abacavir



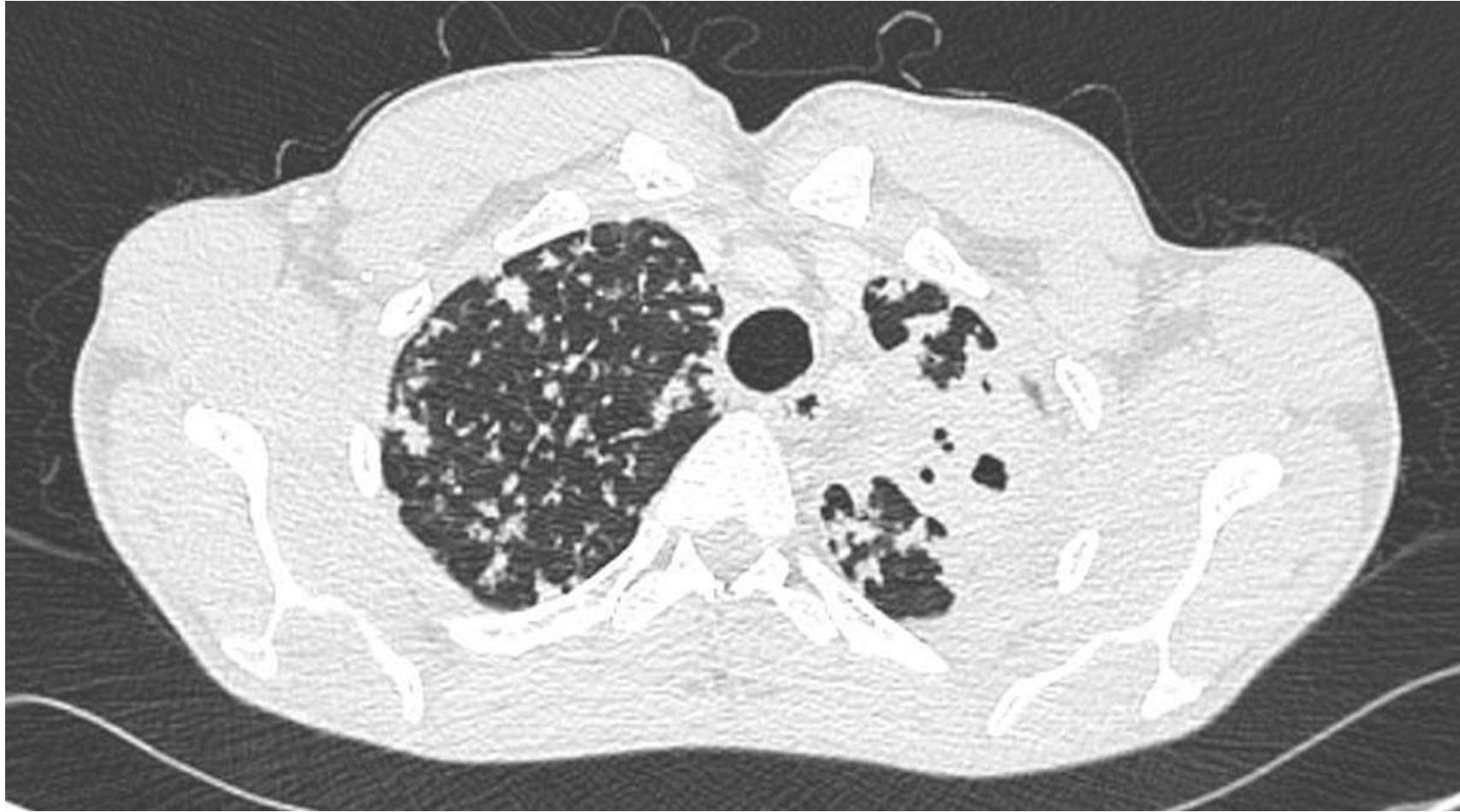
Cas clinique 1 : *late presenter*

- Madame S. se présente à la PASS de l'hôpital pour un bilan de santé.
- Elle n'a pas de couverture sociale, elle est arrivée en France il y a 3 semaines. Elle vient de quitter la Côte d'Ivoire où elle est née, où elle est mariée et où vivent toujours ses deux enfants (8 et 10 ans, en bonne santé d'après la patiente). Elle est hébergée chez « une connaissance » à elle.
- Elle rapporte une fatigue marquée, des sueurs nocturnes, une sensation fébrile, une toux plutôt sèche. Elle pense avoir beaucoup maigri, sans savoir combien elle pesait avant... ni après...

Cas clinique 1 : *late presenter*

- L'examen clinique retrouve des adénopathies infracentimétriques cervicales et inguinales, une candidose buccale et des bruits surajoutés pulmonaires à l'auscultation, des deux côtés, mal caractérisés.
- Les sérologies réalisées à la PASS montrent :
 - Sérologie VIH positive ;
 - AgHBs négatif, Ac anti-HBc positif, Ac anti-HBs positif ;
 - Sérologie VHC négative.
- La radiographie pulmonaire retrouve des lésions dans les deux hémichamps supérieurs (nodules, micronodules, doute sur une lésion excavée à gauche) : un scanner est demandé.

Cas clinique 1 : *late presenter*



Cas clinique 1 : *late presenter*

- La patiente est hospitalisée, isolée, et le diagnostic de tuberculose pulmonaire bacillifère est confirmée par 3 BK-tubages positifs au direct (10-100 BAAR/champ). La biologie moléculaire est en faveur d'une souche sensible à la rifampicine et à l'isoniazide. Une quadrithérapie antituberculeuse est débutée.
- Le reste du bilan d'infections opportunistes est négatif et le scanner thoraco-abdomino-pelvien ne retrouve pas d'argument pour une localisation extra-pulmonaire de la tuberculose.
- Le bilan immuno-virologique retrouve :
 - ARN-VIH à 258 000 copies/mL
 - CD4 à 126/mm³

Cas clinique 1 : *late presenter*

Concernant l'initiation du traitement antirétroviral chez cette patiente, lesquelles de ces propositions vous semblent justes ?

1. Un délai d'au moins 4 semaines de traitement de la tuberculose doit être respecté avant de débuter le traitement antirétroviral
2. Un délai d'au moins 2 semaines de traitement de la tuberculose doit être respecté avant de débuter le traitement antirétroviral
3. Le traitement antirétroviral doit être débuté dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement de la tuberculose
4. Une ponction lombaire doit impérativement être réalisée avant le début du traitement antirétroviral pour éliminer une tuberculose neuro-méningée
5. Si les CD4 avaient été $<100/\text{mm}^3$, une corticothérapie aurait pu être discutée pour prévenir la survenue d'un IRIS

Concernant l'initiation du traitement antirétroviral chez cette patiente, lesquelles de ces propositions vous semblent justes ?

1. Un délai d'au moins 4 semaines de traitement de la tuberculose doit être respecté avant de débuter le traitement antirétroviral
2. Un délai d'au moins 2 semaines de traitement de la tuberculose doit être respecté avant de débuter le traitement antirétroviral
3. **Le traitement antirétroviral doit être débuté dans les 2 semaines qui suivent le début du traitement de la tuberculose**
4. Une ponction lombaire doit impérativement être réalisée avant le début du traitement antirétroviral pour éliminer une tuberculose neuro-méningée
5. **Si les CD4 avaient été $<100/\text{mm}^3$, une corticothérapie aurait pu être discutée pour prévenir la survenue d'un IRIS**

Cas clinique 1 : *late presenter*

Principles

PLWH with TB should be started on standard TB therapy with 2 months rifampicin/isoniazid/pyrazinamide/ethambutol followed by 4 months rifampicin/isoniazid (choice of drugs and length of treatment depends on drug susceptibility and site of disease), see [Diagnosis and Treatment of TB in PLWH](#)

All persons with TB/HIV co-infection should start ART irrespective of CD4 count. Treatment supervision and adherence evaluation are very important. If the person is already on ART, check for potential DDIs and if these are significant, consider switching to one of the recommended regimens for TB/HIV co-infection

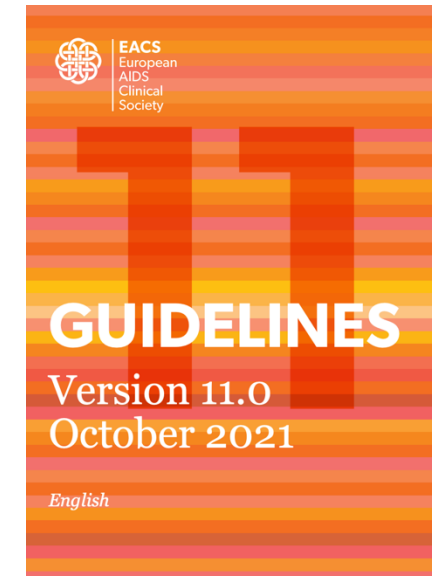
Suggested timing of ART initiation in TB/HIV co-infection

ART should be started as soon as possible (within two weeks of initiating TB treatment) regardless of CD4 count

However, if TB meningitis signs and symptoms are present ART initiation may be delayed. See [When to start ART in PLWH with Opportunistic Infections \(OIs\)](#)

Be aware of IRIS reaction in persons starting ART at low CD4 count levels and with early initiation of ART. Prophylactic prednisone for 4 weeks at the time of ART initiation (prednisone 40 mg qd for 14 days, then 20 mg qd for 14 days) can prevent paradoxical TB-associated IRIS in persons with CD4 < 100 cells/ μ L receiving TB treatment

Corticosteroids should be considered for treatment of symptomatic IRIS, with dosages and duration tailored according to response



Cas clinique 1 : *late presenter*

Quel traitement antirétroviral prescrivez-vous à cette patiente ?

1. Ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (BIKTARVY®)
2. Ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine + darunavir + ritonavir (TRUVADA® + PREZISTA® + NORVIR®)
3. Abacavir/lamivudine/dolutégravir (TRIUMEQ®)
4. Ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/efavirenz (ATRIPLA®)
5. Abacavir/lamivudine + raltégravir (KIVEXA® + ISENTRESS®)

Cas clinique 1 : *late presenter*

En vert : bonne réponse

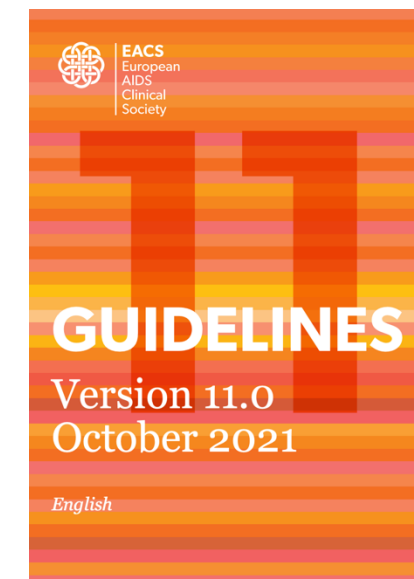
En orange : à discuter (rifabutine, posologies...)

Quel traitement antirétroviral prescrivez-vous à cette patiente ?

1. Ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (BIKTARVY®)
2. Ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine + darunavir + ritonavir (TRUVADA® + PREZISTA® + NORVIR®)
3. Abacavir/lamivudine/dolutégravir (TRIUMEQ®)
4. Ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/efavirenz (ATRIPLA®)
5. Abacavir/lamivudine + raltégravir (KIVEXA® + ISENTRESS®)

Cas clinique 1 : *late presenter*

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens with rifampicin		
2 NRTIs + NNRTI		
TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bedtime or 2 hours before dinner	I (tenofovir salts) II (EFV: suicidality. HIV2 or HIV-1 group 0)
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL At bedtime or 2 hours before dinner	III (ABC: HLA-B*57:01) II (EFV: suicidality. HIV-2 or HIV-1 group 0)
Alternative regimens with rifampicin		
2 NRTIs + INSTI		
TDF/XTC + DTG bid		I (tenofovir salts) IV (DTG: dosing)
TDF/XTC + RAL bid		I (tenofovir salts) V (RAL: dosing)
ABC/3TC + RAL bid	HBsAg negative HLA-B*57:01 negative	III (ABC: HLA-B*57:01) V (RAL: dosing)
Other combinations with rifabutin		
2 NRTIs + PI/r		
TDF/XTC + DRV/r, ATV/r or LPV/r	With food	VI (rifabutin dosing)
ABC/3TC + DRV/r, ATV/r, or LPV/r	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL With food	III (ABC: HLA-B*57:01) VI (rifabutin dosing)



Cas clinique 1 : *late presenter*

Combien de temps maintenez-vous le cotrimoxazole débuté chez cette patiente (sérologie toxoplasmose positive) ?

1. Vous n'auriez pas du introduire de cotrimoxazole (car CD4 $>100/\text{mm}^3$)
2. Jusqu'à la fin du traitement antituberculeux (6 mois)
3. Jusqu'à ce que les CD4 soient $>200/\text{mm}^3$ et $>15\%$
4. Jusqu'à ce que les CD4 soient $>350/\text{mm}^3$ et $>20\%$
5. Jusqu'à ce que les CD4 soient $>500/\text{mm}^3$ et $>20\%$

Combien de temps maintenez-vous le cotrimoxazole débuté chez cette patiente (sérologie toxoplasmose positive) ?

1. Vous n'auriez pas du introduire de cotrimoxazole (car CD4 $>100/\text{mm}^3$)
2. Jusqu'à la fin du traitement antituberculeux (6 mois)
3. **Jusqu'à ce que les CD4 soient $>200/\text{mm}^3$ et $>15\%$**
4. Jusqu'à ce que les CD4 soient $>350/\text{mm}^3$ et $>20\%$
5. Jusqu'à ce que les CD4 soient $>500/\text{mm}^3$ et $>20\%$

Stratégies antirétrovirales

Jacques REYNES

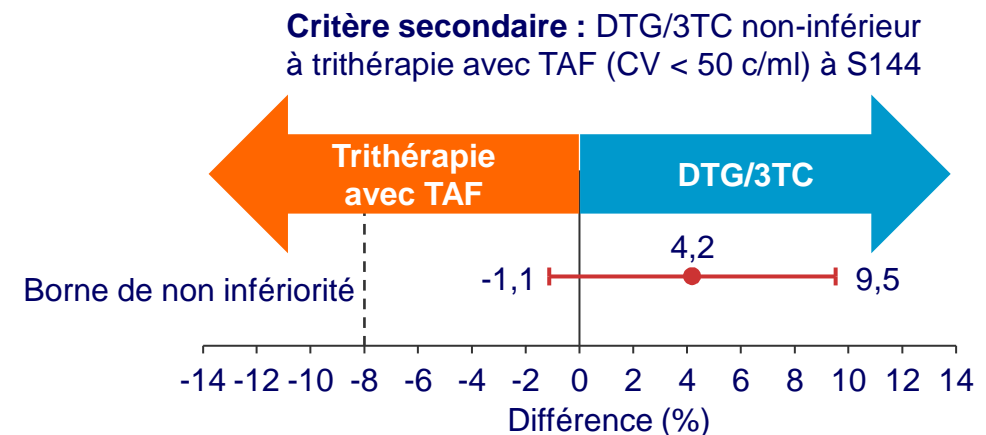
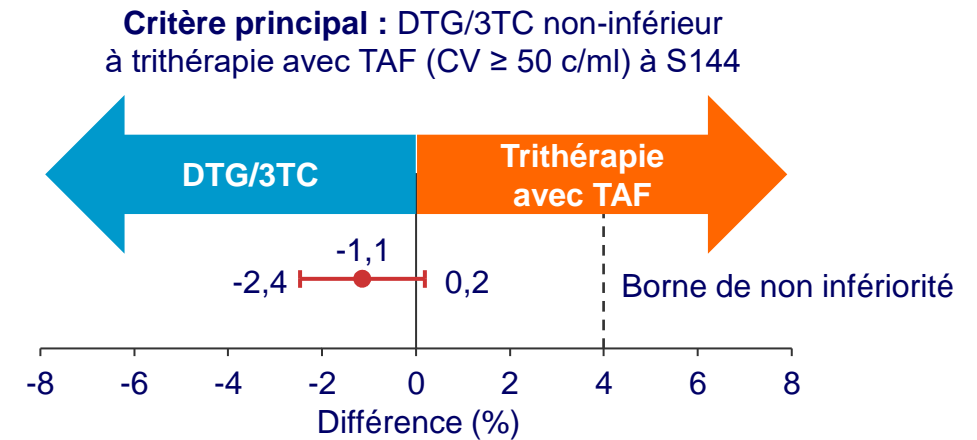
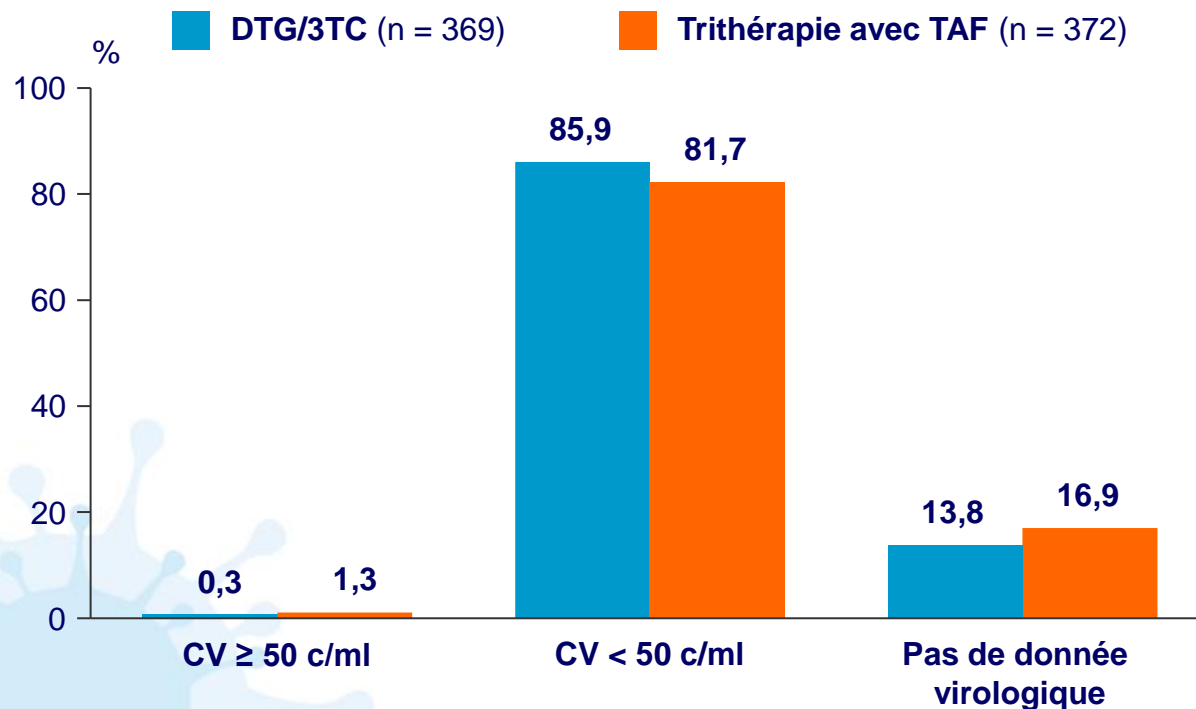
Données récentes

- Patients en maintenance (Switch)

Essai TANGO : switch pour DTG/3TC, résultats à S144

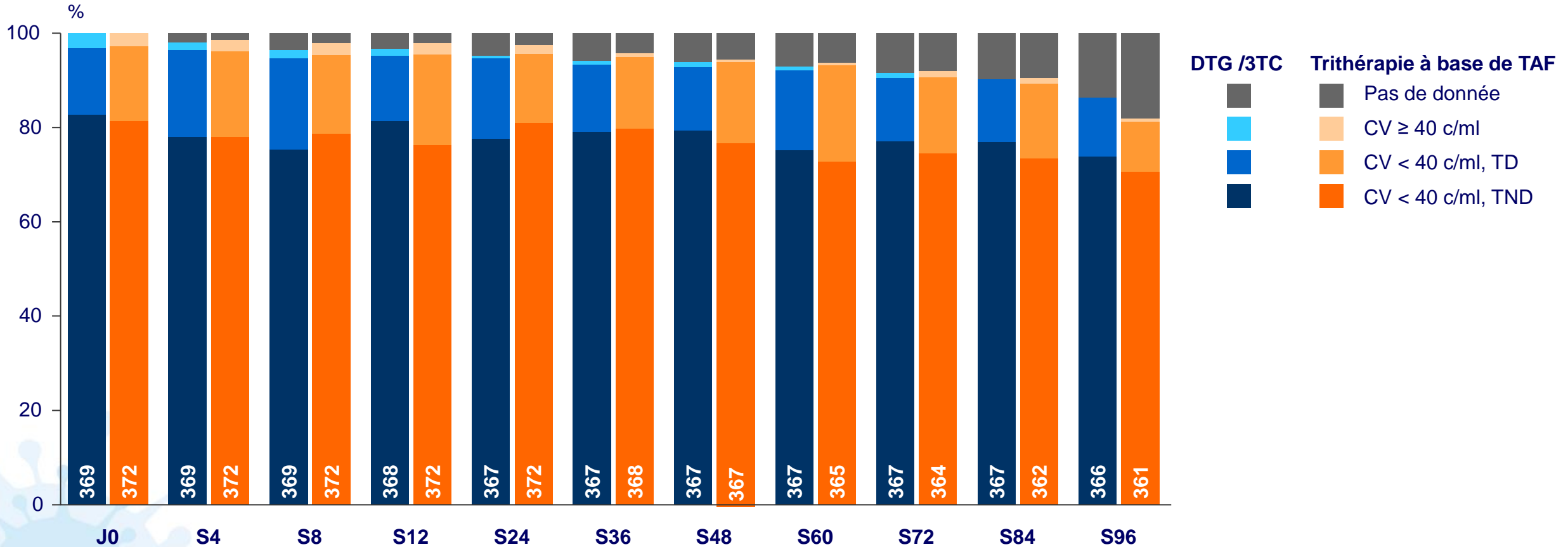
- Essai randomisé chez des patients avec CV < 50 c/ml sous ARV : DTG/3TC (n = 369) vs poursuite de la trithérapie à base de TAF en cours (n = 372)

