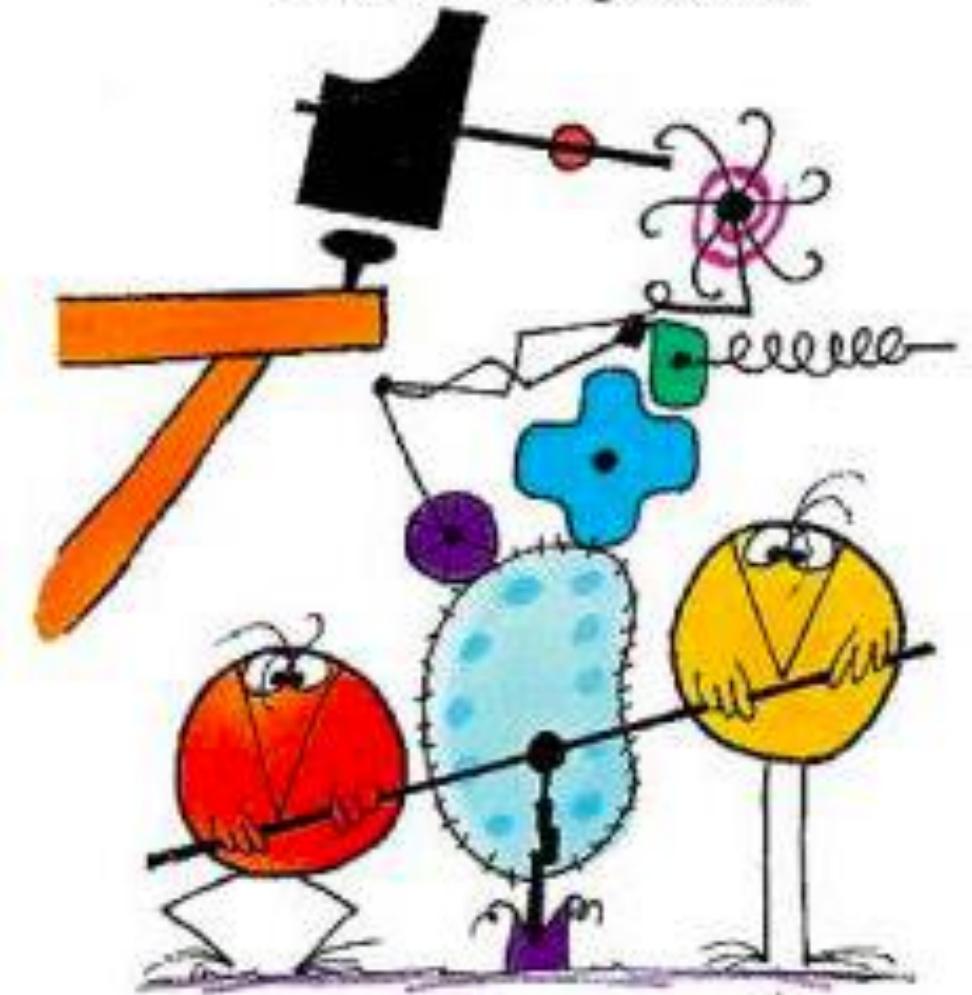


Les devises Shadok



POURQUOI FAIRE SIMPLE
QUAND ON PEUT FAIRE
COMPLIQUE ?!

