9th IAS Conference
on HIV Science
IAS 2017
Du 23 au 26 juillet 2017 - Paris

traitement ARV – étude 1ère ligne

- Essai ONCEMRK - raltégravir en une prise versus deux prises

Traitement ARV – patients pré traités

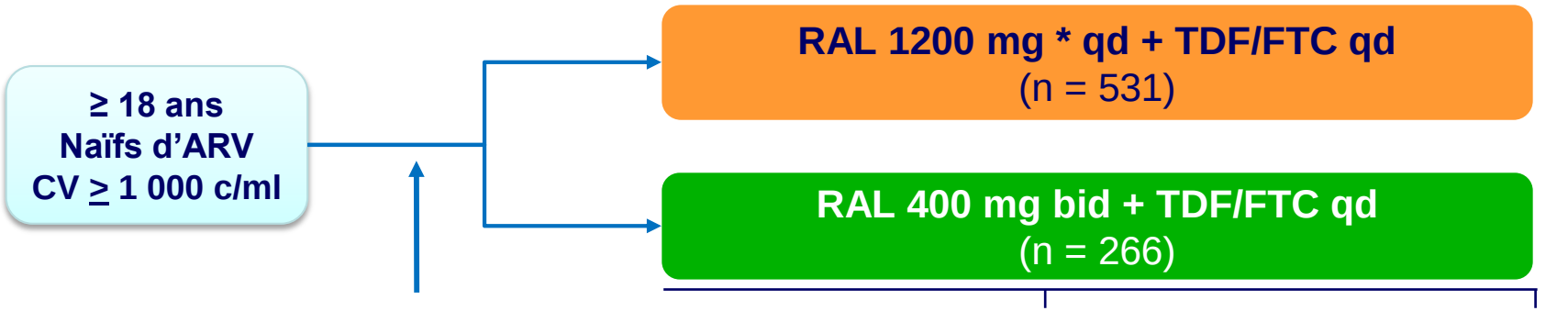
- Essai DARULIGHT
- Nouvel STR comprenant le darunavir (Simtuza®)
- Essai NEAT 022 : switch IP pour dolutégravir.
- Essai ETRAL : switch pour bithérapie étravirine - raltégravir

Traitements ARV

1ère ligne

Essai ONCEMRK : RAL 1200 mg qd vs RAL 400 mg bid (+ TDF/FTC) en 1ère ligne – Résultats à S96 (1)

- **Schéma de l'essai :** randomisé, en double aveugle, double placebo



Randomisation 2 : 1
stratifiée sur CV VIH (≤ ou > 100 000 c/ml)
et co-infection VHB et/ou VHC

* Comprimé RAL 600 mg, nouvelle formulation

- **Objectif**
  - Non infériorité de RAL 1200 mg qd à S48 : % CV < 40 c/ml en intention de traiter, NC = E, analyse selon l'algorithme snapshot (borne inférieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence = - 10 %)
  - Analyse principale à S48, secondaire à S96

Cahn P, IAS 2017, Abs. TULBPEB20

Essai ONCEMRK : RAL 1200 mg qd vs RAL 400 mg bid (+ TDF/FTC) en 1ère ligne – Résultats à S96 (2)

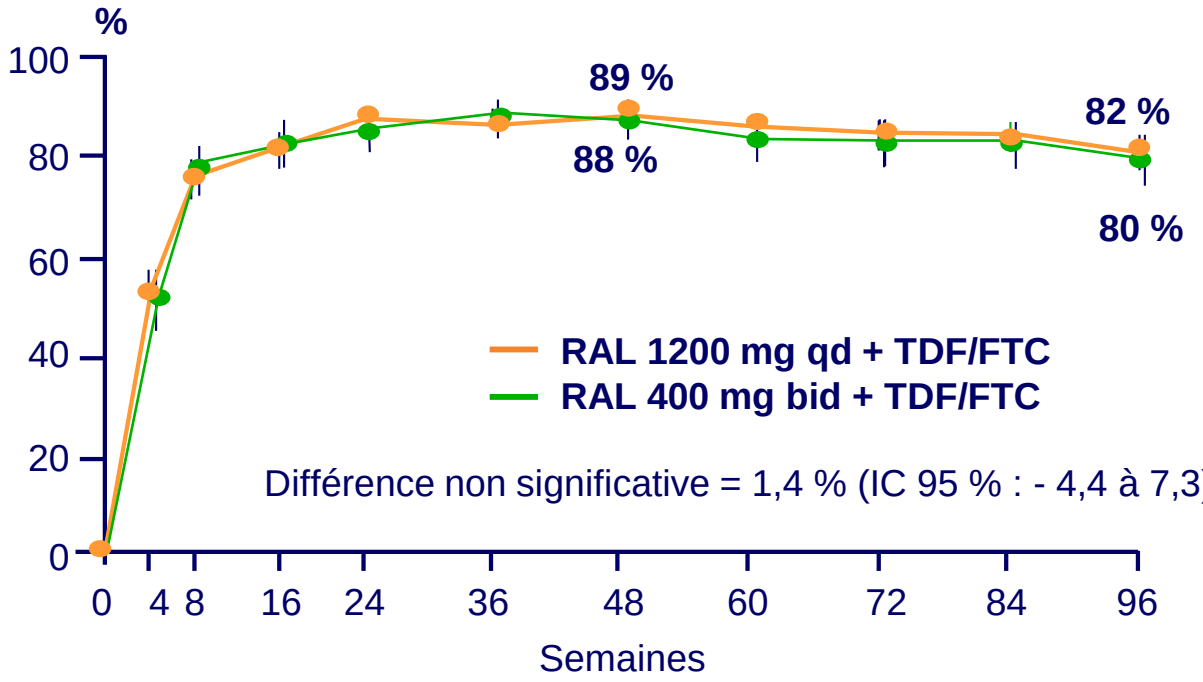
Caractéristiques à l'inclusion et devenir des patients