Résultats virologiques à S144 (ITT-E snapshot)



Essai TANGO : analyse de la virémie résiduelle et des marqueurs inflammatoires à S96 (1)

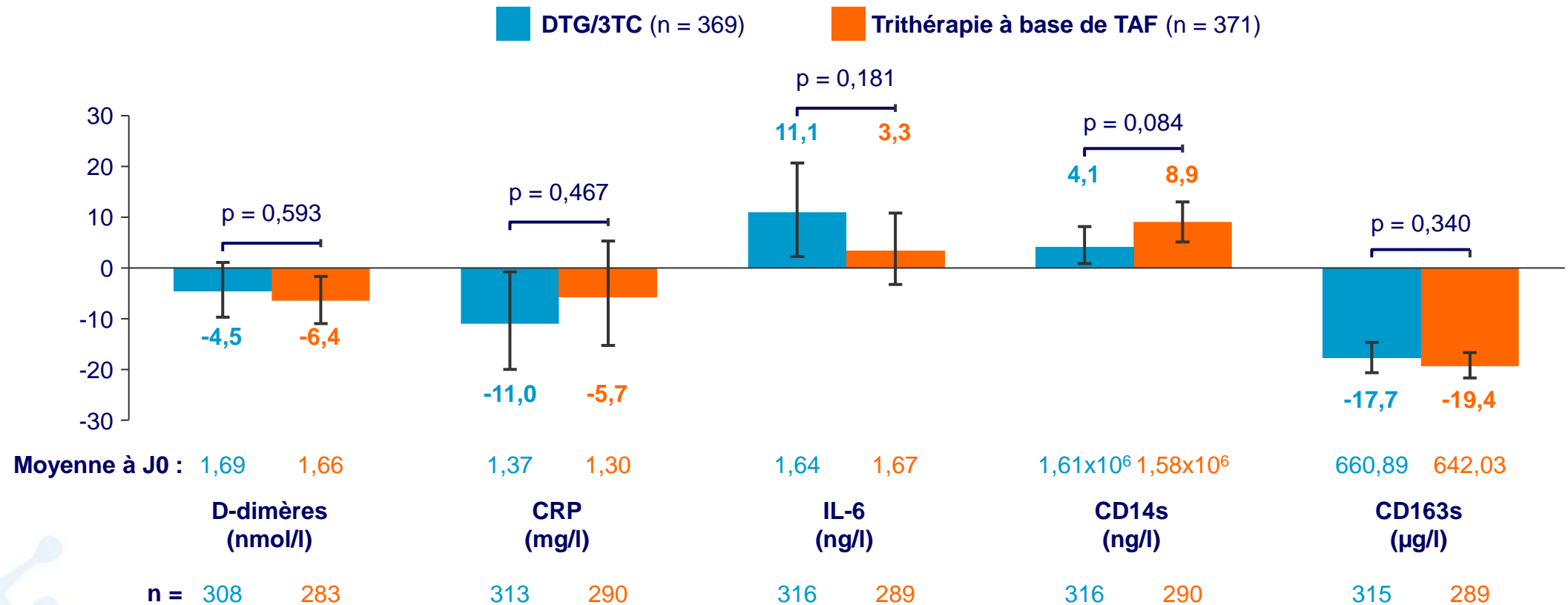
% de patients avec TD et TND



- % de patients avec TD et TND similaire entre les 2 bras à toutes les visites entre J0 et S96

Essai TANGO : analyse de la virémie résiduelle et des marqueurs inflammatoires à S96 (4)

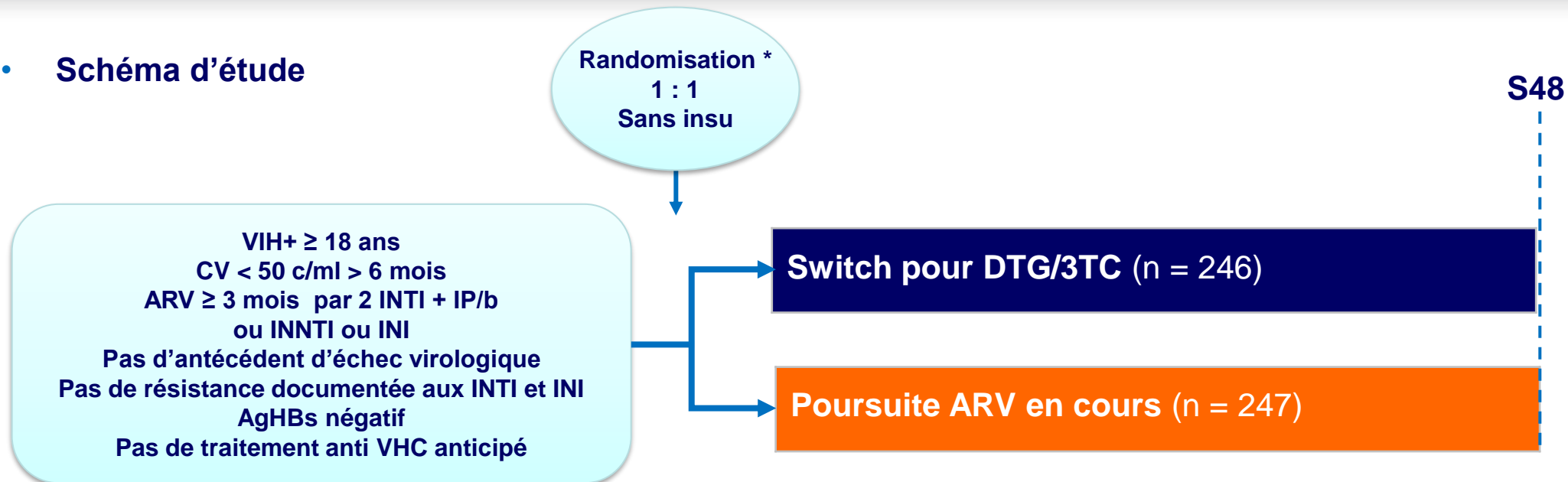
Variation entre J0 et S96 des marqueurs inflammatoires (% , IC 95 %)



- Variations faibles et comparables entre les 2 bras des marqueurs inflammatoires entre J0 et S96

Essai SALSA : switch pour DTG/3TC (1)

- Schéma d'étude**



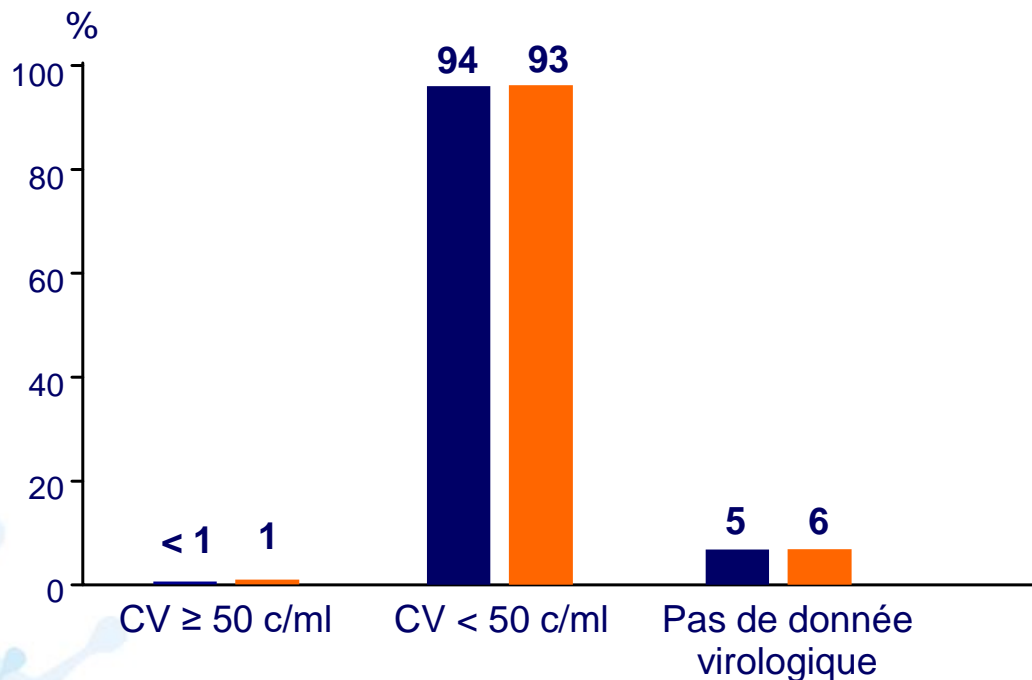
* Randomisation stratifiée sur le 3^{ème} agent (IP, INNTI ou INI)

- Critère de jugement principal** : % de patients avec CV ≥ 50 c/ml à S48 (ITT-E, snapshot) ; non-infériorité si borne supérieure de l'IC 95 % de la différence = 5 %
- Population**
 - Femmes : 39 %, âge médian : 45 ans, sous INI : 40 %, INNTI : 50 %, IP : 10 %
 - Médiane CD4 : 670/mm³, durée médiane traitement ARV : 67 mois

Essai SALSA : switch pour DTG/3TC (2)

Résultats virologiques à S48, ITT-e snapshot

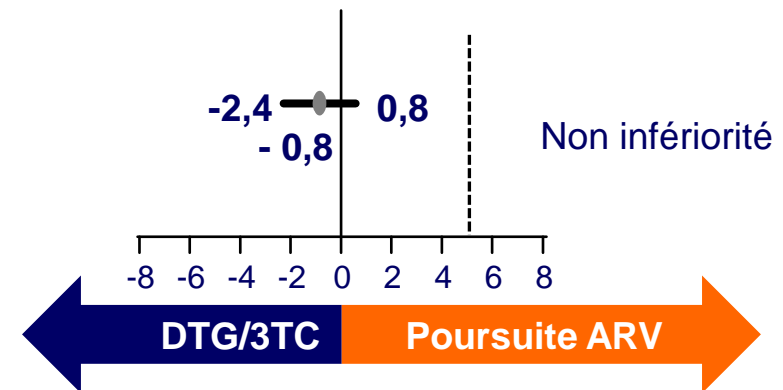
■ DTG/3TC (n = 246) ■ Poursuite trithérapie en cours (n = 247)



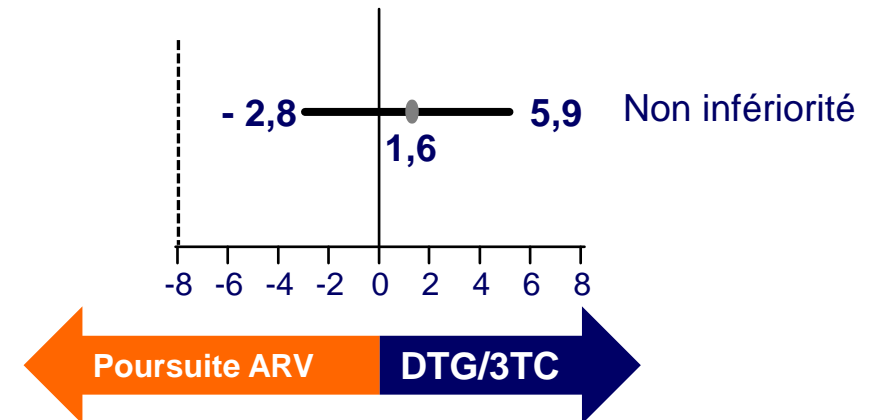
- Aucun échec virologique confirmé dans les 2 bras

Différence ajustée (% , IC 95 %)

Critère principal : CV ≥ 50 c/ml



Critère secondaire : CV < 50 c/ml



Essai SALSA : switch pour DTG/3TC (3)

Événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement à S48

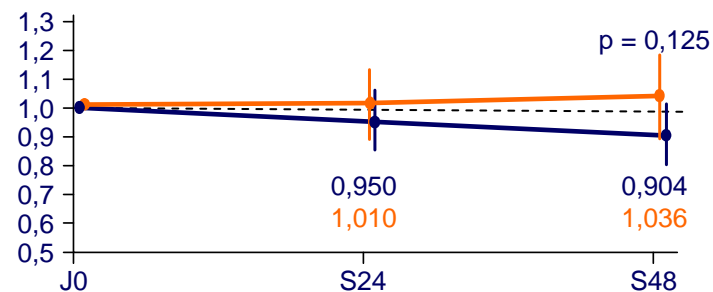
	DTG/3TC (n = 246)	cART (n = 247)
Arrêt pour EI	5 (2 %)	3 (1 %)
EI psychiatrique	3	1
Insomnie	2	0
Abus alcool	1	0
Anxiété	1	0
Idées suicidaires	0	1
Colite ulcéreuse *	0	1
Décès *	1	0
Complication liée aux procédures *	0	1
Prise de poids	1	0

* Non relié au traitement

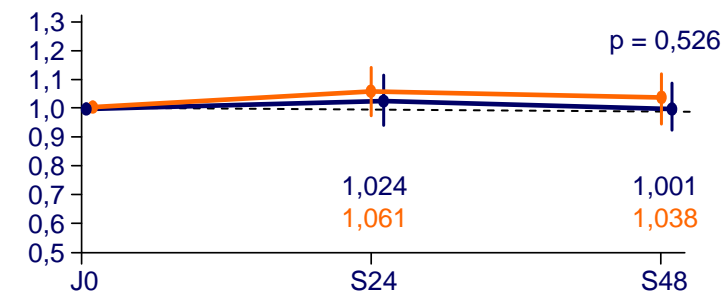
Modification des paramètres inflammatoires Rapport valeur S24/J0 et S48/J0 (IC 95 %)

— DTG/3TC (n = 246) — cART (n = 247)

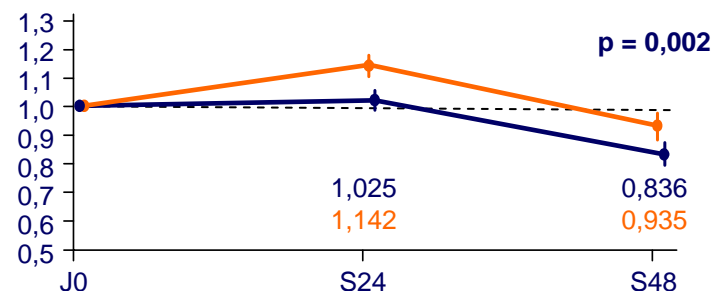
Protéine C-réactive (mg/l)



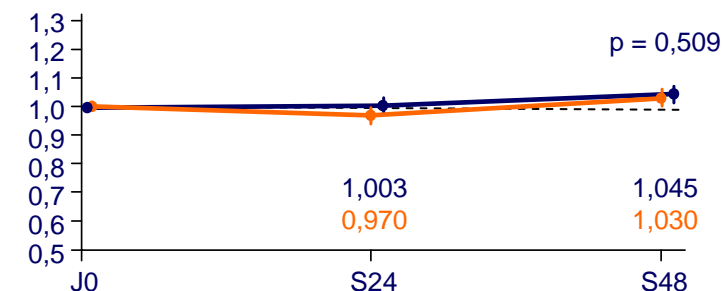
Interleukine-6 (ng/l)



CD14 soluble (ng/l)



CD163 soluble (µg/l)



Essai ATLAS-2M : CAB LA + RPV LA IM en maintenance toutes les 4 vs 8 semaines - Résultats à S96 (1)

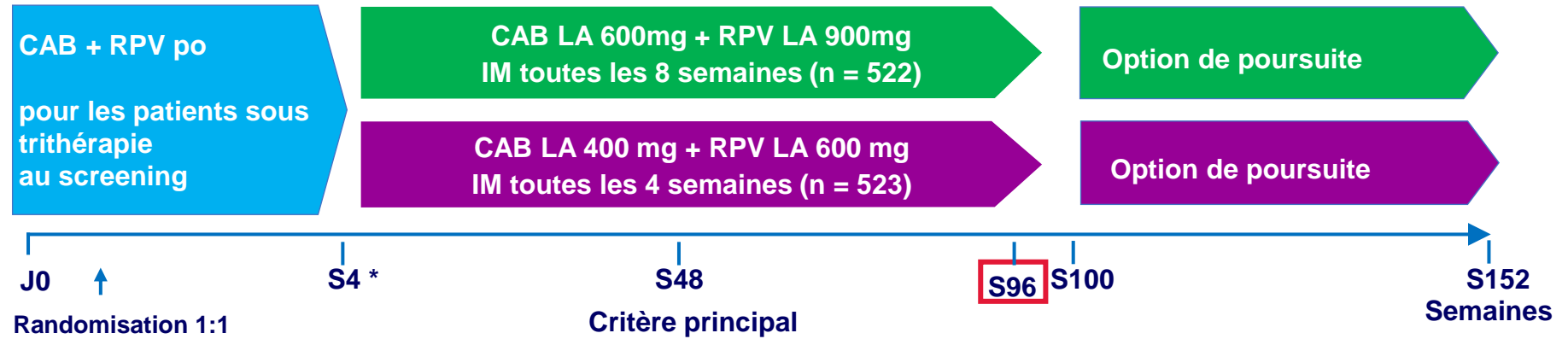
Screening

- Patients de l'essai ATLAS (CAB + RPV LA IM toutes les 4 semaines), n = 391
- OU
- Bras trithérapie orale ATLAS ou sous trithérapie, n = 654

Critères d'inclusion :

- CV < 50 c/ml
- Pas d'échec virologique antérieur
- Pas de résistance à INNTI ou INI

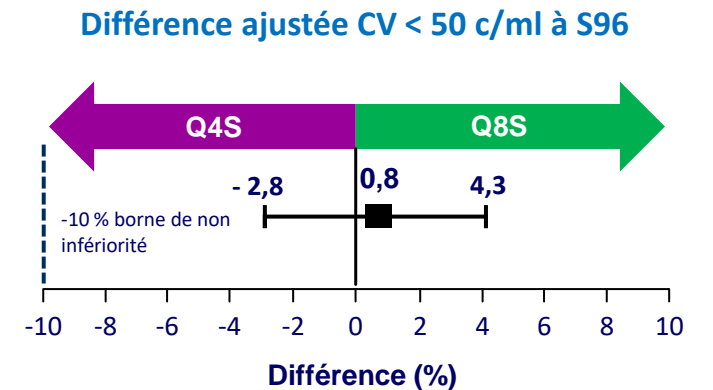
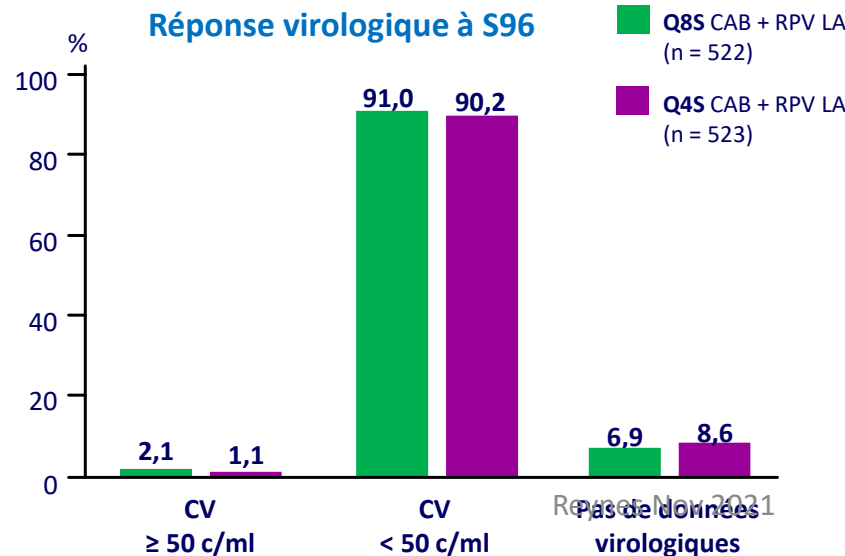
Maintenance



Stratifiée sur traitement antérieur ou non par CAB + RPV IM

* Pour les patients avec phase orale de CAB + RPV po, dose de charge CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg

- **Critère principal de jugement :** % CV \geq 50 c/ml à S48 (ITT-E, snapshot), borne de non infériorité : 4 %



Essai ATLAS-2M : CAB LA + RPV LA IM en maintenance toutes les 4 vs 8 semaines - Résultats à S96 (2)

Echecs virologiques confirmés (EVC: 2 CV consécutives \geq 200 c/ml)

	n	EVC n (%)	EVC avec mutations RPV	Mutations RPV observées à l'échec	EVC avec mutations INI	Mutations INI observées à l'échec
Q8S	522	9 (1,7)	7/9	K101E, E138E/K, E138A, Y188L,Y181C	5/9	Q148R, N155H
Q4S	523	2 (0,4)	1/2	K101E, M230L	2/2	E138E/K, Q148R, N155N/H

Arrêts pour effets indésirables (EI)