ALLEGEMENT THERAPEUTIQUE

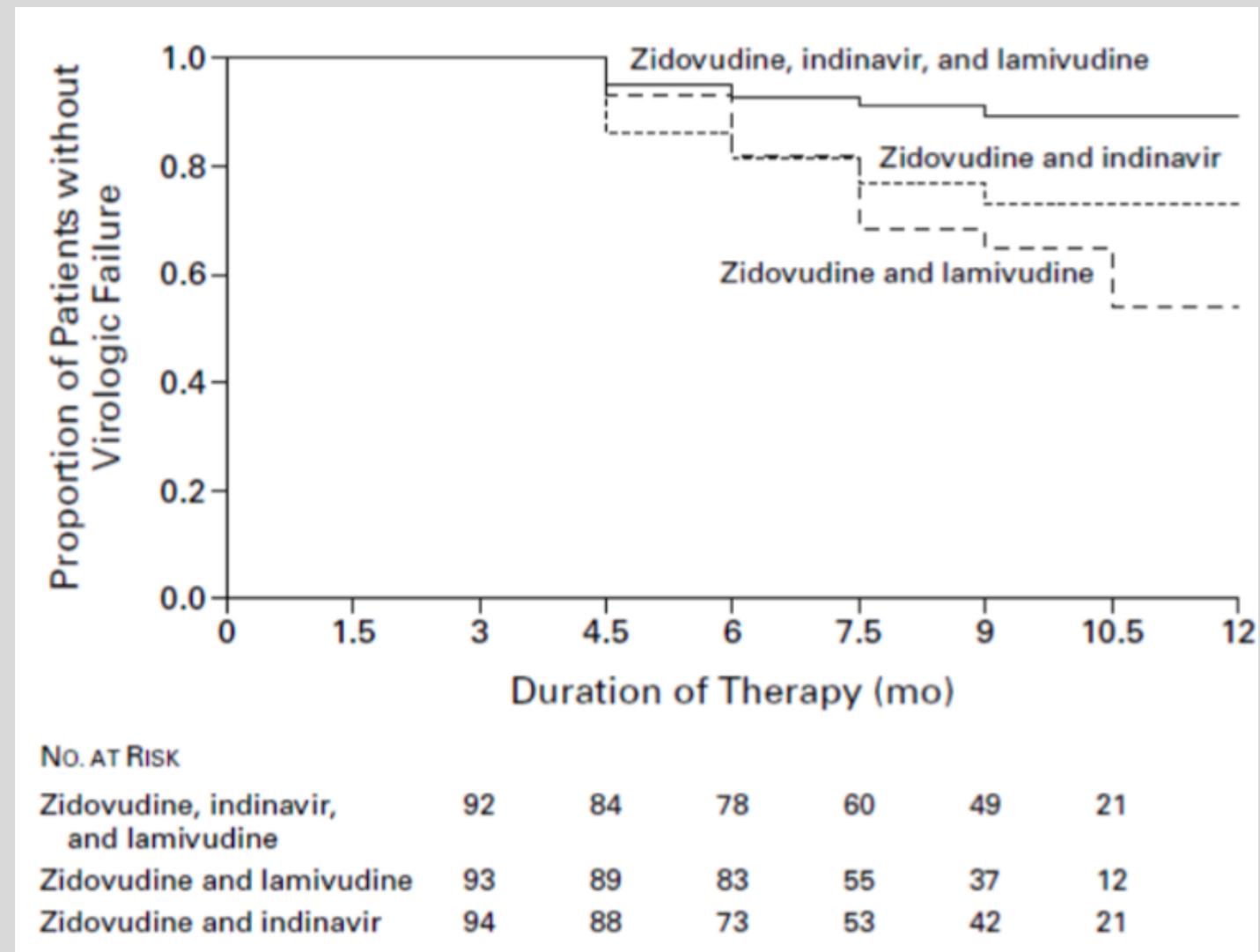
JRPI 2019

Macha TETART

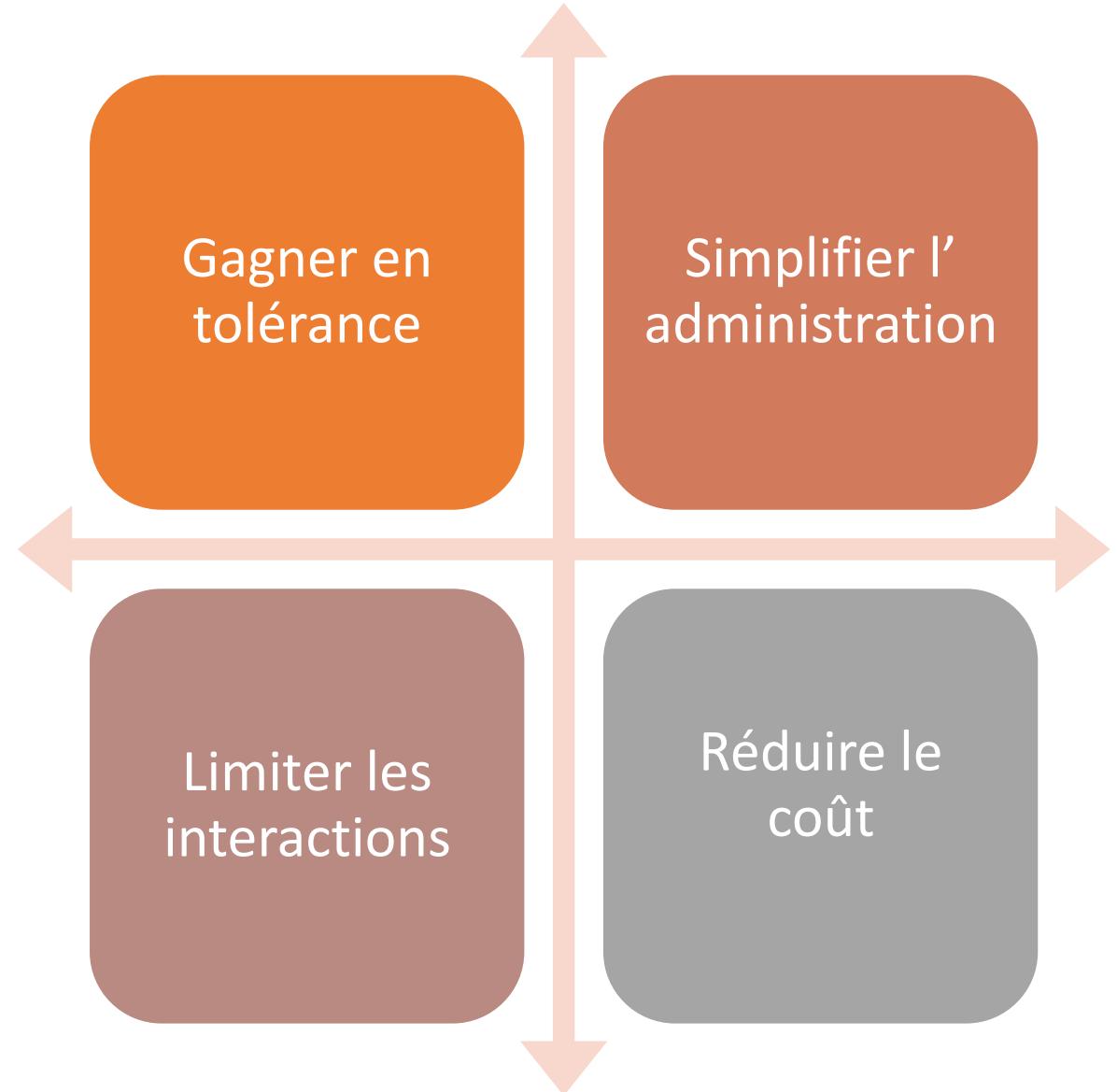
HISTORIQUE

Pialoux et al. A randomized Trial of Three Maintenance Regimens Given After Three Months of Induction Therapy with Zidovudine, Lamivudine and Indinavir in Previously Untreated HIV-1 Infected Patients (ANRS 072), NEJM, 1998

- Etude TRILEGE
 - Arrêt de l'indinavir, ou de la lamivudine, ou maintien des 3
 - Meilleur si CV initiale < 30 000 copies/mL



OPTIMISER LES ARV EN CAS DE SUCCES VIROLOGIQUE



REGLES A RESPECTER

HISTOIRE THERAPEUTIQUE

- Antécédent d'échec virologique antérieur

- Antécédent d'intolérance

- Durée de traitement préalable :
24 ou 12 mois?

Lambert Niclot Factors associated with virological failure in HIV 1 in patients receiving dar/rito J Infect Dis 2011

- Piège co-infection VHB

TDF FTC ou 3TC



REGLES A RESPECTER

HISTOIRE THERAPEUTIQUE

- Antécédent d'échec virologique antérieur
- Antécédent d'intolérance
- Durée de traitement préalable :
24 ou 12 mois?
Lambert Niclot Factors associated with virological failure in HIV 1 in patients receiving dar/rito J Infect Dis 2011
- Piège co-infection VHB
TDF FTC ou 3TC

	NRTI	NNRTI	IP	INI
Résistance				

REGLES A RESPECTER

HISTOIRE THERAPEUTIQUE

- Antécédent d'échec virologique antérieur
- Antécédent d'intolérance
- Durée de traitement préalable : 24 ou 12 mois?
Lambert Niclot Factors associated with virological failure in HIV 1 in patients receiving dar/rito J Infect Dis 2011
- Piège co-infection VHB
TDF FTC ou 3TC

BIOLOGIE

- Nadir de CD4 >200?
Guiguet M Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance AIDS 2012
- Acmé CV basse
Cohorte Dat'AIDS C.Allavena CROI 2019
- Génotype de résistance CUMULE
- Génotype de résistance sur ADN
Boukli N IHDRW 2015
- Charge virale ADN < 3 log copies / 10^6 PBMC
Chun J Infect Dis 2011 plasma viremia and HIV proviral DNA



SIMPLIFICATION DIMINUTION du NOMBRE de COMPRIMES

STR

- EFV/TDF/FTC Atripla
- RPV/TDF/FTC Eviplera
- RPV/TAF/FTC Odefsey
- EVG/c/TDF/FTC Stribild
- EVG/c/TAF/FTC Genvoya
- DTG/ABC/3TC Triumeq
- BIC/TAF/FTC Biktarvy
Daar Lancet HIV 2018
Molina Lancet HIV 2018

Exemples :

- TDF/FTC+IP/r → Genvoya
Hodder S CROI 2017 Abs 443
- TDF/FTC+IP/r → Eviplera
Palella FJ et al Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy. AIDS 2014

Option 1 : DIMINITUTION DU NOMBRE DE PRISES

- Passage des IP/r de bi à monoprise

Nachega JB et al Clin Infect Dis 2014
Lower pill burden and once daily antiretroviral treatment regimens for HUV : a meta-analysis of randomized controlled trials

Alarme



Sonne dans 7 heures et 12 minutes.

08:00

ANTIRETROVIRAUX, Tous les jours



20:00

ANTIRETROVIRAUX, Tous les jours



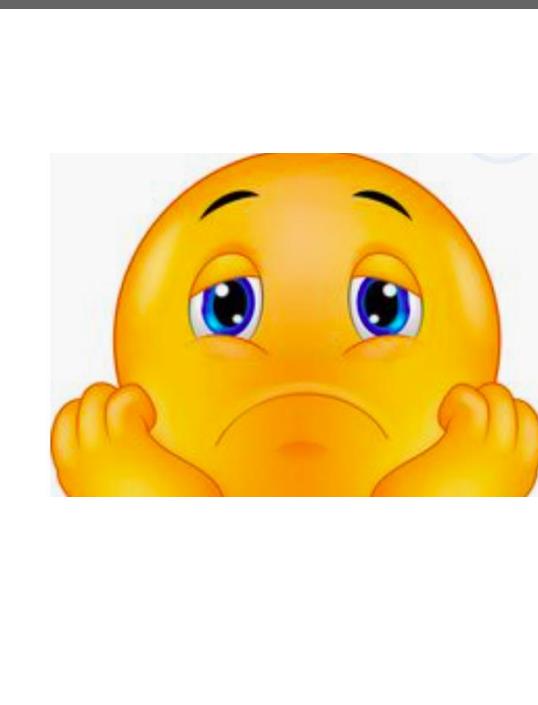
Alarme



Sonne dans 19 heures et 11 minutes.

08:00

ANTIRETROVIRAUX, Tous les jours



Bithérapie avec IP/r + INTI	OLE, AtLaS, SALT, DUAL
Bithérapie avec IP/r + INNTI	Probe
Monothérapie avec IP/r	Mathis S et al Effectiveness IP monotherapy : a meta analysis Plos One 2011 PIVOT, MODAT
Bithérapie avecINI	ANRS Lamidol, ANRS ROCnRAL, SWORD 1 et 2, Neat01
Monothérapie avecINI	Wijting I CROI 2017

Option 2 : DIMINUTION DU NOMBRE DE MOLECULES



MONO et BI-THERAPIE PAR IP/r

Achhra AC et al *Efficacy and safety of contemporary dual- drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis*. Lancet HIV 2016

Study	N	Regimen	Results	
SALT ^[1]	286	ATV/RTV + 3TC	<ul style="list-style-type: none">Similar efficacy, less frequent d/c for AEs vs ATV/RTV + 2 NRTIs	- Efficace - Robuste - Possible si R NNRTI/INI - Faible coût
ATLAS-M ^[2]	266	ATV/RTV + 3TC	<ul style="list-style-type: none">Improved efficacy, similar safety profile vs ATV/RTV + 2 NRTIs	
DUAL-GESIDA ^[3]	257	DRV/RTV + 3TC	<ul style="list-style-type: none">Similar efficacy and tolerability vs DRV/RTV + 2 NRTIs	
MOBIDIP	265	IP/r IP/r + 3TC	<ul style="list-style-type: none">♦ failures > 20%♦ high rate success despite M184V mutations	