	RAL 1200 mg qd + TDF/FTC (n = 531)	RAL 400 mg bid + TDF/FTC (n = 266)
Femmes, %	90 (17,1)	32 (12)
Age médian, ans	34	35
Sida, %	79 (14,9)	29 (10,9)
Sous-type B, %	63,1	69,9
CV (log_{10} c/ml), médiane (IQR)	4,6 (4,2 - 5,1)	4,6 (4,1 - 5,1)
CV > 100 000 c/ml, % CV > 500 000 c/ml, %	149 (28,1) 25 (4,7)	77 (28,9) 15 (5,6)
CD4/mm^3, médiane	380	416
CD4 ≤ 200/mm^3, %	69 (13,0)	37 (13,9)
VHB et/ou VHC, %	2,8	3,0
Interruptions avant S96, n (%)	**64 (12,1 %)**	**39 (14,7 %)**
Manque d'efficacité, n	6	3
Evénements indésirables, n	7	6
Décès, n	0	1
Perdus de vue / retraits consentement, n	14 / 18	13 / 11
Non-observance / autre, n	8 / 11	5 / 0

Cahn P, IAS 2017, Abs. TULBPEB20

Essai ONCEMRK : RAL 1200 mg qd vs RAL 400 mg bid (+ TDF/FTC) en 1ère ligne – Résultats à S96 (3)

CV < 40 c/ml à S96 (ITT, NC = E ; snapshot)



- % CV < 40 c/ml en analyse de sous-groupes
  - CV VIH initiale > 100 000 c/ml : 1200/j = 84,7 % versus 400 x 2/j = 82,9 % ; NS
  - CD4 ≤ 200/mm^3 : 1200/j = 79,0 % versus 400 x 2/jour = 80,0 % ; NS
- Augmentation CD4/mm^3 à S96: + 262 (1200/j) versus + 262 (400 x 2/j)

Cahn P, IAS 2017, Abs. TULBPEB20

Essai ONCEMRK : RAL 1200 mg qd vs RAL 400 mg bid (+ TDF/FTC) en 1ère ligne – Résultats à S96 (4)

- **Définition de l'échec virologique**
  - Non réponse : non obtention CV < 40 c/ml à S24
  - Rebond : 2 mesures consécutives de CV ≥ 40 c/ml à, au moins, 1 semaine d'intervalle après obtention CV < 40 c/ml

Données de résistance

	RAL 1200 mg qd (n = 531)	RAL 400 mg bid (n = 266)
Echecs virologiques à S96, n (%) Non réponse Rebond	**51 (9,6 %)** 18 33	**26 (9,8 %)** 9 17
Génotype de résistance (si CV > 500 c/ml)	17/51	8/26
Patients avec émergence R	**6/531 (1,1 %)**	**3/266 (1,1 %)**
R à INI + INTI	4/531 * (0,75 %)	2/266 ** (0,75 %)
R INTI seulement	2/531 *** (0,4 %)	1/266 **** (0,4 %)

* RAL 1200 mg : R aux INI = N155H (n = 1), V151I + N155H (n = 1), L74M, + E92Q (n = 1), N155H + I203M (n = 1) ; R aux RINTI = M184V (n = 3), M184M/I/V (n = 1)
** RAL 400 mg bid : R aux INI : T97A + I203M (n = 1) ; L74I + N155H + I203M (n = 1) ; M184V (n = 1), M184V + K65R (n = 1)
*** Résistance à FTC
**** Résistance à FTC et TDF

Cahn P, IAS 2017, Abs. TULBPEB20

le meilleur ...de l'IAS 2017

Essai ONCEMRK : RAL 1200 mg qd vs RAL 400 mg bid (+ TDF/FTC) en 1ère ligne – Résultats à S96 (5)

Evénements indésirables entre J0 et S96, %

	RAL 1200 mg qd (n = 531)	**RAL 400 mg bid** (n = 266)
EI lié au traitement	26	26,7
EI grave Lié au traitement	9,2 0,2	15,8 0,8
Arrêt du traitement pour EI Lié au traitement	0,9 0	2,3 0,8
Décès	0,4 1 lymphome 1 tuberculose	0,4 1 sida (IO multiples)
EI chez ≥ 2 % des patients Nausées Douleurs abdominales Céphalées Diarrhée Vomissements Vertiges	 7,5 3 3 2,4 2,3 2,3	 7,5 1,1 4,9 2,6 2,3 3,4

Cahn P, IAS 2017, Abs. TULBPEB20

le meilleur ...de l'IAS 2017

Essai ONCEMRK - Conclusion

Chez les patients VIH naïfs de traitement ARV
Efficacité comparable / non inférieure
RAL 1200 mg/j (= 2 cp 600 mg reformulés) vs 400 mg x 2/jour [+TDF/FTC]

- Suppression virologique : CV indétectable 88,9 % à S48 et 81,5 % à S96
- une efficacité puissante et durable
- Restauration immunitaire : + 232/mm3 à S48 et + 262/mm3 à S96
- Faible fréquence de résistance à RAL (0,75 %), dans les deux groupes
- Profil de tolérance

Nouvelle option en 1 prise par jour :
→ forme séduisante chez patients avec difficultés observance
→ pas de diminution de nombre de comprimés.

Traitements ARV

Patients prétraités - switch

le meilleur ...de l'IAS 2017

Essai DARULIGHT (ANRS 165) : allégement de DRV/r 800/100 mg pour DRV/r 400/100 mg (1)

- **Essai ouvert, non comparatif**
- **Critères d'inclusion**
  - Trithérapie par DRV/r 800/100 mg qd + 2 INTI ≥ 6 mois
  - Pas d'antécédent d'échec virologique
  - CV < 50 c/ml ≥ 12 mois
  - CD4 > 300/mm^3
  - Pas de résistance à DRV ni INTI au génotype pré-thérapeutique
- **Intervention :** modification de la dose de DRV/r pour 400/100 mg qd, poursuite inchangée des INTI
- **Critère de jugement principal** = succès (CV < 50 c/ml) à S48 sans modification de la dose de DRV/r

Caractéristiques à l'inclusion (n = 100)

