

L'allègement thérapeutique des PVVIH

Réunion scientifique en partenariat avec ViiV



- 1/ Définition de l'allègement
- 2/ Dernières actualités scientifiques - IAC 2018
- 3/ Controverse : Pour ou Contre l'allègement ?
- 4/ Discussion
- 5/ Synthèse



Définition de l'allègement ?

Définition de l'allègement = plusieurs stratégies

- Espacement des prises – Essai ANRS QUATUOR

Essai ANRS Quatuor



Protocole :

Evaluation de la stratégie de prise du traitement antirétroviral **4 jours consécutifs sur 7** versus la stratégie de prise en continu 7 jours sur 7 chez des patients en succès virologique sous traitement antirétroviral

Pierre de Truchis – Ambroise Paré

Essai ICCARE – Jacques Lebowitz

Etude ANRS 162-4D : 100 patients – Christian Perronne

Essai ANRS 162-4D



Résultats – présentés à Durban – AIDS 2016 (Pierre de Truchis)

100 patients

A S 48 :

- 96% des patients suivaient toujours le schéma 4/7 jours avec une charge virale inférieure à 50 copies.
- Trois patients présentaient une charge virale de nouveau détectable à la 4e semaine de l'étude (S4), à S12 et S40 (respectivement 785 cp/mL, 124 cp/mL et 969 cp/mL). Chez ces patients, la charge virale est redescendue sous le seuil de détection avec le retour à un schéma de traitement 7/7jours et cela sans apparition de résistances.

Un patient a abandonné l'étude de sa propre initiative à S4.

Définition de l'allègement = plusieurs stratégies

- Espacement des prises – Essai ANRS QUATUOR
- Réduction de la dose des molécules – Essai ANRS DARUlight

Essai ANRS DARUlight



Protocole :

Essai de phase II

Réduction de la dose de darunavir 800 mg/jour à **darunavir 400 mg/jour** chez les PVVIH avec un bon contrôle immuno-virologique sous ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine + darunavir/n.

Définition de l'allègement = plusieurs stratégies

- Espacement des prises – Essai ANRS QUATUOR
- Réduction de la dose des molécules – Essai ANRS DARUlight
- Diminution du nombre de molécules = bithérapie ou monothérapie –
Essais GEMINI, SWORD, MONCAY, MONOGEST, ETRAL, TRUlight ...
- Arrêt du traitement

Définition de l'allègement ?

- Espacement des prises – Etude QUATUOR
- Réduction de la dose des molécules – Etude TRULIGHT
- Diminution du nombre de molécules = bithérapie ou monothérapie – Etude GEMINI 1 et 2, MONOCAY,
- Arrêt du traitement

En réalité les patients y ont pensé avant !

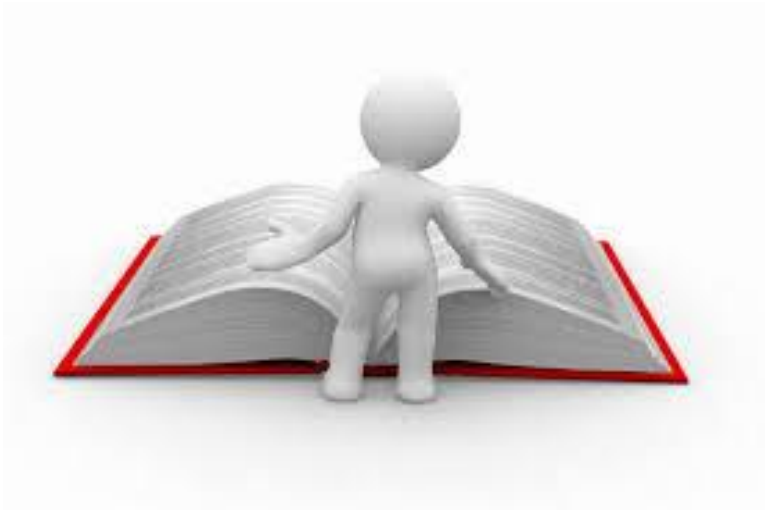
Enquête internet – 121 répondants sur 12 mois.

39 % font de « l'allègement » sans en parler à leur médecin

→ 16 % espacent les prises « vacances thérapeutiques »

→ 15 % ne prennent pas tous les comprimés

→ 8 % arrêtent complètement leur traitement



Présentation scientifique – Résultats présentés à l'IAC 2018

Haydar Benachir



22nd International AIDS Conference



Du 23 au 27 juillet 2018 - Amsterdam

IAC
2018



Guidelines

FRENCH GUIDELINES Mai 2017 ⁽¹⁾



PATIENT WITH VL < 50 c/mL

- For at least the past 24 m
- No blips or HIV-DNA high

Dual therapy:

- LPV/r or ATV/r or DRV/r + 3TC
- DTG + RPV 

- DTG + 3TC on ongoing
- IP/r + RAL with caution

- RAL + MVC not recommended

*if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 >200 cells/mm³

LPV : lopinavir – ATV : atazanavir – /r : boost par ritonavir – DRV : darunavir – 3TC : lamivudine – DTG : dolutégravir – RPV : rilpivérine IP : Inhibiteur de la protéase – RAL : raltégravir – MVC : maraviroc – FTC : emtricitabine – NRTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse – NNRTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse – /c : boost par le cobicistat

DHHS October 2017 ⁽²⁾



PATIENT WITH VL < 50 c/mL

Dual therapy:

- LPV/r or ATV/r or DRV/r + 3TC or FTC (BI)
- DTG + RPV (AI) 

- DTG+3TC or FTC insufficient data
- IP/r + RAL with caution

- MVC or ATV/r + RAL not recommended

EACS October 2017 ⁽³⁾



PATIENT WITH VL < 50 c/mL

for at least the past 6m

Dual therapy:

- DRV or ATV with /r or /c + 3TC
- DTG + RPV 

- NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 unboosted PI, 1 NRTI + RAL, 2 NRTIs, MVC + RAL, PI/r or PI/c + MVC, ATV/r or ATV/c + RAL not recommended

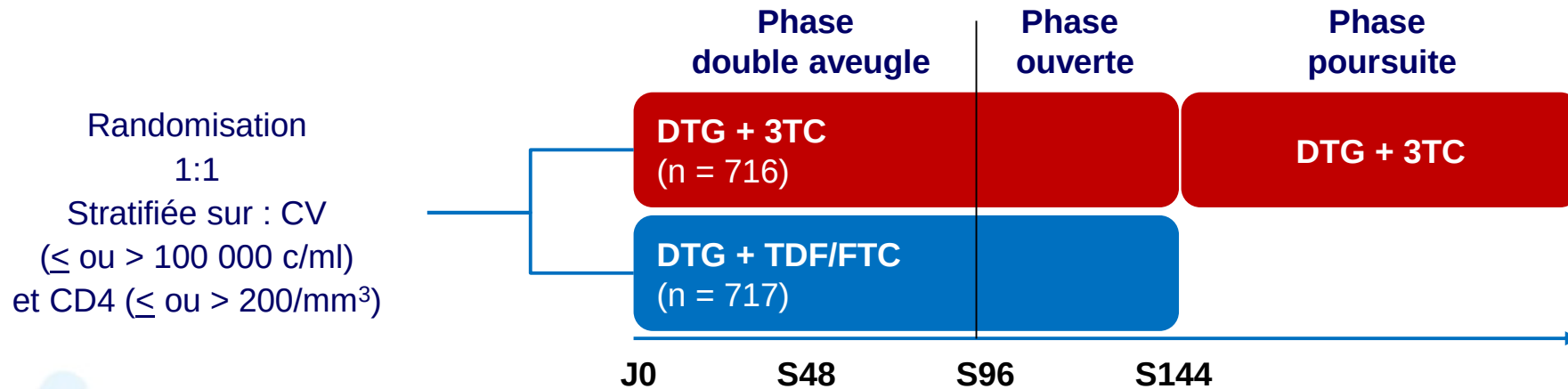
1) D'après Morlat Ph, CNS, ANRS. Prise en charge médicale des PVVIH. Recommandations d'experts. Mai 2017.

2) D'après DHHS Guidelines for the use of ARV agents in HIV-1-infected adults and adolescents, October 2017.

3) D'après EACS Guidelines Version 9.0, October 2017.

Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S48 (1)

- **Essais internationaux de phase 3**, randomisés en double aveugle
- **Critères d'inclusion**
 - Adultes VIH+, naïfs d'ARV
 - CV entre 1 000 et 500 000 c/ml, pas de mutation de résistance
 - Pas d'infection VHB, pas de nécessité de traitement d'une infection VHC



- **Critère principal de jugement**
% CV < 50 c/ml à S48 en intention de traiter (snapshot), donnée manquante = échec, avec objectif de non infériorité de DTG + 3TC à S48 (borne non infériorité = - 10 % pour chaque essai)

Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S48 (2)

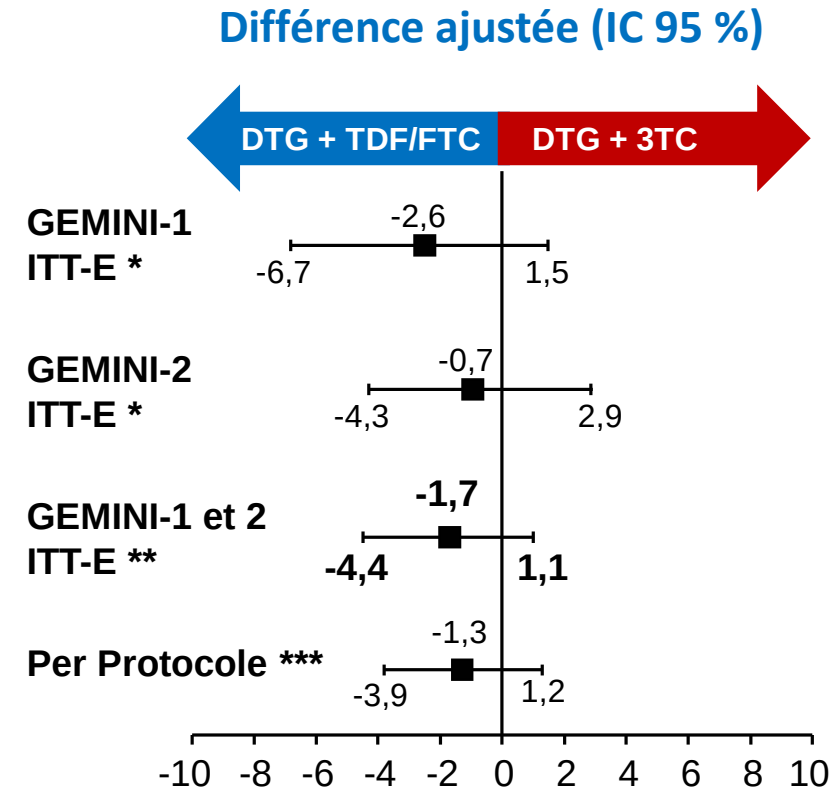
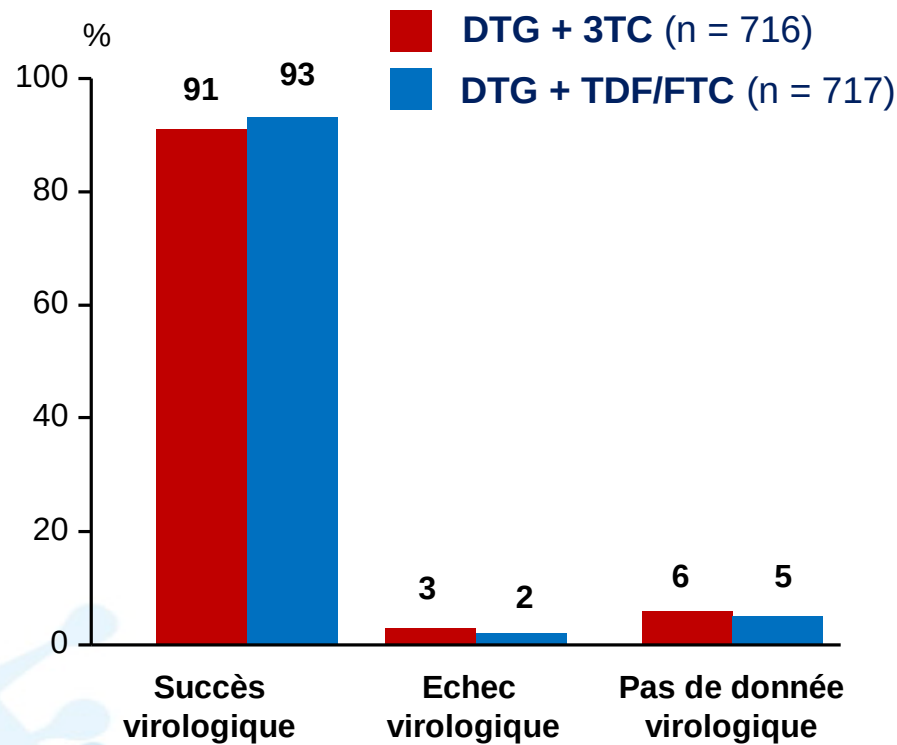
Caractéristiques à l'inclusion (GEMINI-1 et 2 poolés)

	DTG + 3TC (n = 716)	DTG + TDF/FTC (n = 717)
Age, médiane (extrêmes), ans	32 (18 - 72)	33 (18 - 70)
Femme, %	16	14
Origine, %		
Hispanique/latine	30	32
Afro-américaine	14	11
Asiatique	10	10
Autre	46	47
CV médiane (extrêmes), log₁₀ c/ml	4,43 (1,59 - 6,27)	4,46 (2,11 - 6,37)
≤ 100 000 c/ml, %	80	79
> 100 000 c/ml, % *	20	21
CD4, médiane (extrêmes) /mm³, n (%)	427 (19 - 1399)	438 (19 - 1497)
> 200/mm ³ , %	91	92
≤ 200/mm ³ , %	9	8

* CV à l'inclusion > 500 000 c/ml : 2 % dans chaque bras

Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S48 (4)

CV < 50 c/ml à S48, GEMINI 1 et 2 poolés
(analyse ITT-E, snapshot)



* Ajustement sur CV ($\leq$ ou $>$ 100 000 c/ml), CD4 ($\leq$ 200 ou $>$ 200/mm³),

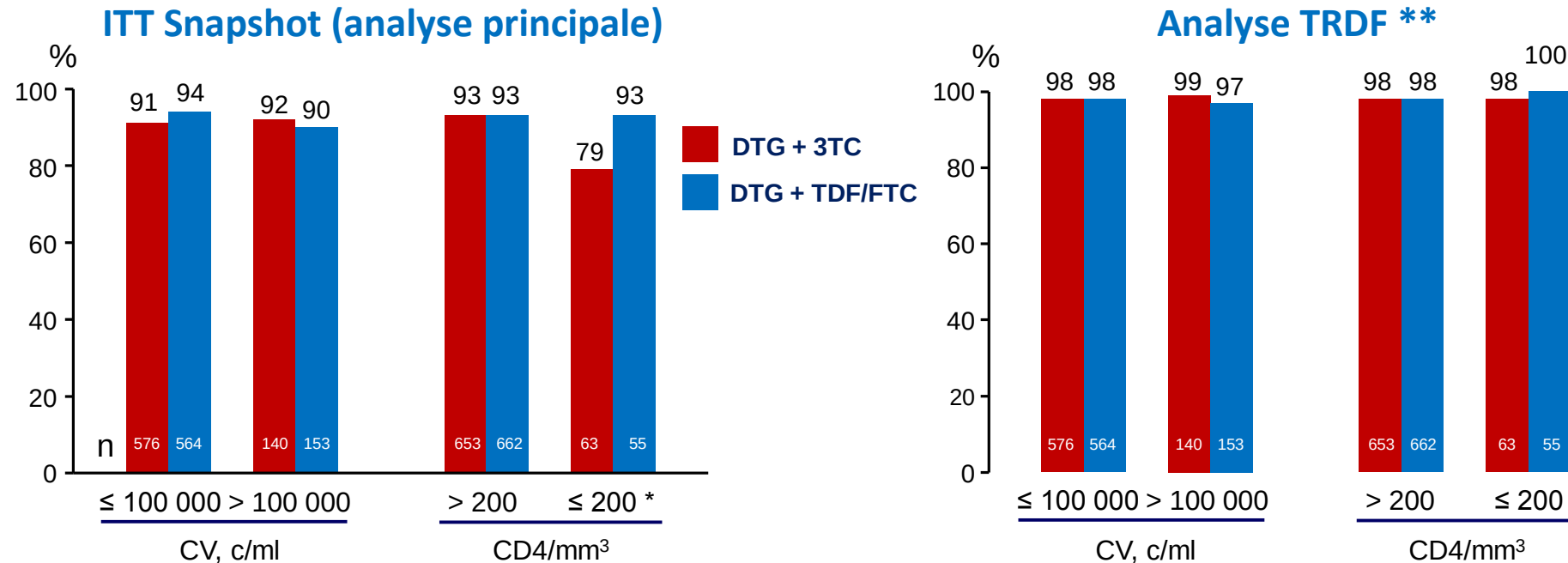
** Ajustement sur CV, CD4, étude (GEMINI 1 ou 2)