	Arrêts pour EI n (dont S48-S96), %	Arrêts pour EI liés aux injections n (%)
Q8S	18 (+6), 3,4 %	7 (+1), 1,3 %
Q4S	19 (+6), 3,6 %	11 (+0), 2,1 %

Efficacy and Safety Outcomes by BMI Category Over 48 Weeks in Phase 3/3b Cabotegravir and Rilpivirine Long-Acting Trials

Emilie Elliot¹, Joseph W. Polli¹, Parul Patel¹, Louise Garside², Richard Grove³, Vince Barnett⁴, Jeremy Roberts⁵, Herta Crauwels⁶, Susan L. Ford⁴, Eileen Birmingham⁷, Ronald D'Amico¹, Bryan Baugh⁸, Matt Bosse¹

¹ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, United States; ²GlaxoSmithKline, London, United Kingdom; ³GlaxoSmithKline, Uxbridge, United Kingdom; ⁴GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, United States; ⁵GlaxoSmithKline, Mississauga, ON, Canada; ⁶Janssen Research & Development, Beerse, Belgium; ⁷Janssen Research & Development, Raritan, NJ, United States; ⁸Janssen Research & Development, Titusville, NJ, United States

CAB + RPV LA : Suppression virologique à S48 selon IMC (< et ≥ 30) et rythme d'administration (Q8W et Q4W)

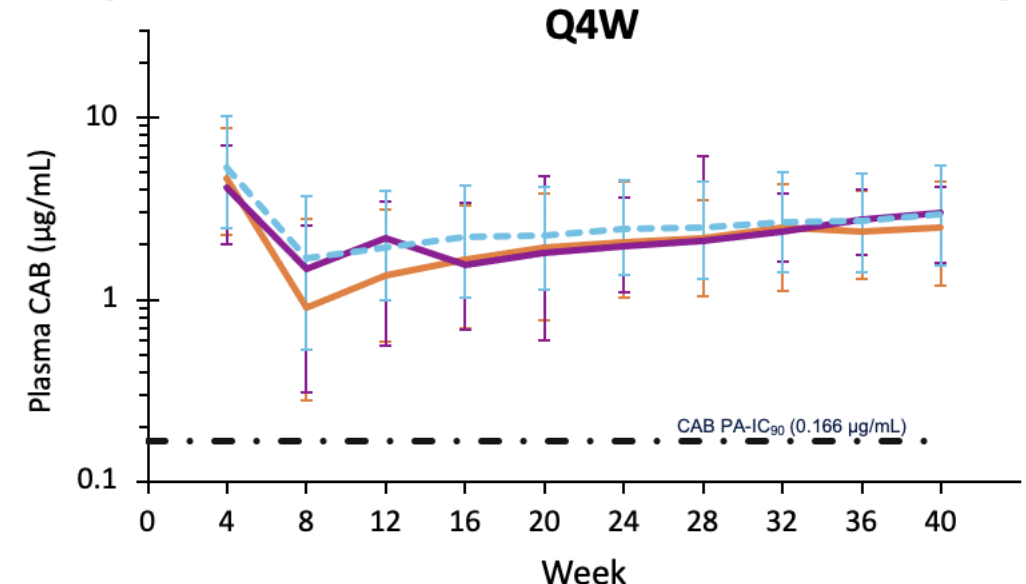
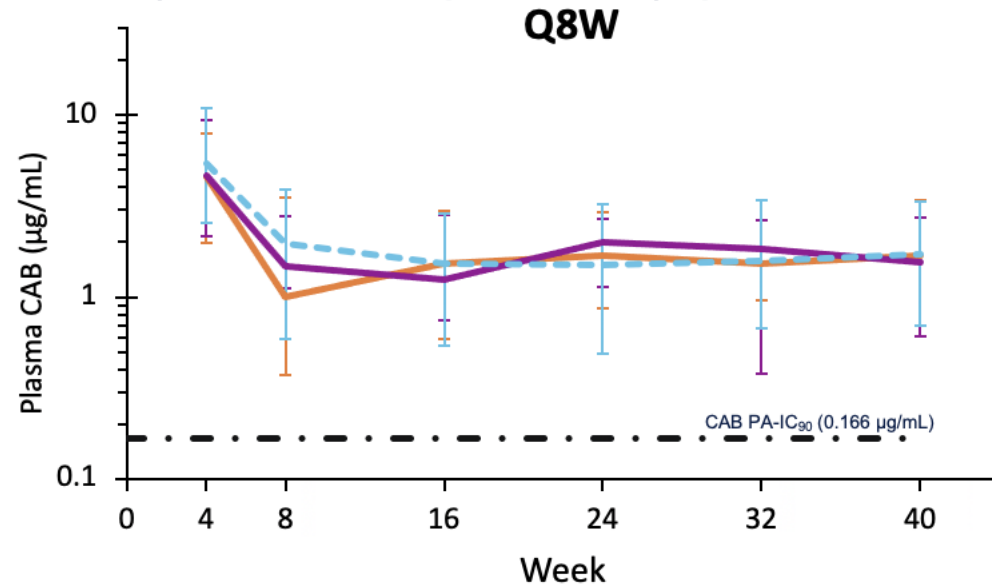
Parameter, n (%)	Pooled CAB + RPV LA participants across ATLAS, FLAIR, and ATLAS-2M			
	BMI <30 kg/m ² (n=1032)		BMI ≥30 kg/m ² (n=213)	
	Q8W (n=268)	Q4W (n=764)	Q8W (n=59)	Q4W (n=154)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	252 (94)	708 (92.7)	54 (91.5)	142 (92.2)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	1 (0.4)	9 (1.2)	4 (6.8)	7 (4.5)
Data in window not below threshold	1 (0.4)	1 (0.1)	0	4 (2.6)
Discontinued for lack of efficacy	0	6 (0.8)	4 (6.8)	3 (1.9)
Discontinued for other reason while not below threshold	0	2 (0.3)	0	0
No virologic data in Week 48 window	15 (5.6)	47 (6.2)	1 (1.7)	5 (3.2)
Discontinued due to AE or death	6 (2.2)	29 (3.8)	0	1 (0.6)
Discontinued for other reasons	9 (3.4)	18 (2.4)	1 (1.7)	4 (2.6)

CAB + RPV LA :Echecs virologiques confirmés (CVF) et présence de facteurs de risque

	Pooled CAB + RPV LA participants across ATLAS, FLAIR, and ATLAS-2M	
	BMI <30 kg/m ² (n=1032)	BMI ≥30 kg/m ² (n=213)
CVF through Week 48, n	5*	8†
No other baseline factors, n	3	0‡
At least one other baseline factor, n	2	8
RPV resistance-associated mutations alone	0	3
HIV-1 subtype A6/A1 alone	1	4
Both	1	1

Taux de CAB selon IMC et longueur des aiguilles

Median (5th and 95th percentile)* plasma CAB troughs through Week 40 in participants with BMI ≥ 30 kg/m²



Participants at visit*	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32	Week 40
<2 inches (BMI ≥ 30 kg/m ²)	49	51	49	47	45	45
≥2 inches (BMI ≥ 30 kg/m ²)	8	8	9	8	9	9
BMI <30 kg/m ² (reference)	259	261	260	253	253	252

Participants at visit*	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 28	Week 32	Week 36	Week 40
<2 inches (BMI ≥ 30 kg/m ²)	130	131	88	122	83	122	80	118	82	120
≥2 inches (BMI ≥ 30 kg/m ²)	23	22	14	27	15	24	16	27	15	24
BMI <30 kg/m ² (reference)	742	742	467	729	459	721	458	714	452	706

— <2 inches (BMI ≥ 30 kg/m²) — ≥2 inches (BMI ≥ 30 kg/m²) - - BMI <30 kg/m² (reference)

- Use of longer 2-inch needles resulted in higher median CAB trough concentrations for participants with BMI ≥ 30 kg/m²
- Longer 2-inch needles are recommended to accommodate individual body habitus and in participants with BMI ≥ 30 kg/m² to ensure appropriate administration into gluteal muscle[†]

*Data beyond Week 40 were not available at time of analysis.

[†]The majority (78%, n=3889/4970) of injections in participants with BMI ≥ 30 kg/m² were administered with needles <1.6 inches in length vs. the recommended longer 2-inch needle due to issues with procurement.

BMI, body mass index; CAB, cabotegravir; PA-IC₉₀, protein-adjusted 90% inhibitory concentration; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks.

Faut-il maintenir la phase de lead-in oral de 4 semaines par CAB + RPV avant de passer aux injections IM LA ?

Table 1. OLI Safety Summary in Pooled Phase 3 Studies

Parameter, n (%)	Pooled OLI population (N=1245)
Any AE	396 (32)
Any Grade 3 to 5 AE	15 (1)
Drug-related Grade 3 to 5 AEs	5 (<1)
Drug-related AEs	102 (8)
AEs leading to withdrawal	10 (<1)
Drug-related AEs leading to withdrawal	6 (<1)
Any SAE	9 (<1)*

Table 2. Drug-Related AEs Resulting in Withdrawal During OLI: Pooled Phase 3/3b Studies

Adverse event, n (%)	Pooled OLI population (N=1245)
Participants with drug-related AEs leading to withdrawal*	6 (<1)
Asthenia	2 (<1) ^{†‡}
Transaminases increased	1 (<1)[§]
Myalgia	1 (<1) [†]
Headache	1 (<1) [§]
Depression/suicidal	1 (<1) [‡]
Depression	1 (<1) [§]
Fatigue	1 (<1) [§]

*More than one reason could be reported for withdrawal. [†]Grade 1, [‡]Grade 2, [§]Grade 3, AE, adverse event; OLI, oral lead-in.

*Includes enterocolitis (n=1), acute hepatitis A (n=1), pyrexia (n=1), missed abortion (n=1), intervertebral disc protrusion (n=1), spontaneous abortion (n=1), recurrent sinusitis (n=1), pneumonia (n=1), and sialadenitis (n=1). There were no drug-related SAEs.

- No delayed-type drug hypersensitivity reactions (HSR) were reported.
- One participant with a possible drug-induced liver event* was identified during the OLI that prohibited transition to LA therapy.

*This participant had an asymptomatic increase in liver biochemistry (alanine aminotransferase and aspartate transaminase 4- and 3-times the upper limit of normal, respectively) after receiving CAB + RPV OLI for 28 days. Alanine aminotransferase and aspartate transaminase returned to normal after discontinuation. This participant did not meet liver-stopping criteria; however, a temporal association with alanine aminotransferase elevation and study drug was noted, and therefore the case was referred to the Hepatic Adjudication Committee as a case of potential interest. The Hepatic Adjudication Committee determined that this was a possible case of drug-induced liver injury (DILI) related to CAB + RPV.

EACS HIV Guidelines – V11.0 October 2021

Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons

Dual therapies

In persons with suppression of HIV-VL < 50 copies/mL for the past 6 months these dual therapy strategies should only be given if there is

- a) no historical resistance and
- b) HBV immunity or if non-immune concomitant HBV Vaccination

Dual therapies supported by large randomized clinical trials or meta-analyses:

- DTG + RPV
- XTC + DTG
- XTC + DRV/b
- Long-acting CAB + RPV bi-monthly injections

In clinical trials, these strategies have not been associated with more virological rebounds than triple therapy. There were a few cases of resistance development on DTG + RPV and CAB + RPV

Dual therapy options supported only by small trials:

These regimens should be indicated only in persons not eligible for other treatment combinations due to intolerance or resistance to other drugs

- DRV/b + RPV
- DRV/b + DTG

Strategies not recommended

- a. Monotherapy with a PI/b
- b. Monotherapy with DTG
- c. Dual or triple NRTIs combinations
- d. Specific two-drug combination, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 unboosted PI, 1 NRTI + RAL, MVC + RAL, PI/b + MVC, ATV/b + RAL
- e. Intermittent therapy, sequential or prolonged treatment interruptions.
In a randomized study, 4 consecutive days a week of triple therapy with DRV/b or DTG was as effective as 7 days a week, at 48 weeks in the context of close monitoring and counseling with visits every 3 months

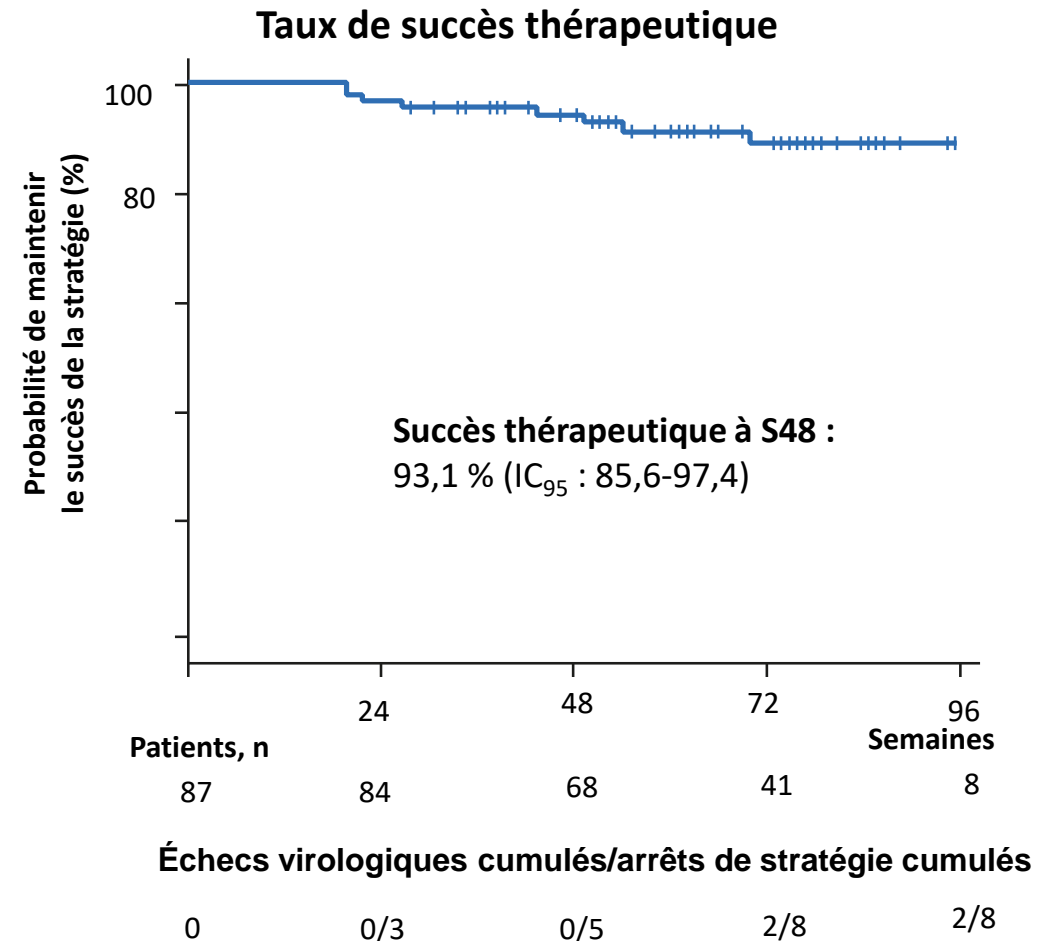
Efficacité de la trithérapie BIC/FTC/TAF en schéma intermittent (4 ou 5 j/7)

- **Étude observationnelle française** ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité virologique de la **combinaison B/F/TAF administrée de manière intermittente (5 ou 4 jours sur 7)** à S48 :
- **Les 87 patients** ayant reçu une prescription de B/F/TAF entre fin 2018 et juillet 2020 ont été inclus dans l'analyse

Âge, années, médiane (IQR)	52 (45-59)
Sexe, n/N (%)	
Hommes	70/87 (81)
Mode de transmission, n/N (%)	
HSH	55/87 (63)
Hétérosexuels	27/87 (31)
Stade sida, n/N (%)	19/87 (22)
Co-infection par l'hépatite B, n/N (%)	10/87 (12)
Nadir CD4, /mm ³ , 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/mm ³ , 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)

Efficacité de la trithérapie BIC/FTC/TAF en schéma intermittent (4 ou 5 j/7)

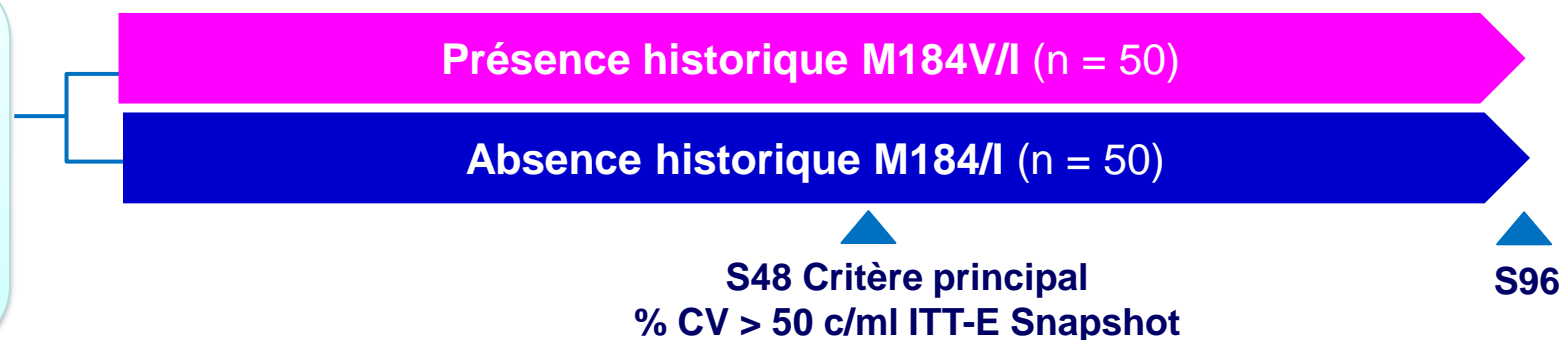
- **Suivi médian de 74 semaines (IQR 52-81) :**
 - 45 % des patients recevaient B/F/TAF en 5 jours sur 7 et 55 % en 4 jours sur 7
- **Aucun échec virologique n'est survenu avant S48,** conduisant à un taux de succès virologique à S48 de 100 % (IC₉₅ : 95,8-100)
- **2 échecs virologiques à S49 et S70** (ARN-VIH à 332 et 758 copies/mL, respectivement), chez des patients rapportant eux-mêmes une **mauvaise observance**. Reprise de B/F/TAF tous les jours pour le 1^{er} patient, et maintien de B/F/TAF 4 jours sur 7 pour le 2^e patient, ont permis de réobtenir une CV < 50 copies/mL



Etude SOLAR 3D : suppression virologique après switch vers DTG/3TC selon historique de 184V/I, résultats à S48 (1)

Etude prospective, comparative, en ouvert, sur 96 semaines

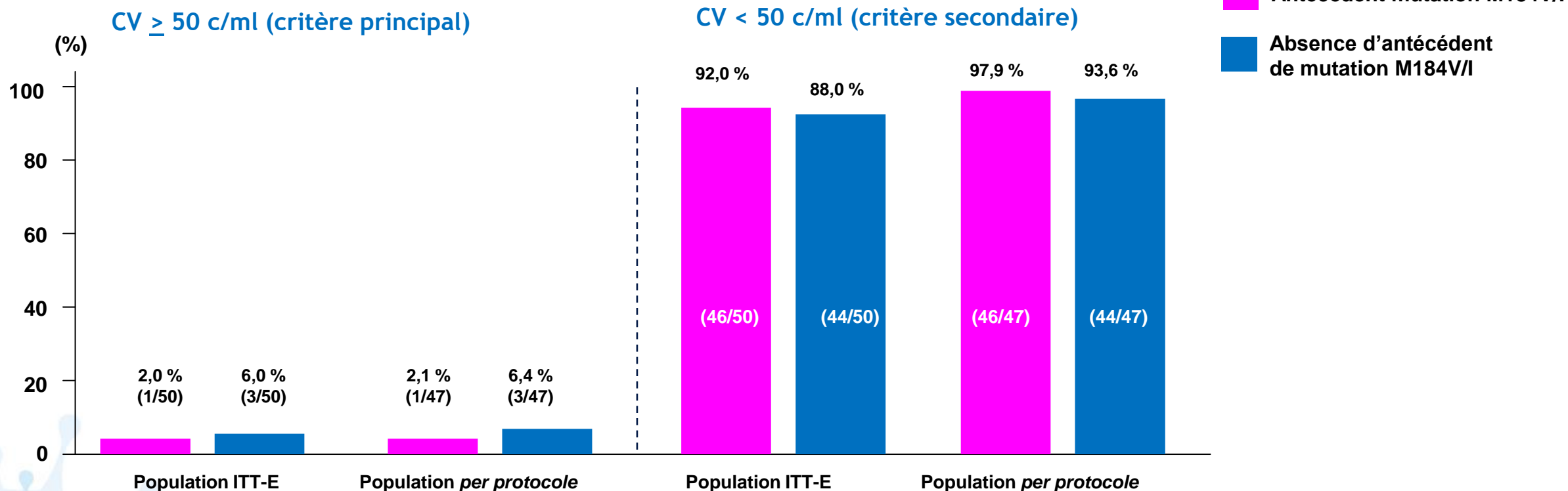
100 adultes VIH-1 +
CV < 50 c/ml depuis au moins 6 mois
Sous bi/tri/quadrithérapie stable (≥ 6 mois)
Antécédent d'au moins 1 échec virologique
(non atteinte CV < 50 c/ml ou rebond
confirmé > 200 c/ml ou résistance
génotypique/phénotypique documentée)



Caractéristiques à l'inclusion	Avec historique 184V/I	Sans historique 184V/I	p
Nadir CD4/mm ³ , médiane (IQR)	160 (45-225)	225 (88-359)	0,006
Durée ARV, années, médiane (IQR)	24,6 (22,0- 28,1)	15,2 (8,8-22,6)	< 0,001
Nombre de régimes ARV antérieurs, médiane (IQR)	9 (7-13)	4 (2-5)	< 0,001
Durée suppression CV, années, médiane (IQR)	12,8 (10,2- 14,4)	8,9 (4,4-14,7)	0,019
Dernier tt ARV, n (%): ABC/3TC/DTG; DTG/RPV	26 (52%); 12 (24%)	25 (50%); 9 (18%)	
Présence M184V/I sur génotype ADN NGS (≥ 10%), n (%)	15/41 (36,6 %)	0/29 (0 %)	

Etude SOLAR 3D : suppression virologique après switch vers DTG/3TC selon historique de 184V/I, résultats à S48 (2)

Résultats virologiques à S48 (Snapshot)



- **Aucun échec virologique** (CV \geq 50 suivi par CV > 200c/ml) constaté sur 48 semaines
- **Incidence de blips** aux différentes visites similaire dans les 2 bras
- **Pourcentage de CV < 20 c/ml** aux différentes visites similaire dans les 2 bras (78 vs 80% à J0 et 84 vs 80% à S48)

Cas clinique 2 : *pill fatigue*

- Monsieur G. vient pour le suivi habituel de son infection par le VIH.
- Il a 64 ans, il est décorateur pour le cinéma, il vit en couple avec un homme depuis de nombreuses années.
- Dans ses antécédents, on note :
 - Une HTA traitée par irbésartan/hydrochlorothiazide
 - Un diabète de type 2 traité par metformine
 - Une AOMI traitée par aspirine
 - Des poussées herpétiques récurrentes traitées au long cours par valaciclovir
- L'examen clinique est inchangé, en dehors d'une prise de quelques kilos depuis le confinement (IMC à 27 kg/m²).