1. Perez-Molina JA, et al. Lancet Infect Dis. 2015;15:775-784.

2. Di Giambenedetto S, et al. J Antimicrob Chemother. 2017;72:1163-1171.

3. Pulido F, et al. HIV Glasgow 2016. Abstract O331

4. Claffi L. Lancet HIV 2017

DEBOOSTER IP/r

- Possible avec Atazanavir

Medicine (Baltimore). 2016 Oct; Long-term effectiveness of unboosted atazanavir plus abacavir/lamivudine in subjects with virological suppression Josep M. Llibre, M

- Mais pas en ~~bithérapie~~

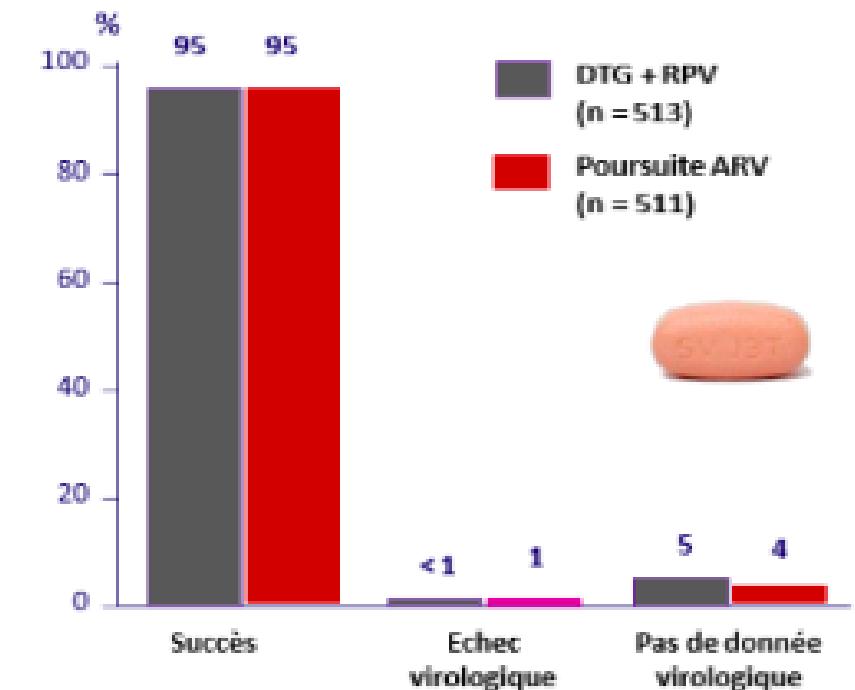
PLoS One. 2016 Oct. Switch to Ritonavir-Boosted versus Unboosted Atazanavir plus Raltegravir Dual-Drug Therapy Leads to Similar Efficacy and Safety Outcomes in Clinical Practice. Gantner P

- Ni avec ~~DRV~~

Int J Clin Pharmacol Ther. 2016 Jan; The use of unboosted darunavir in the setting of ritonavir intolerance: three case reports. Smith K

MONO et BI-THERAPIE PAR II

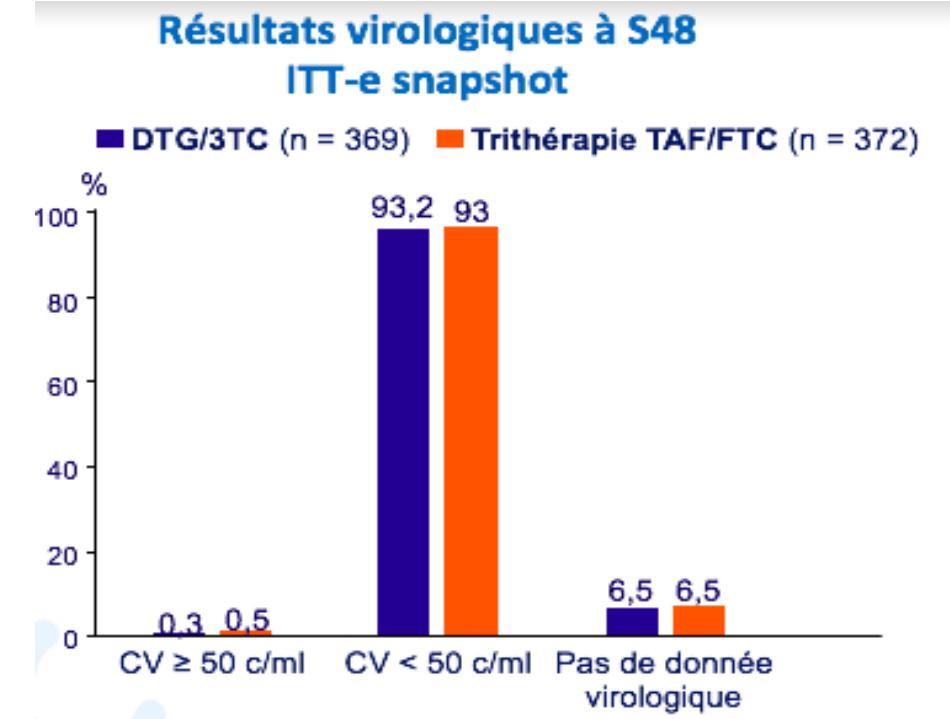
- **DOLU+ RILPI** = essai SWORD (adultes contrôlés depuis >6M)
- **DOLU+3TC** = LAMIDOL ANRS 167
Essai DOLULAM (adultes contrôlés depuis >1an, 27 patients , 0 échec), TANGO



- Lancet 2018 Mar 3; *Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Llibre JM et al*
- F1000 Res 2018 Aug 30 *Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis. Wandeler G et al*

MONO-et BI-THERAPIE PAR II

- **DOLU+ RILPI** = essai SWORD (adultes contrôlés depuis >6M)
- **DOLU+3TC** = LAMIDOL ANRS 167
Essai DOLULAM (adultes contrôlés depuis >1an, 27 patients , 0 échec), TANGO



- *F1000 Res 2018 Aug 30 Virologic failure and HIV drug resistance on simplified, dolutegravir-based maintenance therapy: Systematic review and meta-analysis. Wandeler G et al*
- *Van Wyk J, IAS 2019, Abs. WEAB0403LB*

Option 3 : DIMINUTION DE POSOLOGIE

- Darunavir/r 800/100 à 600/100mg

. Molto J et al *Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression* J Antimicrob Chemother 2015

. De Meyer SMJ, et al. *Efficacy of once-daily darunavir/ritonavir 800/100 mg in HIV-infected, treatment-experienced patients with no baseline resistance-associated mutations to darunavir* J Acquir Immune Defic Syndr 2008, vol. 49