*** Per protocole : population ITT-E sauf patients avec violation significative du protocole

- Conclusion :** non infériorité de la bithérapie DTG + 3TC

Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S48 (5)

CV < 50 c/ml selon CV et CD4 à l'inclusion

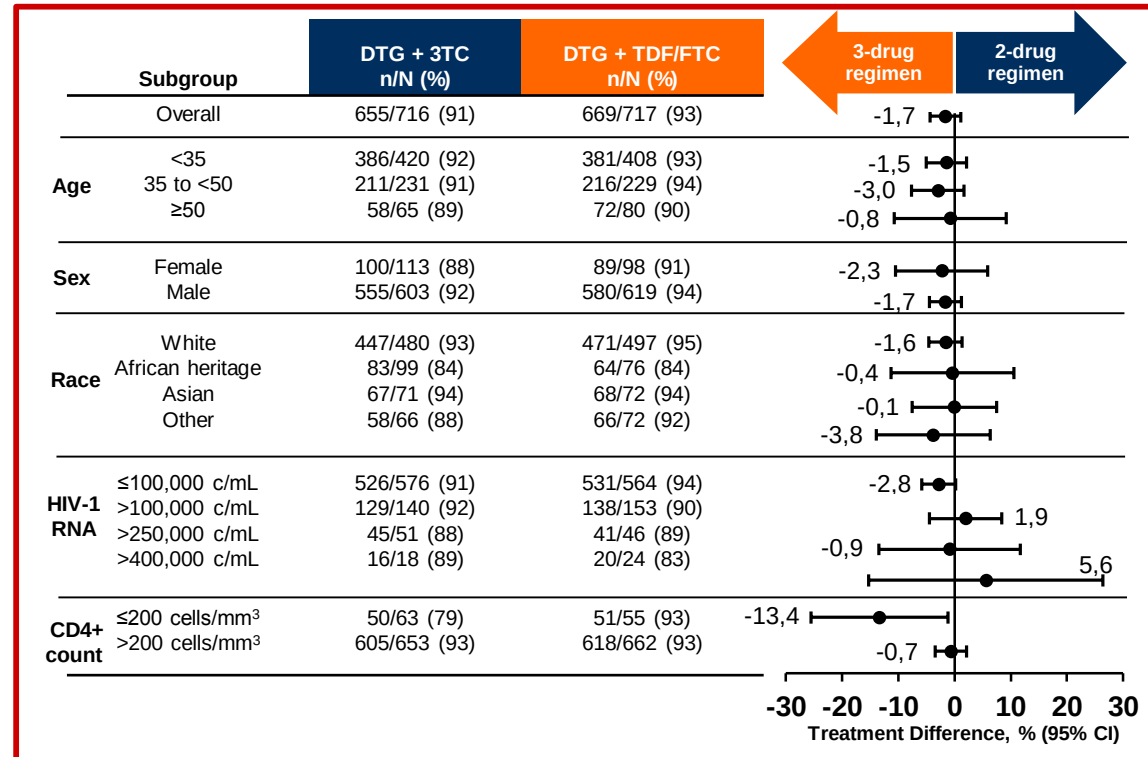


* Détail des échecs des patients avec CD4 ≤ 200/mm³ à l'inclusion dans analyse Snapshot

- **Bras DTG + 3TC (n = 13)** : 1 échec virologique confirmé, 3 CV > 50 c/ml dans fenêtre S48 (mais 2/3 avec réobtention CV < 50 c/ml), 2 arrêts pour EI (tuberculose, maladie de Chagas), 2 violations de protocole, 2 perdus de vue, 1 retrait de consentement, 1 sortie pour début de traitement VHC, 1 changement de traitement après incarcération
- **Bras DTG + TDF/FTC (n = 4)** : 1 CV > 50 c/ml (réobtention CV < 50 c/ml), 1 perdu de vue, 1 retrait de consentement, 1 arrêt par investigateur

**** Population en échec pour arrêt lié au traitement (TRDF)** : arrêt pour échec virologique confirmé, arrêt pour défaut d'efficacité, arrêt pour EI lié au traitement et arrêt pour critères définis par le protocole

Fig 1. Proportion of Participants with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48: Snapshot Outcomes by Subgroups



- Subgroup analyses of efficacy based on baseline disease and demographic characteristics were generally consistent with overall study results

Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S48 (6)

- **Sortie d'essai pour échec virologique**

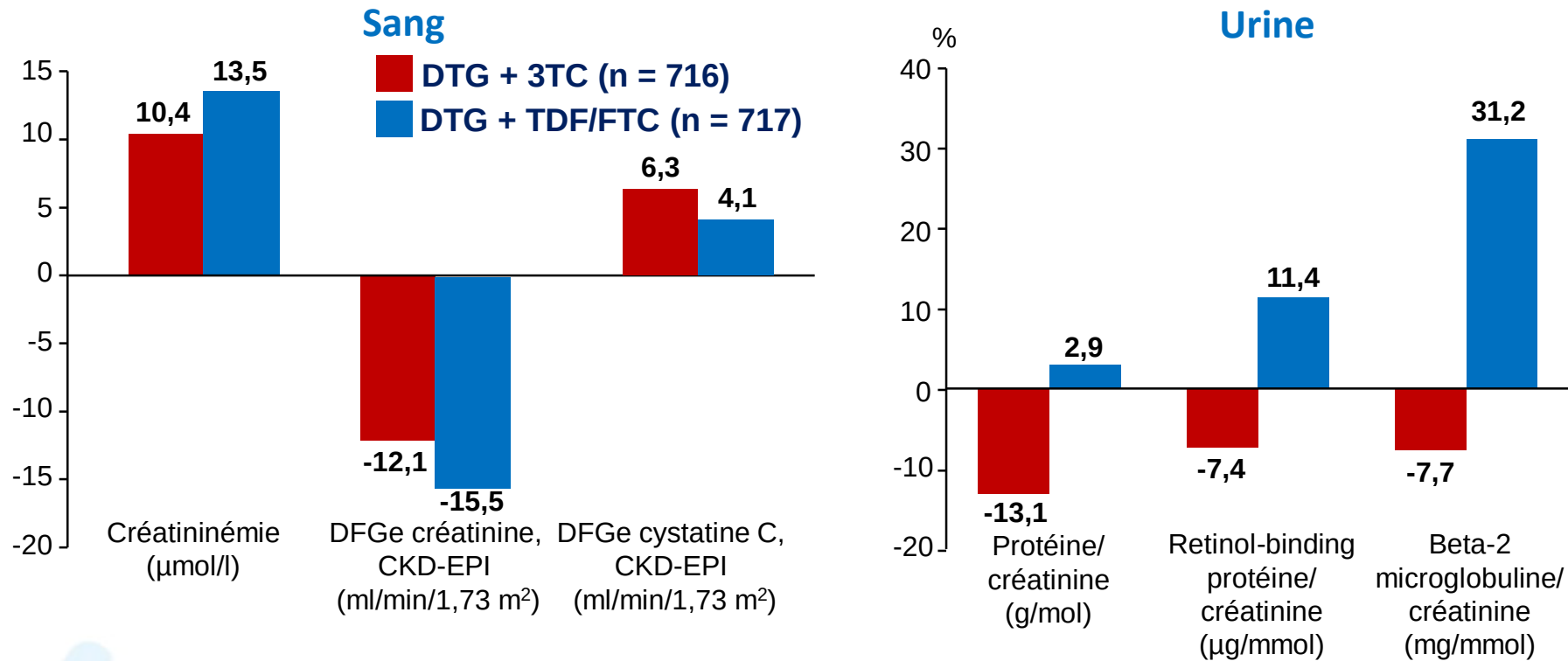
- Critère virologique de sortie d'essai :
 - non réponse virologique (diminution confirmée $CV < 1 \log_{10}$ c/ml à S12 ou CV confirmée ≥ 200 c/ml à S24 ou au-delà)
 - ou rebond virologique (CV confirmée ≥ 200 c/ml après obtention $CV < 200$ c/ml)
- DTG + 3TC, n = 6 (0,84 %) vs DTG + TDF/FTC, n = 4 (0,56 %)
- Aucune mutation de résistance aux INTI ou INI observée parmi ces patients

- **Sortie d'essai pour événement indésirable**

- DTG + 3TC ; n = 15 (2 %) dont 6 (< 1 %) neuropsychiatriques
- DTG + TDF/FTC ; n = 16 (2 %) dont 4 (< 1 %) neuropsychiatriques

Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S48 (7)

- Biomarqueurs rénaux : modification moyenne à S48**



p < 0,001 pour toutes les comparaisons DTG + 3TC vs DTG + TDF/FTC

- Biomarqueurs osseux sériques : évolution moyenne à S48**

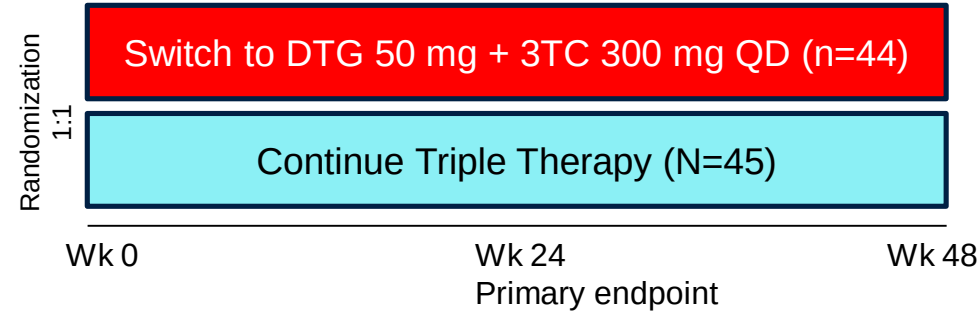
- Augmentation significative dans le bras DTG + TDF/FTC des différents biomarqueurs (phosphatase alcaline spécifique, ostéocalcine, Procollagen 1-N terminal Propeptide [P1NP] et Type 1 collagen C-telopeptide [CTx])

ASPIRE: A DTG + 3TC Switch Study

Inclusion Criteria

- On stable triple therapy
- HIV RNA <20 copies/mL
- No history of virologic failure
- No NRTI mutations
- No HBV or HCV

Non-inferiority margin: 12%



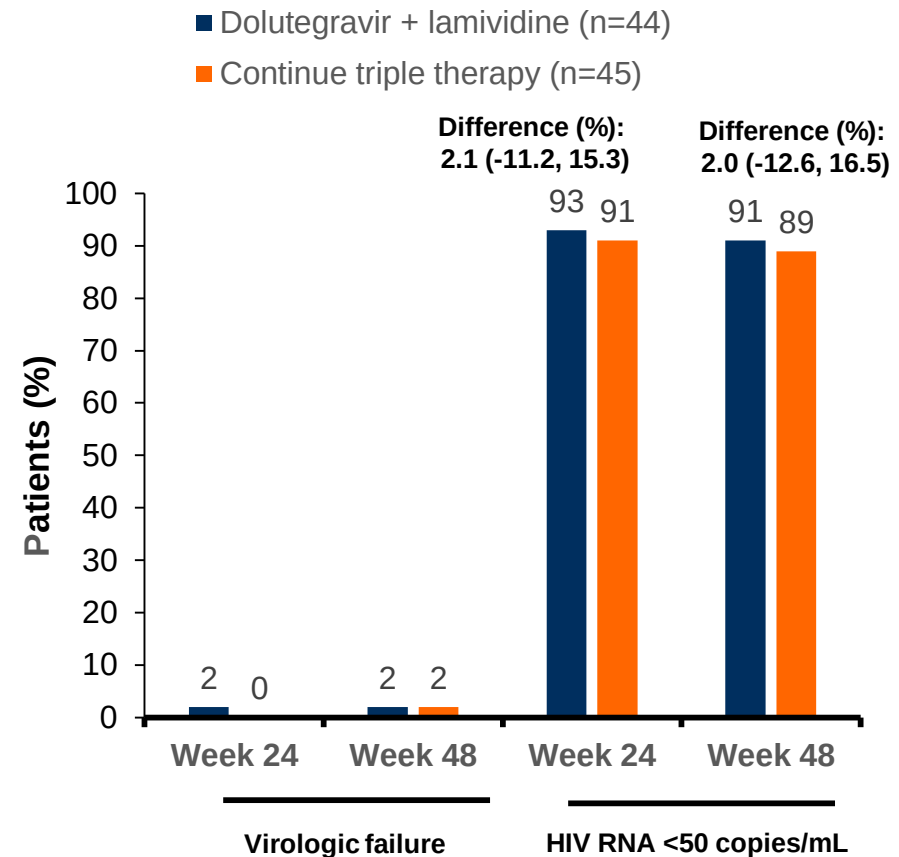
Baseline Characteristics

- Male: 88%
- Age: 47 years
- White/black/Hispanic: 60%/38%/15%
- CD4: 680 cells/ μ L
- Time on ART: 5.7 years
- Current ART:
 - NNRTI (30%), PI/r (33%), INSTI (37%), FTC/TDF (86%), ABC/3TC (14%)

ASPIRE Trial: Treatment Outcomes

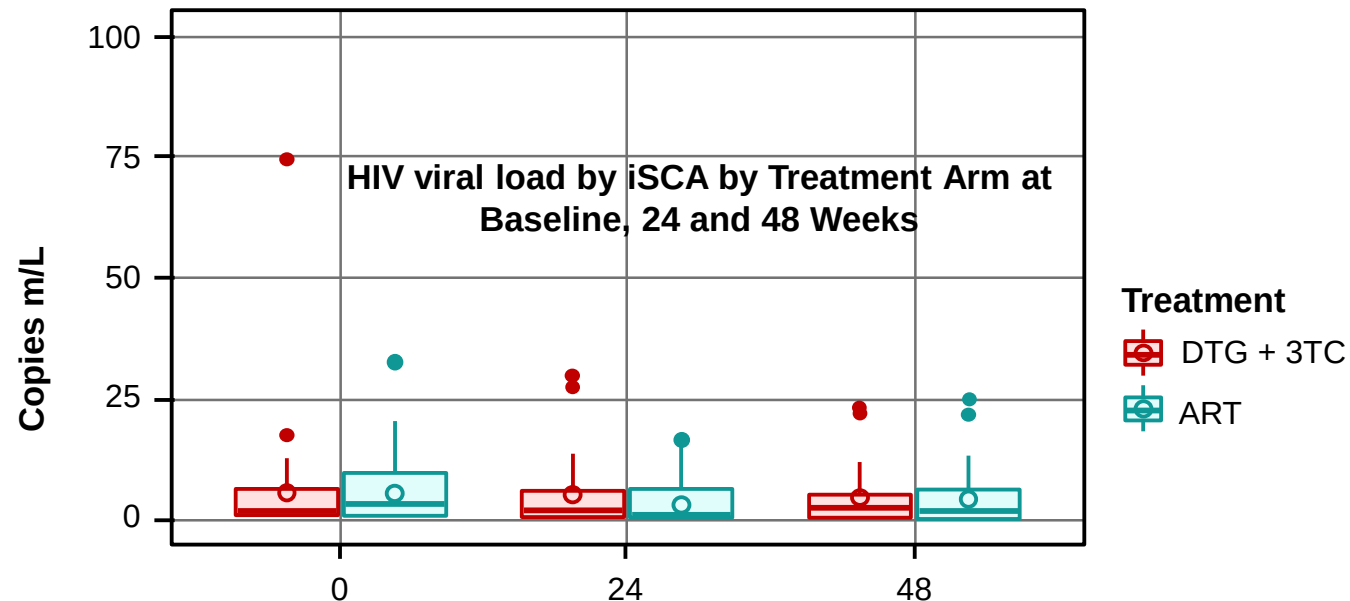
- DTG + 3TC provided comparable maintenance of viral suppression
 - Rare viral blips (n=1)
- Virologic failure (n=1 in each arm)
 - No emergence of resistance at virologic failure
- Both regimens were well tolerated over 48 weeks
- Fully powered randomized trial (TANGO) is ongoing

Viral outcomes (FDA Snapshot)