Cas clinique 2 : *pill fatigue*

- Son dernier bilan immuno-virologique retrouve :
 - ARN-VIH <20 copies/mL
 - CD4 à 489/mm³ (rapport CD4/CD8 à 0,61)
- Il est sous ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (BIKTARVY®) qu'il prend du lundi au vendredi (et qu'il ne prend donc pas le samedi ni le dimanche).
- Il a lu sur internet qu'un traitement injectable était disponible et il voudrait « ça », il en a ras-le-bol de prendre des médicaments tous les jours, ça fait 17 ans que ça dure. Il vous demande s'il a le droit d'avoir les injections, et comment ça se passe.

Cas clinique 2 : *pill fatigue*

Quelles sont les propositions justes concernant les contre-indications potentielles à un traitement injectable par cabotégavir/rilpivirine ?

1. Les antiagrégants plaquettaires contre-indiquent la prescription
2. La co-infection par le virus de l'hépatite B contre-indique la prescription
3. Les mutations de résistance historiques à la rilpivirine contre-indiquent la prescription
4. La réplication virale dans le passé sous INNTI augmente le risque d'échec virologique
5. Il faut se méfier si le patient est originaire d'Afrique de l'Est ou d'Europe de l'Est

Cas clinique 2 : *pill fatigue*

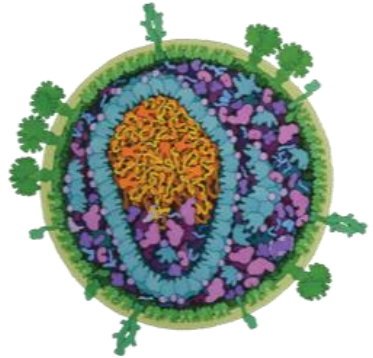
En vert : bonne réponse

En orange : à discuter (sous-type viral...)

Quelles sont les propositions justes concernant les contre-indications potentielles à un traitement injectable par cabotégavir/rilpivirine ?

1. Les antiagrégants plaquettaires contre-indiquent la prescription
2. La co-infection par le virus de l'hépatite B contre-indique la prescription
3. Les mutations de résistance historiques à la rilpivirine contre-indiquent la prescription
4. La réplication virale dans le passé sous INNTI augmente le risque d'échec virologique
5. Il faut se méfier si le patient est originaire d'Afrique de l'Est ou d'Europe de l'Est

Cas clinique 2 : *pill fatigue*



CROI
Conference on Retroviruses
and Opportunistic Infections

Facteurs associés à l'échec virologique dans les essais d'enregistrement de cabotégravir/rilpivirine en injections IM

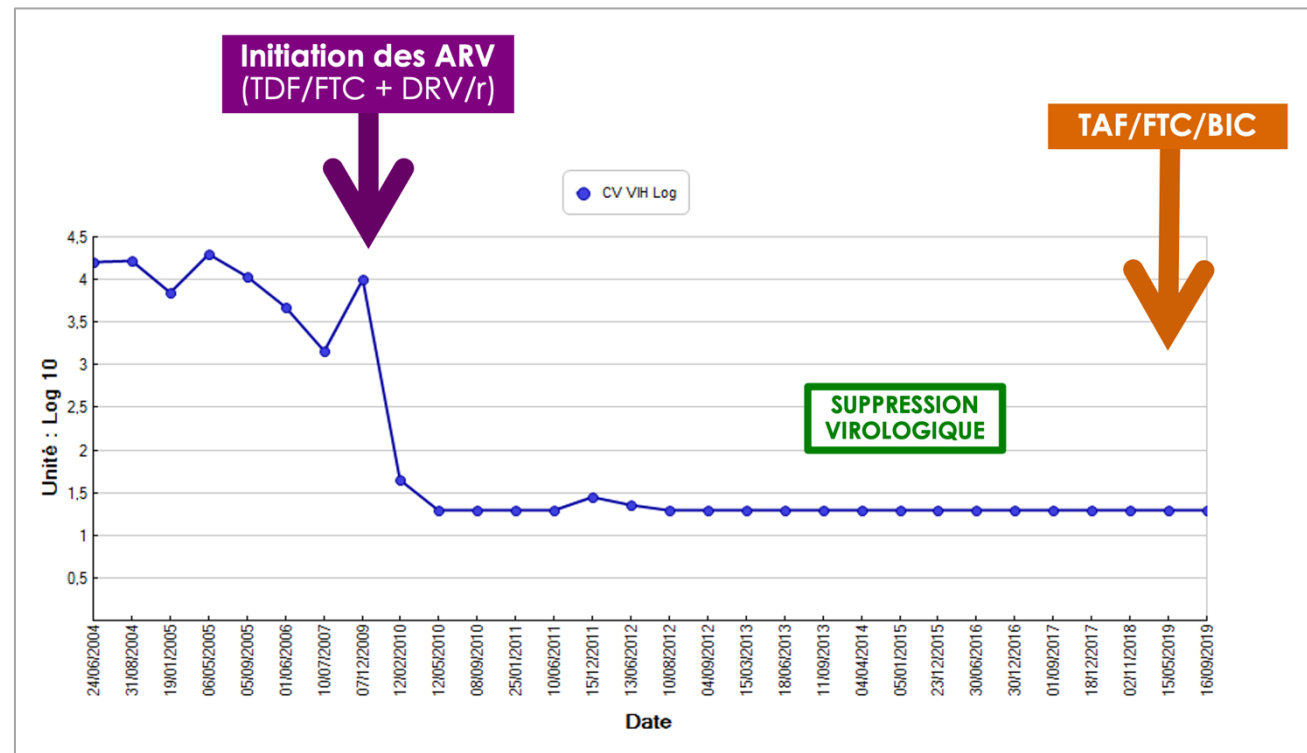
Analyse multivariée : paramètres associés à l'échec virologique à S48

	Modèle final : OR (IC ₉₅)
Présence de mutations associées à la résistance à RPV à l'inclusion (liste IAS-USA 2019)	37,24 (8,44 - > 99), p < 0,001
Log ₂ de la concentration plasmatique résiduelle de RPV à S8	4,17 (1,59 - 11,11), p = 0,004
Sous-type A6/A1 VIH-1	6,59 (1,82 - 25,26), p = 0,005
IMC (kg/m ²) à l'inclusion	1,13 (1,03 - 1,25), p = 0,014

Margolis, CROI, 2021

Cas clinique 2 : *pill fatigue*

- Il a présenté une histoire virologique très simple, sans échec virologique, en ayant reçu des IPs, des INNTIs et des INIs. Le seul génotype ayant été réalisé dans l'histoire est celui du bilan préthérapeutique, et ne montre pas de résistance. Le virus est de sous-type B.



Cas clinique 2 : *pill fatigue*

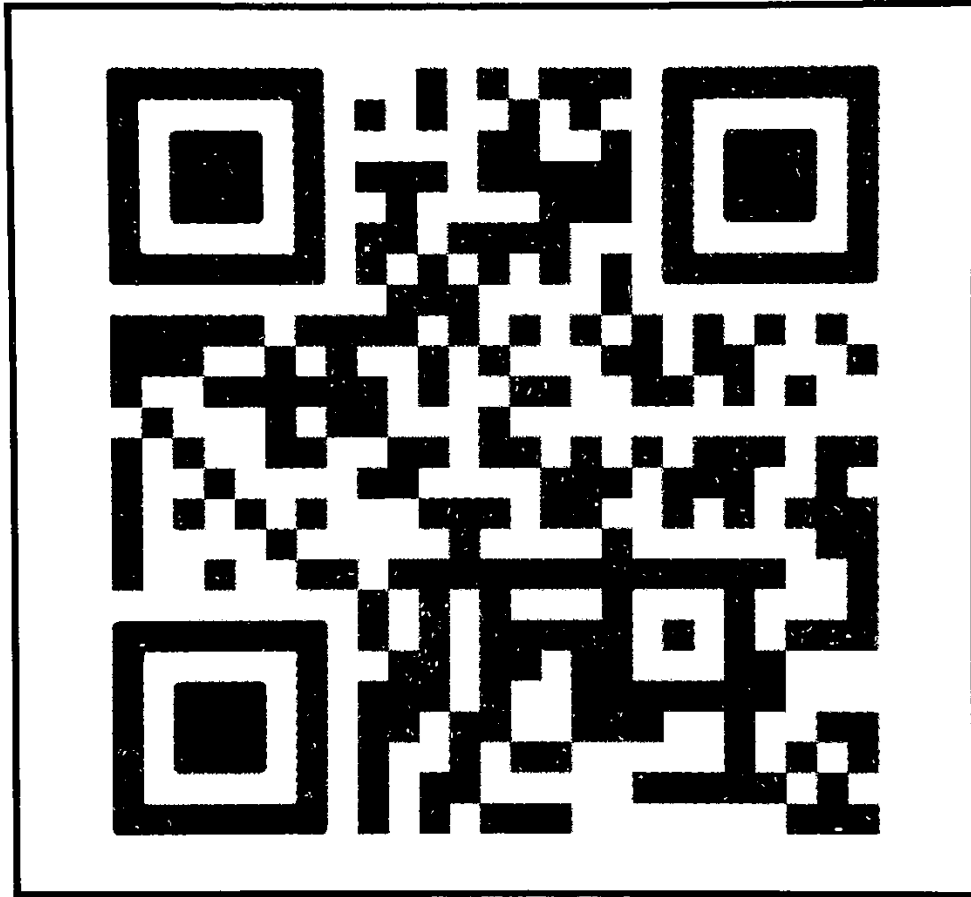
Quelles sont les propositions justes concernant les modalités d'emploi d'un traitement injectable par cabotégravir/rilpivirine ?

1. Les flacons de cabotégravir (VOCABRIA®) et de rilpivirine (REKAMBYS®) se conservent au congélateur (-20°C)
2. Il faut attendre au moins 15 minutes avant d'injecter la rilpivirine (REKAMBYS®) pour que le produit atteigne la température ambiante
3. L'injection des deux produits se fait préférentiellement dans le quadrant supéro-externe de la fesse
4. Il faut masser le site d'injection pour limiter les réactions locales
5. Les 5 premières injections doivent être faites à l'hôpital

Quelles sont les propositions justes concernant les modalités d'emploi d'un traitement injectable par cabotégravir/rilpivirine ?

1. Les flacons de cabotégravir (VOCABRIA®) et de rilpivirine (REKAMBYS®) se conservent au congélateur (-20°C)
2. **Il faut attendre au moins 15 minutes avant d'injecter la rilpivirine (REKAMBYS®) pour que le produit atteigne la température ambiante**
3. L'injection des deux produits se fait préférentiellement dans le quadrant supéro-externe de la fesse
4. Il faut masser le site d'injection pour limiter les réactions locales
5. Les 5 premières injections doivent être faites à l'hôpital

Cas clinique 2 : *pill fatigue*



Vidéo de 3 minutes reprenant toutes les modalités de préparation et de réalisation des injections

Cas clinique 2 : *pill fatigue*

Au bout d'un an, le patient vous envoie un mail pour vous informer qu'il a manqué une injection, la dernière ayant été faite il y a 14 semaines. Que faites-vous ?

1. Reprise des injections dès que possible et poursuite des injections tous les 2 mois
2. Reprise des injections dès que possible et poursuite des injections tous les mois
3. Réalisation d'un dosage pharmacologique pour adapter le schéma d'administration
4. Reprise d'une double dose des deux produits et poursuite des injections tous les 2 mois
5. Reprise des injections dès que possible, avec une nouvelle injection un mois plus tard, puis poursuite des injections tous les 2 mois

Au bout d'un an, le patient vous envoie un mail pour vous informer qu'il a manqué une injection, la dernière ayant été faite il y a 14 semaines. Que faites-vous ?

- 1. Reprise des injections dès que possible et poursuite des injections tous les 2 mois**
2. Reprise des injections dès que possible et poursuite des injections tous les mois
3. Réalisation d'un dosage pharmacologique pour adapter le schéma d'administration
4. Reprise d'une double dose des deux produits et poursuite des injections tous les 2 mois
5. Reprise des injections dès que possible, avec une nouvelle injection un mois plus tard, puis poursuite des injections tous les 2 mois

Cas clinique 2 : *pill fatigue*

Visite d'injection manquée	Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation (toutes les injections sont de 3 mL chacune)
Injection 2 (mois 3)	≤ 2 mois	Reprendre dès que possible avec une injection de VOCABRIA 600 mg associée à une injection de REKAMBYS 900 mg et poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 2 mois	Réadministrer au patient une injection de VOCABRIA 600 mg associée à une injection de REKAMBYS 900 mg, suivies, un mois plus tard, par une injection de VOCABRIA 600 mg associée à une injection de REKAMBYS 900 mg. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

Injection 3 ou ultérieure (mois 5 et suivants)	≤ 3 mois	Reprendre dès que possible avec une injection de VOCABRIA 600 mg associée à une injection de REKAMBYS 900 mg et poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 3 mois	Réadministrer au patient une injection de VOCABRIA 600 mg associée à une injection de REKAMBYS 900 mg, suivies, un mois plus tard, par une injection de VOCABRIA 600 mg associée à une injection de REKAMBYS 900 mg. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

Cas clinique : patient en switch

Mr M. I. né en 02/1975

VIH depuis 11/2009 (en post primo-infection en 09/09), HSH

Génotype de résistance BL : WT

HLA B*5701 neg

AcHbS+

VHC neg

BMI 21

Pas de comorbidité

12/09 : CD4 (45%) 804 /mm³ ;

ratio C4/CD8 1.25

CV = 2880

⇒ Pas d'indication à débiter un TT

Le 10/01/2012 : CD4 (29%) 466 ; ratio CD4/CD8 0,48

CV = 37800 soit 4,5 log

- Début ARV par ABC/3TC + NVP ⇒ Rash

23/01/2012 : ABC/3TC + RAL

CD4 (29%) 466 ; ratio CD4/CD8 0,48

CV = 37800 soit 4,5 log

- 15/01/2013 : TDF/FTC/RIL ⇒ Simplification

CD4 (42%) 574 ; ratio CD4/CD8 1.06

CV < 20 copies/ml (ARN non détecté)




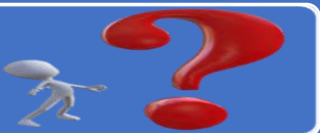
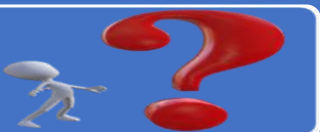
- 09/10/2018 : TAF/FTC/RIL ⇒ Prévention de toxicité

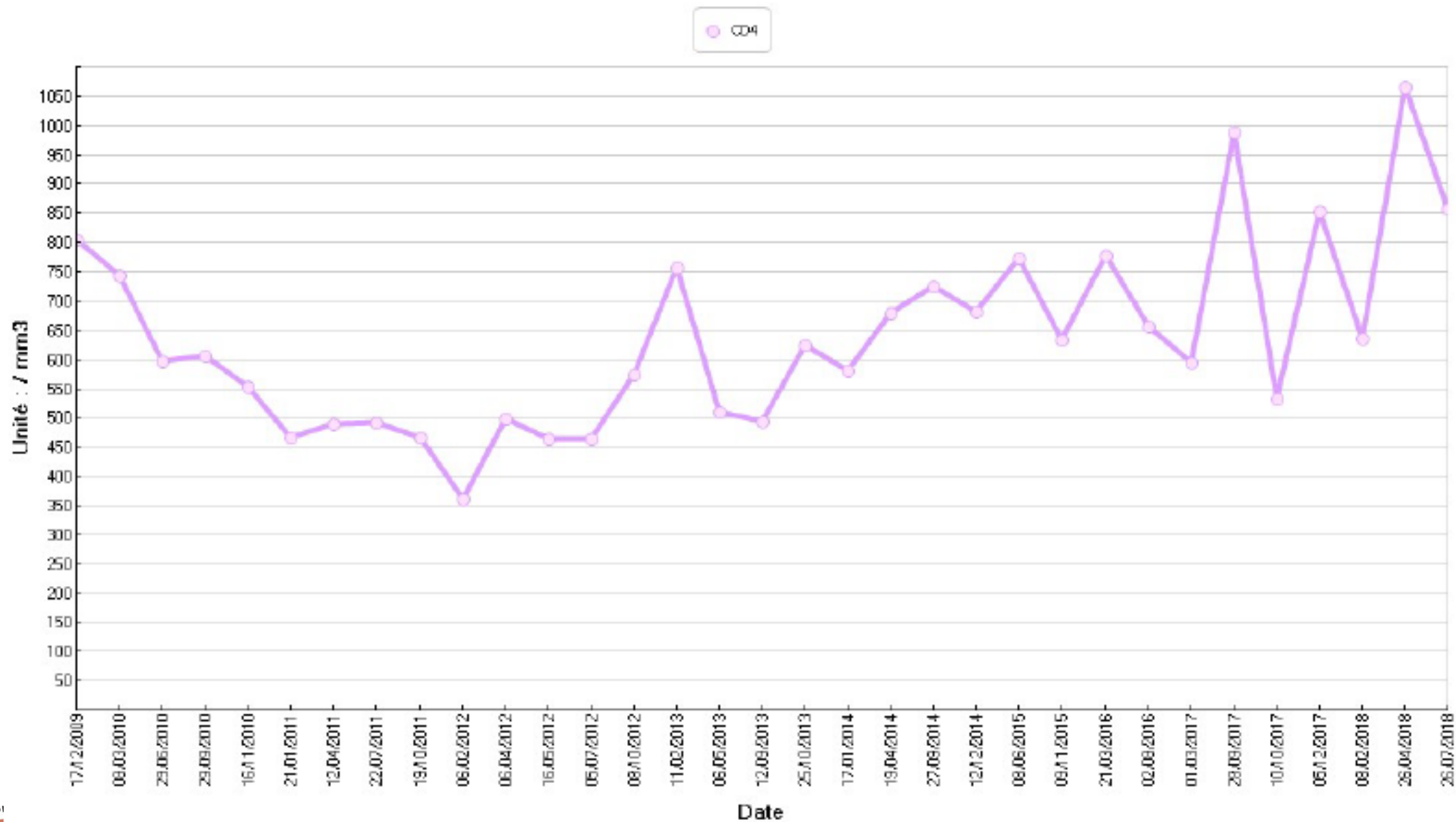
CD4 (51%) 857 ; ratio CD4/CD8 1,61

CV < 20 copies/ml (ARN non détecté)

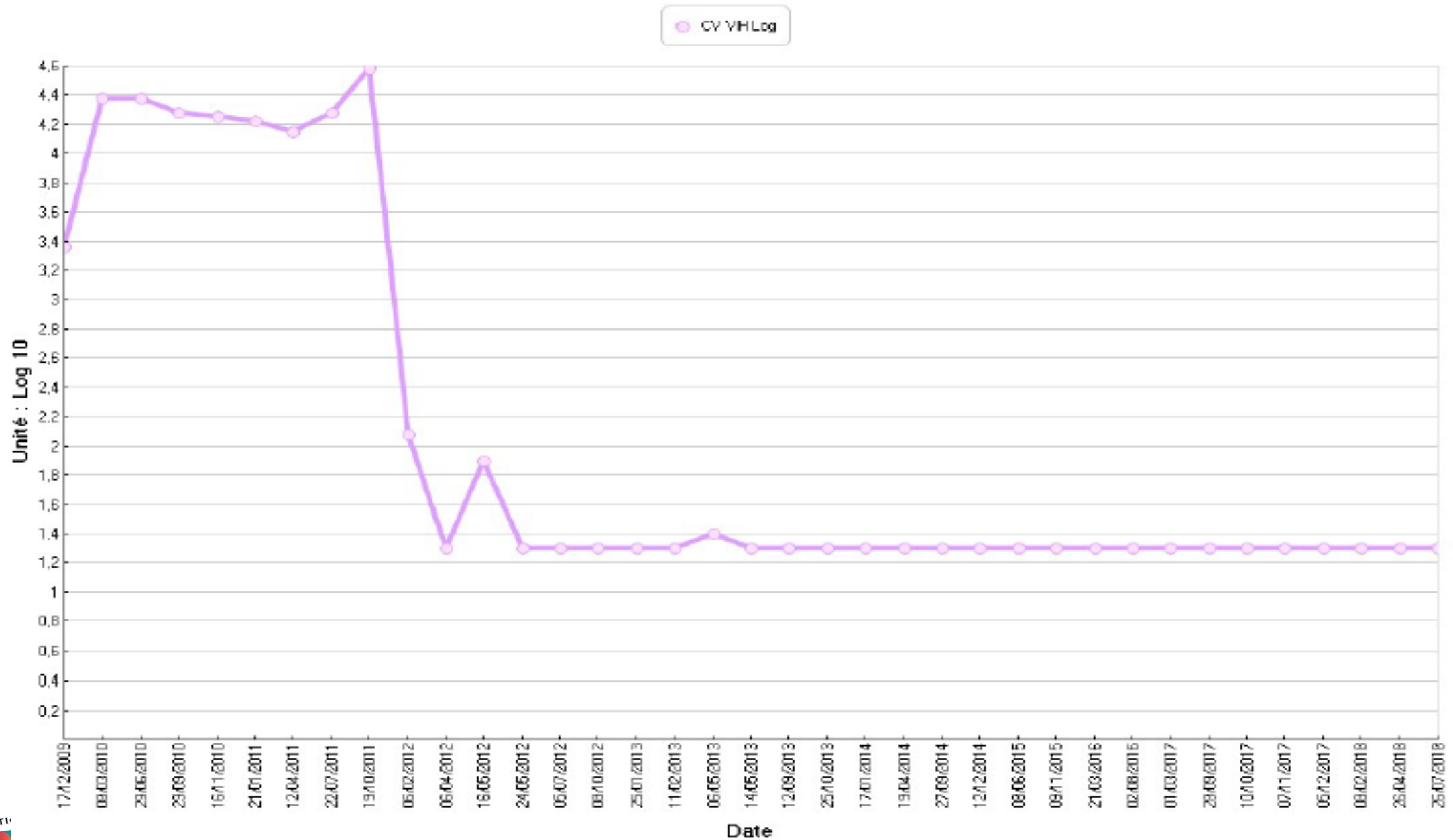
⇒ Demande d'allègement

Que vérifiez vous avant d'instaurer une stratégie d'allègement ?