- Voir à 400mg/j

Essai ARNS 165 Darulight JM Molina



Option 4 :
DIMINUTION
DU NOMBRE
DE JOURS

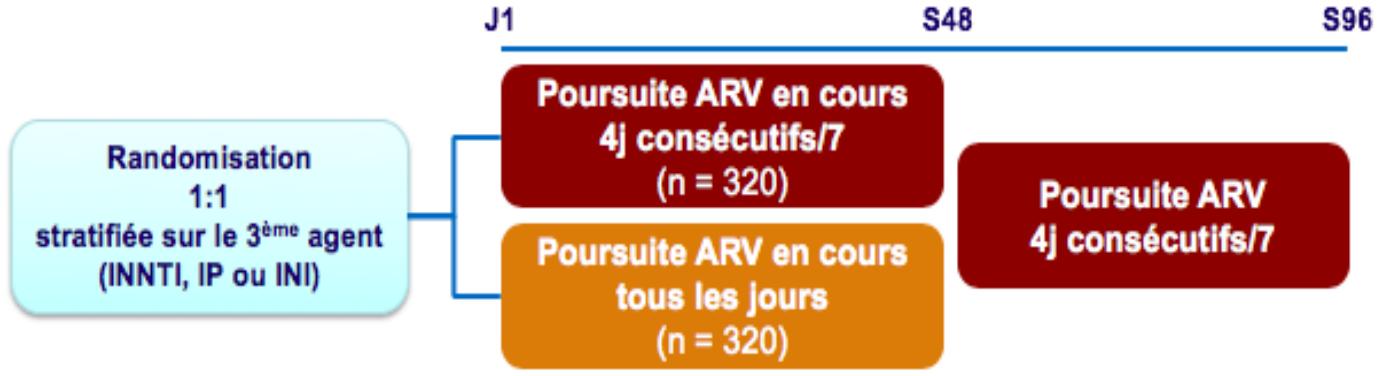


5J/7 Breather. Lancet HIV 2016



4J/7 essai ANRS 162-4D QUATTUOR

Option 4 : DIMINUTION DU NOMBRE DE JOURS



n=747	CV contrôlée à S48
Bras 7/7	97.2%
Bras 4/7	95.6%



4J/7 essai ANRS
162-4D

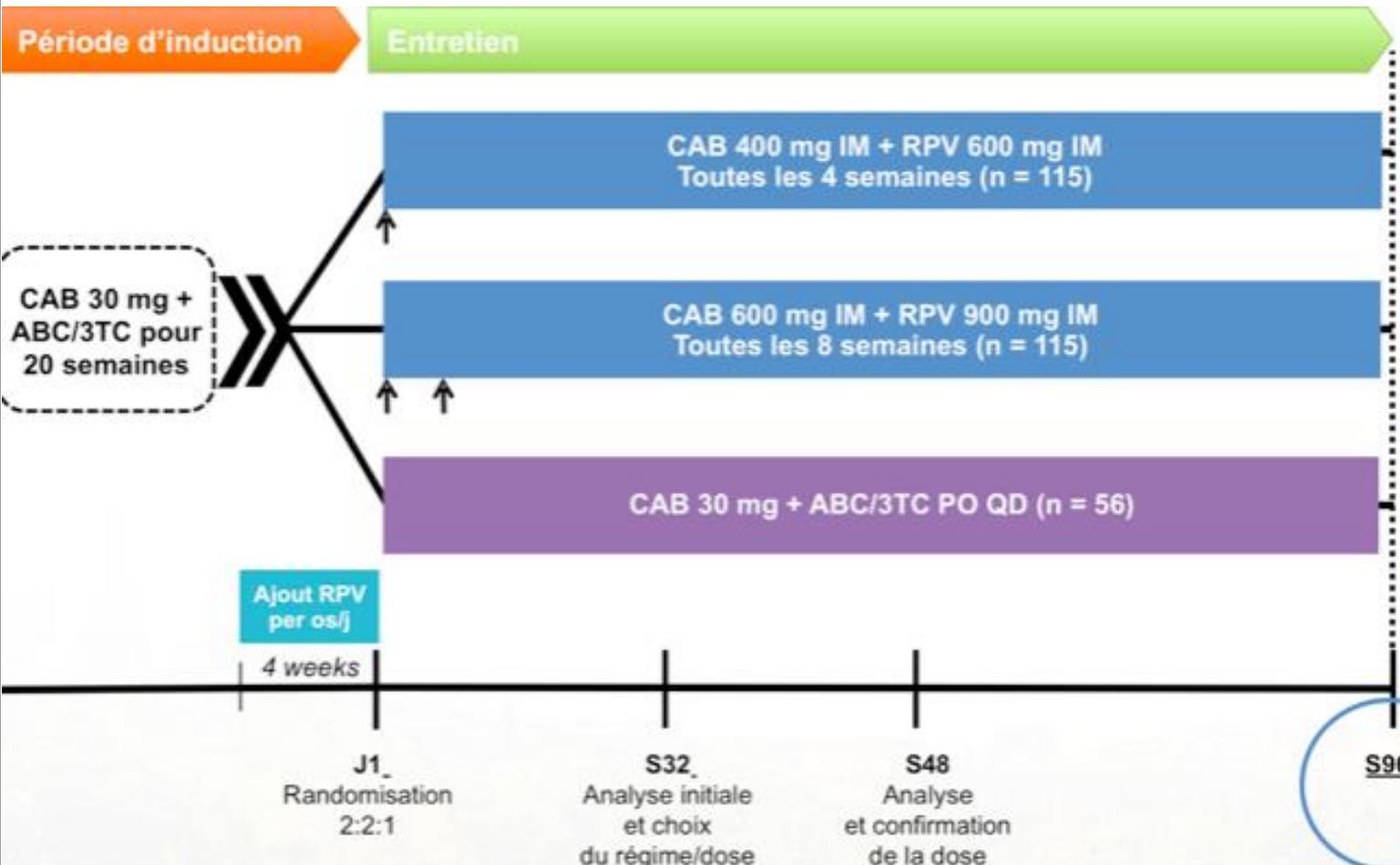
QUATTUOR

ANRS 170 QUATTUOR 4/7 days maintenance strategy in antiretroviral treated adults with HIV-1 infection: an open randomised parallel non-inferiority phase III trial R. Landman

Option 5 : LES FORMES RETARD

Cabotegravir, + Rilpivirine

*Essais Latte-2 (Amargolis The Lancet 2017),
ATLAS (Swindells S CROI 2019)*



Même efficacité aussi dans le SECTEUR GENITAL

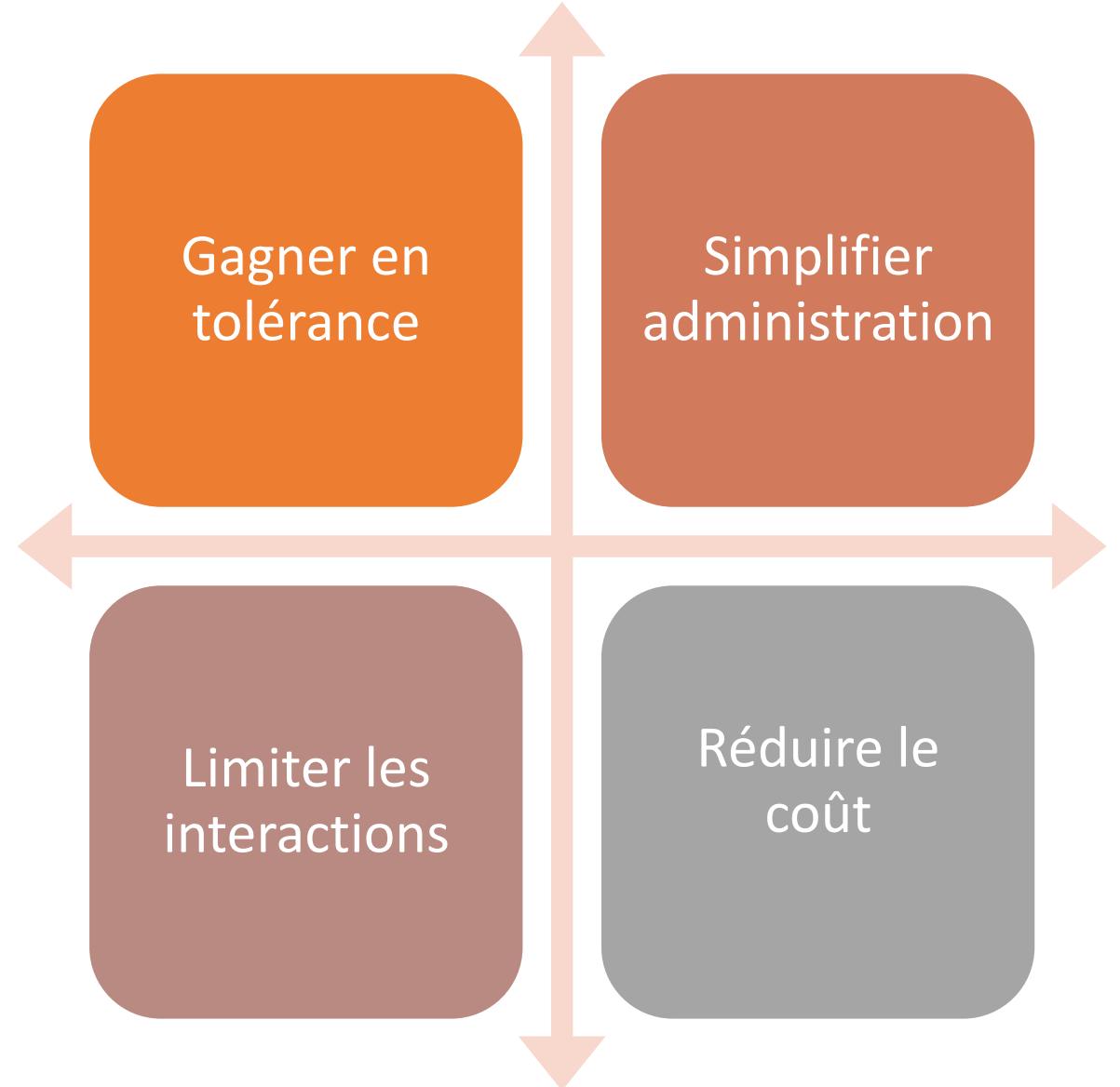
	Groupe allègement (n=58)	Tri-thérapie (n=26)	p
ADN et ARN indétectables	66%	84%	0.1
ARN et/ou ADN déetectables	34%	16%	0.1