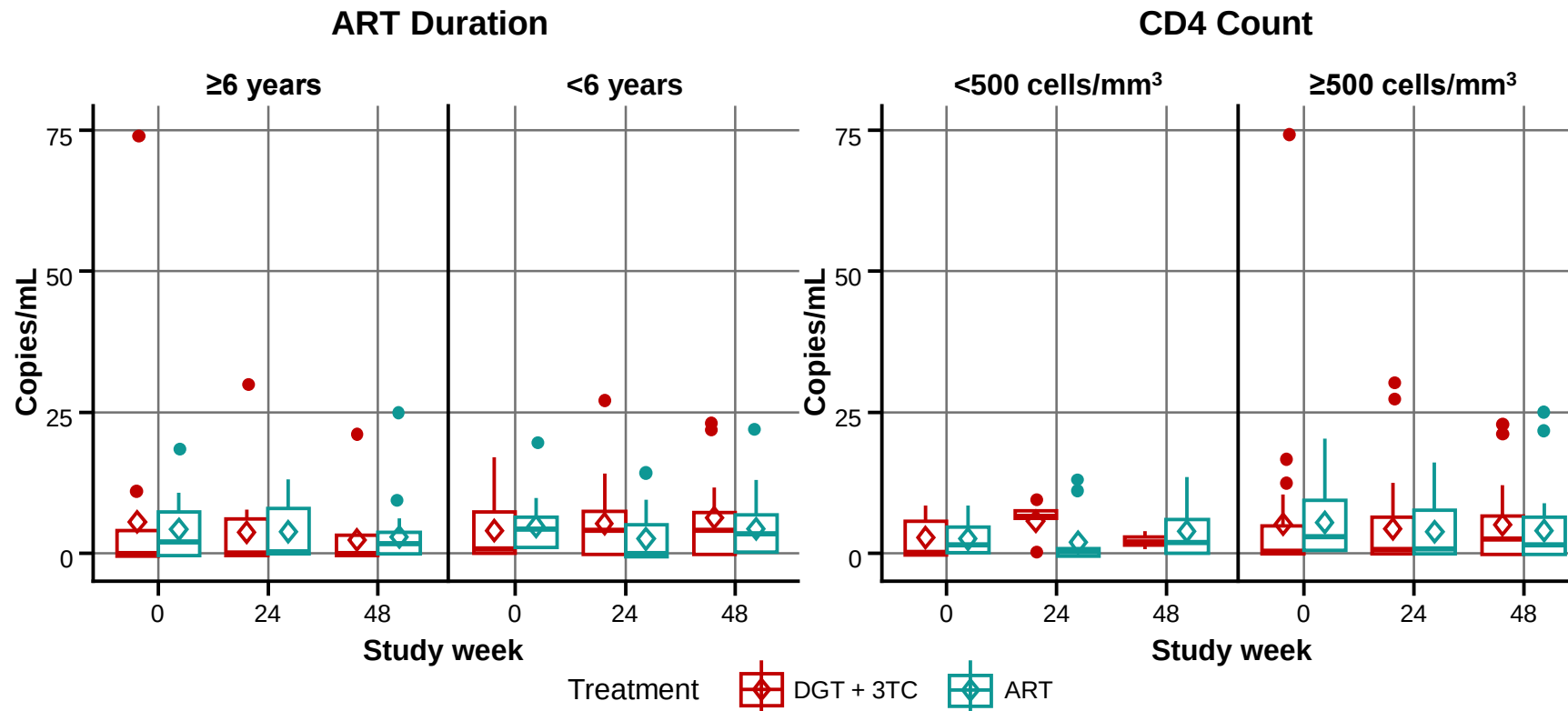
Results: Residual Viremia

- At baseline, mean residual viremia did not differ between arms
 - 4.9 c/mL (DTG+3TC) vs 5.3 c/mL (cART) diff = -0.5 c/ml, 95% CI [-3.8, 2.8], p=0.78
- No significant differences in the 2 arms, adjusting for baseline values, at either wk 24 (1.3 copies/mL [-2.1, 4.7), p=0.45) or wk 48 (0.5 copies/mL [-2.9, 3.9], p=0.77)



Results: No Significant Changes in Residual Viremia Stratified Analysis by ART Duration or CD4+ Count

- Results stratified by duration of ART (</≥6 years) and CD4 (</≥500 cells/mm³)



Efficacité de la bithérapie DTG + 3TC sur l'ARN VIH dans le compartiment génital (1)

- **Objectif** : déterminer la fréquence de détectabilité et le taux d'ARN VIH dans les fluides sexuels masculins et féminins des participants à 2 essais
 - essai randomisé ASPIRE (switch pour DTG + 3TC vs poursuite trithérapie)
 - étude pilote ACTG5353 (DTG + 3TC) chez les patients naïfs

Caractéristiques des participants

	ASPIRE (DTG + 3TC) (n = 18)	ASPIRE (trithérapie) (n = 20)	A5353 (DTG + 3TC) (n = 13)
Homme / Femme, n	15 / 3	18 / 2	12 / 1
Age (années, médiane (IQR))	43 (35-56)	47 (41-52)	29 (25-40)
CV médiane à J0 (c/ml)	< 20	< 20	29 138
CD4 médian à J0 (/mm ³)	663	710	458
Durée médiane sous ARV (années)	5,4	6,2	Naïfs

- **Méthode**
 - Femmes : recueil d'un écouvillon vaginal à S24 et S48 après l'inclusion
 - Hommes : recueil de sperme à S24 et S48 après l'inclusion
 - Quantification de l'ARN VIH, de l'ADN CMV et de l'ADN HSV
 - En cas d'ARN VIH détectable au niveau génital : réalisation d'un génotype de résistance VIH, et d'une PCR gonocoque et chlamydia sur échantillon d'urines

Efficacité de la bithérapie DTG + 3TC sur l'ARN VIH dans le compartiment génital (2)

- ARN VIH détectable dans les sécrétions génitales
 - 3/45 hommes dont 2/27 sous DTG + 3TC et 1/18 sous trithérapie
 - Aucune des 6 femmes

Caractéristiques des 3 participants ayant un ARN VIH génital détectable

Essai	Traitement ARV	Visite	Dernière dose manquée	ARN VIH génital (c/ml)	ARN VIH plasmatique (c/ml)	ADN CMV (c/ml)	ADN HSV (c/ml)	PCR Gono	PCR Chlamydia
ASPIRE	RPV/TDF/FTC	S48	1-2 semaines	42	179	indétectable	indétectable	indétectable	indétectable
ASPIRE	DTG + 3TC	S36	> 3 mois	488	< 20	314 607	indétectable	indétectable	indétectable
		S48	ND	79	31	86 090	indétectable	indétectable	indétectable
A5353	DTG + 3TC	S24	Jamais	48	< 40	ND	ND	indétectable	indétectable

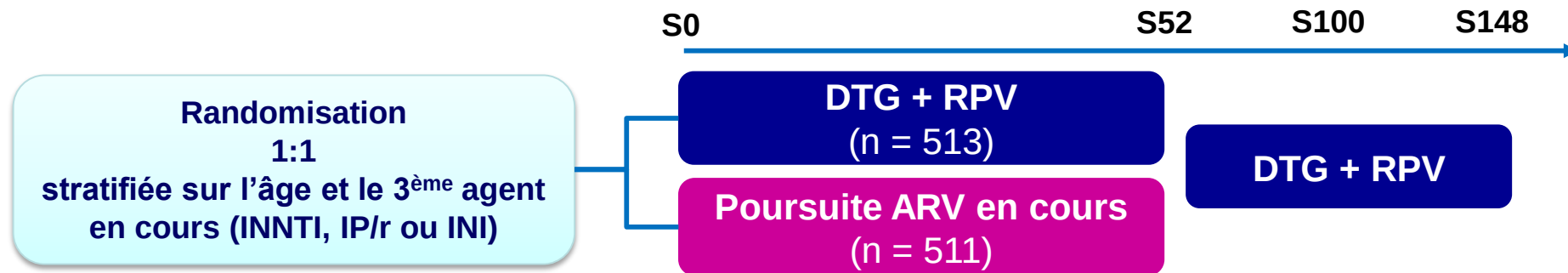
- La fréquence de détection de l'ARN VIH au niveau des fluides génitaux était comparable entre une trithérapie et la bithérapie DTG + 3TC
- Les auteurs considèrent, au vu de ces résultats, que l'effet TasP devrait être maintenu sous DTG + 3TC

Conclusions

- GEMINI-1 and-2 results demonstrate noninferior virologic efficacy for the 2DR DTG + 3TC vs the 3DR DTG + TDF/FTC at Week 48
- Both DTG + 3TC and DTG + TDF/FTC were associated with low rates of confirmed virologic withdrawals through Week 48
 - No treatment-emergent INSTI or NRTI mutations were observed among participants who met CVW criteria
- Overall safety and tolerability profile at Week 48 was comparable between the 2 regimens
 - Fewer drug-related AEs with DTG + 3TC
 - Change in renal and bone biomarkers significantly favors DTG + 3TC
- These data support DTG + 3TC as an effective option for the treatment of HIV-1 infection

Essais SWORD-1 et SWORD-2 : DTG + RPV en switch – Résultats à S100 (1)

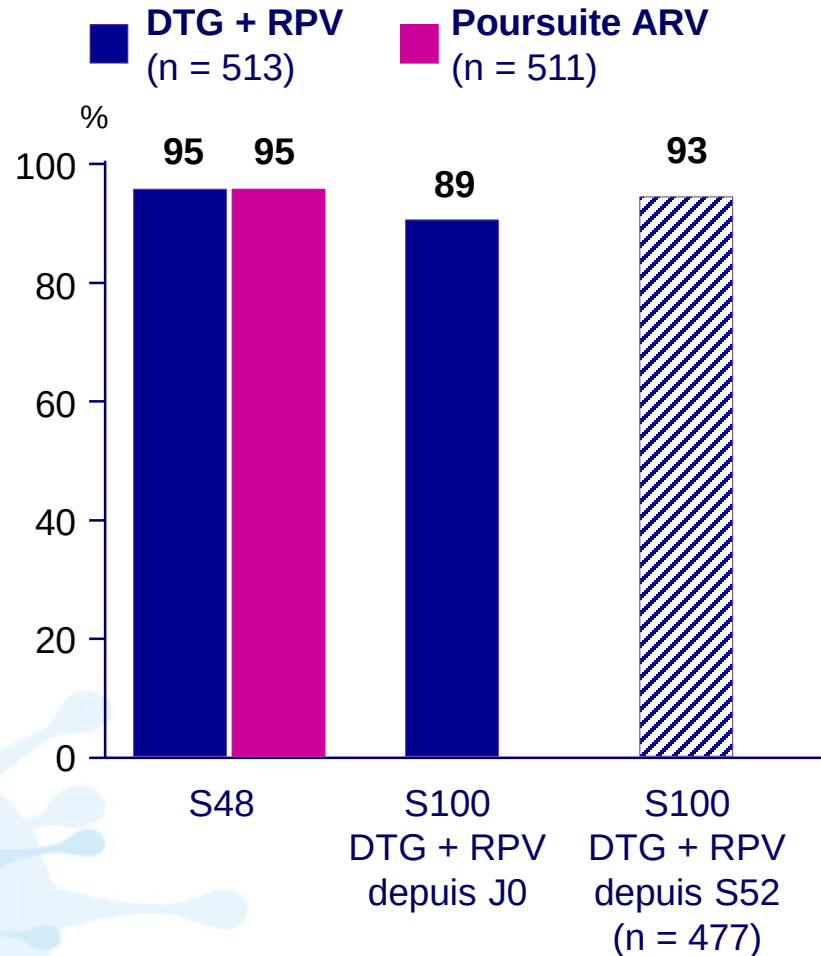
- **2 essais parallèles de phase 3**, randomisés (1:1), sans insu
- **Critères d'inclusion**
 - Adultes VIH+ ≥ 18 ans , AgHBs négatif
 - Sous 1^{ère} ou 2^{ème} ligne ARV sans antécédent d'échec virologique
 - Sous ARV stable ≥ 6 mois, CV < 50 c/ml > 12 mois



- **Objectif** : non-infériorité de DTG + RPV comparée à la poursuite de la trithérapie en cours : % CV < 50 c/ml à S48, en ITT snapshot (borne inférieure de l'IC 95 % de la différence = - 8 % pour les 2 études combinées, - 10 % pour chacune des 2 études)
- **Population de l'étude**
 - Age moyen : 43 ans, femmes : 23 %, médiane CD4 : 625/mm³
 - À l'inclusion, 3^{ème} agent = INNTI : 54 %, IP : 26 %, INI : 20 %
 - Durée médiane traitement ARV à J0 : 52 mois (sous TDF : 72 %)

Essais SWORD-1 et SWORD-2 : DTG + RPV en switch – Résultats à S100 (2)

CV < 50 c/ml, ITT snapshot



- **Echec virologique confirmé** : CV $\geq$ 50 c/ml, au test de confirmation CV $\geq$ 200 c/ml
 - 10/990 (1 %) patients sous DTG + RPV entre J0 et S100
 - Absence émergence mutation INI
 - Emergence mutation INNTI : 3/10
- **Evénements indésirables** :
 - Conduisant à l'arrêt de DTG + RPV, n = 49/990 (5 %) à S100 dont 17/49 patients : troubles psychiatriques (idées suicidaires, n = 5, suicide, n = 1, anxiété, n = 4, insomnie, n = 5, cauchemar, n = 1, dépression, n = 5, trouble de l'humeur, n = 1, trouble affectif, n = 1, trouble de la personnalité, n = 1, confusion, n = 1, perte libido, n = 1)
- **Biomarqueurs** osseux, inflammation, athérogénèse : pas de modification entre S48 et S100
- **Protéinurie tubulaire rénale** (RBP/créatininurie et β 2M/créatininurie) : poursuite amélioration entre S48 et S100

Essais SWORD-1 et SWORD-2 : DTG + RPV en switch – Résultats à S100 (3)

Echecs virologiques sous DTG + RPV entre J0 et S100, n = 10

Echec	TARV antérieur	CV, c/ml	Mutations de résistance				Fold Change
			Génotype ADN inclusion		Génotype à l'échec		
			INNTI	INI	INNTI	INI	
S24	EFV/TDF/FTC	88 ; 466	0	G193E	0	G193E	DTG : 1,02
S36	EFV/TDF/FTC	1059 ; 771	0	0	K101K/E	0	RPV : 1,21
S64	DTG/ABC/3TC	833	0	N155N/H, G163G/R	?	échec amplification	NR
S76	ATV/ABC/3TC	79	NR	NR	NR	NR	-
S88	DTG/ABC/3TC	278	0	0	E138E/A	0	RPV : 1,61 DTG : 0,72
S88	RPV/TDF/FTC	147	NR	NR	NR	NR	-
S100	EFV/TDF/FTC	651	K101E, E138A	G193E	K101E, E138A, M230M/L	échec amplification	RPV : 31 DTG : NR
S100	ATV/r/TDF/FTC	280	0	0	0	0	-

NR : non réalisé

Results: Occurrence of Blips Prior to Participants Meeting CVW

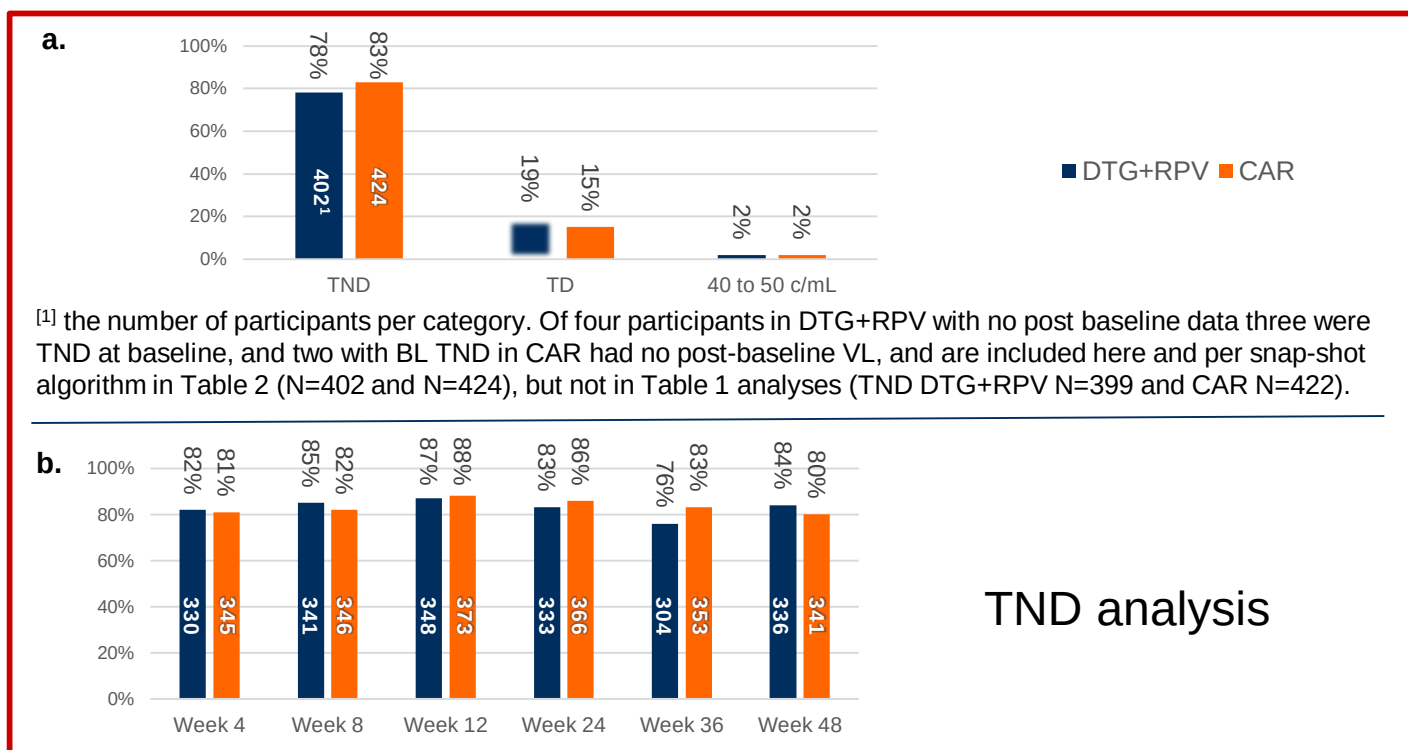
Subject ID	A	B	C	D	E
Treatment arm	CAR	CAR	ES DTG+RPV	ES DTG+RPV	LS DTG+RPV
# of Blips	2	1	0	0	0
Subject ID	F	G*	H*	I*	J*
Treatment arm	LS DTG+RPV	ES DTG+RPV	ES DTG+RPV	ES DTG+RPV	ES DTG+RPV
# of Blips	0	1	0	1	0

- Through Week 100 across treatment groups, 10 subjects met CVW criteria¹
 - 6 out of 10 CVW subjects had no intermittent blips; 3 had a single blip; and only 1 subject had 2 blips (Subject A in Table 2) before having a VL measurement meeting SVW criterion that was subsequently confirmed

* Subjects in DTG+RPV arm that met CVW in year two.
CVW – Confirmed virologic withdrawal: HIV-1 RNA ≥ 200 c/mL following prior VL ≥ 50 c/mL.