Age médian	43 ans
Homme	78 %
Durée traitement ARV, médiane	46 mois
Durée CV < 50 c/ml, médiane	35 mois
CD4/mm^3, nadir / actuels (médiane)	297 / 633
INTI : TDF/FTC / ABC/3TC	76 % / 24 %

Résultats à S48 *

Succès	91,6 % (IC 95 % : 84,1 - 96,3)
Echec	8,4 % (n = 8)
Modification dose DRV	n = 2
Echec avec CV > 50 c/ml	n = 6
CV > 200 c/ml	2/6
Génotype réalisé	3/6
Emergence de résistance	0/3

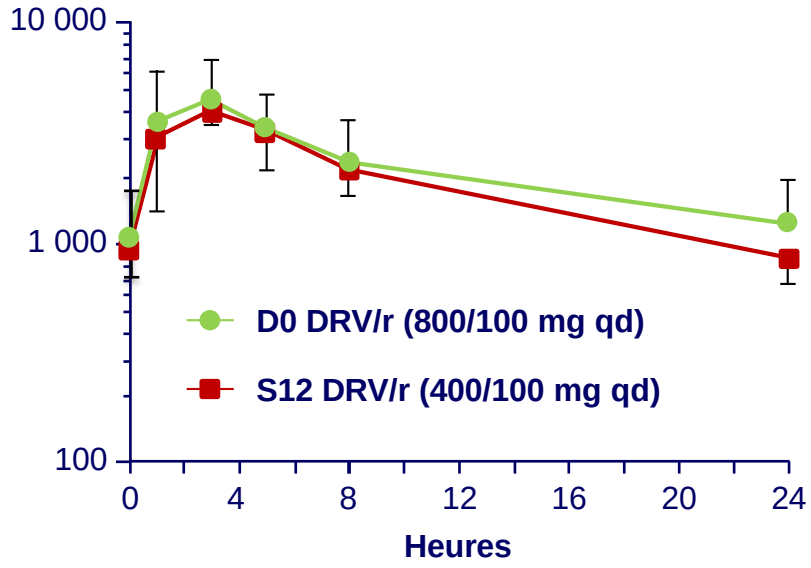
* 5 patients exclus de l'analyse en ITT-m (3 ATCD échec virologique, 1 grossesse, 1 retrait consentement)

11/87 patients en succès ont fait ≥ 1 blip durant le suivi

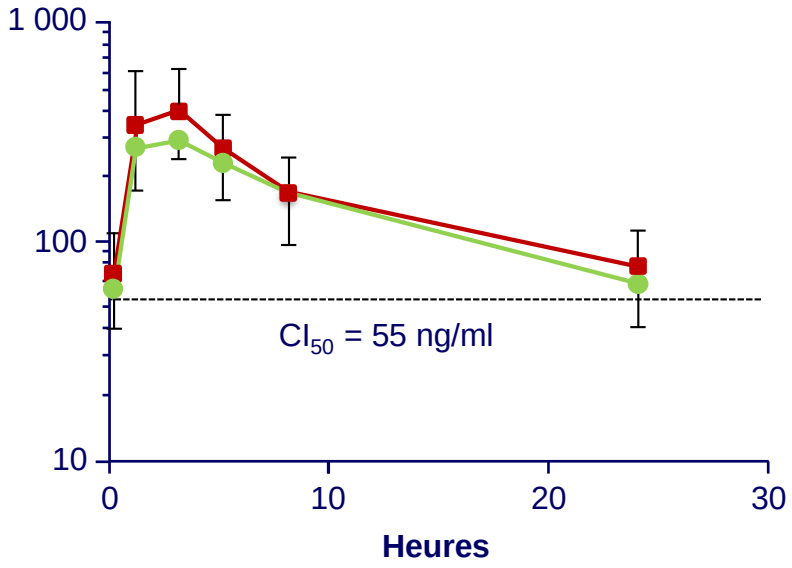
Molina JM, IAS 2017, Abs. MOPEB0313

Essai DARULIGHT (ANRS 165) : allégement de DRV/r 800/100 mg qd pour DRV/r 400/100 mg qd (2)

Profils PK plasma totale de DRV (ng/ml)



Profils PK plasma libre de DRV (ng/ml)



Paramètres PK plasma totales et libres de DRV (médianes, IQR)

DRV/r (mg qd)	800/100 (J0, n = 15)	400/100 (S12, n = 15)	RMG (IC 90 %)*	p
ASC (ng.h/ml)	53 355 (37 228 - 69 933)	48 789 (38 396 - 65 646)	0,86 (0,62 - 1,18	ns
C_{max} (ng/ml)	4 434 (2 846 - 6 536)	4 341 (3 553 - 5 921)	0,97 (0,78 - 1,21)	ns
C_{min} (ng/ml)	1 025 (793 - 1 583)	856 (357 - 1 743)	0,93 (0,74 - 1,18)	ns
$T_{1/2}$ (h)	11,6 (10,3 - 15,0)	10,0 (8,9 - 15,1)	0,93 (0,81 - 1,07)	ns
Fraction libre (%)	7,8 (6,2 - 9,7)	6,9 (6,0 - 7,6)	0,88 (0,79 - 0,98)	ns

*RMG : rapport des moyennes géométriques et IC 90 % : intervalle de confiance à 90 %

Lê MP, IAS 2017, Abs. MOPEB0329

Essai DARULIGHT (ANRS 165) : allégement de DRV/r 800/100 mg qd pour DRV/r 400/100 mg qd (3)

- **Sous-étude PK (15 patients)**

  Absence de différence statistiquement significative des expositions plasmatiques totales et libres de DRV appariées entre les doses de 800 et 400 mg

  - Cette absence de différence s'explique en partie par un effet inducteur supérieur du DRV à la dose de 800 mg sur le métabolisme du RTV et un effet inhibiteur supérieur du RTV sur le métabolisme du DRV à sa plus faible dose
  - La fraction libre de DRV plasmatique (7 %) ne varie pas selon les doses
  - La fraction libre de DRV séminale (68 %) permet une efficacité antivirale dans le compartiment génital masculin même à la plus faible dose