-  Je vérifie le statut immuno-virologique
-  Je vérifie l'histoire thérapeutique et les échecs antérieurs
-  Je demande un génotype dans l'ARN
-  Je me contente du génotype cumulés (ARN et/ou ADN)
-  Je demande un génotype dans l'ADN



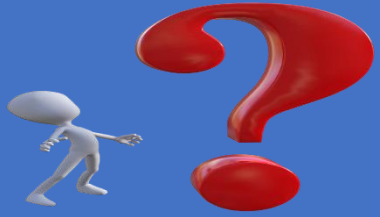




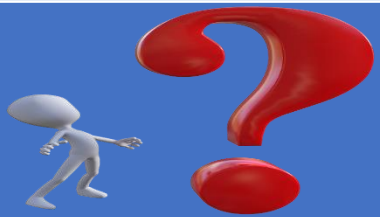
Génotypes cumulés

ARN	RT	IP	II
		10 F/V	
		E35D	
		D60E	
		I62V	

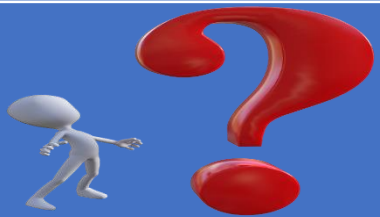
ADN	RT	IP	II
		10 F/V	
		D60E	



Vous proposez un régime de trithérapie
4j / 7 ?



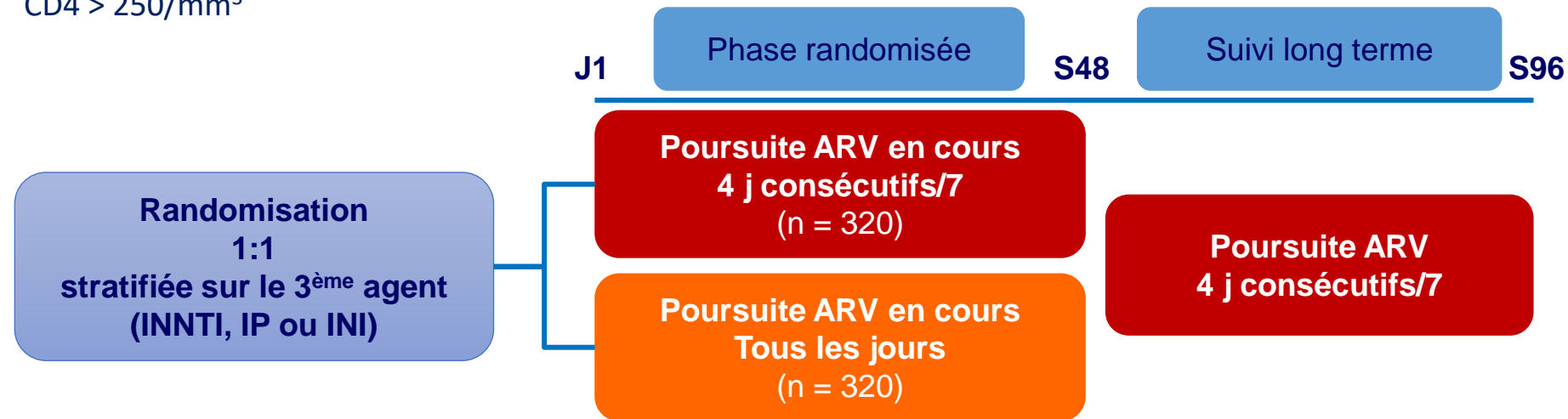
Vous proposez une bithérapie DTG/3TC ou
DTG/RIL ?



Vous lui dites qu'on ne change pas une équipe
qui gagne ?

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

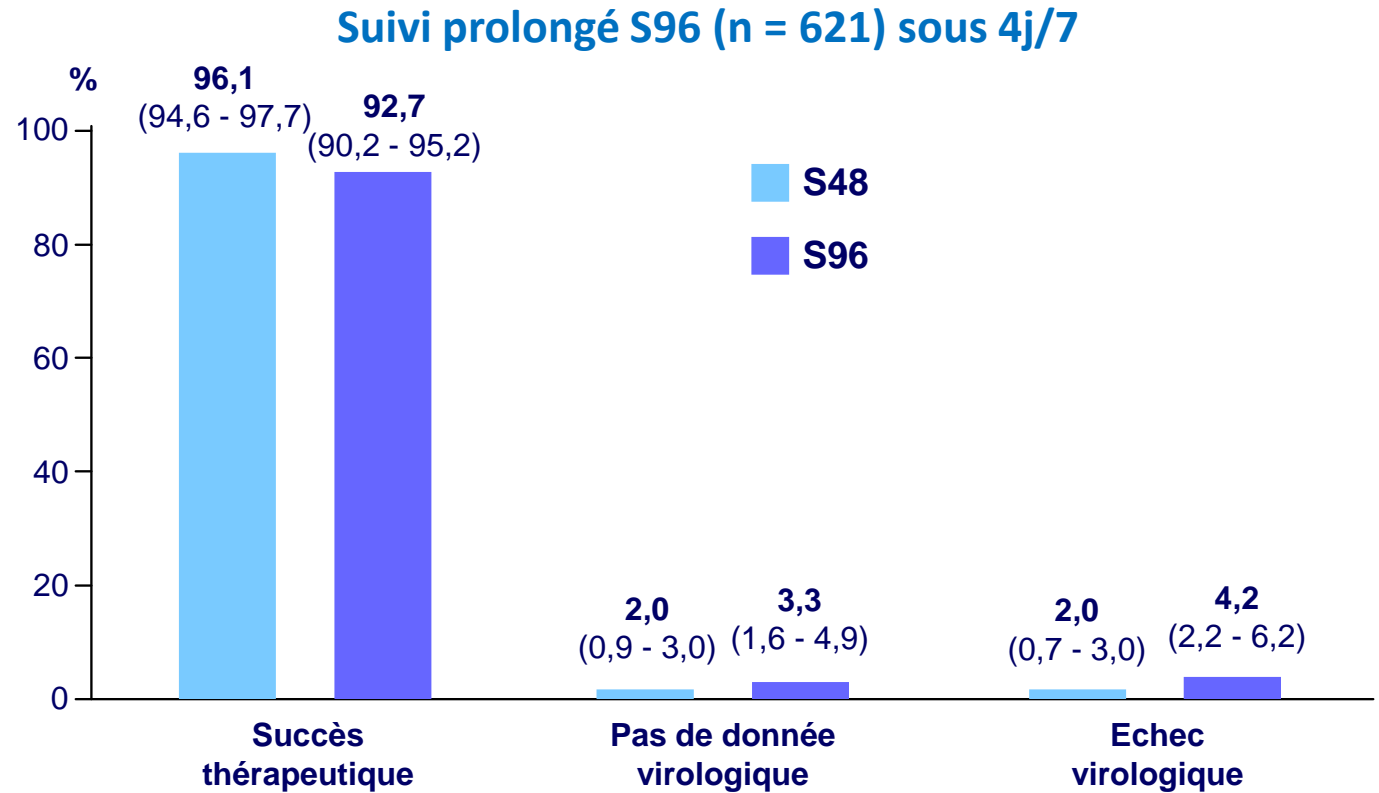
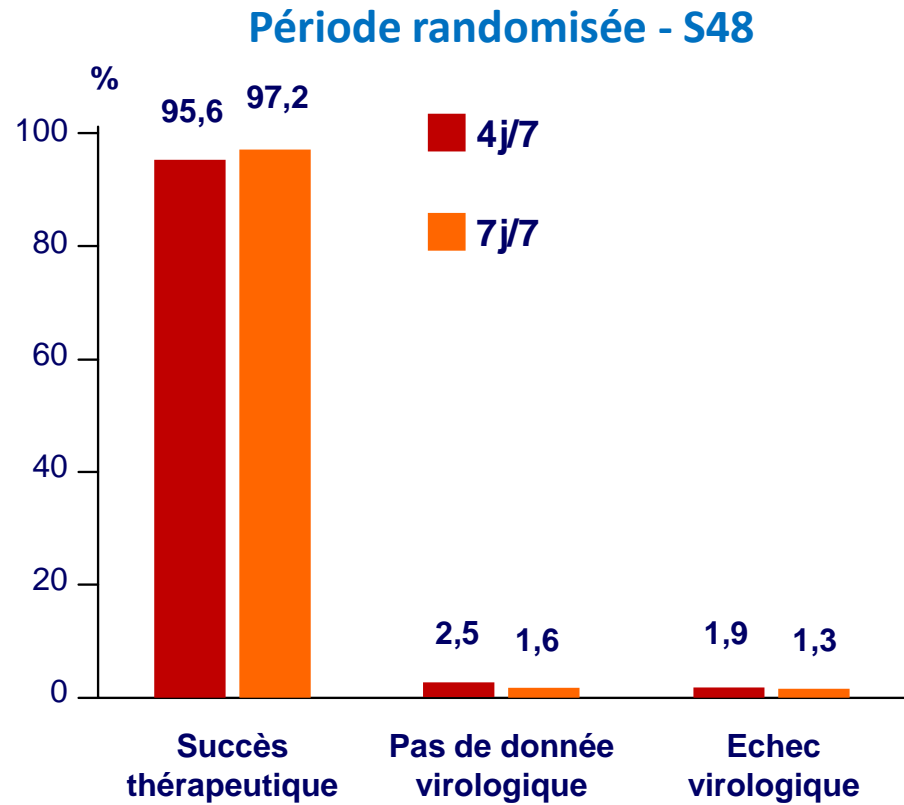
- Essai de phase 3, randomisé (1:1), multicentrique, sans insu
- Critères d'inclusion
 - Adultes VIH+ 2 ≥ 18 ans
 - Sous traitement ARV avec 2 INTI+ INNTI ou IP ou INI, stable ≥ 4 mois
 - Sans résistance aux ARV en cours (génotype plasma historique ou génotype ADN à la pré-inclusion)
 - Au moins 3 CV < 50 c/ml au cours des 12 derniers mois (≤ 1 blip avec CV < 200 c/ml au cours de 12 derniers mois)
 - CD4 > 250/mm³



- **Objectif principal** : non infériorité de la stratégie 4j/7 : succès thérapeutique a S48 (Kaplan-Meier), borne inférieure de l'IC 95 % de la différence = - 5 % en ITT et en per-protocole
 - Echec thérapeutique : CV confirmée > 50 c/ml, arrêt ou modification de la stratégie thérapeutique pendant > 30 jours
- **Analyse finale** : tous les participants en 4 j/7 à partir de S48 jusqu'à S96

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

Efficacité virologique (CV < 50 c/ml)



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

- Echec virologique : 5,3 % (1,9 - 8,6) avec INNTI, et 2,4 % (0,6 - 4,1) avec INI à S96
- Pas de différence d'échec virologique selon le nadir de CD4, le rapport CD4:CD8, la durée de CV < 50 c/ml pré-randomisation, un antécédent échec virologique
- Paramètres biologiques lors du suivi
 - Pas de différence de modification pour :
 - transaminases
 - glycémie, lipides
 - CD4, CD8, CD4:CD8
 - Amélioration significative de la fonction rénale groupe 4j/7 (DFG + 5,5 ml/min vs + 1,3 ml/min)
- Aucune évolution du poids dans les 2 groupes
- Evénements indésirables grade 3-4 groupe 4j/7 : 7,9 % vs 7j/7 : 9,4 % ; p = 0,594
- **Conclusions**
 - Maintien du succès virologique avec un traitement ARV administré 4 j/7 jusqu'à S96, avec un faible taux d'échec virologique, en particulier pour les traitements ARV à base d'INI
 - L'économie substantielle en termes de coût du traitement ARV, grâce à l'administration 4 j/7 peut faire considérer cette stratégie comme alternative au traitement ARV classique

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 vivant avec le VIH en succès thérapeutique sous bithérapie.

OBJECTIF PRINCIPAL

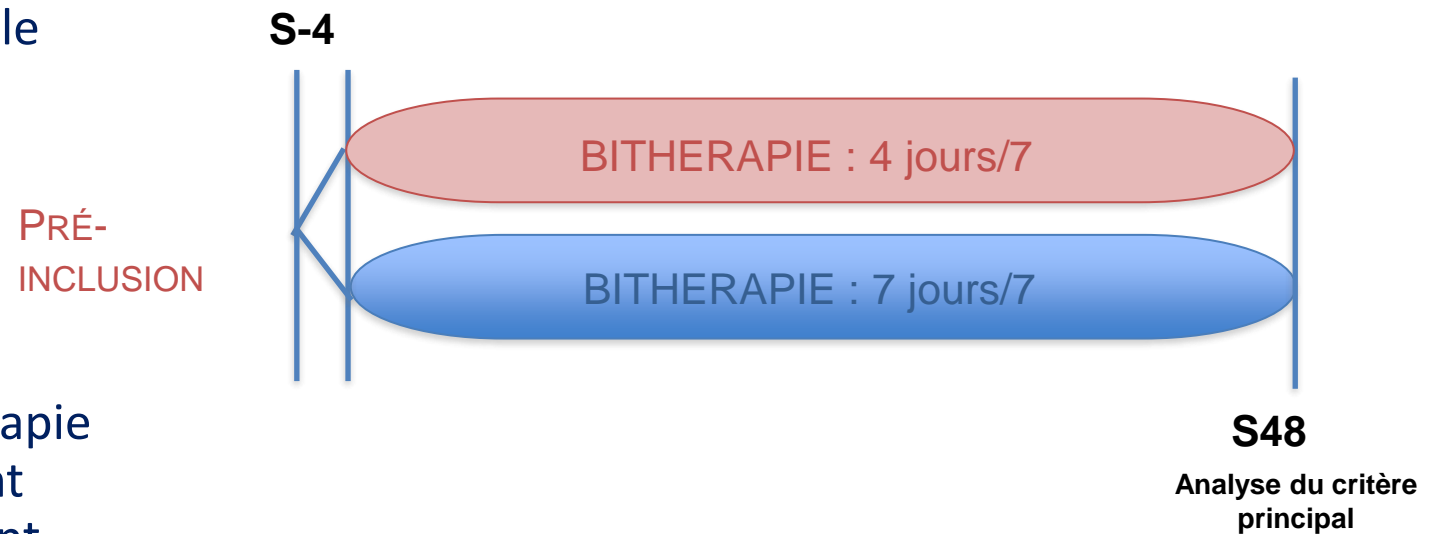
Evaluer la non-infériorité à 48 semaines de la stratégie de prise d'une bithérapie antirétrovirale comprenant :

- Dolutégravir / Lamivudine ou
- Dolutégravir / Rilpivirine ou
- Darunavir/r / Lamivudine

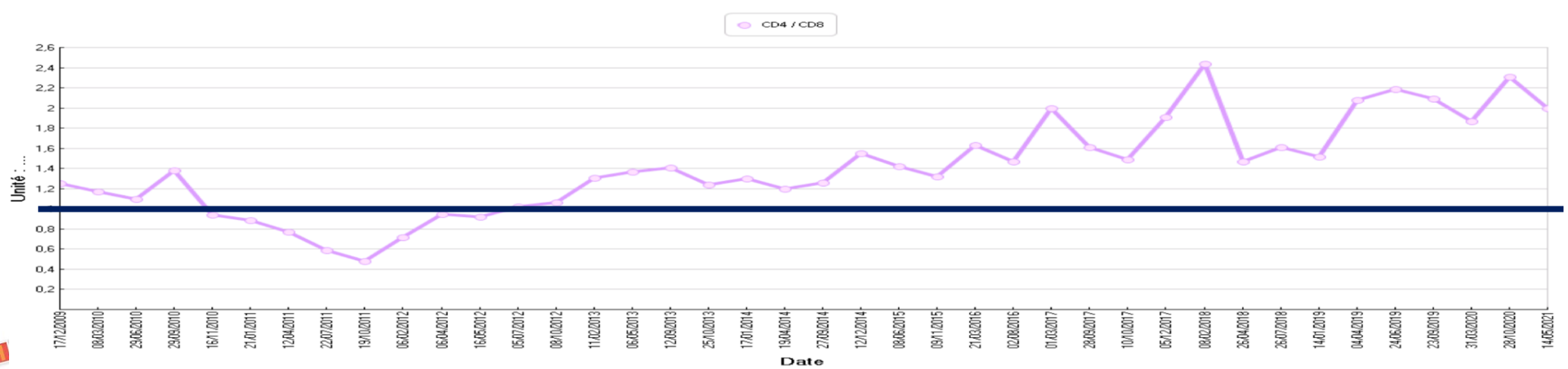
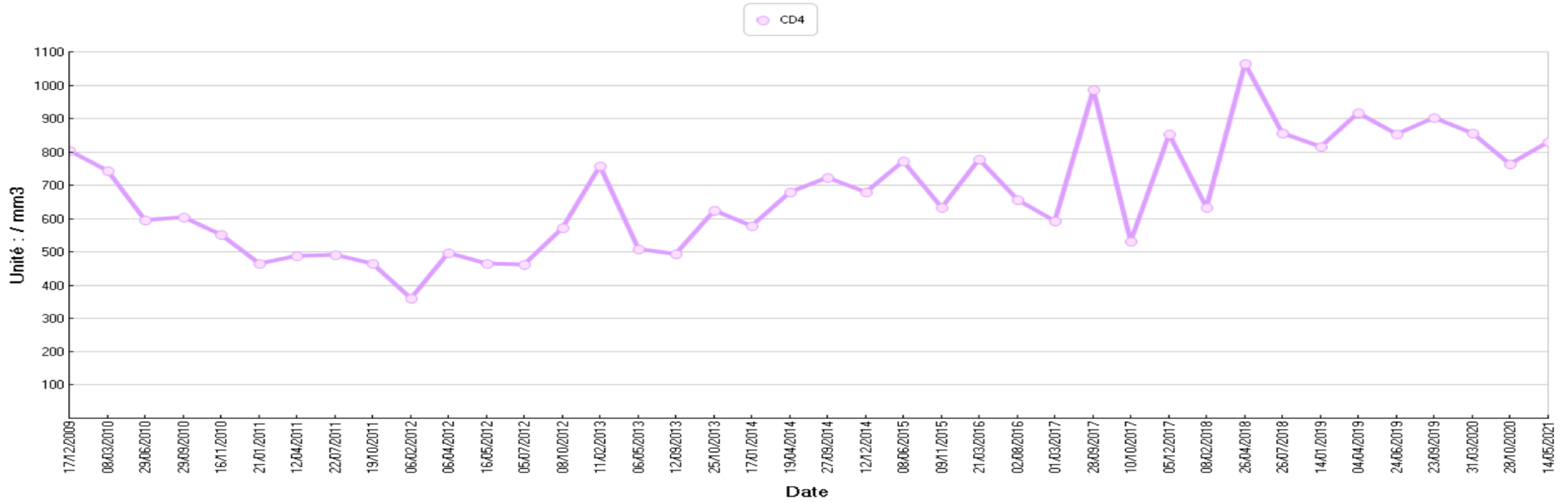
prise 4 jours consécutifs sur 7 *versus* une bithérapie en continu 7 jours sur 7, chez des patients vivant avec le VIH en succès virologique sous traitement antirétroviral par bithérapie (CV<50 copies/mL)