Results

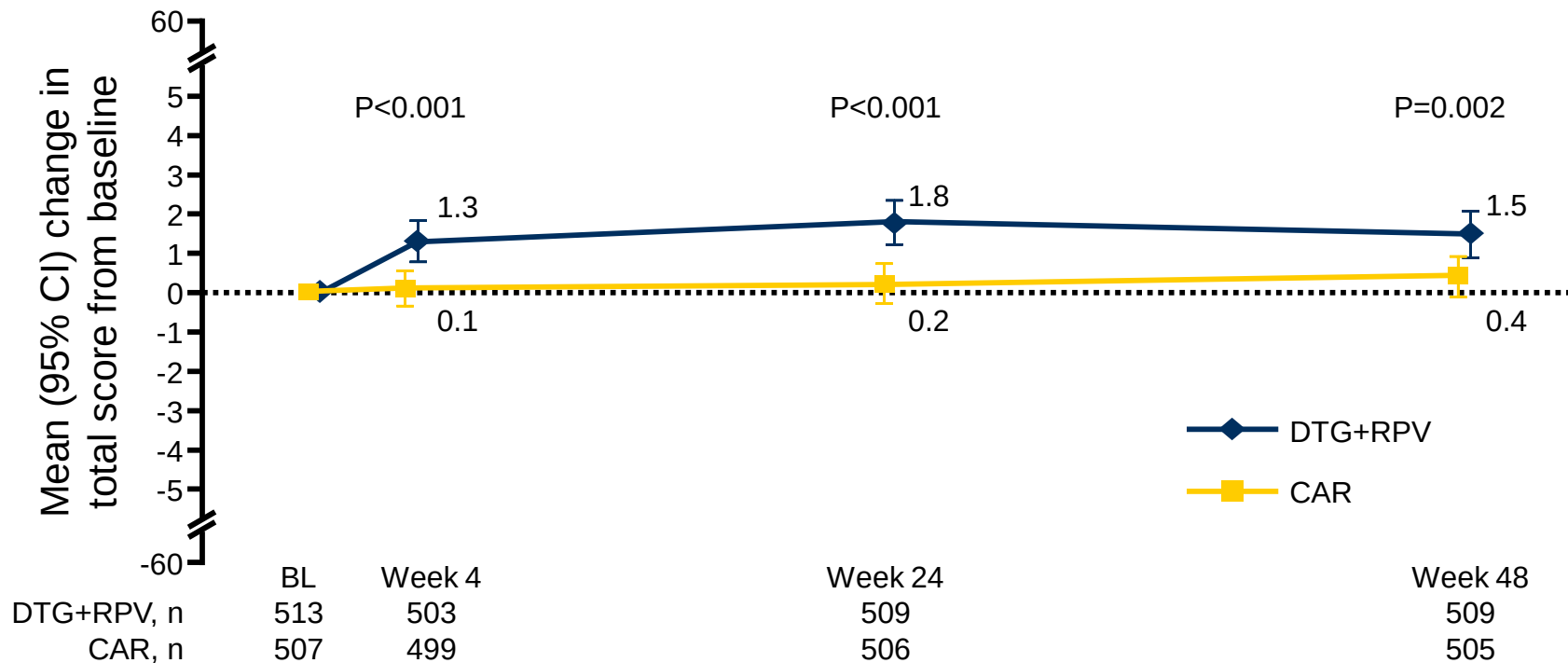
Figure 2. a. Proportions by Category at Baseline (<50c/mL). b. Proportions of TND by Week for Participants with Baseline TND.



- Baseline (Day 1) shows the level of similarity in the qualitative data, e.g., with numerically higher TND and lower TD for CAR arm at Day 1.
- Similar proportions of participants with TND were observed at each visit for DTG+RPV and CAR arms through Week 48.

Treatment satisfaction was improved with DTG+RPV over current ART...

Treatment satisfaction total score at Week 48 in SWORD (pooled data)



BL, baseline; CAR, current antiretroviral treatment; CI, confidence interval; DTG, dolutegravir; HIVTSQs, HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, status version; RPV, rilpivirine; Wk, week. P values of DTG+RPV vs CAR are based on a Wilcoxon rank sum test.

Mean score at BL on HIVTSQ total score: DTG+RPV, 54.4; CAR, 53.9.

Mean score of lifestyle/ease subscale at BL: DTG+RPV, 27.5; CAR, 27.2.

Mean score of general satisfaction/clinical subscale at BL: DTG+RPV, 26.9; CAR, 26.7.

Oglesby et al. EACS 2017; Milan, Italy. Poster BPD1/2.

Conclusions

- Durable efficacy: high level of virologic suppression maintained through 100 weeks in the early-switch group
- Reproducible outcomes: 93% efficacy in the late-switch group (48 weeks after switching to DTG + RPV), consistent with 95% efficacy in the early-switch group at Week 48
- No CVWs with INSTI mutations; CVWs with NNRTI mutations rare (0.3%; 3/990 through Week 100), with minimal impact on future treatment options
- Safety profile of late-switch group similar to early-switch group 48 weeks post-switch
- Switching to DTG + RPV had a favorable effect on renal tubular function as evidenced by changes from baseline in retinol-binding protein/creatinine ratio and beta-2 microglobulin/creatinine ratio
- Data through Week 100 support efficacy and safety of switching to once-daily DTG + RPV for patients with HIV-1 on stable, suppressive 3- or 4-drug ART

Recommandations 2018

Options recommandées pour l'initiation d'un 1^{er} traitement antirétroviral

DHHS, 2018 ¹	IAS, 2018 ²	EACS, 2018 ³	RECO FRANCAISES 2018 ⁴
NNRTI-based therapy	NNRTI-based therapy	NNRTI-based therapy	NNRTI-based therapy (A)
		RPV + FTC/TDF, FTC/TAF or ABC/3TC** If <100,000 c/mL caution if CD4 < 200 cel/mm ³	RPV/TAF/FTC If <100,000 c/mL caution if CD4 < 200 cel/mm ³
Ritonavir-boosted PI-based therapy	Ritonavir-boosted PI-based therapy	Ritonavir-boosted PI-based therapy	Ritonavir-boosted PI-based therapy (A)
		DRV/r ou DRV/C + FTC/TDF, FTC/TAF or ABC/3TC**	DRV/r + TDF/FTC
INI-based therapy (pregnancy test required)	INI-based therapy (IAa) (pregnancy test required)	INI-based therapy (pregnancy test required)	INI-based therapy (A) (pregnancy test required)
RAL + FTC/TDF or FTC/TAF (BI and BII)		RAL + FTC/TDF or FTC/TAF	RAL + FTC/TDF
BIC/TAF/FTC (AI)	BIC/TAF/FTC	EVG/COBI/FTC/TAF or TDF† BIC/TAF/FTC	EVG/COBI/FTC/TAF
DTG + TAF/FTC or ABC/3TC* (AI)	DTG + TAF/FTC or ABC/3TC*	DTG + FTC/TAF/ or FTC/TDF or ABC/3TC**	DTG + TDF/FTC or ABC/3TC*

Preliminary data have raised concerns about an increased risk of neural tube defects in infants born to people who were receiving DTG at the time of conception. Before prescribing DTG or another INSTI, please refer to Table 6b for specific recommendations on initiating these drugs as part of initial therapy.

*ABC/3TC only to be used in HLA-B*5701 negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100,000 c/mL; **ABC contraindicated if HLA-B*5701 positive. Even if HLA-B*5701 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in patients with a high CVD risk and/or patients with HIV-1 RNA >100,000 c/mL; †In patients who are HLA-B*5701 negative; *Only for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min

Adapté de : 1. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, October 2018 2. Günthard H, et al. JAMA. 2018 3. EACS October 2018 4. Recommandations françaises PVVIH Avril 2018

Recommandations 2018

Options recommandées comme traitement alternatif (3DR & 2DR) pour l'initiation d'un 1^{ER} traitement

DHHS, 2018 ¹	IAS, 2018 ²	EACS, 2018 ³	RECO FRANCAISES 2018 ⁴
NNRTI-based therapy	NNRTI-based therapy (IAa)	NNRTI-based therapy	NNRTI-based therapy
EFV 600mg + FTC/TDF or FTC/TAF/or ABC/3TC DOR + FTC/TDF/ or 3TC/TDF	EFV 600mg /FTC/TDF RPV (if HIV-1 RNA <100,000 c/mL) + FTC/TDF, FTC/TAF	EFV 600mg /FTC/TDF RPV (if HIV-1 RNA <100,000 c/mL) + FTC/TDF, FTC/TAF or ABC/3TC**	
Ritonavir-boosted PI-based therapy	Ritonavir-boosted PI-based therapy	Ritonavir-boosted PI-based therapy	Ritonavir-boosted PI-based therapy
DRV/r + 3TC (C1) DRV/c + RAL (C1) if CV < 100 000cp/ml and CD 4 > 200 cell/mm ³	DRV/c ou DRV/r + FTC/TAF (IAa) DRV/r + 3TC (Bla)* DRV/c + RAL (Bla)* if CV < 100 000 cp/ml and CD 4 > 200 cell/mm ³	ATV/r or ATV/c + TAF/FTC or TDF/FTC or ABC/3TC DRV/r ou DRV/C + ABC/3TC** DRV/c + RAL if CV < 100 000 cp/ml and CD 4 > 200 cell/mm ³	DRV/c + RAL if CV < 100 000cp/ml and CD 4 > 200 cell/mm ³
INI-based therapy	INI-based therapy (IAa)	INI-based therapy	INI-based therapy
RAL + ABC/3TC EVG/COBI/FTC/TAF DTG+ 3TC (B1)	RAL + FTC/TDF or FTC/TAF DTG+3TC (short term data)	RAL + ABC/3TC EVG/COBI/FTC/TAF or TDF† DTG+ 3TC	

*ABC/3TC only to be used in HLA-B*5701 negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100,000 c/mL; **ABC contraindicated if HLA-B*5701 positive. Even if HLA-B*5701 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in patients with a high CVD risk and/or patients with HIV-1 RNA >100,000 c/mL; †In patients who are HLA-B*5701 negative; ‡Only for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min * **when individuals cannot take abacavir, TAF, or TDF.**

Recommendations 2018

Options de switch à base de 2DR and monotherapies chez les patients indétectables

DHHS, 2018 ¹	IAS, 2018 ²	EACS, 2018 ³	RECO FRANCAISES 2018 ⁴
ARN-HIV < 50 cp/ml	ARN-HIV < 50 cp/ml	ARN-HIV < 50 cp/ml	ARN-HIV < 50 cp/ml
<u>DUAL REGIMEN</u> - Strategies with Good Supporting Evidence DTG + RPV (AI) 3TC or FTC + DRV/r (BI) 3TC or FTC + LPV/r or ATV/r (CI) - Strategies with Some Evidence DTG + 3TC DTG + DRV/r - Not recommended MVC + RAL ATV/r + RAL, MVC+PI/r <u>MONOTHERAPIES</u> - Not recommended Monotherapy of PI/r or DTG (AI).	No dual therapies or monotherapies recommended	<u>DUAL REGIMEN</u> - For at least the past 6 months a) no resistance and b) absence of chronic HBV co-infection. 3TC + (DRV/r or DRV/c) or 3TC + (ATV/R or ATV/c) c) Without no prior virologic failure DTG + RPV - Not recommended 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + RAL, 2 NRTIs, 1 NRTI + 1 unboosted PI, MVC + RAL, PI/r or PI/c + MVC, ATV/r or ATV/c + RAL <u>MONOTHERAPIES</u> - DRV/b only recommended - Not recommended : ATV/r or DTG - Not recommended : Intermittent therapy, sequential or prolonged treatment interruptions	<u>DUAL REGIMEN</u> - For at least the past 24 months - No blips or HIV-DNA high : 3TC + LPV/r or ATV/r or DRV/r - For patients with no prior virologic failure : DTG+RPV - Not recommended , except in certain conditions : RAL + IP/r or MVC <u>MONOTHERAPIES</u> - DRV/b only recommended - Not recommended : ATV/r or DTG

Adapté de :

MERCI DE VOTRE ATTENTION



Controverse

A partir d'un cas clinique

Cas clinique

Patiente âgée de 48 ans, originaire du Pérou.
Travailleuse du sexe

Infection VIH1 diagnostiquée en 1998 au Pérou.
Pas de co-infection virale. Syphilis précoce traitée en 2015.

Arrivée en France en 2005 avec un suivi initialement à Paris.
Initiation d'un premier traitement antirétroviral en 2006.
Vous la prenez en charge depuis 2007.



- **Histoire thérapeutique**

Ténofovir – abacavir - lopinavir/r : 2006 à 10/2011 – arrêt pour simplification thérapeutique

Ténofovir – effavirenz - lopinavir/r : 10/2011 à 10/2012 – arrêt pour intolérance au traitement

Ténofovir - atazanavir/r - raltégravir : 10/2012 à 11/2012 - arrêt pour effets secondaires cliniques

Ténofovir – darunavir/r - raltégravir

- **Génotypage :**

présence d'une mutation M184V et K70 conférant une résistance à l'abacavir, emtricitabine et lamivudine

- **Bilan immuno-virologique :**

Nadir CD4 – a votre connaissance 768 / mm³ à Rouen en 2007 - Zénith charge virale VIH ?

Indétectable depuis 2007 en dehors d'un BLIP à 53 copies/ml en 2012.

Dernier bilan (10/2018) :

CV VIH indétectable (<30 copies/ml) et des CD4 = 949/mm³.

créatinémie = 57 umol/L, clairance rénale = 105 ml/min en CKD-EPI

La patiente est demandeuse de prendre moins de comprimés, mais plus à la mode : vous pensez à l'allègement !

Serait-elle éligible à l'allègement ?

Traitement actuel = Ténofovir – darunavir/r – raltégravir

Pour l'allègement

Mathilde Réveillon-Istin et Véro Rasoldier

Allègement thérapeutique

POUR !!!

Vero Rasoldier

Mathilde Réveillon-Istin

Une charmante patiente que l'on veut avant tout aider 😊

- Femme 48 ans, originaire du Pérou, arrivée en France en 2007
- Travailleuse du sexe
- Poids 70kg, 1m60. BMI 27.
- VIH dg en **1998** au Pérou → **1^{er} ARV 2006**
- Historique thérapeutique :
 1. 2INTI (TDF + ABC) / IP (lopinavir) → simplification
 2. TDF / INNTI (efavirenz) / IP (lopinavir) → intolérance
 3. TDF / IP (atazanavir) / INI (raltegravir) → EI cliniques
 4. **TDF / IP (darunavir) / raltegravir**
- Génotypage :
 - M184V : résistance FTC / 3TC
 - K70 : résistance ABC
- Indétectable au long cours (depuis 2007) sauf 1 blip en 2012 (53 copies)
- CD4 949 / mm³
- **Nadir CD4 : 768 / mm³**
- Rein strictement normal.