Molina JM, IAS 2017, Abs. MOPEB0313 ; Lê MP, IAS 2017, Abs. MOPEB0329

le meilleur ...de l'IAS 2017

Etude DARULIGHT - Conclusion

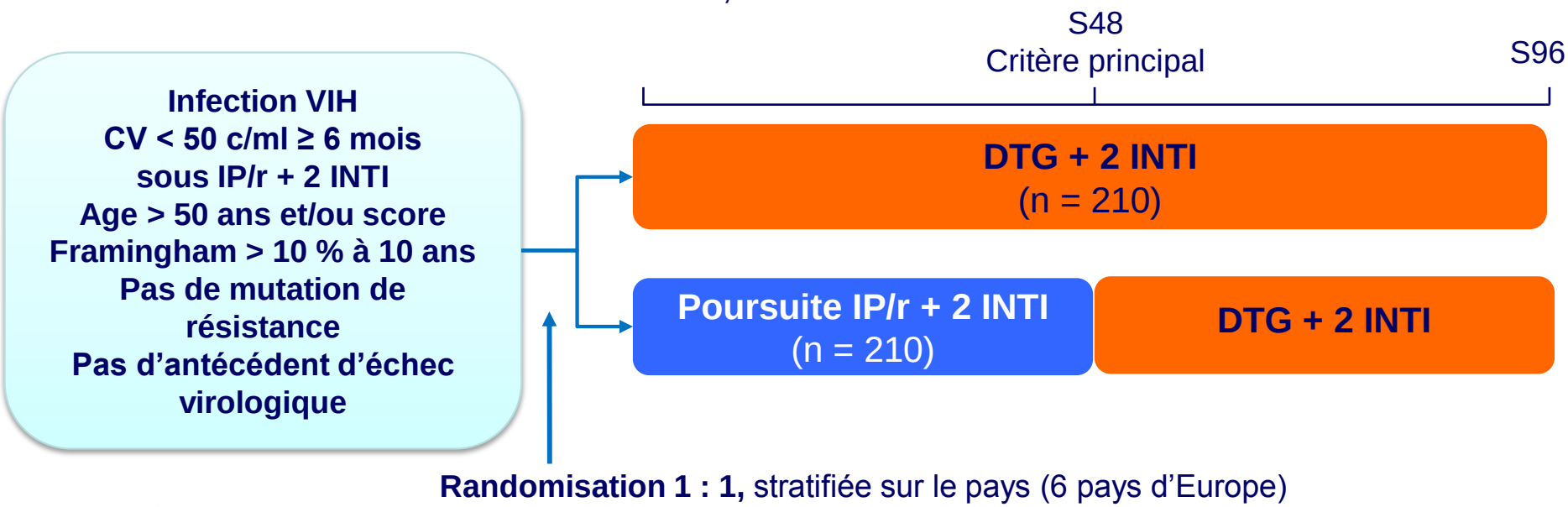
Diminution de dose de DRV/r :

→ maintien d'une CV < 50 cp/ml chez 91,6 % (IC 95 % : 84,1 - 96,3) des patients à S48 avec une bonne tolérance

Intérêt de diminuer dose IP en terme d'effets sur le long terme – ostéopénie induite, athérosclérose ?

Essai NEAT 022 : switch de IP/r pour DTG
Résultats à S48 (1)

- **Schéma de l'essai :** randomisé, sans insu



- **Objectifs**
  - Non infériorité de DTG à S48 : % succès en intention de traiter, analyse par Kaplan-Meier (borne inférieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence = -10 %)
  - Différence de 12 % de la modification du cholestérol total à S48, en faveur de DTG
- **Définition du succès**
  - Absence de 2 CV consécutives > 50 c/ml et absence d'arrêt du traitement quelle qu'en soit la raison

Gatell JM. IAS 2017, Abs. TUAB0102

Essai NEAT 022 : switch de IP/r pour DTG Résultats à S48 (2)

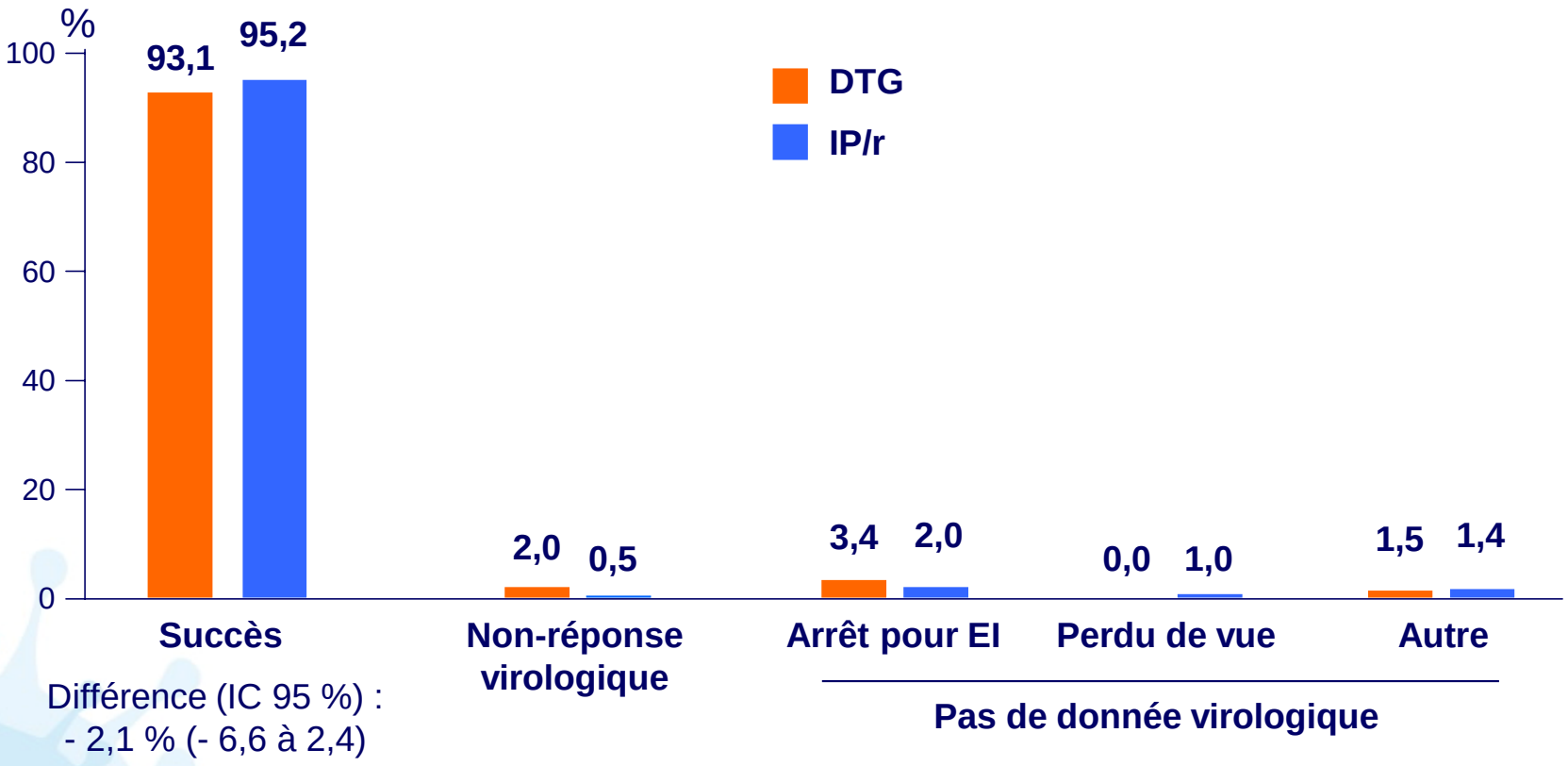
Caractéristiques à l'inclusion et devenir des patients