Hocqueloux L et al abstr MOPEB0317 IAS 2017

Médecine et Maladies Infectieuses June 2019 L.Hocqueloux

Détection d'ARN et d'ADN du VIH-1 dans les fluides génitaux de personnes passant d'une trithérapie à une bi ou monothérapie

OPTIMISER LES ARV CHEZ LE PATIENT NAÏF

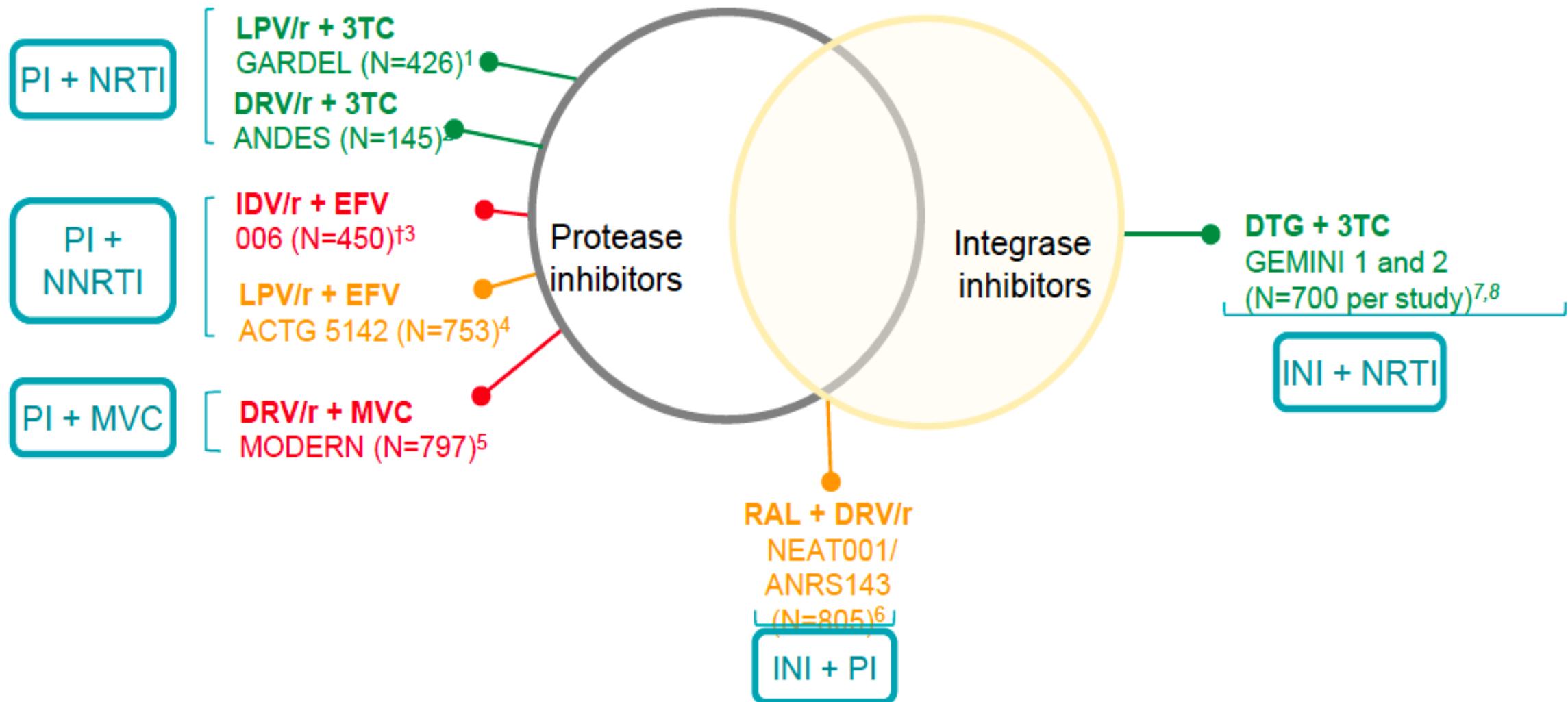




DIMINUTION DE DOSE

Efavirenz 400mg vs 600 mg
Encore 1 Puls et al Lancet 2014

BITHERAPIE d'emblée



BITHERAPIE d'emblée

NEAT 001	Raltegravir/Darunavir/r vs T2NRTIs + DRV/r	Non infériorité (MAIS pas si CV >100 000 et CD4<200/mm3)	<i>ANRS 143 Raffi F et al CROI 2014</i>
GARDEL ANDES	Lopi/3TC vs LPV/r +2INTI bid DRV/3TC	E2 plus fréquents avec LPV	<i>Cahn P, et al. EACS 2013. Figueroa MI, et al. CROI 2018</i>
PADDLE ATLAR GEMINI 1 et 2	Dolu +3TC vs dDTG+TDF+FTC	Non infériorité à S48 (même si CV>5 log, doute sur CD4<200)	<i>Jan Cahn P et al Lancet. 2019</i>

Dovato → US approval 2019

BITHERAPIE d'emblée

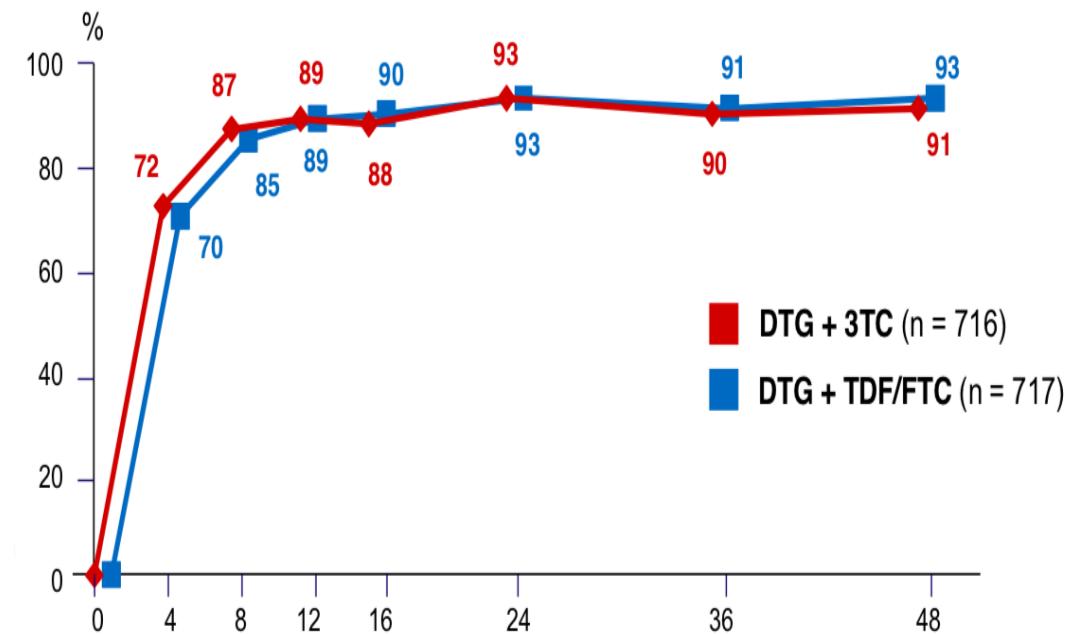
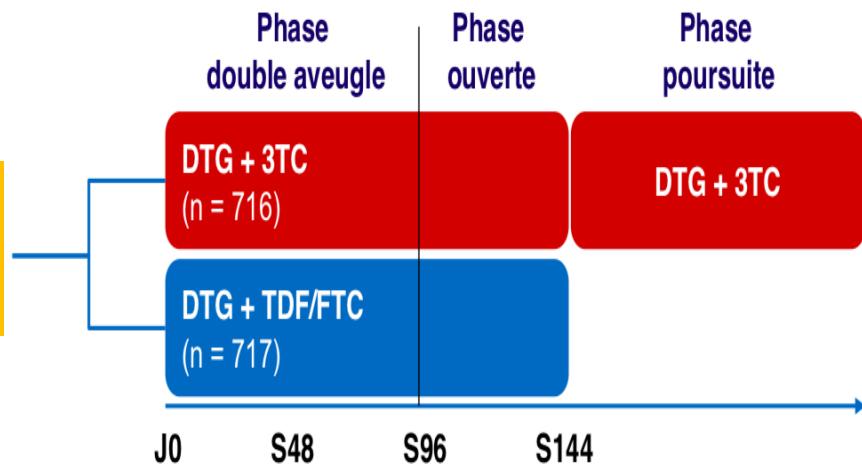
PADDLE
ATLAR
GEMINI 1 et 2