- La patiente est demandeuse d'une simplification thérapeutique

→ DOLUTEGRAVIR + RILPIVIRINE

+ suivi rapproché clinique et biologique

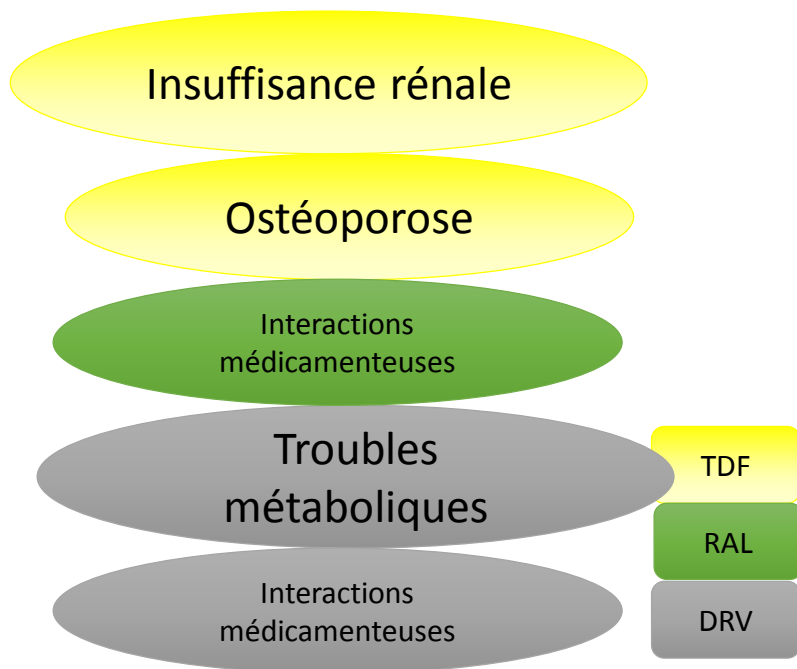
(CV M1 + M3)

Les patients sont demandeurs d'allègement

- Enquête en ligne SERONET 2015
- 121 patients : 93% ont fait de l'allègement dont 39% sans en informer leur médecin !
 - 68% Pas de prise quotidienne
 - 16% espacent prises
 - 15% pas tous les cps prescrits
 - 8% *ont arrêté le traitement*

Les avantages de l'allègement

- « Toxicité cumulative » évitée
- Moins cher



MOLECULE	PRIX (€)	COUT DU TRAITEMENT
TDF	294,34	1221,71 €
DRV	661,53	
RAL	265,84	
DTG	608,35	874,19 €
RPV	265,84	

Efficacité démontrée

5/7

RESEARCH ARTICLE

Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label,

The FASEB Journal • Life Sciences Forum

4/7

Four days a week or less on appropriate anti-HIV drug combinations provided long-term optimal maintenance in 94 patients: the ICCARRE project

Jacques Leibowitch,^{*,1} Dominique Mathez,^{*} Pierre de Truchis,^{*} Damien Ledu,^{*} Jean Claude Melchior,^{*} Guislaine Carcelain,[†] Jacques Izopet,[‡] Christian Perronne,^{*} and John R. David[§]

IP/r+3TC

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 1163–1171
doi:10.1093/jac/dkw557 Advance Access publication 15 January 2017

Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M)

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

 IDSA
Infectious Diseases Society of America

 hivma
hiv medicine association

 OXFORD

Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial

Federico Pulido,^{1,*} Esteban Ribera,² Maria Lagarde,¹ Ignacio Pérez-Valero,³ Rosario Palacios,⁴ José A. Iribarren,⁵ Antoni Payeras,⁶ Pere Domingo,⁷ José Sanz,⁸ Miguel Cervero,⁹ Adrián Curran,² Francisco J. Rodríguez-Gómez,¹⁰ María J. Téllez,¹¹ Pablo Ryan,¹² Pilar Barrufet,¹³ Hernando Knobel,¹⁴ Antonio Rivero,¹⁵ Belén Alejos,¹⁶ María Yllescas,¹⁷ and José R. Arribas,^{2,*} for the DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group

THE LANCET

DTG+RPV

Deboost

ARTICLES | VOLUME 391, ISSUE 10123, P839–849, MARCH 03, 2018

Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine compared with efavirenz-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised controlled trial (SWORD-1 and SWORD-2 studies)

Josep M Llibre, MD • Chien-Ching Hung, MD • Cynthia Brinson, MD • Francesco Castagna, MD • Lesley P Kahl, PhD et al. Show all authors

ARIES 144 Week Results: Durable Virologic Suppression in HIV-Infected Patients Simplified to Unboosted Atazanavir/Abacavir/Lamivudine

Kathleen E. Squires,¹ Benjamin Young,² Edwin DeJesus,³ Nicholaos Bellos,⁴ Daniel Murphy,⁵ Douglas Ward,⁶ Henry H. Zhao,⁷ Lisa L. Ross,⁷ and Mark S. Shaefer⁸; for the ARIES Study Team*

Stratégie « DOLU/RILPI »

- **Terrain** : Surpoids / Surrisque syndrome métabolique, dyslipidémie => Plutôt pas d'IP
- **Virus** : M184V + K70 => Pas 3TC / ABC
- **Schéma d'allègement privilégiée avec un INI** :
 - Seul schéma d'allègement recommandé dans Morlat 2017 avec INI : DTG / RPV
 - ETV+RAL (ETRAL) pas encore

SWORD 1 & 2 (CROI 2017)

Essai de phase 3 : 1024 patients indétectables >12 mois DTG + RPV (513) / poursuite ARV standard (511)

- Non infériorité à 48 semaines
- en ITT : 95% de CV<50cp/ml dans chaque groupe

(486 DTG/RPV vs 485 ARV standard) OR=0,2% (95% CI [-3;2,5])

Check-list vérifiée

1. Historique thérapeutique et résistance

- Pas d'échec virologique antérieur ni d'exposition à une monothérapie INTI
- Nadir CD4 > 200 / mm³
- Génotypage : M184V
- ***Tests de résistance sur ADN cellulaire (PBMC)***

2. Situations à risque

- Traitée depuis plus de 2 ans
- Indétectable (sans blip) depuis > 12 derniers mois

3. Situations particulières

- ***Compartiments anatomiques***
- Pas de co-infection VHB VHC

POUR ++

→ Patiente

- Demandeuse
- Observante
- Eligible

➤ Preuve efficacité

➤ Diminution toxicité ARV (os, rein, métabolique)

- Travailleuse du sexe, mais se protégera dans tous les cas des autres IST 😊

CONTRE L'ALLÈGEMENT

Stéphanie Robaday-Voisin et Anaïs Lesourd

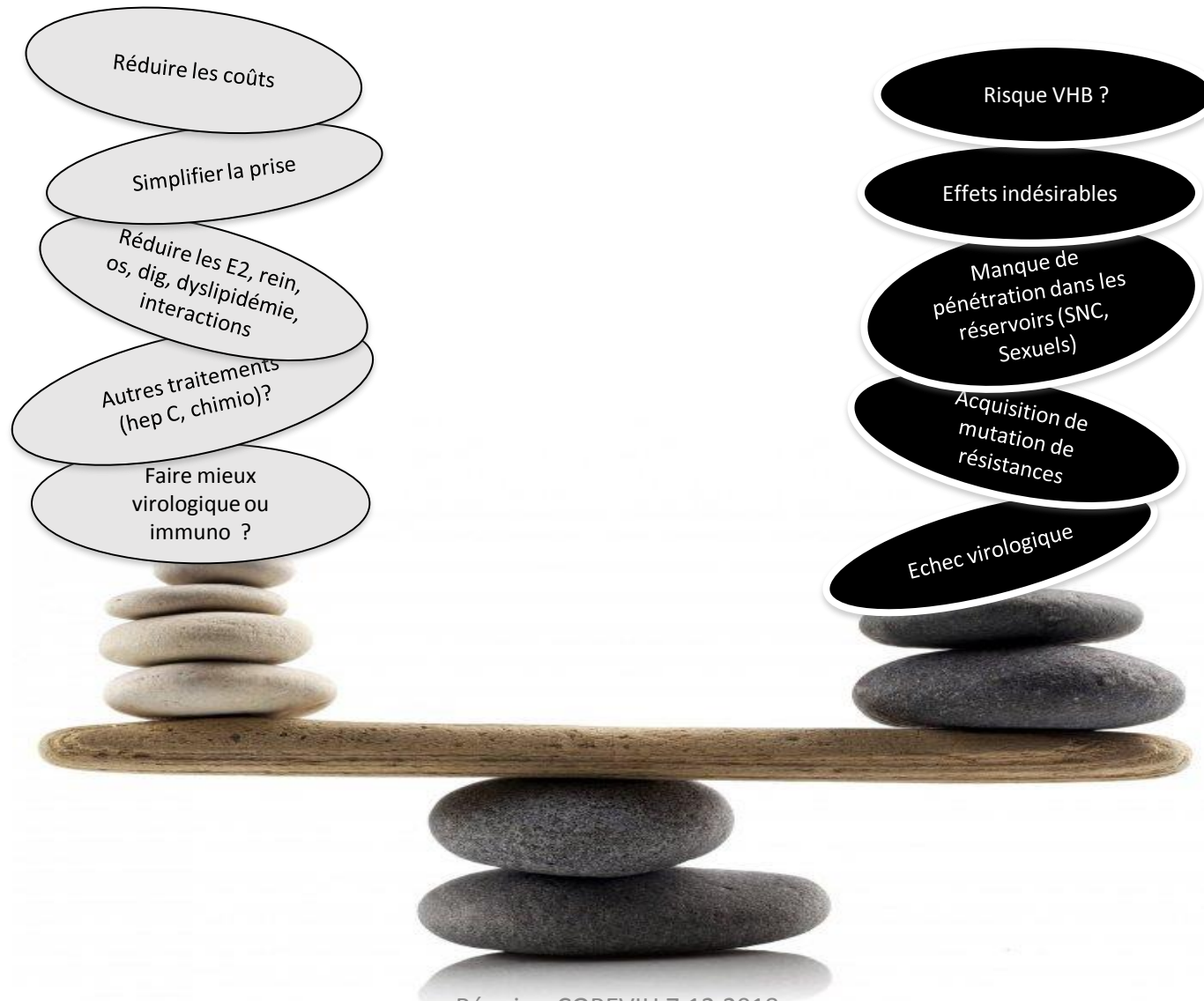


Drs A. Lesourd/ S. Robaday-Voisin

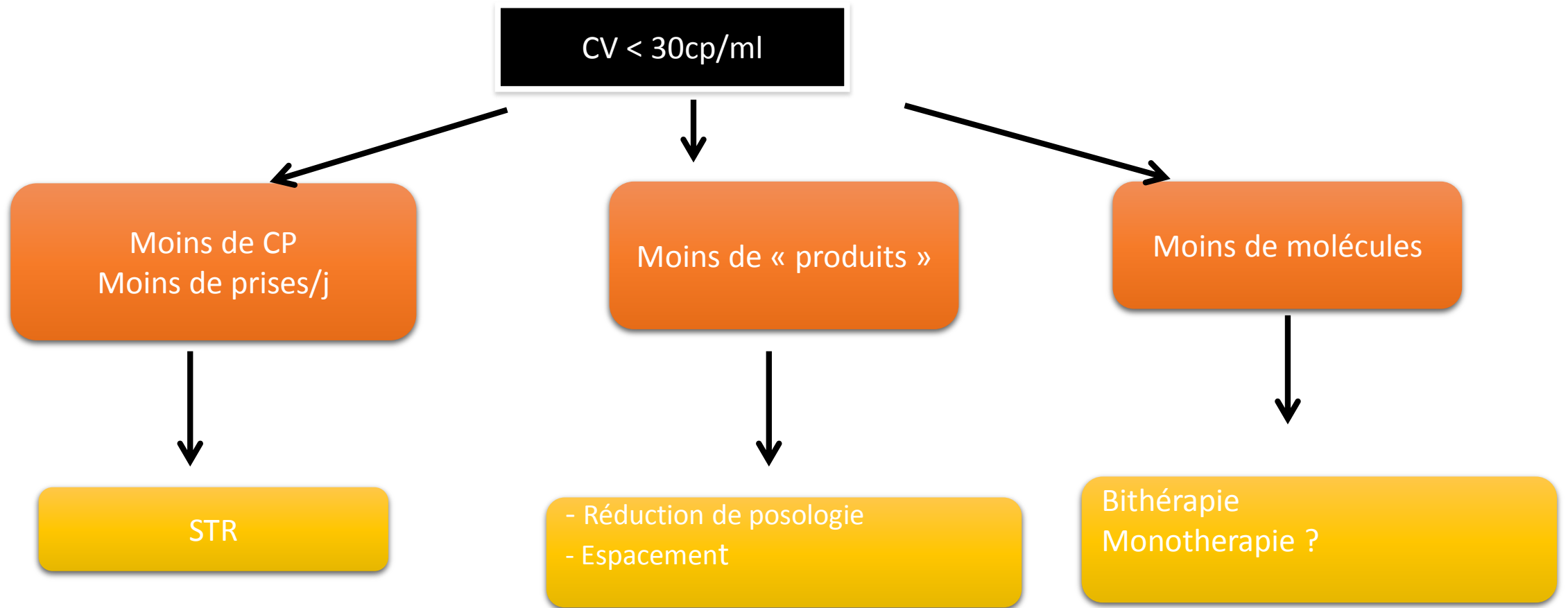
Maladies infectieuses

Réunion COREVIH 7.12.2018

Pourquoi alléger ?



Différentes stratégies d'allègement

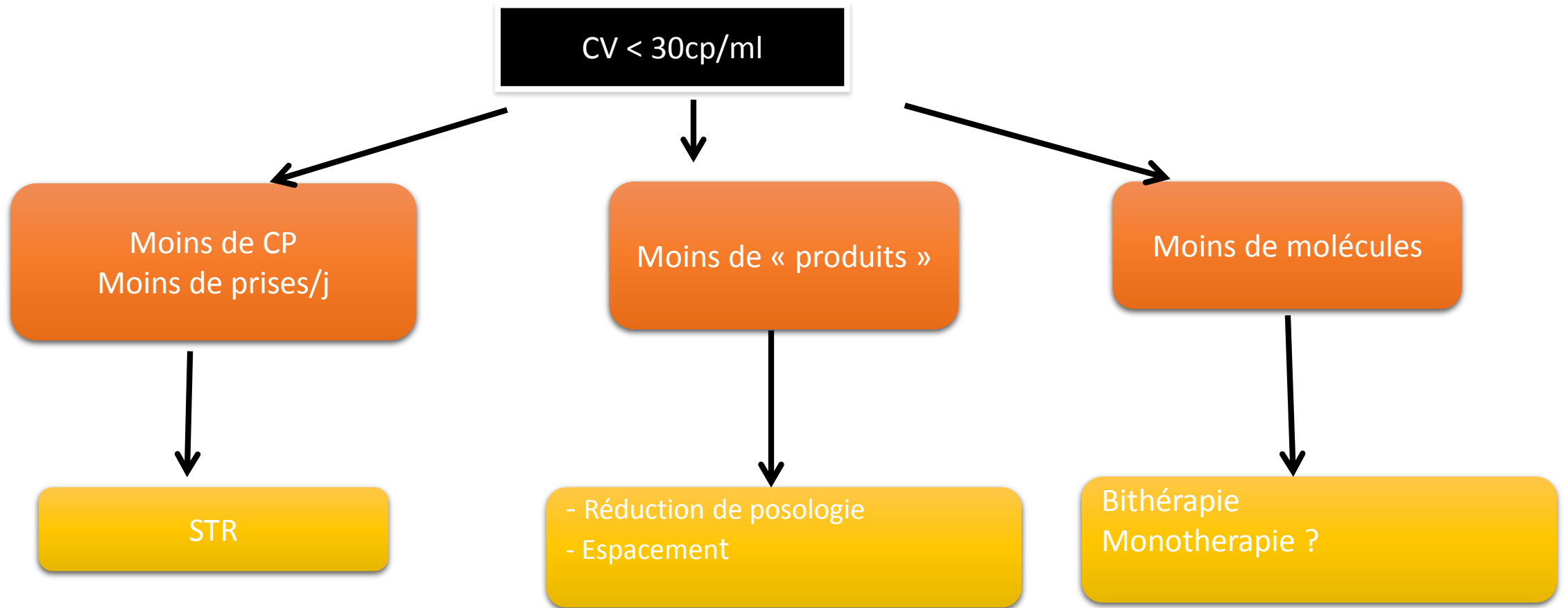


Stratégie moins de comprimés : STR

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal			
Diminution du nombre de comprimés								
IP/r vers EVG								
STRATEGY-PI (14)	438	ténofovir/emtricitabine + IP/r (première ou deuxième ligne)	Etude randomisée 1/2	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	87%	Non infériorité démontrée	
				ténofovir/emtricitabine/cobicistat/		94%		
INNTI vers EVG		- DTG/ABC/3TC - EVG/c/TAF/FTC - BIC/TAF/FTC - DRV/c/TAF/FTC (hors France!) -RPV/TAF/FTC -Sous réserve du coût ...						
STRATEGY-NNRTI (15)	434					ARN VIH < 50 à S48	88%	Non infériorité démontrée
							93%	
IP/r vers RPV								
SPIRIT (16)	482	2 INNTI + 1 IP/r (succès de 1ère ou 2ème ligne)	Etude randomisée 1/2	ténofovir/emtricitabine/rilpivirine (cp unique)	ARN VIH < 50 c/mL à S24	89,9%	Non infériorité démontrée	
						93,7%		
IP/r ou INNTI ou INI vers DTG								
STRIIVING (ICAAC 2015, abstract 120)	551	2 INNTI + 1 IP/r ou 1 INNTI ou 1 INI	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S24	88%	Non infériorité démontrée	
				abacavir/3TC/dolutégravir (cp unique)		85%		