	DTG + 2 INTI (n = 205)	**IP/r + 2 INTI** (n = 210)
Femmes, %	11,7	10
Age > 50 ans, %	87,3	87,6
Score Framingham > 10 % à 10 ans, %	75,6	71,9
CD4/mm^3, médiane	635	585
CV > 50 c/ml, %	3,4	0,5
Sérologie VHC +, %	13,4	11,6
Durée médiane CV < 50 c/ml, années	4,9	5,3
Interruptions avant S48, n (%)	**14 (6,8 %)**	**10 (4,8 %)**
Manque d'efficacité, n	4	1
Evénements indésirables, n	7	3
Décès, n	0	1
Perdus de vue / retraits consentement / autre, n	0 / 1 / 2	2 / 2 / 1

Gatell JM. IAS 2017, Abs. TUAB0102

Essai NEAT 022 : switch de IP/r pour DTG Résultats à S48 (3)

Résultat d'efficacité à S48, analyse en ITT

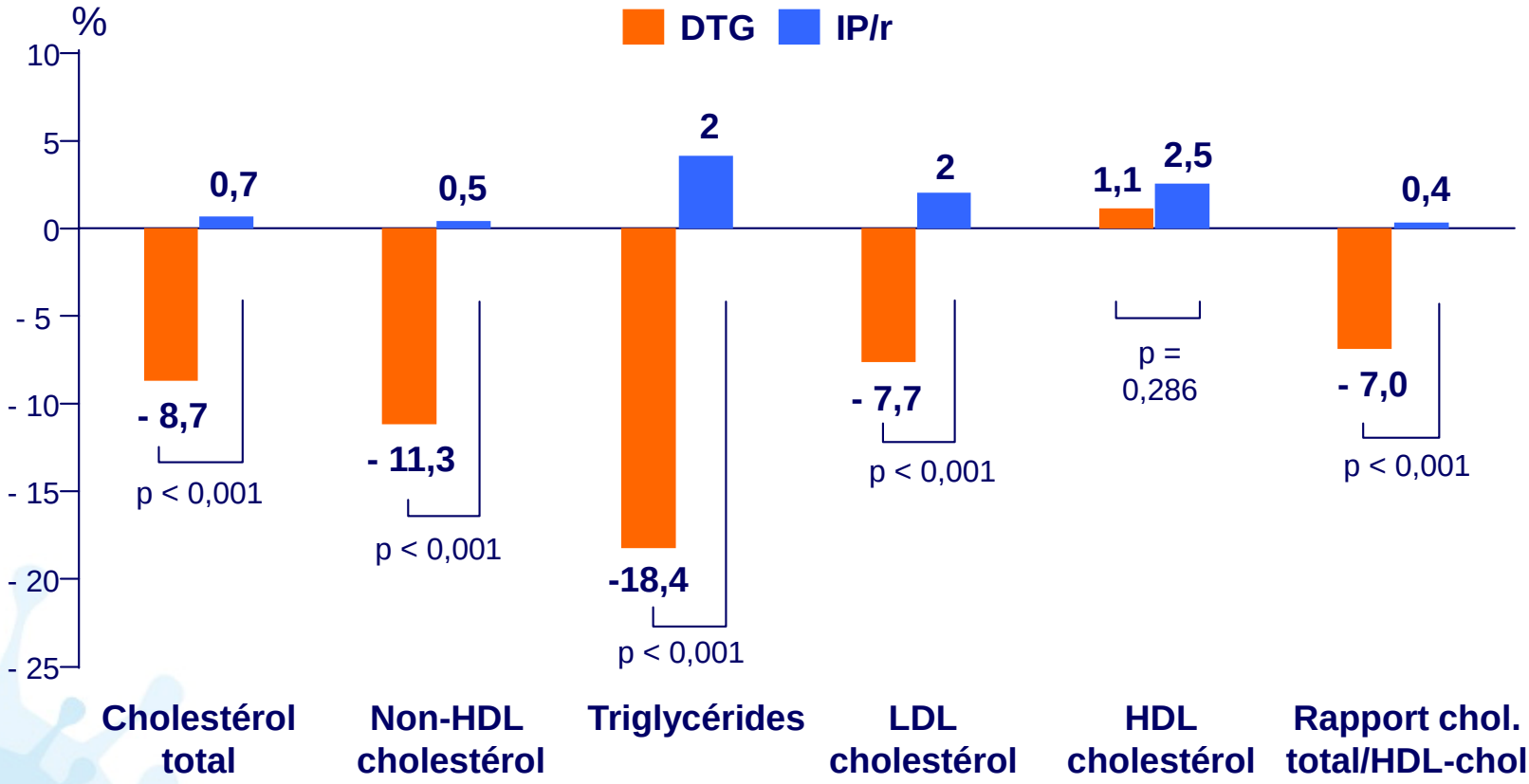


- Echecs virologiques confirmés : DTG, n = 4 vs IP/r, n = 1 ; génotype amplifiable chez 2/4 et 0/1 patients : aucune émergence de mutation de résistance