Dolu +3TC vs dDTG+TDF+FTC

Non infériorité à S48
(même si CV>5 log, doute sur CD4<200)

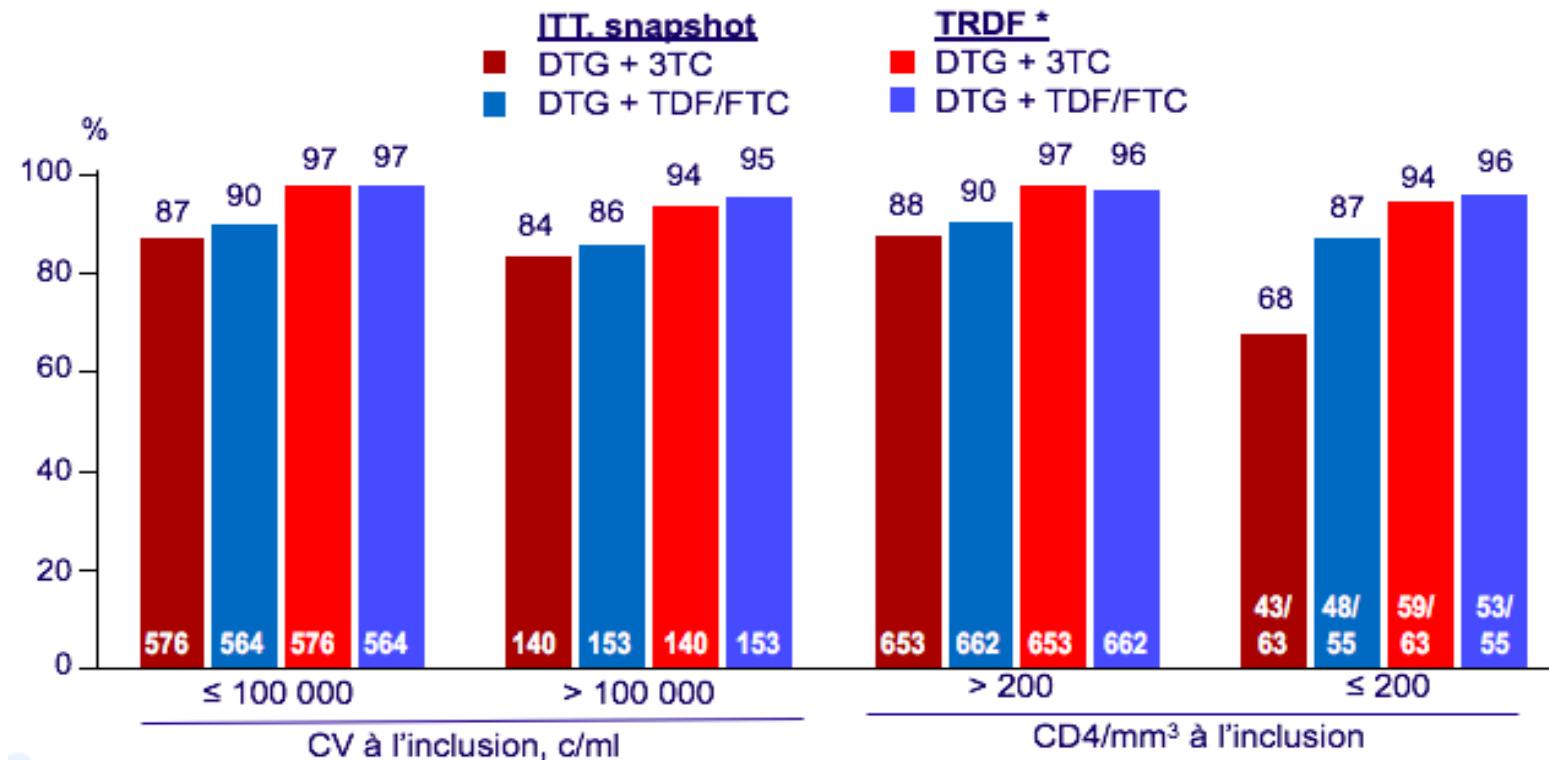
*Jan Cahn P et al
Lancet. 2019*

Randomisation 1:1
Stratifiée sur CV < ou > 5log
et CD4< ou > 200



BITHERAPIE d'emblée

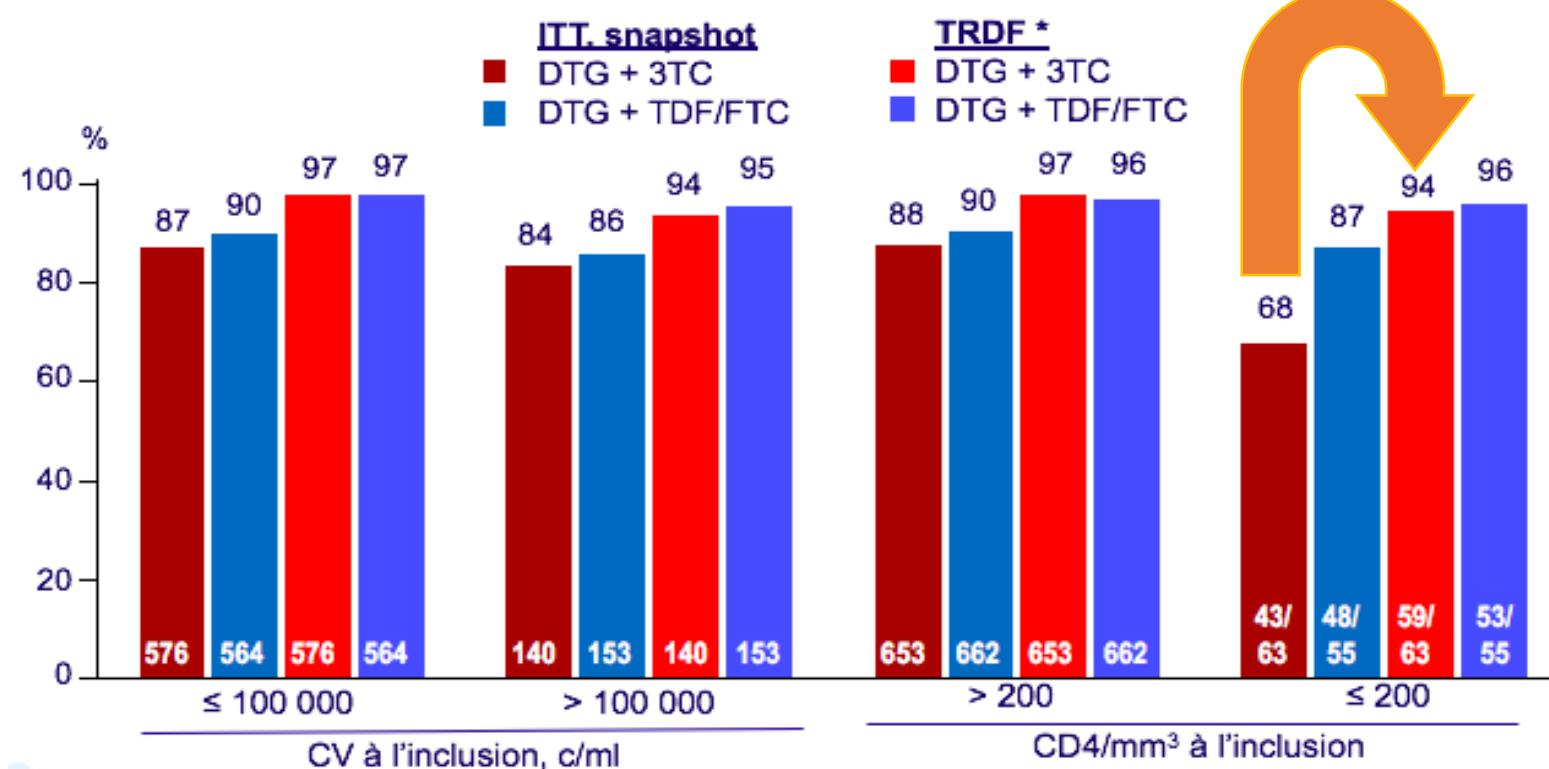
CV < 50 c/ml à S96 selon CV et CD4 à l'inclusion