31% INNRT, 42% IP/r, 26% INI

Différentes stratégies d'allègement



Stratégie moins de doses

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
Diminution de dose							
ENCORE1 (18) et (19)	636	Naïfs d'ARV		ténofovir/ emtricitabine/ efavirenz 600/200/250 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S48	94,2%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/ emtricitabine/ efavirenz 400/200/250 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S96	94,1%	
				ténofovir/ emtricitabine/ efavirenz 600 mg	ARN VIH < 200 c/mL à S96	90,6%	Non infériorité démontrée
				ténofovir/ emtricitabine/ efavirenz 400 mg		90%	
DRV600 (20)		2 INTI + darunavir/r 800/100	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	94%	Non infériorité démontrée
				2 INTI + darunavir/r 600/100		90%	
Darulight		Daru/r 800/100 + 2INRT	Ouvert non comparatif	2 INTI + daru/r 400/100			

NON RECOMMANDE

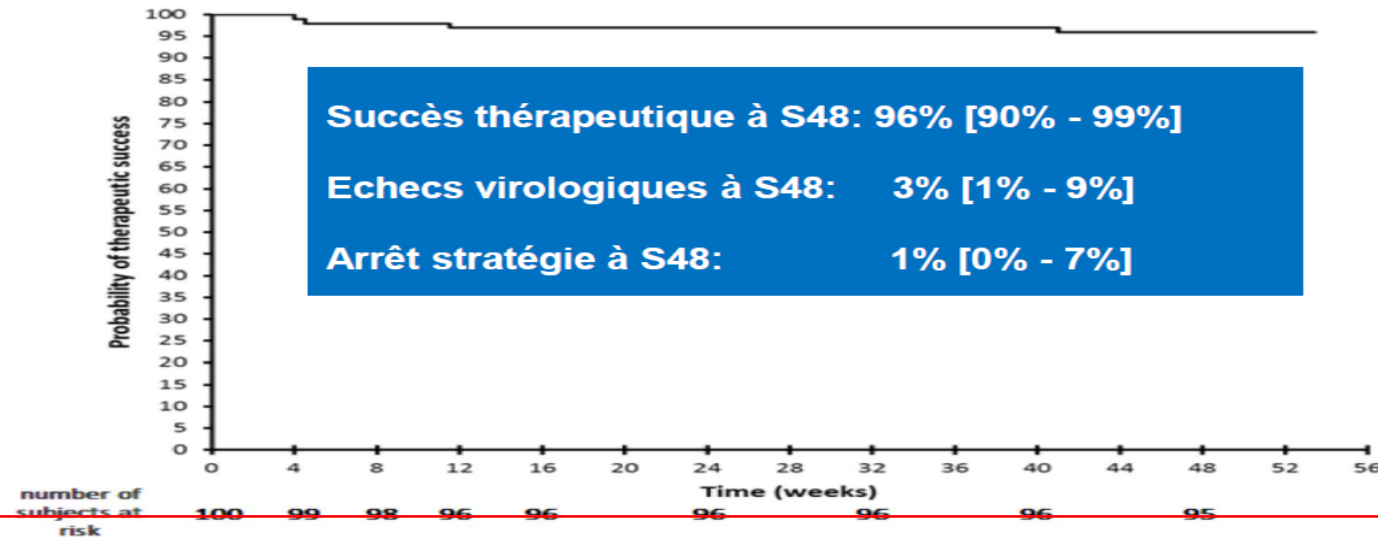
Réduction nombre de jour de traitement

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
Diminution du nombre de jours de traitement							
ANRS 162-4D (IAC 2016, Abs. THPEB063)	100	2 INTI + 1 INNTI ou 2 INTI + 1 IP/r	Etude ouverte non comparative	Même traitement 4 jours / 7	ARN VIH < 50 c/mL à S48	96%	
BREATHER (36)	199	2 INTI + efavirenz	Etude randomisée 1/1	Même traitement tous les jours	ARN VIH > 50 c/mL à S48	7%	Non infériorité démontrée
				Même traitement 5 jours / 7		6%	

Essai ANRS 162-4D : allégement 4 jours/7

Essai monobras évaluant la capacité d'une trithérapie (avec 2 INTI TDF/FTC: 89%, ABC/3TC:11% + IP/r 29% (DRV/r: 15, ATV/r 13, LPV/r: 1) ou INNTI 71% (EFV: 40, ETV: 5, RPV: 26)) réduite à 4 jours consécutifs sur 7, de maintenir un succès thérapeutique (CV <50 et maintien stratégie 4j/7)

Probabilité de succès thérapeutique (courbe de Kaplan-Meier)



- 3 échecs virologiques (à S4, S8, S40 avec CV à 785,124 et 969 c/ml) avec re-suppression avec reprise 7 jours sur 7

- 1 arrêt de la stratégie à S4 dû à anxiété et asthénie

J. Reynes Sept 2018

Pierre de Truchis , IAC Durban, Abs. THEB063

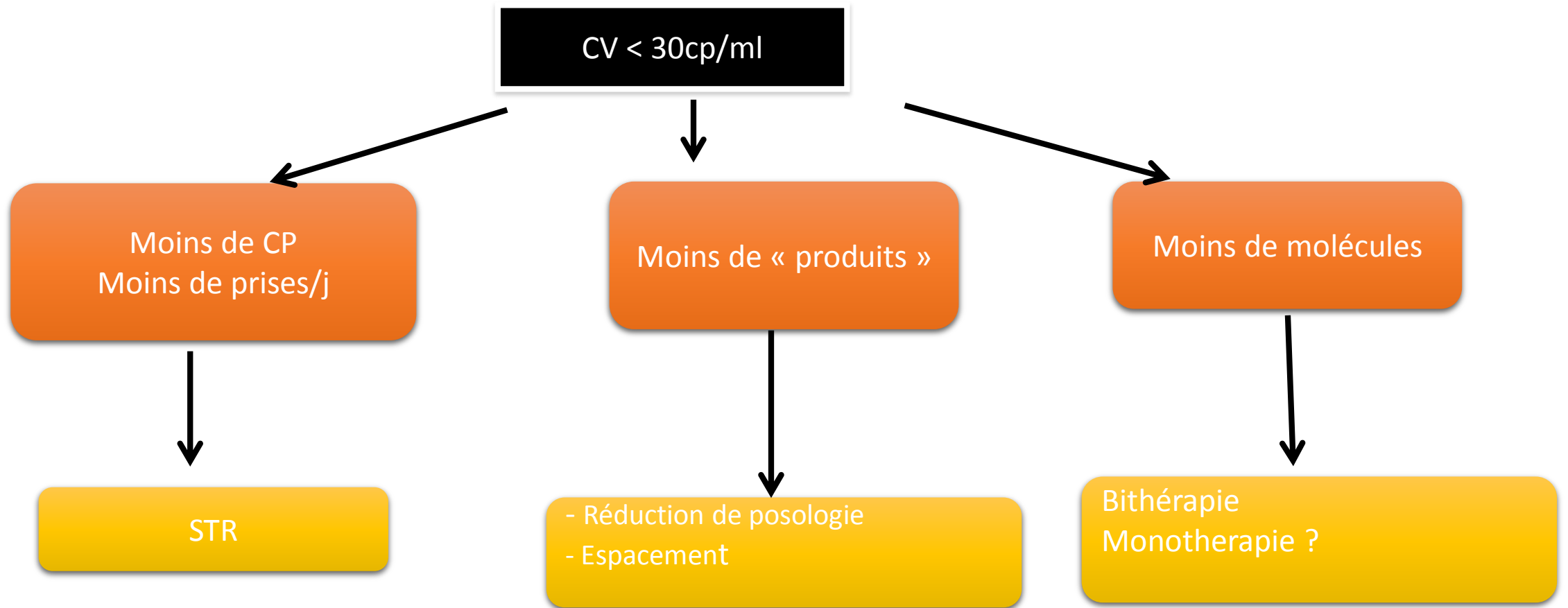
Nos patients ne nous ont pas attendu pour le faire !!!
Et pourquoi pas 3j/7 ou 1j/2
Attendons QUATUOR

Stratégie de de-boost

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
Retrait du ritonavir							
ARIES (32)	369	abacavir/lamivudine + atazanavir/r (succès de 1ère ligne)	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S108	73%	Non infériorité démontrée
				abacavir/lamivudine + atazanavir		77%	
ASSURE (33;34)	296	ténofovir/FTC + atazanavir/r	Etude randomisée 2/1	ténofovir/FTC + atazanavir	ARN VIH < 50 c/mL à S24	86,9%	Non infériorité démontrée
				Poursuite du même traitement		86,6%	

Nécessité d'une adhésion ++++
ASSURE + BREATHER ???

Différentes stratégies d'allègement



Réduction du nombre ARV

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
Monothérapies d'IP/r							
PIVOT (29)	587	traitement à base d'INNTI ou IP/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	perte d'option thérapeutique future (médiane suivi : 44 mois)	1,8%	Non infériorité démontrée
				monothérapie d'IP/r (80% sous darunavir/r, 14% sous lopinavir/r)		2,1%	
MODAt (30)	103	2 INTI + atazanavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	85%	Non infériorité NON démontrée
				atazanavir/r 300/100 mg		73%	

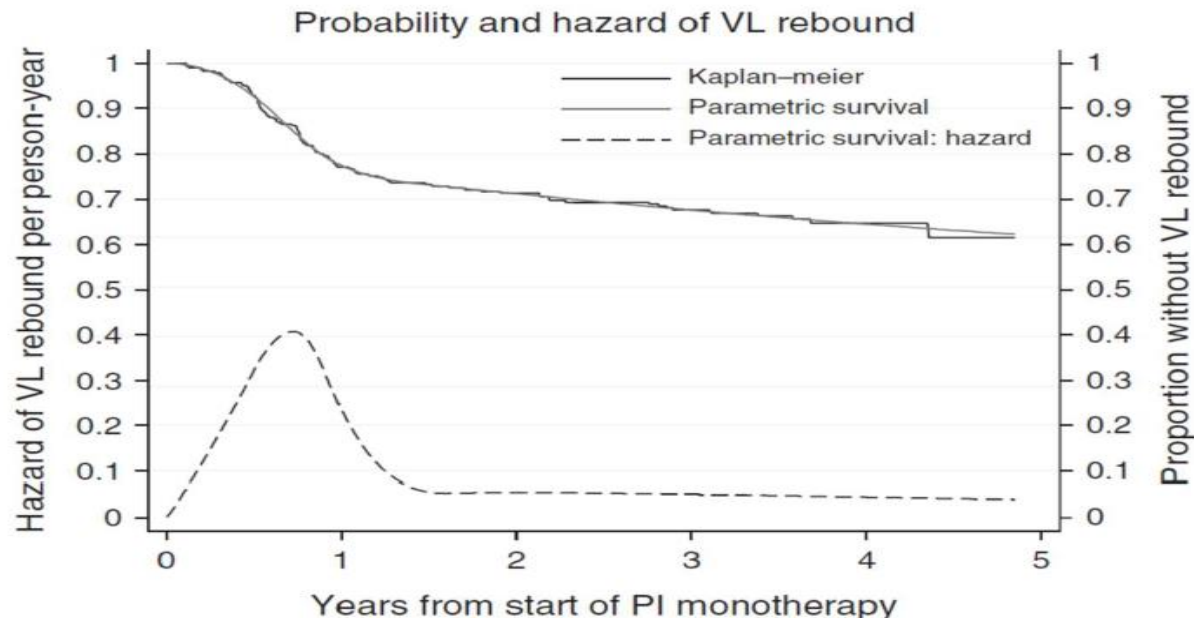




Monothérapies d'IP/r							
PIVOT (29)	587	traitement à base d'INNTI ou IP/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	perte d'option thérapeutique future (médiane suivi : 44 mois)	1,8%	Non infériorité démontrée
				monothérapie d'IP/r (80% sous darunavir/r, 14% sous lopinavir/r)		2,1%	

PIVOT VL rebounds

Results: Of 290 participants initiating protease inhibitor monotherapy (80% darunavir, 14% lopinavir, and 6% other), 93 developed viral load rebound on monotherapy. The risk of viral load rebound peaked at 9 months after starting monotherapy and then declined to approximately 5 per 100 person-years from 18 months onwards. Independent predictors of viral load rebound were duration of viral load suppression before starting monotherapy (hazard ratio 0.81 per additional year <50 copies/ml; $P < 0.001$), $CD4^+$ cell count (hazard ratio 0.73 per additional 100 cells/ μ l for $CD4^+$ nadir; $P = 0.008$); ethnicity (hazard ratio 1.87 for nonwhite versus white, $P = 0.025$) but not the protease inhibitor agent used ($P = 0.27$). Patients whose viral load was analysed with the Roche TaqMan-2 assay had a 1.87-fold risk for viral load rebound compared with Abbott RealTime assay ($P = 0.012$).

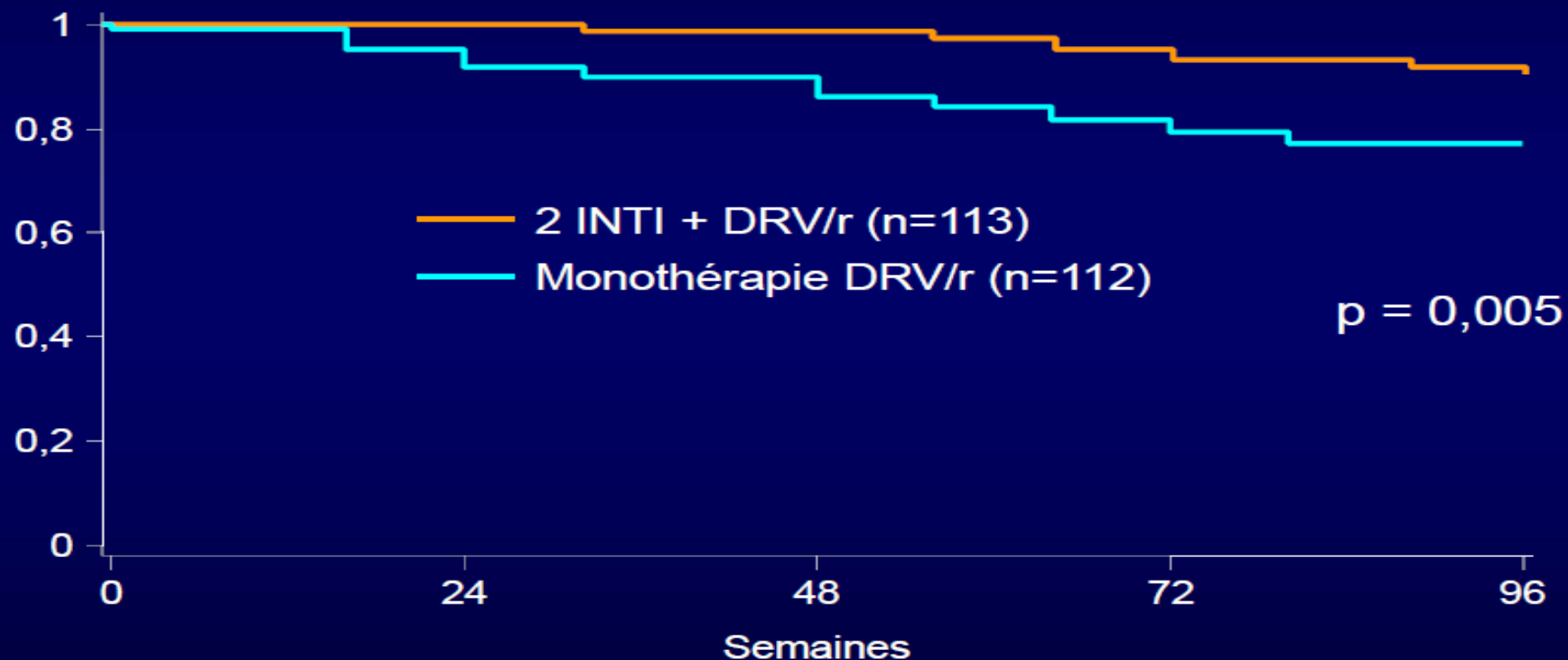


Stöhr et al AIDS 2016 Nov 16

J. Reynes Sept 2018

Réunion COREVIH 7.12.2018

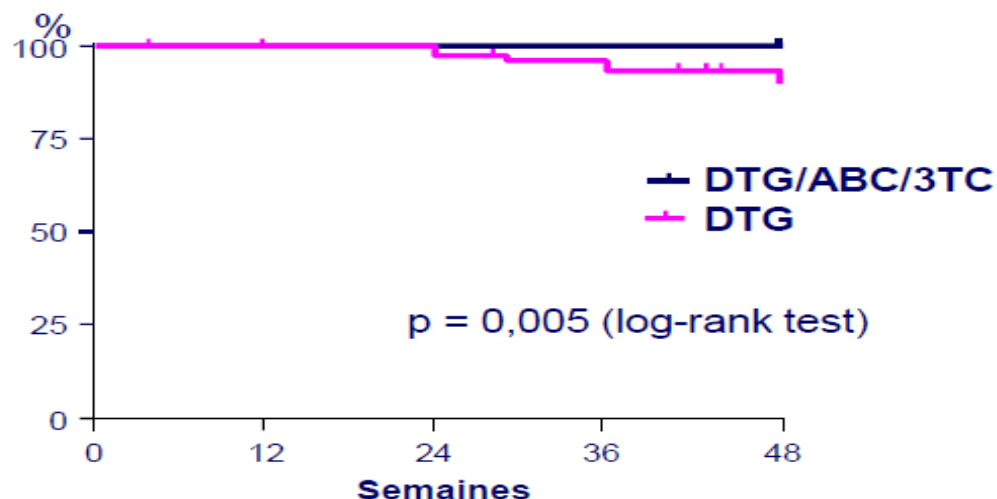
Essai MONOI : rebonds virologiques (2 CV consécutives > 50 c/ml)