Gatell JM. IAS 2017, Abs. TUAB0102

Essai NEAT 022 : switch de IP/r pour DTG
Résultats à S48 (4)

Lipides (mmol/l) : pourcentage moyen de modification à S48



- Pas de modification en cours d'étude du % de patients sous hypolipémiants (environ 30 % dans chaque groupe à J0 et à S48)

Gatell JM. IAS 2017, Abs. TUAB0102

le meilleur ...de l'IAS 2017

Etude NEAT 022 - Conclusion

Résultats encourageant de switch IP → II

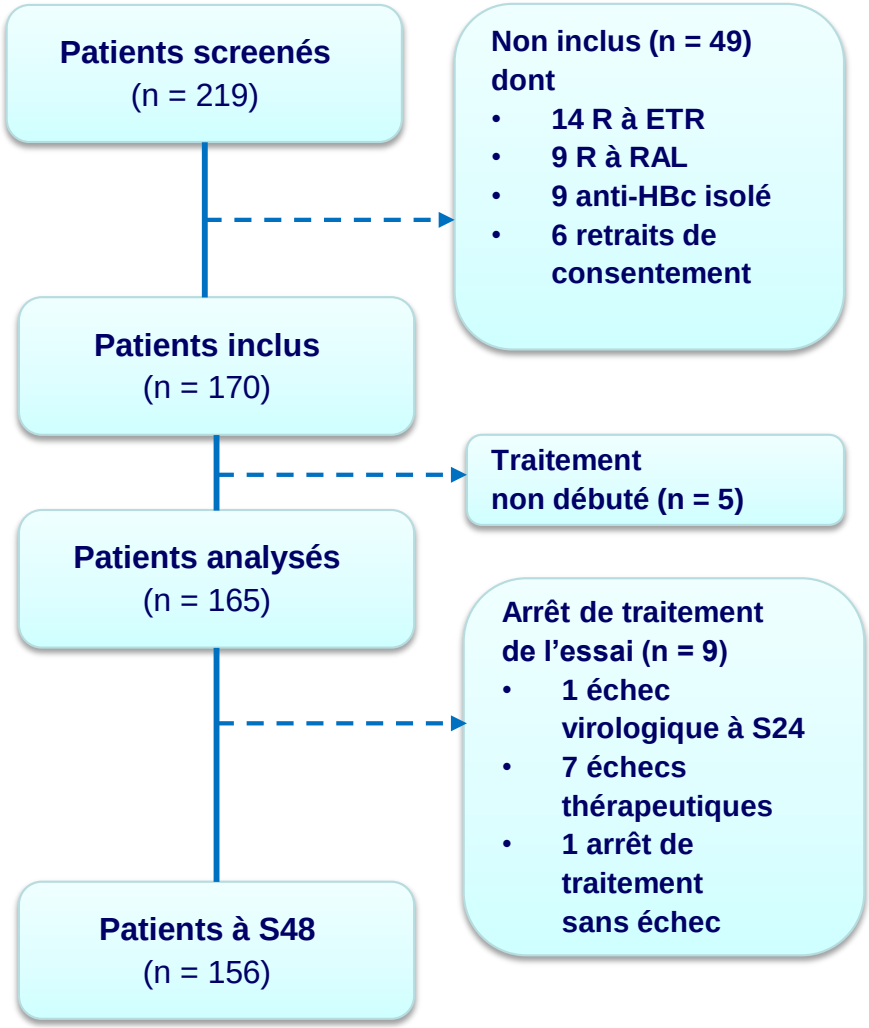
Objectif : épargne IP et diminution du risque cardiovasculaire à long terme.

Réalisé en pratique dans nos consultations

Essai ETRAL (ANRS 163) : bithérapie de maintenance par RAL + ETR – Résultats à S48 (1)

- **Schéma de l'essai**
  - Essai multicentrique (France, Espagne), monobras, sur 96 semaines
  - Patients VIH+, âge ≥ 45 ans
  - Sous traitement stable contenant IP/r
  - Naïfs de INI et ETR
  - CV < 50 c/ml depuis au moins 2 ans
  - CD4 > 200/mm^3
  - Absence de résistance dans l'historique à RAL et ETR, ETR actif sur génotype ADN
  - J0 switch vers RAL 400 mg bid + ETR 200 mg bid
  - Critère principal : maintien sur 48 semaines CV ≤ 50 c/ml
    - Succès virologique : absence de 2 CV consécutives > 50 c/ml
    - Succès thérapeutique : absence d'échec virologique et de changement d'ARV

Diagramme de suivi



Katlama C, IAS 2017, Abs. MOPEB0314

Essai ETRAL (ANRS 163) : bithérapie de maintenance par RAL + ETR – Résultats à S48 (2)

Caractéristiques initiales (n = 165)

- **Age** médian, ans (IQR) : 52 (48 - 58)
- **Hommes** : 71 %
- **Origine** :
  - Caucasienne : 75 %
  - Afrique subsaharienne : 15 %
  - Autre : 10 %
- **Transmission**
  - HSH : 40 %
  - Hétérosexuelle : 44 %
  - Autre/inconnue : 16 %
- **Année du diagnostic VIH** médiane (IQR) : 1995 (1991 - 2002)
- **Nadir CD4/mm³** médiane (IQR) : 209 (93 - 286)
- **Durée totale ARV** (années), médiane (IQR) : 16,9 (11,1 - 19,3)
- **Durée suppression virologique** (CV < 50 c/ml), années, médiane (IQR) : 6,9 (3,4 - 9,3)
- **Dernier traitement ARV**
  - Durée (mois) médiane (IQR) : 58 (32 - 89)
  - qd : 73 %, bid : 27 %
  - 2 INTI + IP/r : 65 %
    IP/r : 21 %, autres : 14 %
- **Comorbidités**
  - Cardiovasculaires : 71 %
  - Dyslipidémies : 32,1 %
  - HTA : 27,3 %
  - Diabète : 6,1 %