* TRDF = Treatment-related discontinuation = failure ; correspond à arrêt pour échec virologique confirmé, arrêt pour manque d'efficacité ou événement indésirable, arrêt pour critère défini au protocole

BITHERAPIE d'emblée

CV < 50 c/ml à S96 selon CV et CD4 à l'inclusion



* TRDF = Treatment-related discontinuation = failure ; correspond à arrêt pour échec virologique confirmé, arrêt pour manque d'efficacité ou événement indésirable, arrêt pour critère défini au protocole

RECO BITHERAPIE d' EMBLEE



Rapport Morlat 2018

DRV+RAL (si $CV < 5\log$ et $CD4 > 200$) peut constituer une alternative lorsque les INTI ne sont pas utilisables



EACS 2018

DTG+RAL ou **DTG+3TC**, quand aucune autre régime n'est préférable



AIDSinfo 2018

DRV+RAL ou **DTG+3TC** ou **DRV+3TC**
alternatives possibles si ABC, TAF, TDF non employables

LES FORMES RETARD

Cabotegravir, + Rilpivirine

FLAIR (Orkin C CROI 2019)

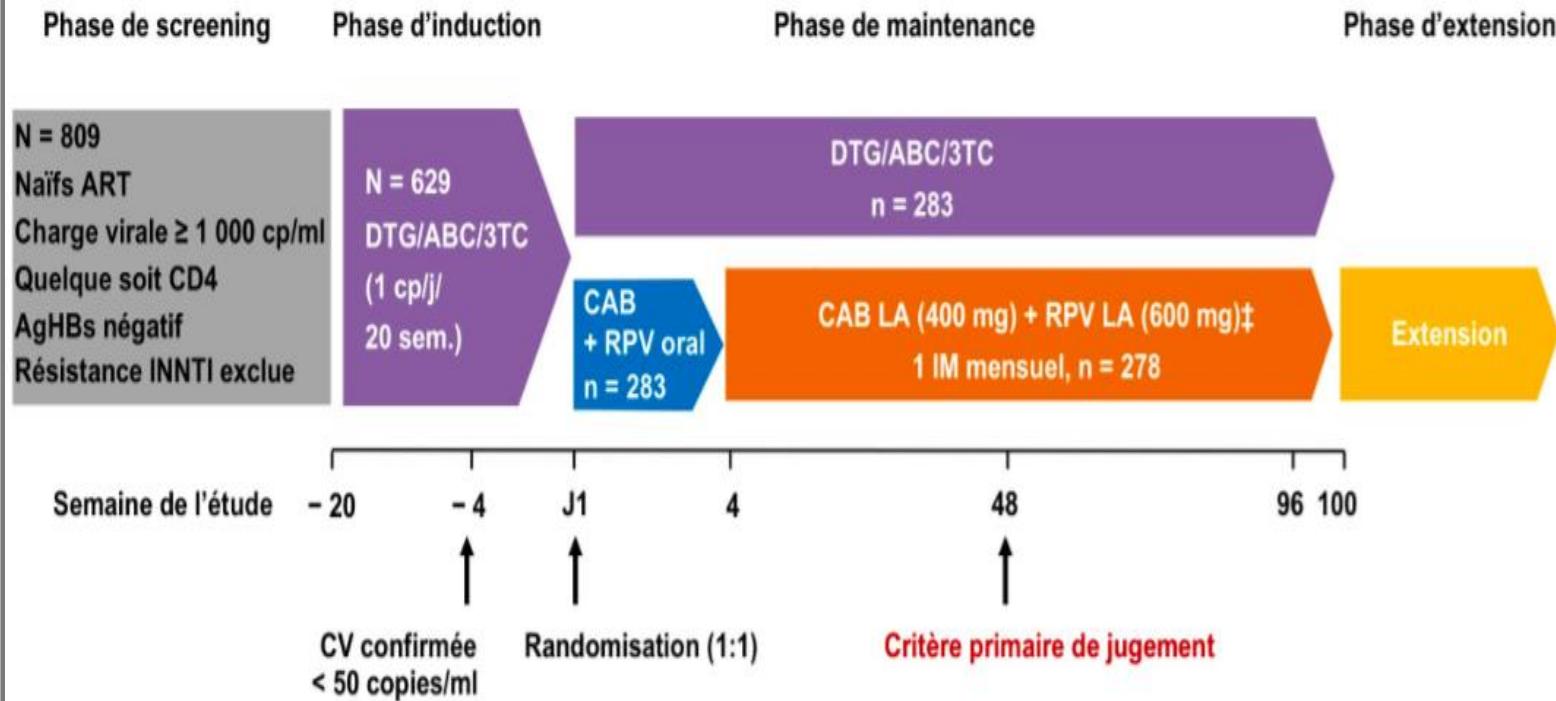


Schéma	Succès à S48
Cabotegravir+Rillpivirine IM (n=284)	93.3%
Abacavir/Lamivudine + Dolutegravir po 1/J (n=284)	93.6%

Critères d'inclusion :

- Patients naïfs
- Charge virale VIH $\geq 1\ 000$ copies/mL
- CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$
- Pas de résistance aux traitements

Phase 1 : trithérapie, double-aveugle

ISL 0,25 mg x 1/j
+ DOR x 1/j + 3 TC x 1/j
(+ DOR/3TC/TDF Placebo)

ISL 0,75 mg x 1/j
+ DOR x 1/j + 3 TC x 1/j
(+ DOR/3TC/TDF Placebo)

ISL 2,25 mg x 1/j
+ DOR x 1/j + 3 TC x 1/j
(+ DOR/3TC/TDF Placebo)

DOR/3TC/TDF
(+ ISL + DOR + 3TC x 1/j
Placebo)

Phase 2 : bithérapie, ouvert

ISL 0,25 mg x 1/j
+ DOR x 1/j
(n = 28)

ISL 0,75 mg x 1/j
+ DOR x 1/j
(n = 30)

ISL 2,25 mg x 1/j
+ DOR x 1/j
(n = 28)

DOR/3TC/TDF
(n = 28)