Dans le bras monothérapie: au moins 1 rebond chez 24 patients (21,4%)
vs 9 (8%) dans bras trithérapie

Essai MONCAY : DTG en monothérapie vs DTG/ABC/3TC en maintenance

Probabilité absence échec virologique



- 7 échecs virologiques dans le bras DTG monothérapie
 - 2 à S24
 - 5 entre S24 et S48
 - Sélection de mutation de R aux INI = 2/7 : S147G + N155H (S36), R263K (S48)
 - 0 échec virologique dans le bras DTG/ABC/3TC
- ➔ Recommandation du comité indépendant : arrêt de l'étude

Facteurs associés à l'échec virologique dans le bras DTG monothérapie (analyse multivariée)

	OR (IC 95 %)
CD4 bas à la pré-inclusion (/100/mm ³ plus bas)	1,7 (1,1 - 2,8)
Présence d'un signal PCR plasma à la pré-inclusion	8,2 (1,4 - 68,6)

Hocqueloux L, IAC 2018, Abs. TUAB0103

Réduction du nombre ARV

Acronyme de l'étude (réf)	Nb de patients	Traitement en cours au moment du switch	Traitements évalués		Critère principal		
Diminution du nombre d'ARV							
Passage à bithérapie IP + 1 INTI							
OLE (21)	250	1 INTI + FTC/3TC + 1 lopinavir/r	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	86,6%	Non infériorité démontrée
				lopinavir/r + lamivudine		87,8%	
AtLaS (22)	40	2 INTI + atazanavir/r	Etude ouverte	atazanavir/r + lamivudine	ARN VIH < 50 c/mL à S48	95%	
ATL (HIV G 2016 O1)	Ne fonctionne que si IP est le Darunavir Mais attention couverture hépatite B !!!!						Non infériorité démontrée
DU (HIV G 2016 O3)							Non infériorité démontrée
SALT (23)	286	2 INTI + 3ème agent (succès de première ligne)	Etude randomisée 1/1	2 INTI + atazanavir/r	ARN VIH < 50 c/mL à S48	78%	Non infériorité démontrée
				3TC + atazanavir/r		84%	
Maraviroc + raltégravir							
ROCnRAL (25)	44	2 INTI + 3ème agent(virus de tropisme R5)	Etude pilote ouverte	maraviroc 2 x 300 mg + raltégravir 2 x 400 mg	ARN VIH < 50 c/mL à S24	arrêt prématuré après 7 échecs dont 5 virologiques	
IP/r + raltégravir							
KITE (38)	60	2 INTI + 1 INNTI ou 1	Etude	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50	92%	Non infériorité démontrée
						83%	
SPARE (39)	58	ténofovir/emtricitabine + lopinavir/r	Etude randomisée 1/1	darunavir/r + raltégravir 800 mg/j	ARN VIH < 50 c/mL à S48	85,7%	Non infériorité démontrée
INI + INNTI							
Reliquet (27)	39	traitement incluant de la névirapine, naïfs d'anti-intégrase	Etude pilote ouverte	névirapine 400 mg/j + raltégravir 2 x 400 mg/j	ARN VIH < 50 c/mL à S48	82%	
SWORD (CROI 2017, Abs. 44LB)	1024	2 INTI + 3ème agent	Etude randomisée 1/1	Poursuite du même traitement	ARN VIH < 50 c/mL à S48	95%	Non infériorité démontrée
				Dolutégravir 50 mg/j + rilpivirine 25 mg/j		95%	

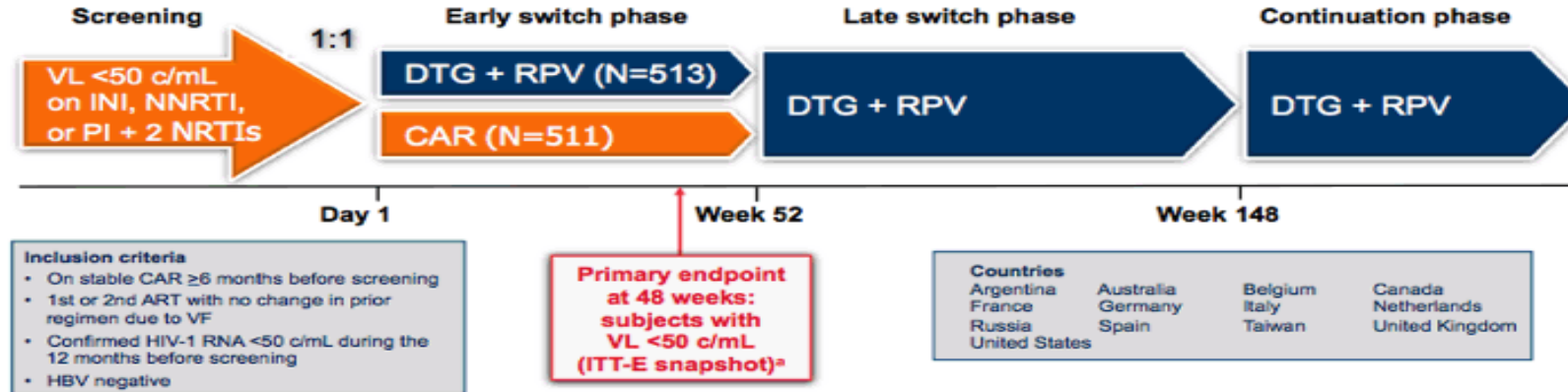
9 échecs à \$144



Non recommandé

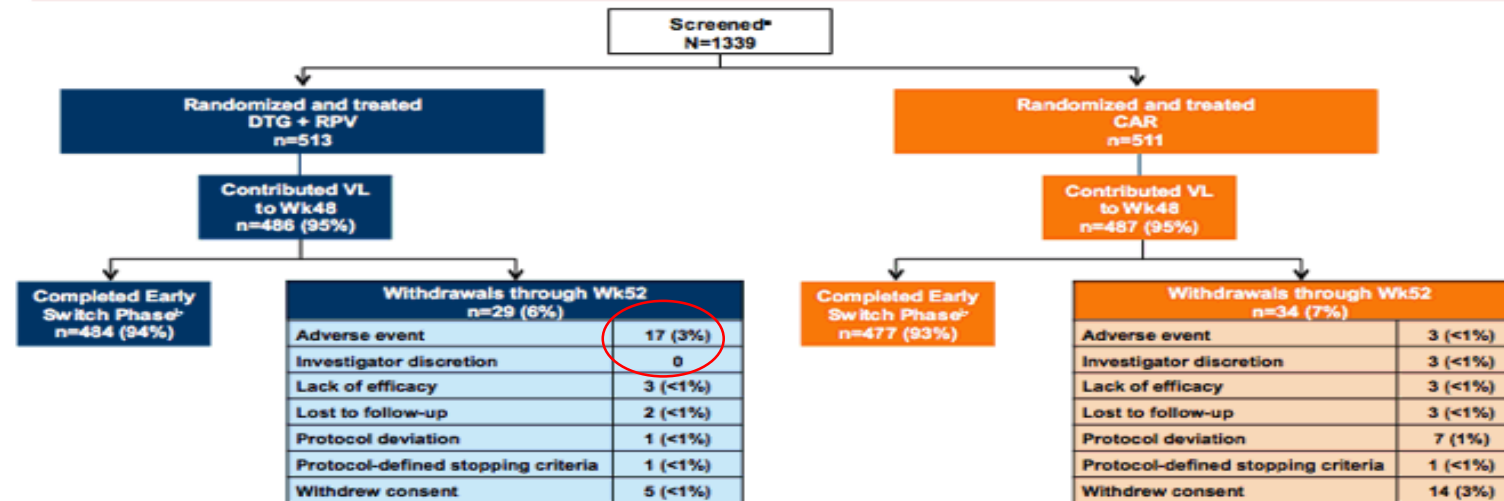
SWORD-1 and SWORD-2 Phase III Study Design

Identically designed, randomized, multicenter, open-label, parallel-group, non-inferiority studies



^a-8% non-inferiority margin for pooled data, -10% non-inferiority margin for individual studies

Subject Disposition: Early Switch Phase (Through Wk 52)



^aData pooled across SWORD-1 and SWORD-2. ^bEarly switch phase ends at Week 52.

Libre et al. CROI 2017; Seattle, WA. Abstract 2421.

Dolulam/Lamidol (3TC/DTG)



Etude DOLULAM : DTG + 3TC en maintenance (1)

108

- Etude pilote monocentrique : 27 patients virologiquement contrôlés (CV < 50 c/ml depuis 6 ans en médiane) pré-traités avec des échecs antérieurs mais sans ATCD d'échec ou mutation RAL, recevant DTG + 3TC qd

Situation des patients après 96 semaines de suivi dans l'étude

Echec virologique (CV > 50 c/ml confirmée)	0
Arrêts de la bithérapie DTG + 3TC	3
– dus à EI	2* (S16 : asthénie, inconfort digestif ; S24 : asthénie)
– par décision du patient	1** (S18)
Perdu de vue	0
EI biologique sévère	0
CV < 20 c/ml avec signal non détecté	20/24 (83 %)

* Les 2 patients ont repris leur traitement précédent

** Blip à 52 c/ml à S16 contrôlé à < 20 c/ml à S18, date de l'intensification (le patient a également eu des blips avant le début de l'étude et après l'intensification)

Table 1: Phase 2 Patients Baseline Characteristics

	N = 104
Age (Yrs)	45 [24-70]
Male	89 [85.6%]
MSM	73 [70.2%]
Duration since HIV diagnosis (Yrs)	6.3 [2.3-24.5]
Time on current cART (Yrs)	4.0 [0.5-11.3]
Nadir CD4 cell count per mm ³	399 [203 – 1155]
CD4 cell count per mm ³	743 [373 – 1571]
Third agent in the current cART,	
- NNRTI	58 (55.8%)
- PI	24 (23.1%)
- INSTI	22 (21.2%)
(RAL, EVG, DTG): (n)	(8, 7, 7)
CDC stage A	91 (87.5%)
RAL: raltegravir, EVG: elvitegravir,	

CONCLUSION

Switching to DTG + 3TC combination maintained virologic suppression at W40, was safe and well tolerated in this population of selected patients without previous virological failure

Longer follow-up and comparative trials are needed to evaluate more precisely the role of this attractive maintenance strategy in HIV care

17/27 avait archivé M184V/M184I donc **monothérapie de DOLUTEGRAVIR** (MONCAY ?)
Quid hépatite B ?

L'allègement, pourquoi cela ne fonctionne pas ? : à propos de Mr B.

- Mr B né 1955
- Originaire du Congo Brazaville
- HTA, DNID, IRT dialysé depuis 2015 en attente de greffe
- Cardiopathie ischémique 2014
- Co infection VIH stade A3 /VHC génotype 4 connu depuis 2000
 - compliqué d'une cirrhose depuis 2004 (PBH A2F4)
 - copegus/pegasys 2005
 - daclinz/solvadi 2015 PCR neg 03/2016
- HBP biopsies en 2017 et 2018
- Traitement habituel (lyrica, doliprane, topalgic, phosphoneuros, crestor, zyloric, vitB12, becilan, speciafoldine, K75, uvedose)
- Intradialyse (organan, 1 alpha, folinate de calcium, ferinject, aranesp)

Date	CD4	C.V.	Evénements thérapeutiques
14/02/2001			DEBUT Trizivir
15/05/2005			DEBUT Copegus + Pegasys
15/09/2005			ARRET Copegus + Pegasys pour Echec virologique
12/05/2009	22.5 % : 284 / mm3	<50 Copies / ml	
01/06/2010	275 / mm3	142 Copies / ml	
14/10/2010	24.8 % : 231 / mm3	<50 Copies / ml	
12/05/2011	24.4 % : 264 / mm3	97 Copies / ml	
29/09/2011	23.4 % : 323 / mm3	<50 Copies / ml	
15/05/2012	25.6 % : 297.9 / mm3	211 Copies / ml	
02/10/2012	25.3 % : 347.2 / mm3	207 Copies / ml	
16/05/2013			ARRET Trizivir pour Adaptation pharmacologique
16/06/2013			DEBUT Epivir + Retrovir + Ziagen
08/10/2013	32.4 % : 259 / mm3	<20 copies / ml	
10/06/2014	28.2 % : 220 / mm3	56 copies / ml	
25/05/2015		100000 copies / ml	
12/06/2015		237 copies / ml	
18/06/2015	23.4 % : 299 / mm3	121 copies / ml	
18/06/2015			DEBUT Daklinza + Sovaldi
01/09/2015	409 / mm3	<20 copies / ml	
03/12/2015			ARRET Daklinza + Sovaldi pour Fin de traitement
04/12/2015		<20 copies / ml	
18/05/2016			ARRET Epivir + Retrovir + Ziagen pour Effets secondaires neurologiques
18/05/2016			DEBUT Isentress + Ziagen
18/05/2016			DEBUT Zeffix <i>Lamivudine</i>
26/10/2016	435 / mm3	<20 copies / ml	
26/04/2017	32 % : 410.2 / mm3	<20 copies / ml	
11/10/2017	28 % : 322.6 / mm3	<20 copies / ml	
04/04/2018	33 % : 383.5 / mm3	<20 copies / ml	<i>Abacavir</i>
09/04/2018			ARRET Isentress + Ziagen pour Simplification thérapeutique
09/04/2018			ARRET Zeffix pour Simplification thérapeutique
09/04/2018			DEBUT Norvir + Prezista
20/06/2018		43 copies / ml	
07/09/2018	24.5 % : 191.1 / mm3	70 copies / ml	

Cas clinique Mr B... Anamnèse

- Le 19/11 adressé par l'ANIDER pour confusion fébrile
 - PL: 192 leuco (95% lymphocytes), proteinorrachie 0,75g/l, glycorrachie/glycemie 0,54
- FGE négatif
- EEG : Tracé un peu lent et diffus, réactif, symétrique, surchargé de nombreuses bouffées d'ondes lentes diffuses à prédominance antérieure, compatible avec une **encéphalopathie**, sans élément spécifique, sans élément périodique, sans signe d'épilepsie.
- IRM : 2 lésions punctiformes compatibles avec des lésions ischémiques et des signes de leucopathie vasculaire

Cas clinique Mr B...

- Suspicion de méningoencéphalite virale
 - ACICLOVIR et transfert dans le service
 - Amoxicilline + spiramycine
- PCR HSV, VZV, entérovirus, mycoplasme, chlamydia, listeria, mycobactérie **négative**
- Antigénémie et antigénorrachie cryptocoque **négative**
- Sérologie Arbovirus, syphilis, rickettsiose, Bartonella **négative**, rubéole, rougeole immunisée
- CV CMV, HHV6, VHB, VHC **négative**, CV EBV 2221 cp/ml
- PL n°2 : leuco 66/mm³, 97% lymphocytes.
 - PCR CMV, EBV, HSV, VZV, Whipple, Toxoplasmose, 16S **négative**

Cas clinique Mr B...

- CV VIH plasmatique $1,1 \cdot 10^4$ cp/ml et CD4 $110/\text{mm}^3$ (18%)
- CV VIH LCR $2,7 \cdot 10^4$ cp/ml
- Probable encéphalite liée au VIH
- Mis sous lamivudine + abacavir + darunavir/r + raltegravir
- Séquençage...