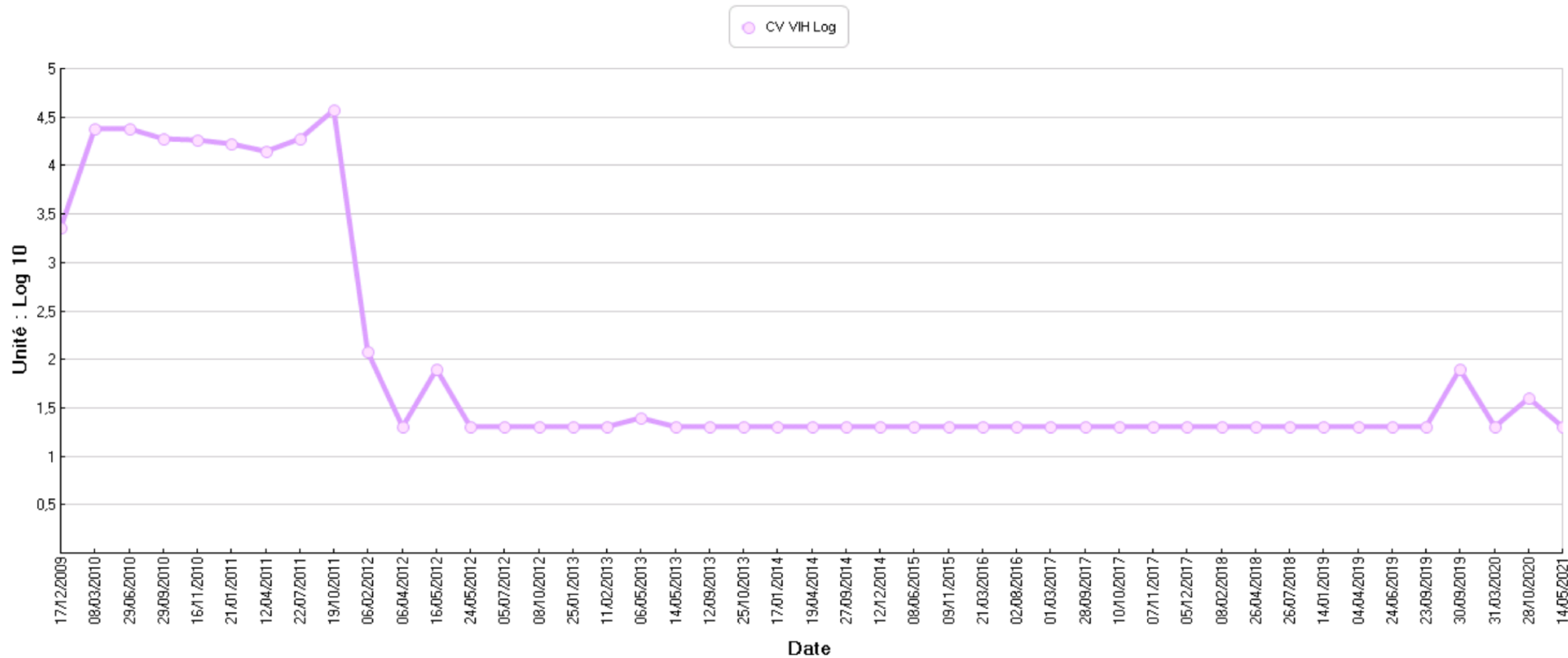
SCHEMA DE L'ESSAI :

essai randomisé, comparatif, de non-infériorité, portant sur 2 groupes parallèles



Evolution immunovirologique





Cas clinique : patient en switch

Mr K. H. né en 01/1989, HSH

TPE 31/12/07 au 15/01/2008

Primoinfection 01/12/2007

Génotype de résistance BL : WT

HLA B*5701 neg

AcHbS+

BMI 20

Pas de comorbidité

12/08/08 : CD4 (26%) 581 /mm³ ;

ratio C4/CD8 1.25

CV = 156 355 cp/ml

Pas de traitement ARV débuté

- Le 27/05/10 : CD4 (30%) 477/mm³; ratio CD4/CD8 0,68
CV = 46000 soit 4,66 log
27/05/2010 => VHC positif : guérison spontané
Début d'un TTARV par DRV/r + TDF/FTC

- 06/ 11/2011 : Atripla :
CD4 43% soit 637/mm³ ratio CD4/CD8 = 1,11 ;
CV < 40 copies/ml

- 22/07/2011 : arrêt pou troubles neuropsy
=> DRV/r + TDF/FTC

BMI 21

- 13/04/2016: TDF/FTC/EGV/Cobi => Simplification
CD4 43% soit 500/mm³ ; ratio CD4/CD8 = 1,05
CV < 20 copies/ml ;

BMI 21

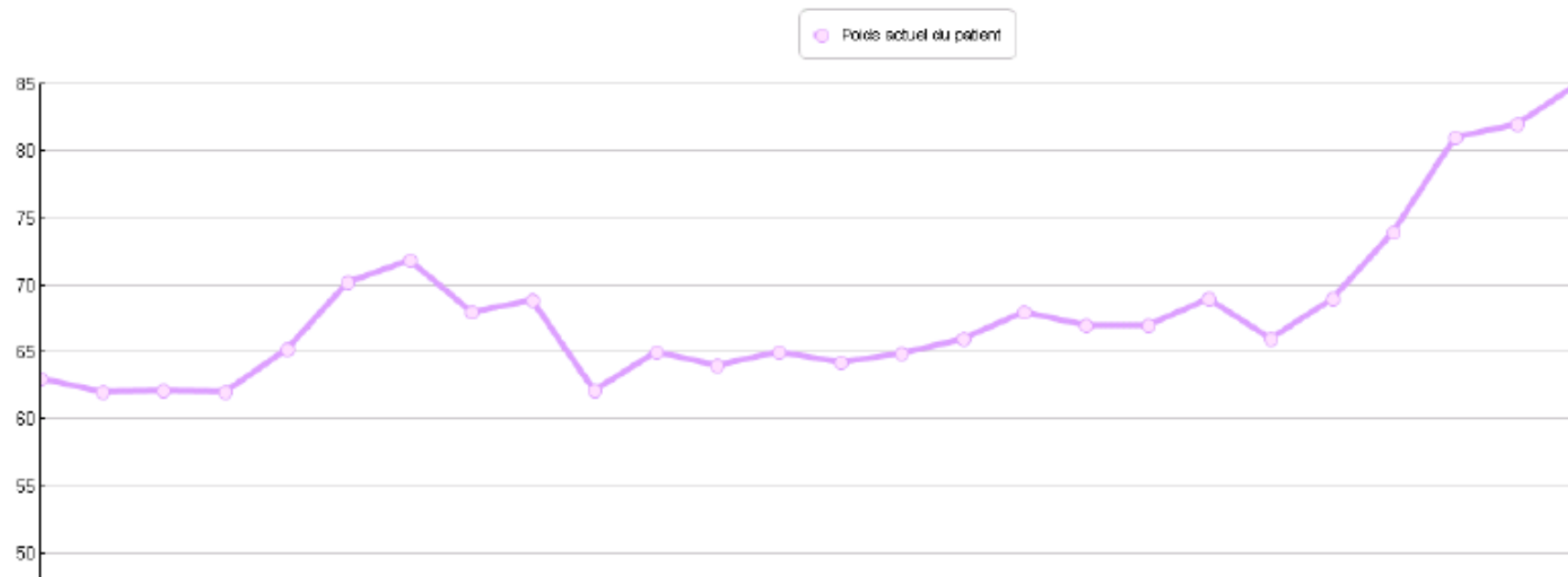
- 06/06/2018 : TAF/FTC/EGV/Cobi => prévention de toxicité

CD4 (41%) 393; ratio CD4/CD8 0,93

CV < 20 copies/ml (ARN non détecté)

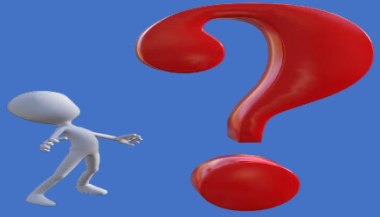
BMI 23

Prise de poids

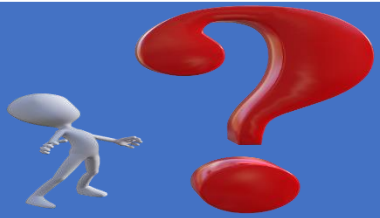


● BMI du patient

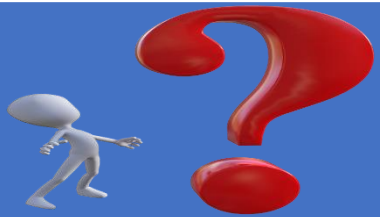




Vous proposez un régime diététique



Vous lui dites de faire du sport



Vous lui proposer de changer de traitement ARV

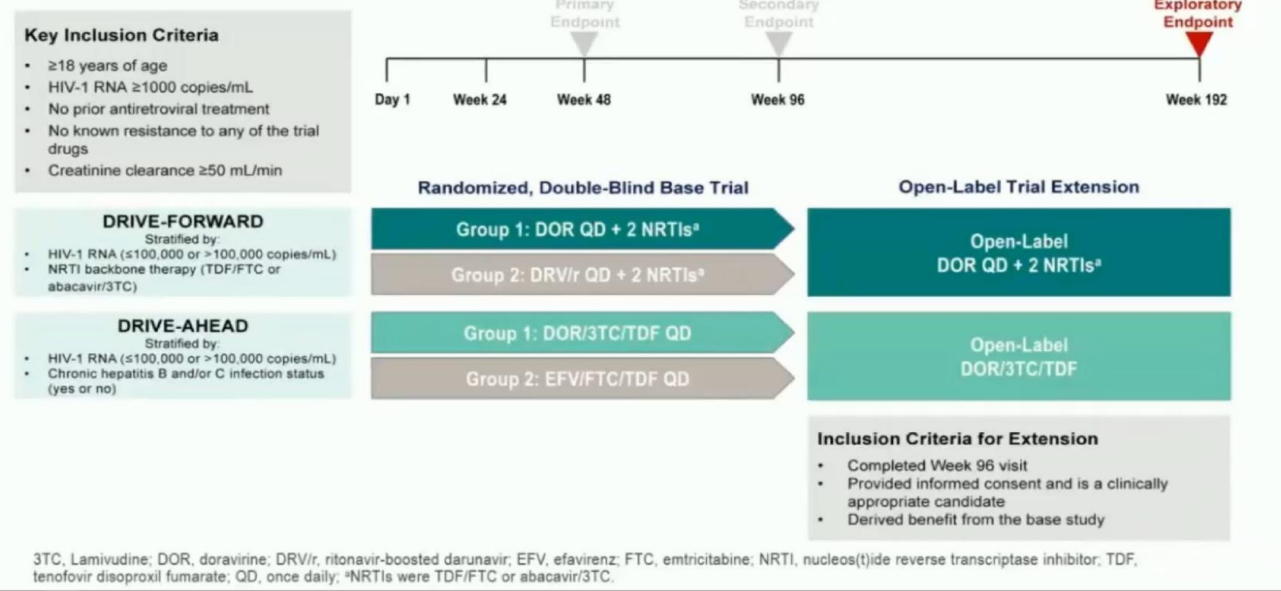
Safety and Efficacy of Doravirine in Treatment-Naïve Adults With HIV-1: 4 Years of Experience From the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD Clinical Trials

Jean-Michel Molina,¹ Chloe Orkin,² Pedro Cahn,³ Johannes Lombaard,⁴ Khuanchai Supparatpinyo,⁵ Havilland Campbell,⁶ Hong Wan,⁶ Valerie Teal,⁶ Jin Xu,⁶ Ernest Asante-Appiah,⁶ Peter Sklar,⁶ Hedy Teppler,⁶ Rima Lahoulou⁷

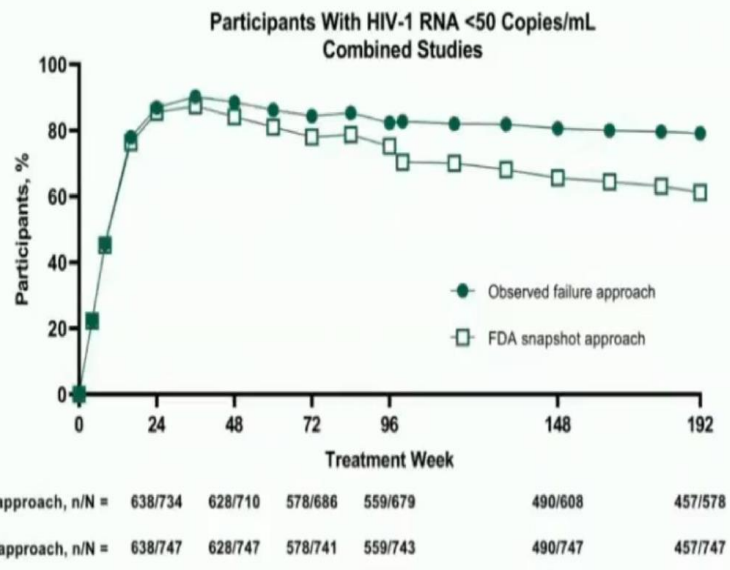
¹University of Paris, Hôpital Saint Louis APHP, Paris, France; ²Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ³Fundación Huésped, Buenos Aires, Argentina; ⁴Joshua Research, Bloemfontein, South Africa; ⁵Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand; ⁶Merck & Co. Inc., Kenilworth, NJ, USA; ⁷MSD France, Puteaux, France

October 27-30, 2021
Presented at the 18th European AIDS Conference (EACS)
Virtual and onsite event in London, United Kingdom

<https://bit.ly/3FjOXuD>

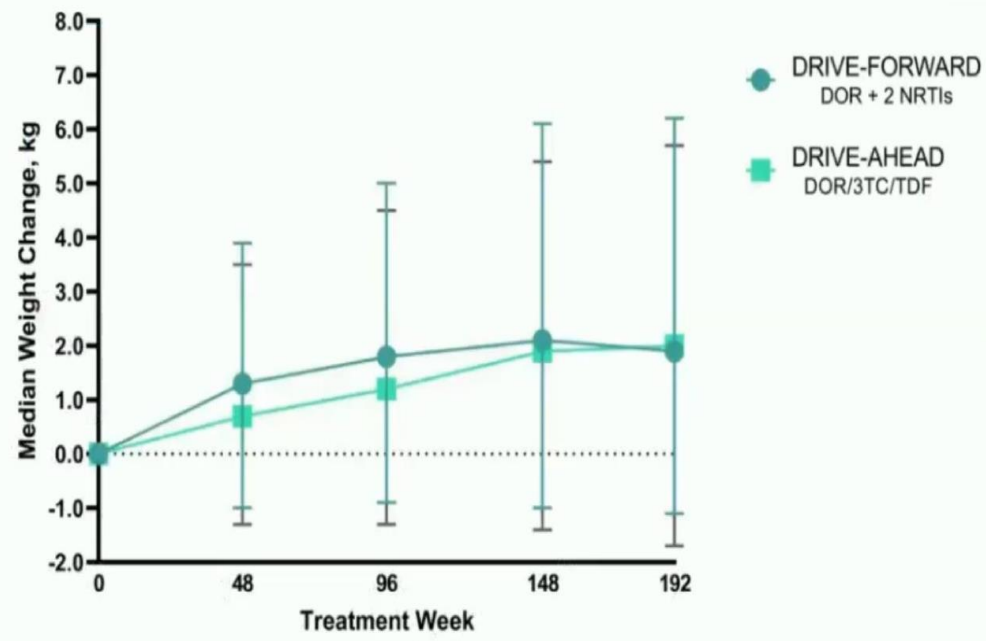


3TC, Lamivudine; DOR, doravirine; DRV/r, ritonavir-boosted darunavir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; NRTI, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; QD, once daily; *NRTIs were TDF/FTC or abacavir/3TC.



- At Week 192, HIV-1 RNA <50 copies/mL was maintained in most participants: 79.1% by observed failure approach and 61.2% by FDA snapshot approach
- At Week 192, the mean increase from baseline in CD4+ T-cell count was 236.2 cells/mm³ (95% CI: 216.8, 255.6)

Observed failure approach: baseline value was carried forward for virologic failures; other missing values were excluded from analysis; *NRTIs were TDF/FTC or abacavir/3TC.



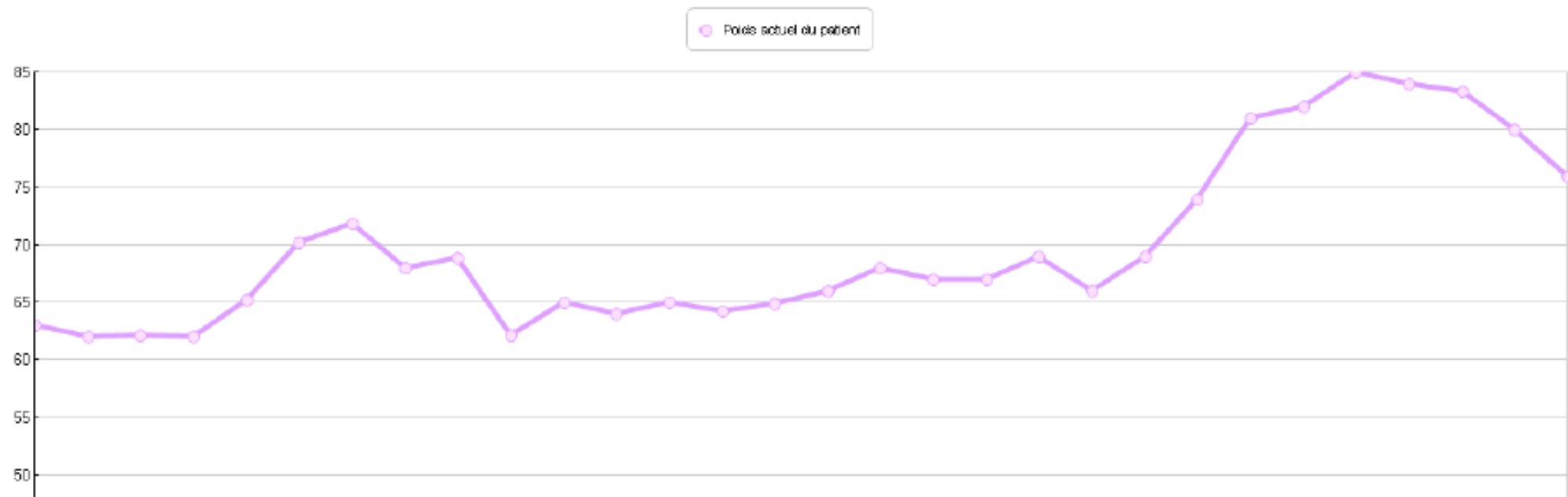
- Median weight gain from baseline to Week 192 was low (~2 kg) in both trials

*NRTIs were TDF/FTC (87% of participants) or abacavir/3TC (13% of participants); Error bars indicate Q1 and Q3 for weight change