Phase 3 : maintenance, ouvert

ISL, posologie unique choisie à l'issue de la phase 2

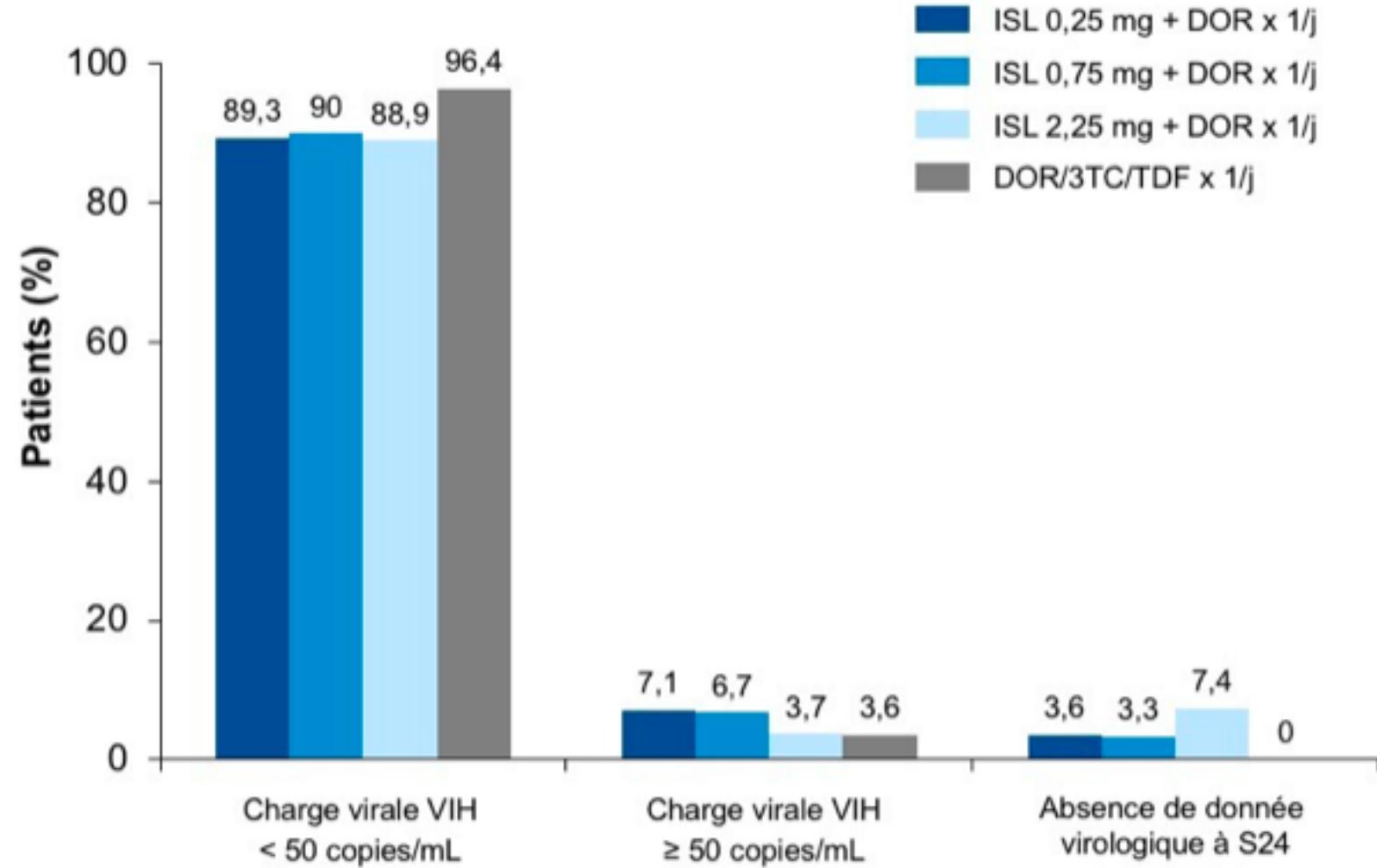
S0

S24

S48

BITHÉRAPIE INNOVANTE

• IAS 2019 Molina JL et al Abs. WEAB0402



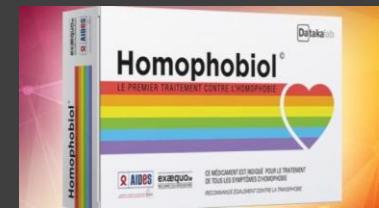
BITHERAPIE INNOVANTE

- IAS 2019 Molina JL et al Abs. WEAB0402



MERCI
POUR VOTRE
ATTENTION

Améliorer la qualité de vie ne passe
évidemment pas que par
l'allègement thérapeutique



BONUS ADN VIH

[J Int AIDS Soc.](#) 2019 Jan; 22(1): e25221
Dynamics in HIV-DNA levels over time in
HIV controllers
[Véronique Avettand-Fenoe et al](#)

Factors associated with HIV-DNA level <1.5 log copies/million PBMCs at inclusion in the CODEX cohort – univariate and multivariate analyses

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p-value	Odds ratio (95% CI)	p-value
Women	1.61 (0.93 to 2.81)	0.09	1.27 (0.68 to 2.37)	0.45
HLA-B*27 and/or B*57	1.70 (0.97 to 2.99)	0.065	2.00 (1.07 to 3.76)	0.03
HIV-RNA load at inclusion ^a	0.36 (0.24 to 0.55)	<0.001	0.37 (0.24 to 0.57)	<0.001
CD4 T-cell count ^b	1.03 (0.95 to 1.12)	0.51	0.98 (0.89 to 1.07)	0.62
Positive HCV serology	0.26 (0.09 to 0.73)	0.01	0.25 (0.08 to 0.76)	0.02

Doravirine, nouvel INNTI

>darunavir/ritonavir S96 73% bras dora vs 66% bras daru/r

Dora+Teno+Lamivudine non < Truvada+efavirenz

**Chez naïf non < trithérapie avec dora (S48 = 83%) vers triT avec
daru/r (80%)**

Molina J-M et al. Doravirine (DOR) versus ritonavir-boosted darunavir (DRV+r): 96-week results of the randomized, double-blind, phase 3 DRIVE-FORWARD noninferiority trial.

Mutations de R à l'éhec

Initiation

NEAT 001	DRV/r + RAL	DRV/r + TDF/FTC
----------	-------------	-----------------

Echec viro (n) 66 52

mutations de R. 17 PRO n=1, INT n=14 (25.5%) 0

DUAL	DRV/r + 3TC	DRV/r + 2NRTIs
------	-------------	----------------

Echec viro (n) 10 12

mutations de R. 2 (M184V n=2) 0

GEMINI	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
--------	-----------	---------------

Echec viro (n) 6 4

mutations de R. 0 0



20th JNIE, Lyon du 5 au 7 juin 2019

Initiation

NEAT 001	DRV/r + RAL	DRV/r + TDF/FTC
----------	-------------	-----------------

Echec viro (n) 66 52

mutations de R. 17 PRO n=1, INT n=14 (25.5%) 0

DUAL	DRV/r + 3TC	DRV/r + 2NRTIs
------	-------------	----------------

Echec viro (n) 10 12

mutations de R. 2 (M184V n=2) 0

GEMINI	DTG + 3TC	DTG + TDF/FTC
--------	-----------	---------------

Echec viro (n) 6 4

mutations de R. 0 0



20th JNIE, Lyon du 5 au 7 juin 2019

Maintenance

SWORD	DTG + RPV	cART
-------	-----------	------

Echec viro (n) 2 2

mutations de R. 1 (NNRTI n=1) 0

LAMIDOL	DTG + 3TC
---------	-----------

Echec viro (n) 1

mutations de R. 0

ETRAL	RAL + ETR
-------	-----------

Echec viro (n) 1

mutations de R. 1 (INT =0, INNTI n=1) 37

Maintenance

SWORD	DTG + RPV	cART
-------	-----------	------

Echec viro (n) 2 2

mutations de R. 1 (NNRTI n=1) 0

LAMIDOL	DTG + 3TC
---------	-----------

Echec viro (n) 1

mutations de R. 0

ETRAL	RAL + ETR
-------	-----------

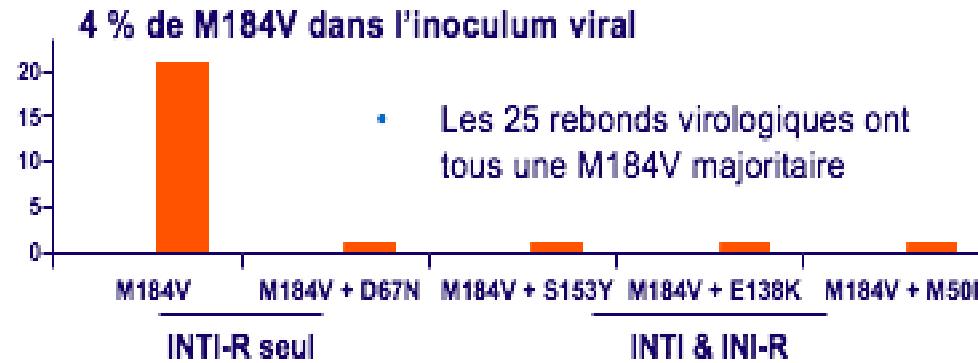
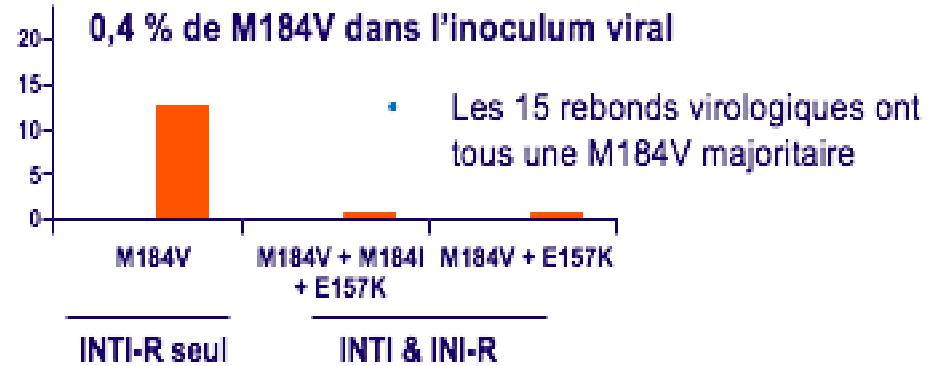
Echec viro (n) 1

mutations de R. 1 (INT =0, INNTI n=1) 37

Pardonnable des BI vs TRI

Mutations de résistance au rebond viral

BIC + FTC + TAF (résistance : 0/72) **DTG + 3TC** (résistance : 40/72)



Mulato A, IAS 2019, Abs. TUPEB244