Sous-type

Transcriptase inverse

CRF02

Protéase

CRF02

Intégrase

CRF02

Mutations Detectées (Séquence de référence HXB2)

Mutations d'intérêts, en gras, basées sur ANRS 29

Transcriptase inverse

V35T, E36D, **K101R**, K104R, D123S, I135V, **E138A**, S162A, K173T, Q174K, T200A, Q207D, L214F, P243T

Protéase

V3I, T12K, I13V, K14R, **G16E**, K20I, **M36I**, S37N, P39S, R41K, L63S, **H69K**, I72M, **L89M**

Intégrase

G59E, V72I, T112V, G123S, T125A, R127K, G134N, K136T, G163V, V201I, T206S, N232D, L234I, V260I, D279G

GP120V3 Loop

V275E, F277I, D279N, T283I, L288F, T290S, E293P, N295I, R306S, I307V, del309, del310, R315Q, F317L, V318Y, T319A, I320T, K322A, 323insI, N325S, M326I, Q328E, H330Y, I333V, S334N, R335G, A336T, K337E, N340K, K343Q, I345V, S347T, K348Q, E351K, Q352Y, F353L, G354K, N356S, K357T, I360S, K362N, Q363S, P369L, V372T, G379R/wt

Interprétation génotypiques (ANRS-29)

Classe de médicament	Médicament	ANRS 2911/2018	Interprétation génotypique
INRT	Zidovudine	S	Pas fait
	Lamivudine	S	Pas fait
	Emtricitabine	S	Pas fait
	Abacavir	S	Pas fait
	Tenofovir	S	Pas fait
INNRT	Nevirapine	S	Pas fait
	Efavirenz	S	Pas fait
	Etravirine	I	E138APas fait
	Rilpivirine	R	E138APas fait
	Doravirine	S	Pas fait
IP	Lopinavir/r	S	Pas fait
	Atazanavir/r	S	Pas fait
	Darunavir/r 600/100 mg BID	S	Pas fait
	Darunavir/r 800/100 mg QD	S	Pas fait
	Raltegravir	S	Pas fait
II	Elvitegravir	S	Pas fait
	Dolutegravir 50mg BID	S	Pas fait
	Dolutegravir 50mg QD	S	Pas fait
	Cabotegravir	S	Pas fait
	Bictegravir	S	Pas fait
EI	Maraviroc	Non disponible	S
	Fostemsavir	S	Pas fait

S

I

R

ANRS 29

Susceptible

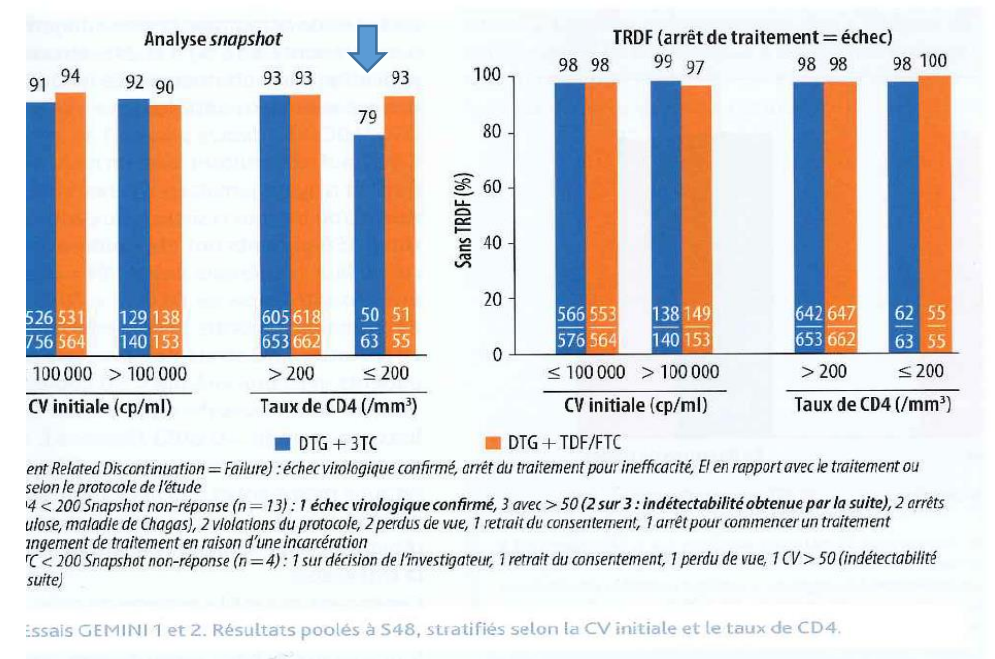
Possible résistance

Résistance

Pour bien réussir l'allégement il faudrait

- Historique des traitements ET des mutations
- Antécédents d'allergie ou d'intolérance aux traitements
- Ré-analyse de tous les tests génotypiques de résistance réalisés antérieurement avec les algorithmes les + récents (génotype cumulé)
- Génotype sur ADN
- ADN-VIH < 3 log/ 10⁶ PBMC
 - uniquement une bonne valeur prédictive positive
 - cout économique ?
- Etre « strictement » indétectable depuis 24 mois
 - Pas de blip
 - Pas de 30+
- Non recommandé pour les primo-infections

- Nadir CD4 > 200/mm³



Pour bien réussir l'allégement il faudrait

- Prendre en compte le risque lié à l'arrêt d'un médicament ayant une bonne diffusion cérébrale en cas d'atcd d'encéphalite
- Si infection chronique par le VHB ne pas arrêter un ARV actif sur le VHB (TDF, FTC ou 3TC)
- **Suivi après un changement de traitement antirétroviral**
 - Tolérance clinique et biologique évaluée à M1
 - CV VIH plasmatique contrôlée à M1 et M3
 - Si efficacité et tolérance confirmées à M3, reprise du suivi semestriel
 - Mais ce qui est plutôt conseillé : **S6, M3, M6, M9, M12, M16, M20, M24 puis semestriel**



Alléger pour limiter les comorbidités ... un fantasme

Comorbidités liées au vieillissement des PVVIH



Ou à d'autres facteurs : co-infection VHC, tabac, nadir de CD4

Plus qu'aux ARV

... **Et contre l'allègement.** Dominique Costagliola, qui a présenté une revue de la contribution des ARV aux comorbidités chez les personnes vivant avec le VIH, est revenue sur les résultats de l'essai Start⁴. Si l'objectif premier était d'évaluer le bénéfice clinique du traitement précoce (à + 500 CD4), il s'intéressait également à la survenue d'autres pathologies (cardio-vasculaires, insuffisance rénale, cancer non classant sida, etc.). « *L'essai Start nous dit que les traitements ARV n'induisent pas un surrisque de morbidité* », explique l'épidémiologiste. Des études ont montré le risque d'infarctus lié à l'exposition aux anciens inhibiteurs de protéase (IP), mais Dominique Costagliola relève que ces surrisques peuvent être liés à d'autres facteurs (tabac, co-infection VHC, nadir de CD4 [nombre le plus bas de CD4 depuis la contamination]) plus qu'aux ARV eux-mêmes. Ainsi, elle note que le surrisque a tendance à diminuer récemment, sauf pour les cancers du canal anal et la maladie de Hodgkin. Et que ce sont les patients diagnostiqués avant 1996 qui ont des comorbidités plus élevées.

Comorbidités en fonction de l'âge dans population générale

N : 1 751 841 personnes

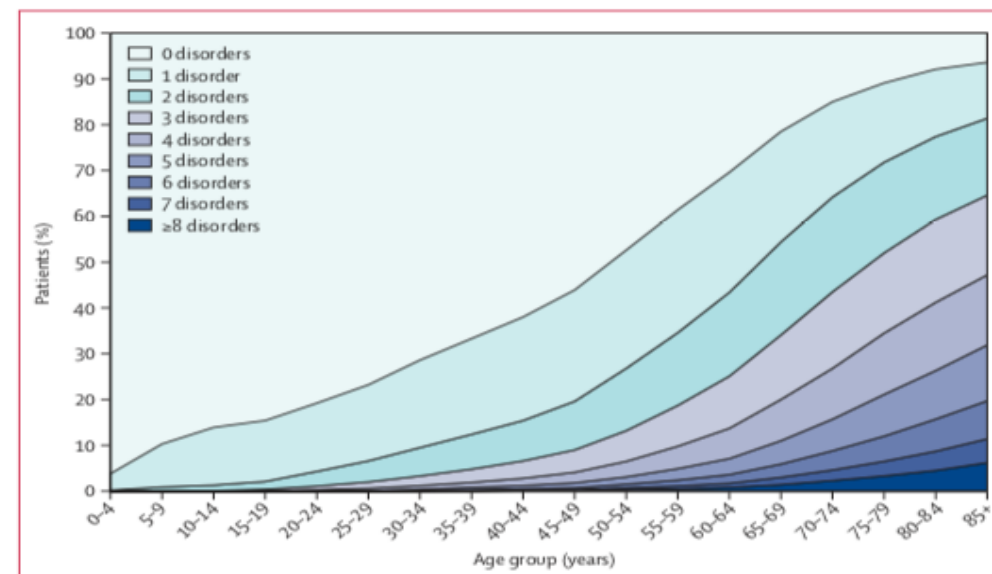
Définition du patient polymorbide

n > 2 pathologies

% de pts polymorbides: 23.2% (23.1–23.2)

% de maladie mentale : 8.34% (8.3–8.4)

- 0–24 ans 1,9% (1.9–2.0)
- 25–44 ans 11,3% (11.2–11.4)
- 45–64 ans 30,4% (30.2–30.5)
- 65–84 ans 64,9% (64.7–65.1)
- > 85 ans 81,5% (81.1–81.9)



Epidemiology of multimorbidity and implications for healthcare, research, and medical education: a cross-sectional study. The Lancet. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

Table 1 – Sociodemographic characteristics and risk factors, in 2004 and 2014

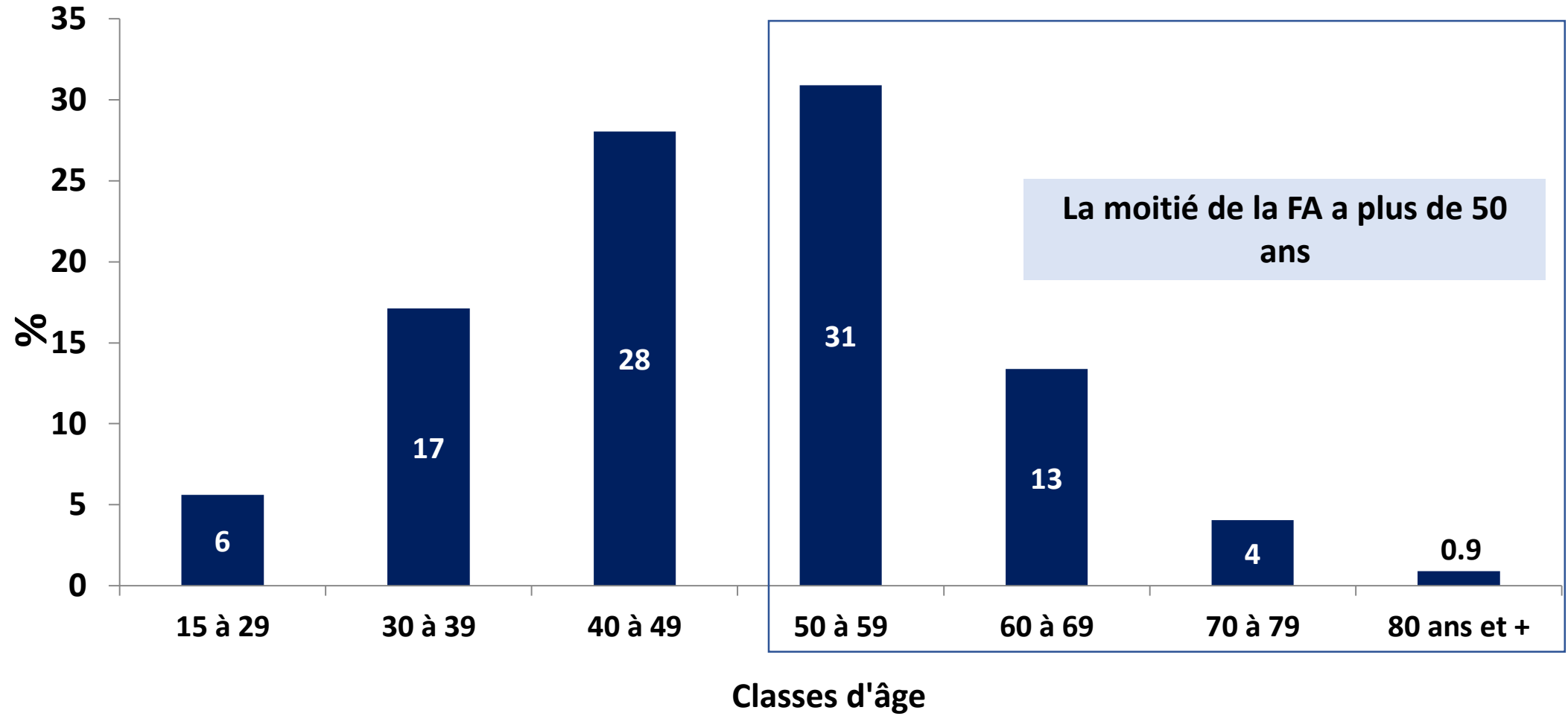
	2004 (n=2,138)	2014 (n=2,138)
Male Gender, n (%)	1,517 (71.0)	
Age (years), median (IQR)	42.2 (37.7;48.1)	52.2 (47.6;58.1)
Age >50 years, n (%)	434 (20.3)	1,334 (62.3%)

Cohorte ANRS aquitaine

Réunion COREVIH 7.12.2018

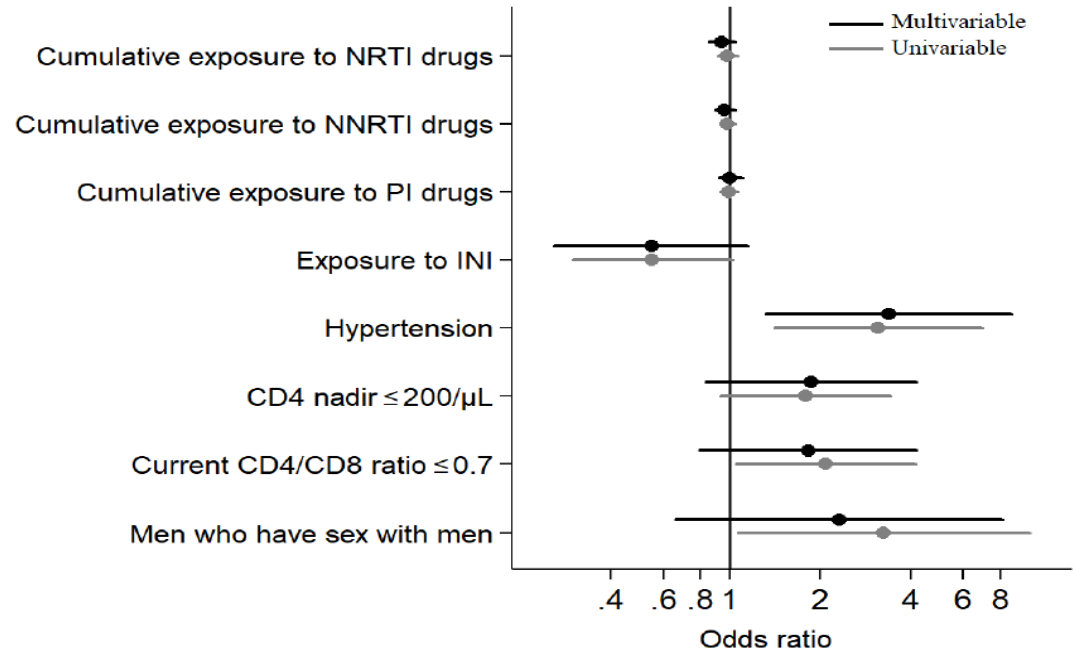
PVVIH en Normandie 2016 : tranches d'âge (%)

n=2639



Etude ANRS microbreak 1 et 2

Characteristics of cases and controls			
n (%) or median (IQR)	CSVD + (n=77)	CSVD – (n=77)	P-value
Male	66 (85.7)	66 (87.5)	
Age, year	59 (54-67)	56 (54-62)	
Year of HIV diagnosis	1993 (1987-1998)	1991 (1988- 1997)	
MSM	50 (66.2)	59 (76.6)	0.039
Sub-Saharan African	7 (9.1)	5 (6.5)	0.530
Hypertension	41 (53.2)	24 (31.2)	0.005
CD4 nadir $\leq 200/\mu\text{L}$	45 (58.4)	34 (44.2)	0.082
Current CD4 $> 500/\mu\text{L}$	59 (76.6)	61 (79.2)	0.706
Current CD4/CD8 > 0.7	42 (54.6)	55 (71.4)	0.037
Duration of cART exposure, year	17 (13-19)	17 (13-20)	0.732
Duration of NRTI exposure, year	16 (10-18)	16 (11-19)	0.597
Duration of NNRTI exposure, year	3 (0-10)	4 (0-12)	0.568
Duration of PI exposure, year	8 (2-12)	8 (3-13)	0.842
Exposure to II	26 (33.8)	39 (50.7)	0.056



En conclusion

- Peu de patient concerné
- Effet sur le CV séminal et les réservoirs ?
- A l'heure de TASP
- Coût économique ?



En conclusion

- Pourquoi alléger aux vues de « l'arsenal » thérapeutique à disposition
 - TAF $\neq$ TDF
- Plutôt prendre en charge les comorbidités et les addictions (sevrage tabac, diététique et exercice)



De toute façon nos patients vont vieillir

En conclusion

- Stress pour le médecin ?
- Stress pour le patient ?
- A valider en RCP



Avant allègement

Après allègement

Merci de votre attention



Et vous, qu'en pensez vous ?