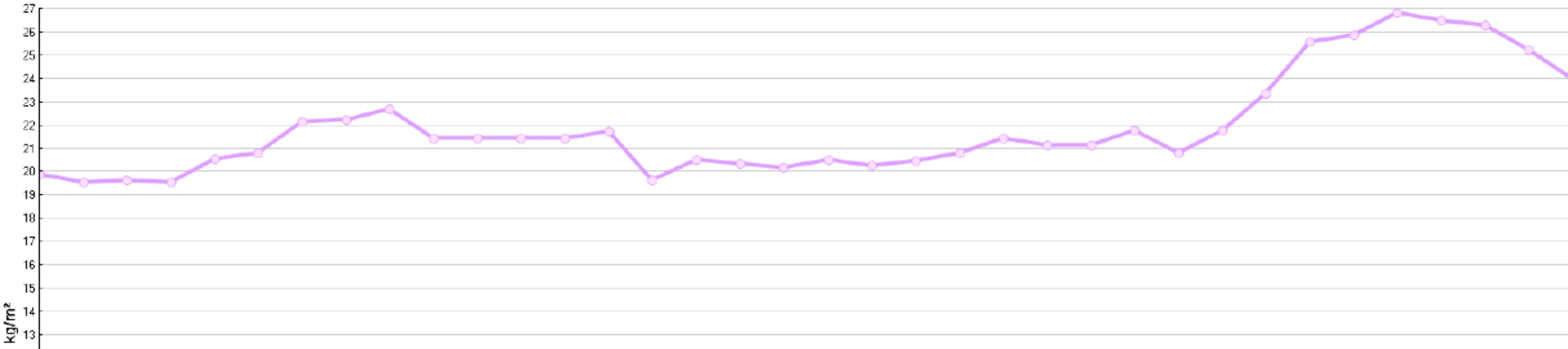
⇒ Switch vers TDF/3TC/DOR

⇒ Maintien de l'indéteçtabilité

⇒ Et surtout baisse du poids



● BMI du patient



Stratégies antirétrovirales

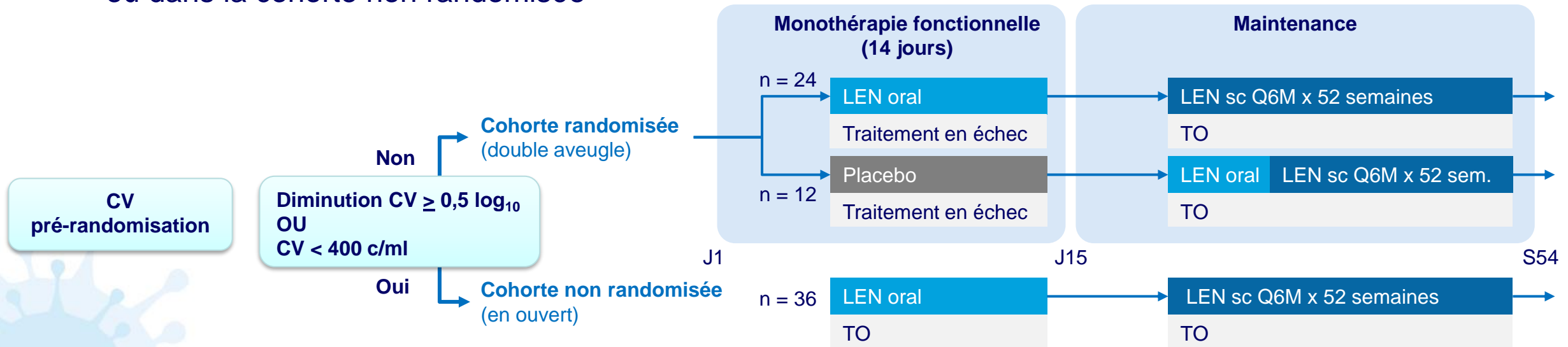
Données récentes

Jacques REYNES

- Patients en échecs

Essai CAPELLA : lénacapavir chez des PVVIH lourdement prétraités avec multirésistance (1)

- Lénacapavir (LEN, GS-6207), inhibiteur de capsid
- Essai international de phase 2/3 chez des PVVIH lourdement prétraités avec multirésistance
- Critères d'éligibilité principaux (screening) :
 - CV > 400 c/ml
 - Résistance à, au moins, 2 ARV de 3 des 4 principales classes (INTI, INNTI, IP et INI)
 - ≤ 2 ARV pleinement actifs
- Selon l'évolution de la CV (CV répétée en pré-randomisation) inclusion dans la cohorte randomisée ou dans la cohorte non randomisée



- Critère de jugement principal : diminution CV $\geq 0,5 \log_{10}$ c/ml à J15

LEN oral : 600 mg J1 et J2, 300 mg à J8

LEN sc : 927 mg (2 x 1,5 ml) à J15 puis tous les 6 mois

TO : traitement optimisé (ARV en évaluation autorisés, ARV non autorisés : ATV, EFV, ETR, NVP, TPV)

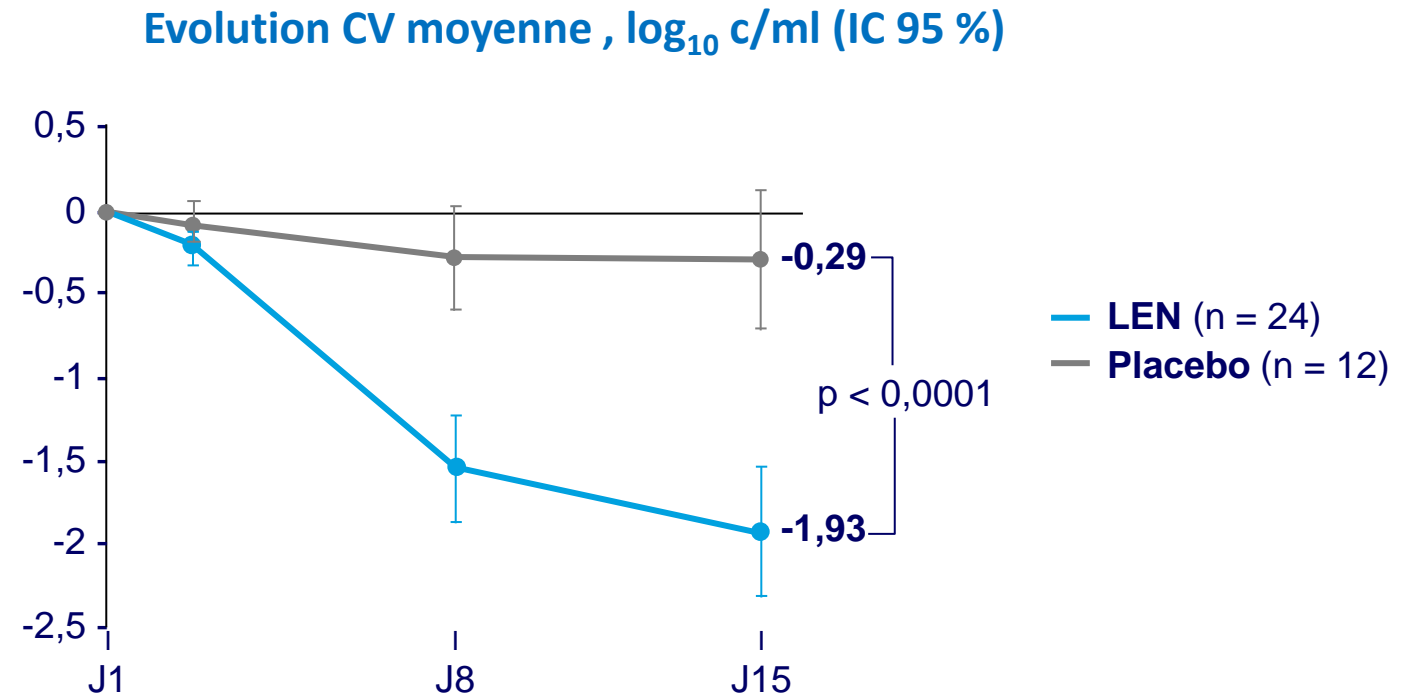
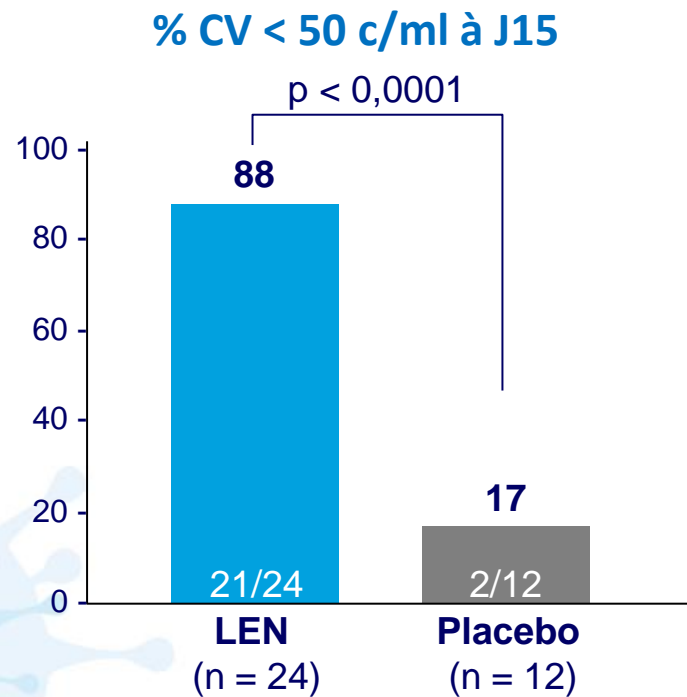


Essai CAPELLA : lénacapavir chez des PVVIH lourdement prétraités avec multirésistance (2)

- Caractéristiques des patients à l'inclusion (n = 72)**

- Age médian : 52 ans ; femmes : 25 % ; ancienneté de l'infection VIH médiane : 24 ans ; nombre d'ARV reçus, médiane : 11 (INTI : 96 % ; INNTI : 90 % ; IP : 89 % ; INI : 90 %) ; CV médiane : 4,5 log₁₀ c/ml ; CD4, médiane : 150/mm³

Activité antivirale durant la monothérapie fonctionnelle (2 semaines, cohorte randomisée, n = 36)

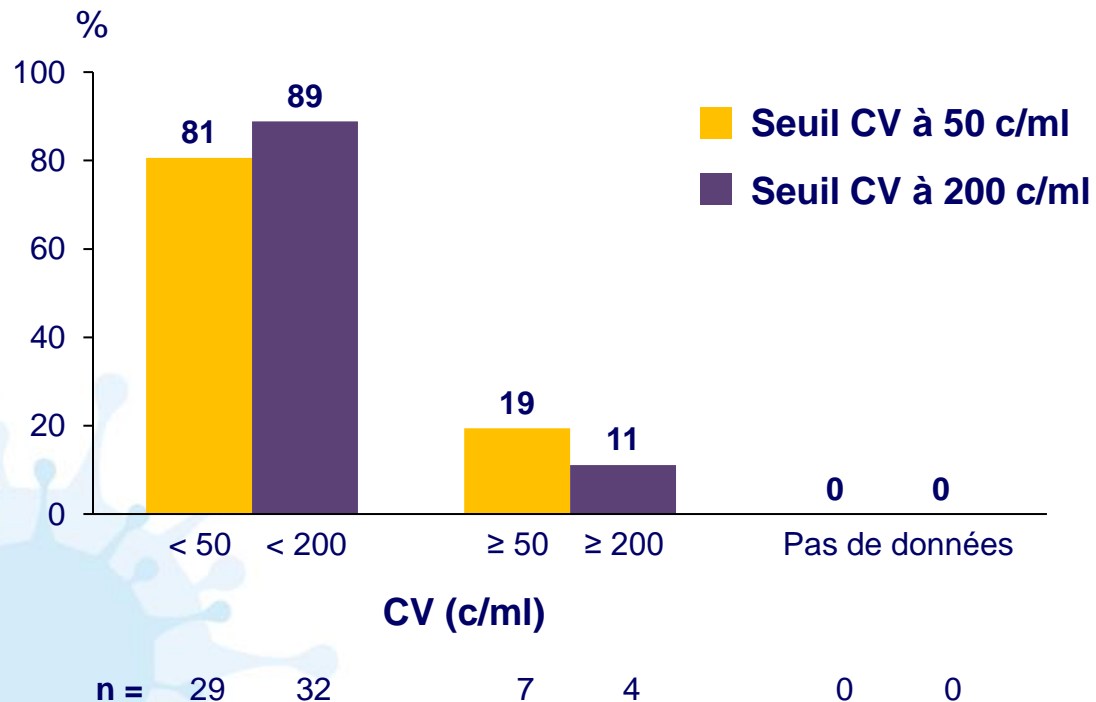




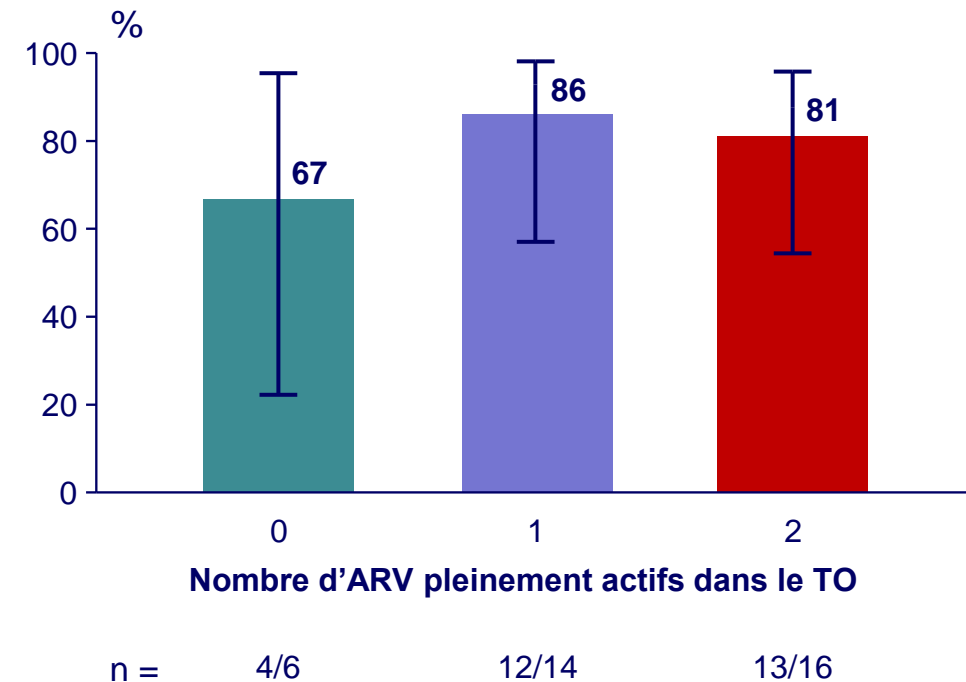
Essai CAPELLA : lénacapavir chez des PVVIH lourdement prétraités – Résultats à S26 (1)

Activité antivirale dans la cohorte randomisée (n = 36) Ensemble des patients

Résultats virologiques à S26 (Snapshot)



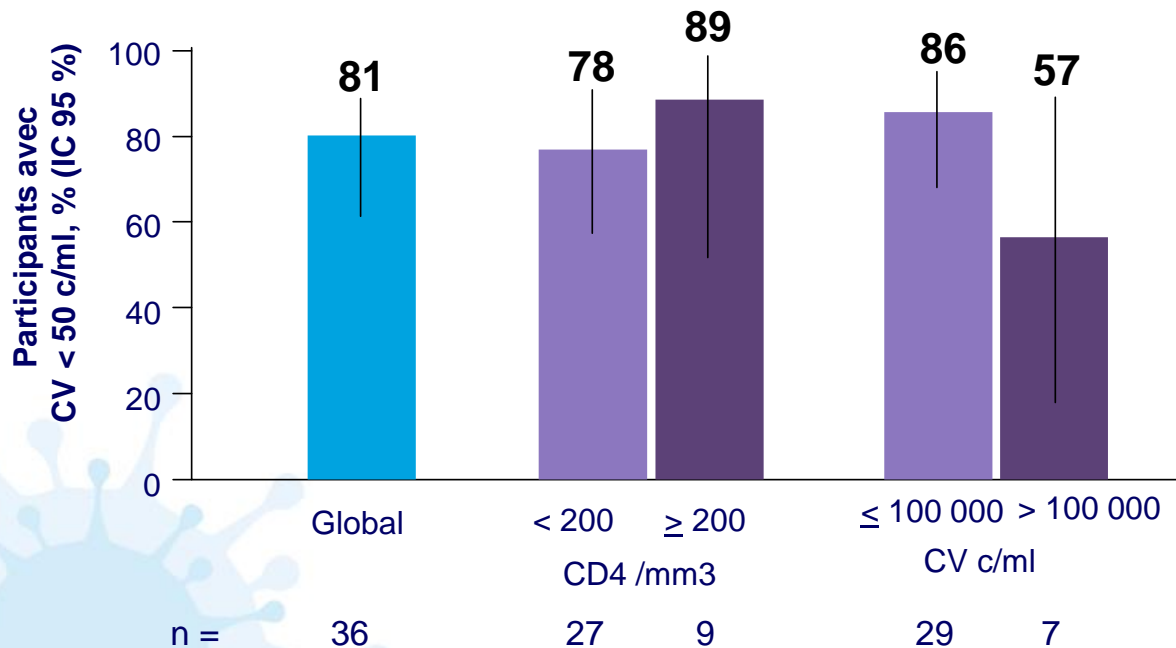
CV < 50 c/ml à S26 selon le nombre d'ARV pleinement actifs dans le Traitement Optimisé



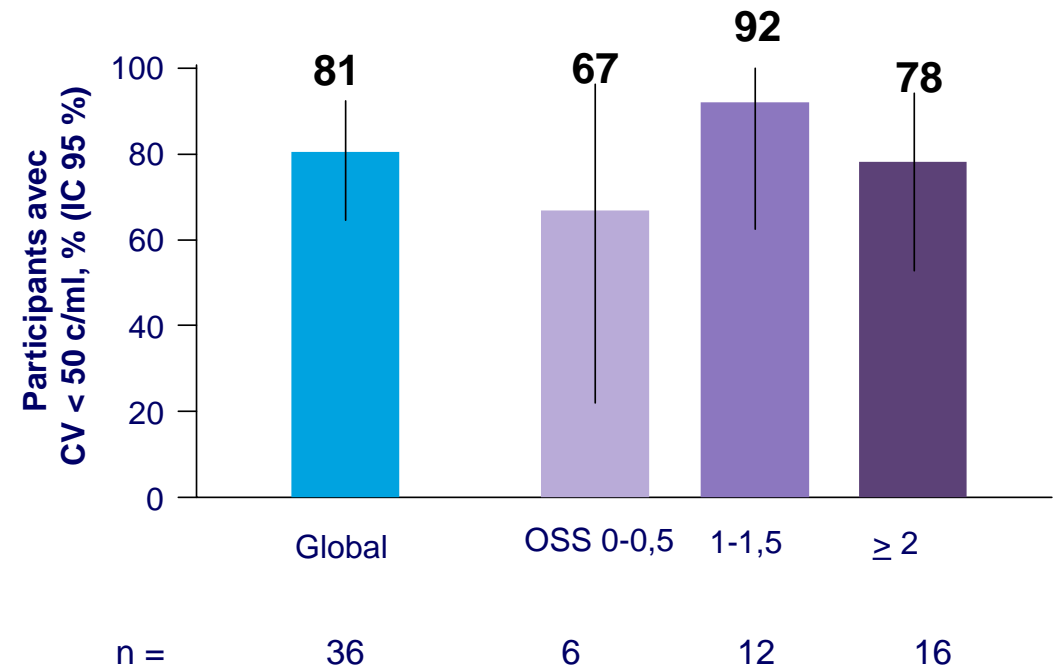
Essai CAPELLA : lénacapavir chez des PVVIH lourdement prétraités – Résultats à S26

Activité antivirale (% CV < 50 c/ml à S26, Snapshot), cohorte randomisée (n = 36) Analyse sous groupes

Efficacité selon CD4 et CV à l'inclusion



Efficacité selon le Score global de Sensibilité (OSS) du Traitement Optimisé

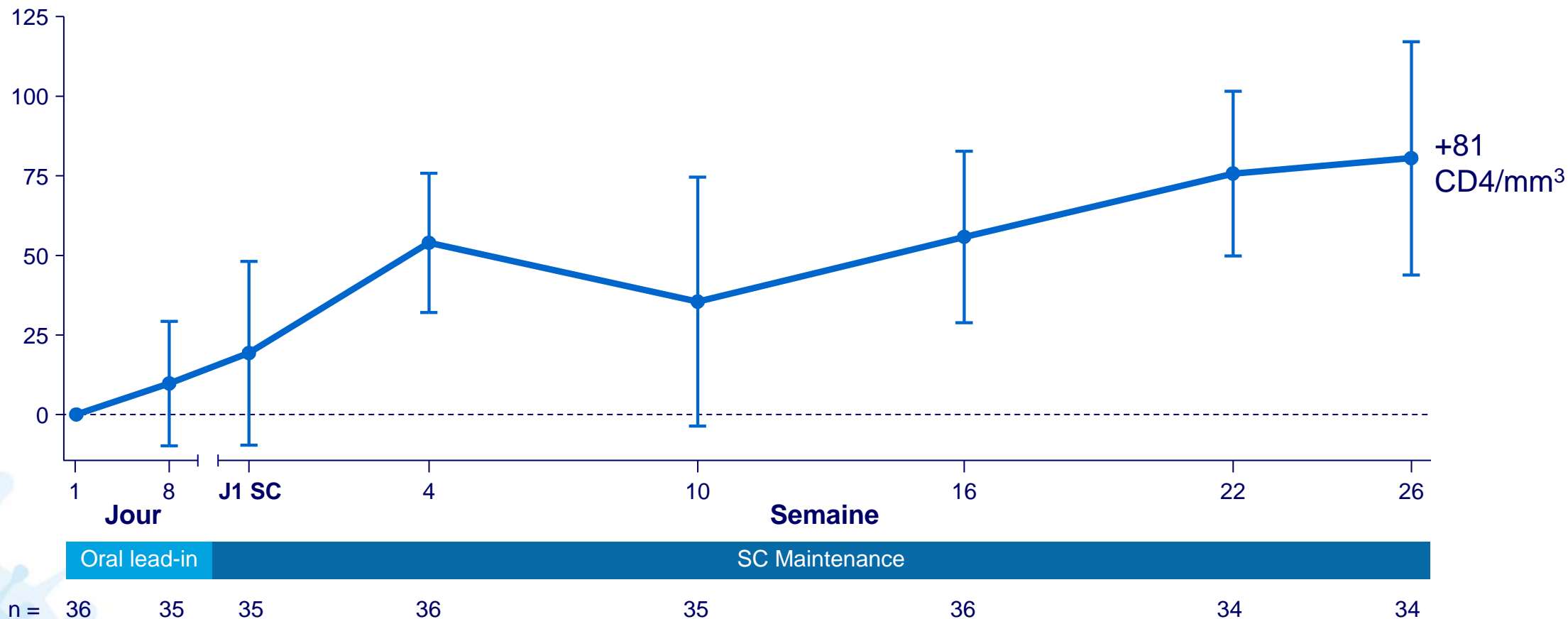


Efficacité similaire selon la présence ou pas de dolutégravir, darunavir, ibazilumab