Katlama C, IAS 2017, Abs. MOPEB0314

Essai ETRAL (ANRS 163) : bithérapie de maintenance par RAL + ETR – Résultats à S48 (3)

Résultats à S48

- **Succès virologique :** 99,4 %
  (IC 95 % : 95,6 - 99,9)
  1 échec virologique à S24
  (CV = 11 607 c/ml confirmée à 18 472 c/ml, RAL S et ETR R : K101E, Y181C et G190A/S)

- **Succès de la stratégie :** 94,5 %
  (IC 95 % : 89,8 - 97,1)
  8 arrêts de traitement sans échec virologique [sècheresse cutanée (n = 3)], douleur abdominale, manifestations neuropsychiques, prise de poids + lipodystrophie, asthénie)

- **Blips** chez 9 patients
  - 7 génotypes non amplifiables
  - 2 génotypes sans résistance

Evolution des paramètres biologiques entre S0 et S48

	J0	ΔS48-J0	p
ADN VIH c/10^6 PBMC (n = 128)	239	- 7	0,12
CD4/mm^3	727	+ 9	0,38
CD4/CD8	1,06	+ 0,05	0,0008
DFG (CKD-EPI) [ml/min]	90,3	- 2,1	0,0011
HDL-chol. (mmol/l)	1,38	+ 0,09	0,0002
LDL-chol. (mmol/l)	3,30	- 0,21	0,0084
TG (mmol/l)	1,66	- 0,32	< 0,0001

Katlama C, IAS 2017, Abs. MOPEB0314

le meilleur ...de l'IAS 2017

Essai ETRAL – Conclusion

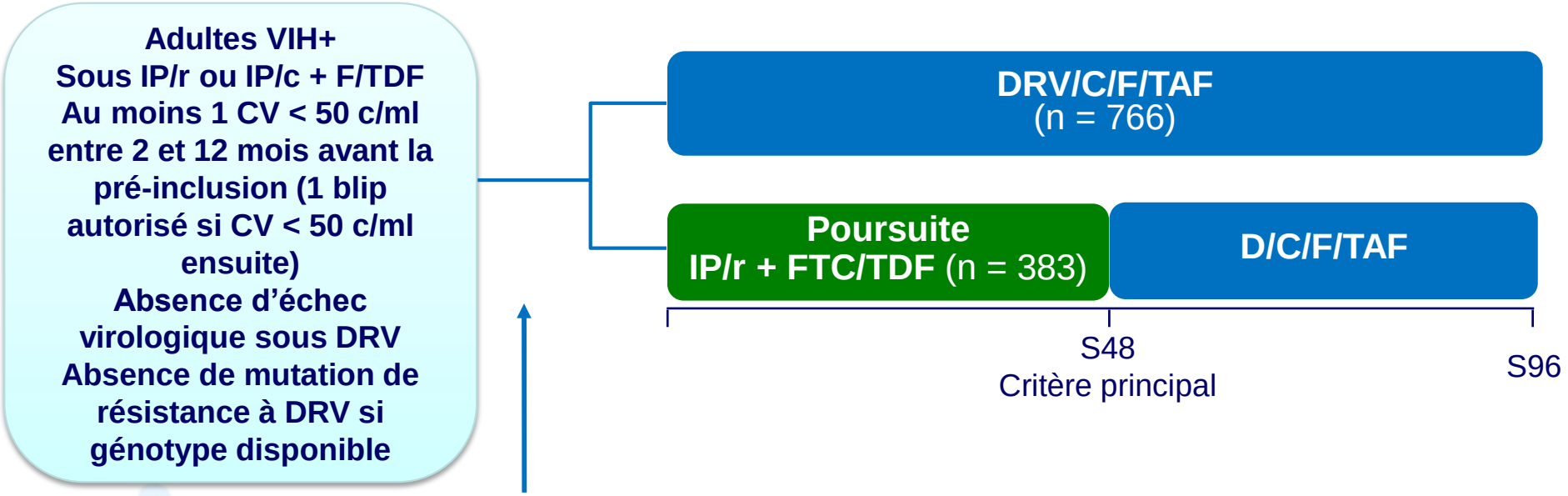
Stratégie d'allègement - épargne IP

Bithérapie Raltégravir - Étravirine

Succès virologique 99,4% !
Patients avec infection VIH ancienne
Multi-traités

Essai EMERALD : switch pour DRV/C/F/TAF
Résultats à S24 (1)

- **Schéma de l'essai :** randomisé, sans insu



Randomisation 2 : 1, stratifiée sur l'IP à la pré-inclusion

- **Objectif**
  - Non infériorité de DRV/C/F/TAF à S48 : % rebond virologique confirmé ≥ 50 c/ml ou arrêt quelle qu'en soit la raison avec CV ≥ 50 c/ml, en intention de traiter (borne supérieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence = 4 %)
  - Echec virologique (CV confirmée ≥ 50 c/ml ou arrêt quelle qu'en soit la raison avec dernière CV ≥ 50 c/ml) à S48, en analyse ITT snapshot