Essai CAPELLA : lénacapavir chez des PVVIH lourdement prétraités – Résultats à S26 (2)

Evolution des CD4/mm³ sur 26 semaines (cohorte randomisée), moyenne (IC 95 %)



- Le pourcentage de participants avec des CD4 < 50/mm³ est passé de 22 % (8/36) à J0 à 0 % (0/34) à S26

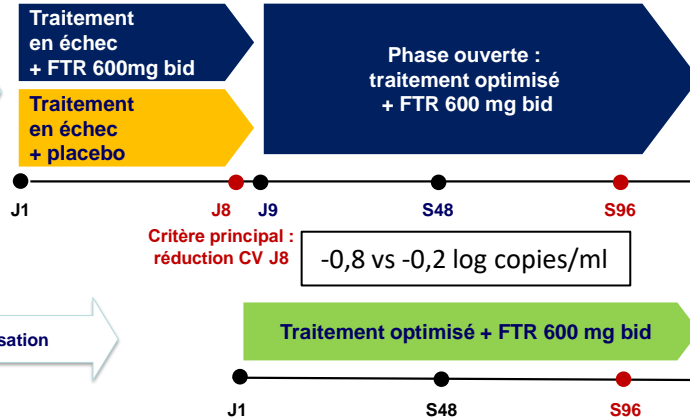
Inhibiteur d'attachement fostemsavir : résultats sur 96 semaines (Essai BRIGHTE)

Etude randomisée :
272 patients en échec
• CV \geq 400 c/ml
• 1 ou 2 classes restant actives avec au moins 1 ARV commercialisé pleinement actif

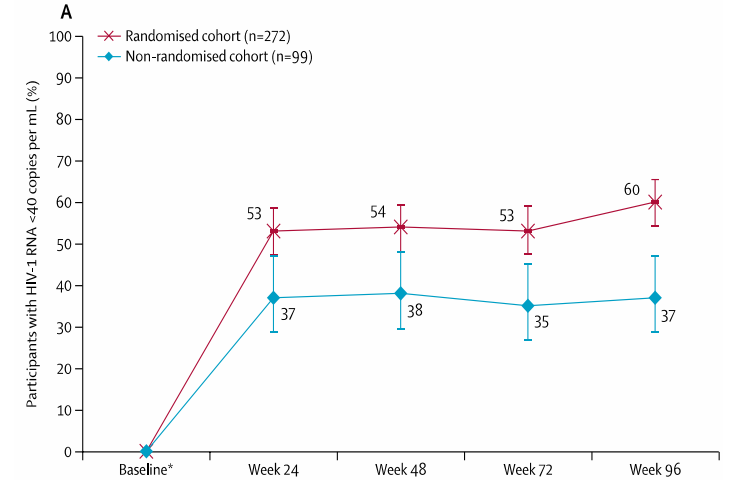
Randomisation 3:1

Cohorte non randomisée :
99 patients en échec
• CV \geq 400 c/ml
• Aucun ARV commercialisé pleinement actif

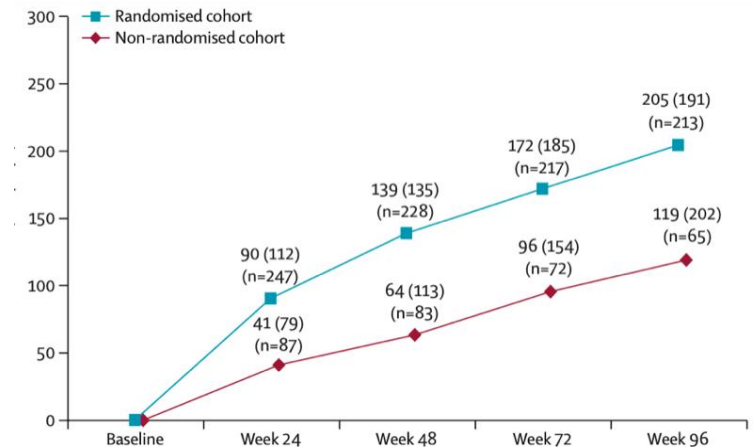
Pas de randomisation



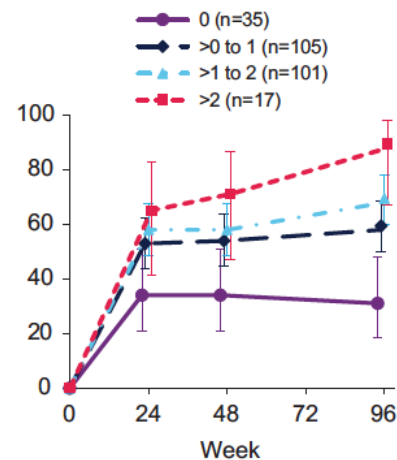
Efficacité virologique (% CV < 40 c/ml)



Gain moyen en CD4 (/ mm³)



OSS-new



	Randomised cohort (n=272)	Non-randomised cohort (n=99)
Fully active antiretrovirals‡ in initial OBT		
0 agents	16 (6%)§	80 (81%)¶
1 agent	142 (52%)	19 (19%)¶
2 agents	114 (42%)	0
>2 agents	0	0

OSS-new : overall sensitivity score-new dans le back-bone (score cumulé) Reynes Nov 2021

Lataillade M et al Lancet HIV Nov 2020; Ackerman P et al AIDS June 1, 2021

Virologic failure

In case of demonstrated resistance mutations

Definition	<p>INCOMPLETE SUPPRESSION: HIV-VL > 50 copies/mL at 6 months after starting therapy in PLWH not previously on ART. In PLWH with very high baseline HIV-VL (> 100,000 copies/mL), achieving viral suppression may take longer than 6 months</p> <p>REBOUND: confirmed HIV-VL > 50 copies/mL in PLWH with previously undetectable HIV-VL</p>
-------------------	---

Management of virological failure (VF)	If HIV-VL > 50 and < 200 copies/mL:
	Check for adherence, reinforce adherence
	Check HIV-VL 1 to 2 months later ⁽⁶⁾
	If genotype shows no resistance mutations ⁽⁶⁾ : maintain current ART if it contains INSTI with high barrier to resistance (BIC, DTG) or PI/b, otherwise monitor carefully
	If HIV-VL confirmed > 200 copies/mL:
	Therapeutic decision will depend on the resistance testing (genotype) results:
	If no resistance mutations found: check for adherence, reinforce adherence, perform TDM, discuss change to a different regimen
	If resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug and genotype history; multidisciplinary expert discussion advised in case of multiclass resistance
	Goal of new regimen: HIV-VL < 50 copies/mL within 6 months

General recommendations:
Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) based on resistance mutations present in current and earlier genotypic analyses
* If genotype shows only limited NRTI mutation(s) e.g. M184V and/or 1-2 TAMs ⁽⁶⁾ : new regimen can include 2 NRTIs (3TC or FTC plus another NRTI with at most low level resistance) and either 1 active PI/b (i.e. DRV/b) or BIC or DTG (RAL, EVG/c or NNRTI not recommended)
* If genotype shows multiclass resistance (i.e. ≥ 2 classes): new regimen will usually use <ul style="list-style-type: none"> - at least 1 fully active PI/b (i.e. DRV/b) or 1 fully active 2nd generation INSTI (BIC, DTG) - plus 1 or 2 drugs remaining fully active despite resistance to other drugs from the class (i.e. 1 or 2 NRTIs and/or DOR) - and/or from a class not used previously i.e. INSTI, NNRTI, PI/b, assessed by genotypic testing
* When a 2-3 drugs active regimen cannot be constructed with NRTI, NNRTI, PI/b and INSTI, a drug with a new mechanism of action such as fostemsavir or ibalizumab can be added to obtain such a 2-3 drugs active regimen
* In any case monotherapy is not recommended. In such situations, consider access to experimental drug therapy through early access program or clinical trials (e.g. lenacapavir)

If < 2 active drugs are available, discuss on case by case situation deferring change, except in PLWH with low CD4 count (< 100 cells/μL) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of HIV-VL (> 1 log₁₀ copies/mL reduction) by recycling drugs

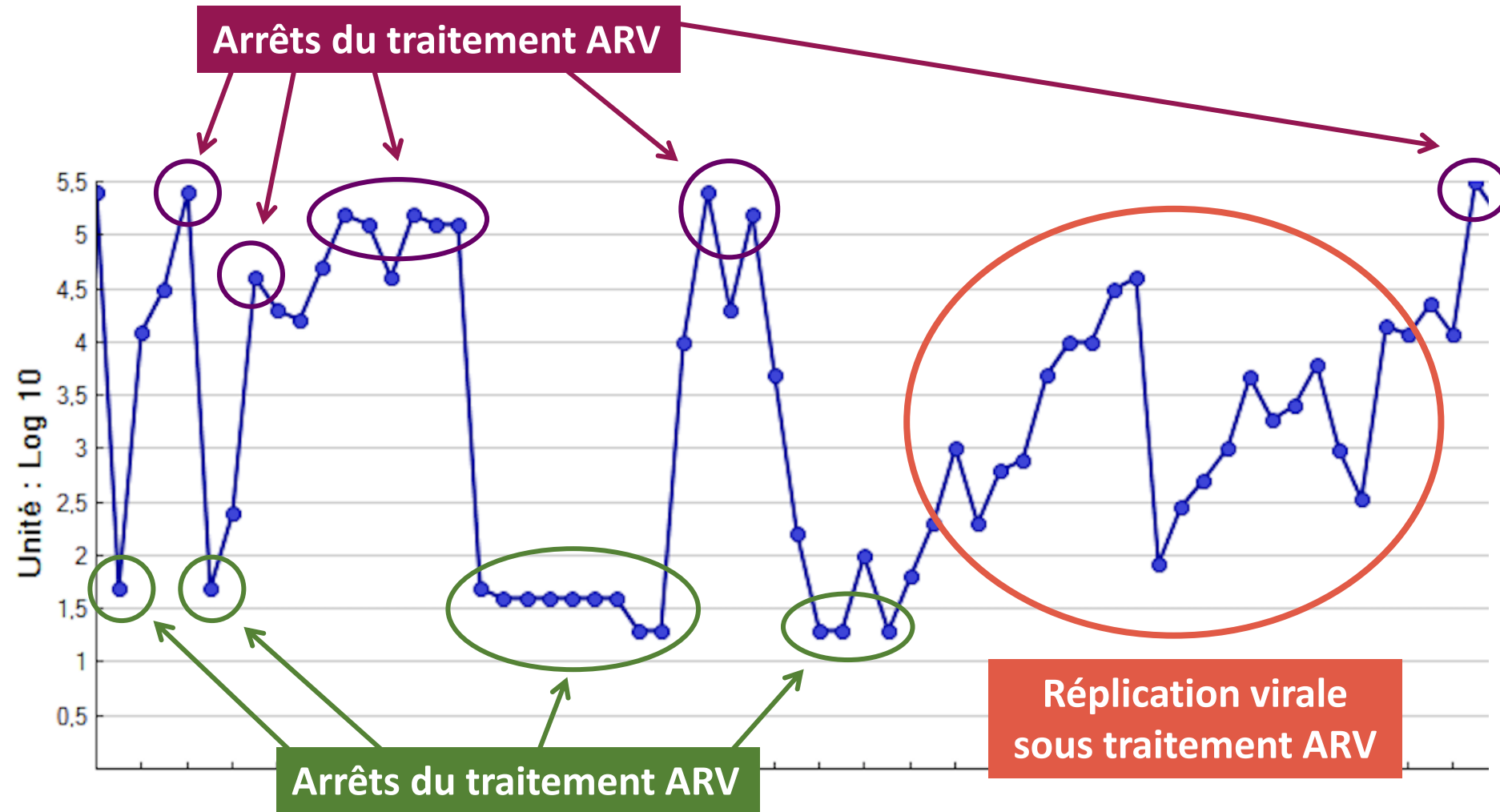
Other considerations:

- Treatment interruption is not recommended
- Continuation of 3TC or FTC even if documented resistance mutation (M184V/I) might be beneficial

Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique

- Monsieur T. demande un nouvel avis concernant sa situation virologique. Il est suivi pour son infection par le VIH en ville, avec des visites de temps en temps à l'hôpital. Il n'a jamais réellement été contrôlé pour son infection, qui évolue depuis 1999. Il n'est pas venu à l'hôpital depuis 2 ans.
- Son dernier bilan immuno-virologique, fait quelques jours avant la consultation, retrouve :
 - ARN-VIH à 280 000 copies/mL
 - CD4 à 417/mm³ (16%)
- Le dernier traitement prescrit était ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TRUVADA[®] 245/200 mg x1/jour) + darunavir (PREZISTA[®] 800 mg x1/jour) + ritonavir (NORVIR[®] 100 mg x1/jour) + dolutégravir (TIVICAY[®] 50 mg x1/jour)

Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique



Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique

- Le patient a été exposé aux 4 principales classes d'antirétroviraux.
- De nombreux génotypes de résistance ont été réalisés au cours de son histoire. Le génotype cumulé retrouve :
 - Une résistance à tous les INTIs (65R + 184V + TAMs)
 - Une résistance à tous les INNTIs incluant l'étravirine (98S + 100I + 179I + 188L)
 - Une dizaine de mutations de résistance sur le gène de la protéase, conférant une résistance à tous les IPs (sauf DRV/r BID)
 - Une résistance à tous les INIs (66I + 97A + 138K + 140S)
- Le patient semble disposé à reprendre un traitement antirétroviral.

Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique

Comment faites-vous pour prendre en charge ce patient ?

1. Vous faites réinterpréter les anciens génotypes avec le nouvel algorithme
2. Vous réalisez un nouveau génotype de résistance
3. Vous demandez au laboratoire le tropisme de la souche virale
4. Vous stoppez l'emtricitabine de la combinaison antirétrovirale
5. Vous hospitalisez le patient pour lui perfuser du foscarnet

Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique

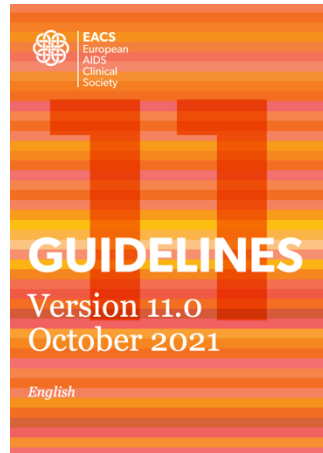
En vert : bonne réponse

En orange : à discuter (génotype d'arrêt, stratégie d'induction...)

Comment faites-vous pour prendre en charge ce patient ?

1. Vous faites réinterpréter les anciens génotypes avec le nouvel algorithme
2. Vous réalisez un nouveau génotype de résistance
3. Vous demandez au laboratoire le tropisme de la souche virale
4. Vous stoppez l'emtricitabine de la combinaison antirétrovirale
5. Vous hospitalisez le patient pour lui perfuser du foscarnet

Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique



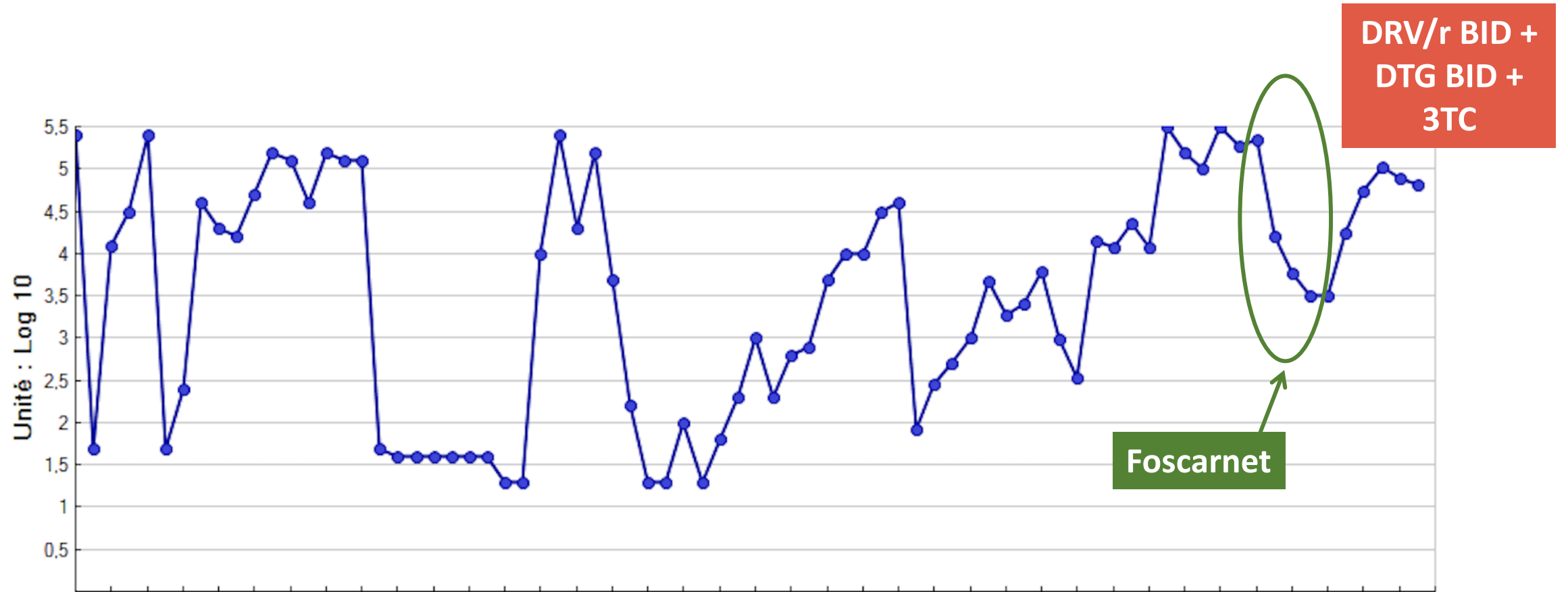
In case of demonstrated resistance mutations	General recommendations:
	Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) based on resistance mutations present in current and earlier genotypic analyses
	* If genotype shows only limited NRTI mutation(s) e.g. M184V and/or 1-2 TAMs ⁽ⁱⁱⁱ⁾ : new regimen can include 2 NRTIs (3TC or FTC plus another NRTI with at most low level resistance) and either 1 active PI/b (i.e. DRV/b) or BIC or DTG (RAL, EVG/c or NNRTI not recommended)
	* If genotype shows multiclass resistance (i.e. ≥ 2 classes): new regimen will usually use <ul style="list-style-type: none">- at least 1 fully active PI/b (i.e. DRV/b) or 1 fully active 2nd generation INSTI (BIC, DTG)- plus 1 or 2 drugs remaining fully active despite resistance to other drugs from the class (i.e. 1 or 2 NRTIs and/or DOR)- and/or from a class not used previously i.e. INSTI, NNRTI, PI/b, assessed by genotypic testing
	* When a 2-3 drugs active regimen cannot be constructed with NRTI, NNRTI, PI/b and INSTI, a drug with a new mechanism of action such as fostemsavir or ibalizumab can be added to obtain such a 2-3 drugs active regimen
	* In any case monotherapy is not recommended. In such situations, consider access to experimental drug therapy through early access program or clinical trials (e.g. lenacapavir)
	If < 2 active drugs are available, discuss on case by case situation deferring change, except in PLWH with low CD4 count (< 100 cells/ μ L) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of HIV-VL ($> 1 \log_{10}$ copies/mL reduction) by recycling drugs
	Other considerations: <ul style="list-style-type: none">- Treatment interruption is not recommended- Continuation of 3TC or FTC even if documented resistance mutation (M184V/I) might be beneficial
	If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, and sparing of future salvage therapy

- Réinterprétation des séquences virales du passé (sensibilité des nouvelles drogues ?)
- Tropicisme du virus (utilisation d'un anti-CCR5 ?)
- Intérêt de DRV/r ou DTG BID ?
- Maintien de 3TC/FTC même si M184V
- Discuter l'enfuvirtide et le foscarnet (en « induction »)
- Maintenir si possible au moins deux molécules pleinement efficaces (régime antirétroviral optimisé) si besoin avec les « nouvelles drogues »

Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique

- Le patient a fait une manifestation allergique grave à l'enfuvirtide qui contre-indique sa réutilisation. Le virus est de tropisme X4. Les mutations de résistance aux INNTIs ne permettent pas d'utiliser la doravirine. Seul le darunavir/ritonavir BID (600 mg x2/jour reste utilisable).
- Il est hospitalisé pour une « cure » de 15 jours de foscarnet sous couvert d'AZT (300 mg x2/jour). Et le traitement antirétroviral proposé au décours est darunavir (PREZISTA® 600 mg x2/jour) + ritonavir (NORVIR® 100 mg x2/jour) + dolutegravir (TIVICAY® 50 mg x2/jour) + lamivudine (EPIVIR® 300 mg x1/jour).

Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique



Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique

Quelles molécules pourrait-on proposer ou demander (en ATU, hors AMM, en « compassionnel ») ?

1. Ibalizumab
2. Lénacapavir
3. Molnupiravir
4. Fostemsavir
5. Islatravir

Cas clinique 3 : multi-échec thérapeutique

En vert : bonne réponse

En orange : à discuter (disponibilité, M184V...)

Quelles molécules pourrait-on proposer ou demander (en ATU, hors AMM, en « compassionnel ») ?

1. Ibalizumab
2. Lénacapavir
3. Molnupiravir
4. Fostemsavir
5. Islatravir