DRV/C/F/TAF = darunavir/cobicistat/FTC/TAF, 1 cp qd

Molina JM. IAS 2017, Abs. TUAB0101

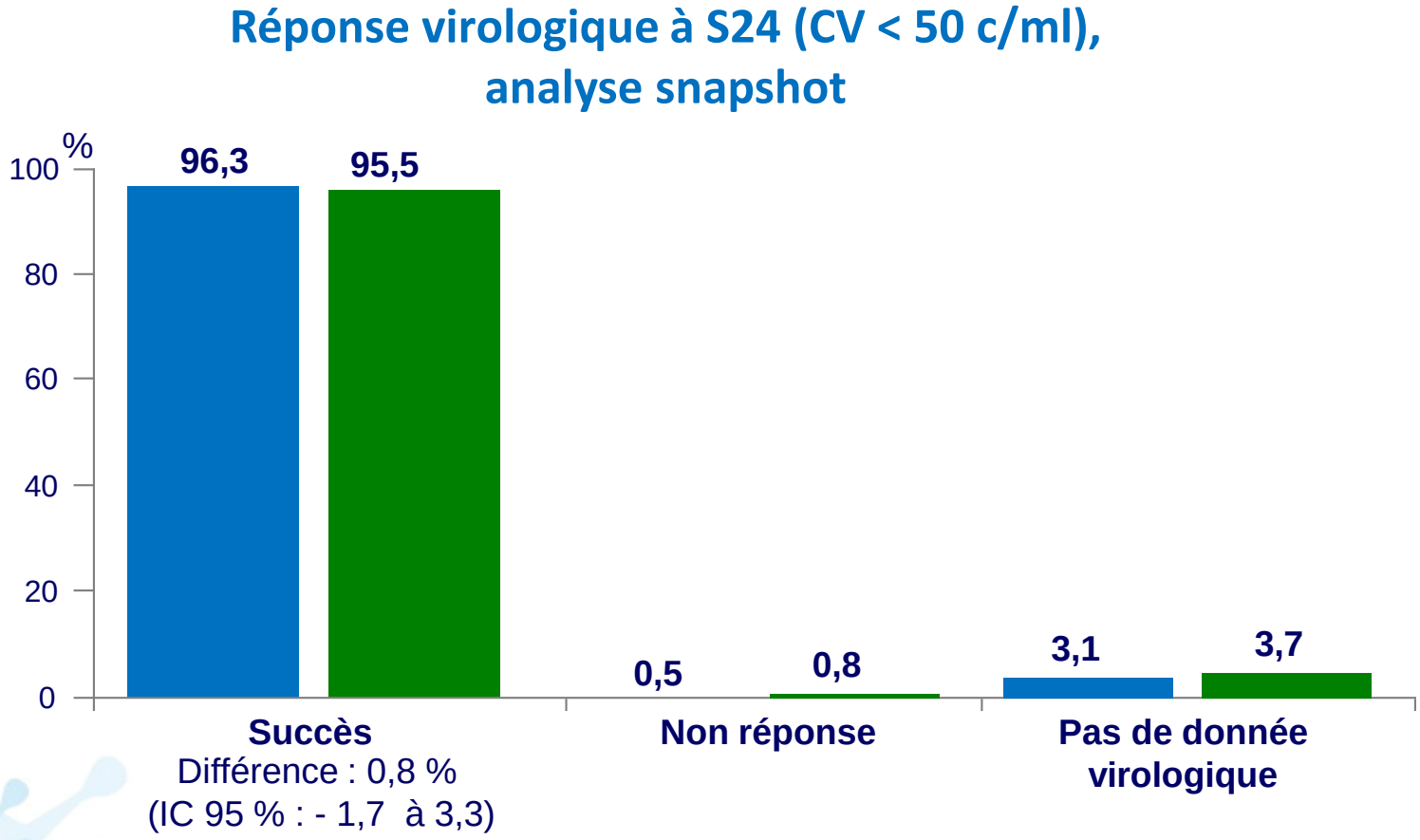
Essai EMERALD : switch pour DRV/C/F/TAF Résultats à S24 (2)

Caractéristiques à l'inclusion

	DRV/C/F/TAF (n = 763)	IP/r ou IP/c + FTC/TDF (n = 378)
Age médian, années	46	45
Femmes, %	18,3	17,2
Médiane CD4/mm^3	630	624
Sous 1ère ligne ARV, %	41,6	42,6
Antécédent échec virologique, %	15,2	14,1
IP à la pré-inclusion, %		
DRV	70,8	70,4
ATV	21,5	21,7
LPV	7,7	7,9
Avec COBI	14,0	17,2

Molina JM. IAS 2017, Abs. TUAB0101

Essai EMERALD : switch pour DRV/C/F/TAF
Résultats à S24 (3)



- Aucun rebond confirmé ≥ 200 c/ml, aucune émergence de mutation de résistance INTI ou IP (2 génotypes réalisés dans chaque bras)

Molina JM. IAS 2017, Abs. TUAB0101

Essai EMERALD : switch pour DRV/C/F/TAF Résultats à S24 (4)

Evénements indésirables entre J0 et S24 (%)

	DRV/C/F/TAF (n = 763)	IP/r ou IP/c + FTC/TDF (n = 378)
Evénements indésirables de grade 3-4	1,2	0,5
Evénement indésirable grave	2,5	3,2
Arrêt pour événement indésirable	1,3 % (n = 10)	1,1 % (n = 4)
Dont pour événement rénal	0,1 % (n = 1 *)	0,5 % (n = 2 **)
Evénements indésirables chez ≥ 5 % des patients		
Rhinopharyngite	7,6	6,6
Infection des voies aériennes supérieures	6,3	6,3
Déficit en vitamine D	5,5	5,0
Anomalies biologiques grade 3-4		
Clairance créatinine < 60 ml/min	4,1	3,2
LDL-cholestérol ≥ 4,9 mmol/l	3,0	0,5
Phosphorémie < 0,65 mmol/l	2,0	4,0
Créatine kinase ≥ 10 x LSN	1,3	2,1
Bilirubine totale ≥ 2,6 x LSN	0,1	4,3

* Aggravation insuffisance rénale pré-existante
** Néphropathie toxique, n = 1 ; tubulopathie, n = 1

Molina JM. IAS 2017, Abs. TUAB0101

le meilleur ...de l'IAS 2017

Essai EMERALD - Conclusion

En attente des résultats à S48

Mais à priori :

Succès virologique – CV indétectable 96,3% à S24
Bonne tolérance / faible taux EI
Pas d'émergence de résistance sous traitement

seul STR comprenant un inhibiteur de protéase

Avis favorable d'autorisation de mise sur le marché – Symtuza ®