



# Traitement et Prevention Actualités et Perspectives

Dr Clotilde FONTIER et Dr Olivier ROBINEAU

Le 12 octobre 2021

27ème JRPI



CENTRE HOSPITALIER  
DE VALENCIENNES



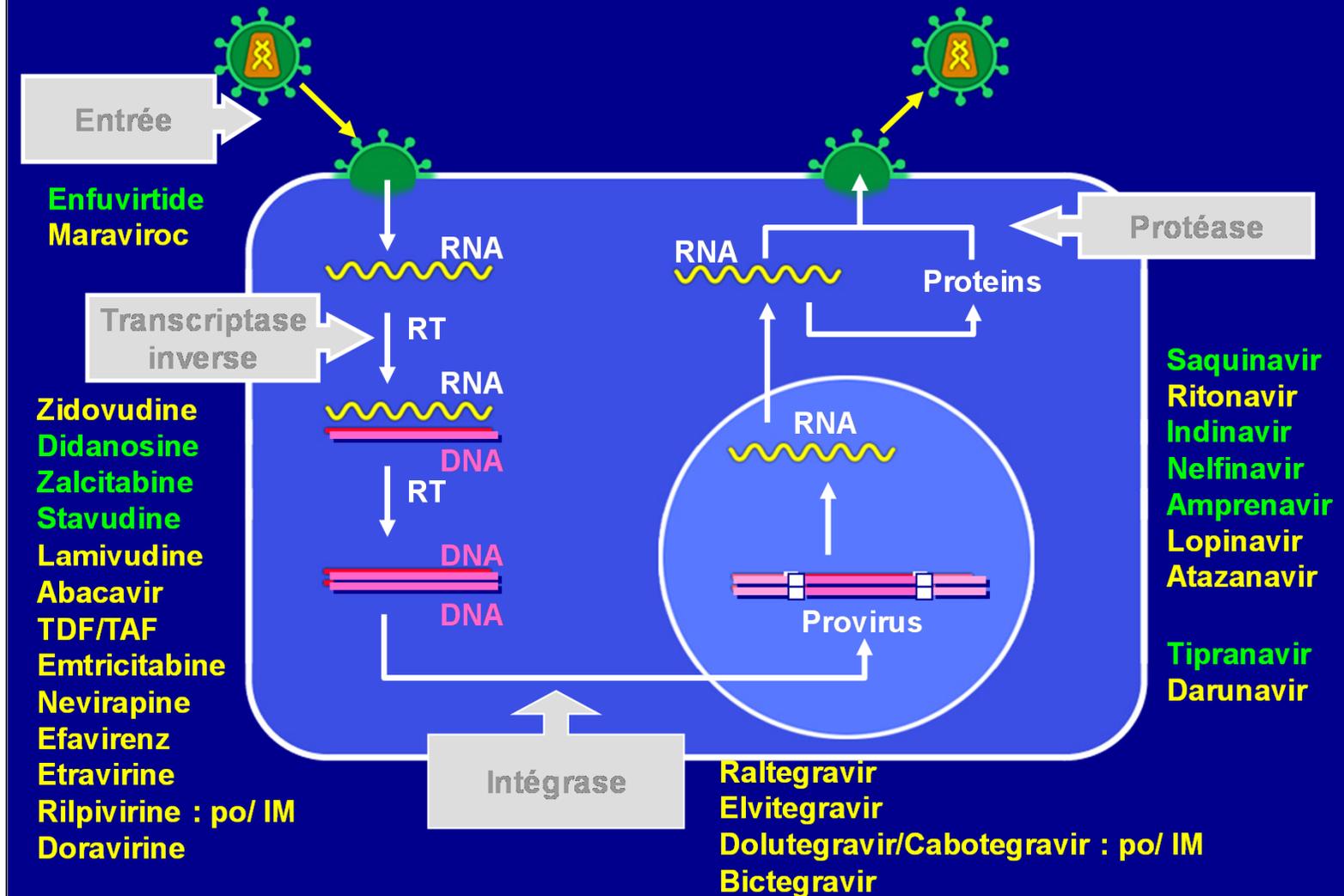
# Nos liens d'intérêts

Honoraires d'orateurs

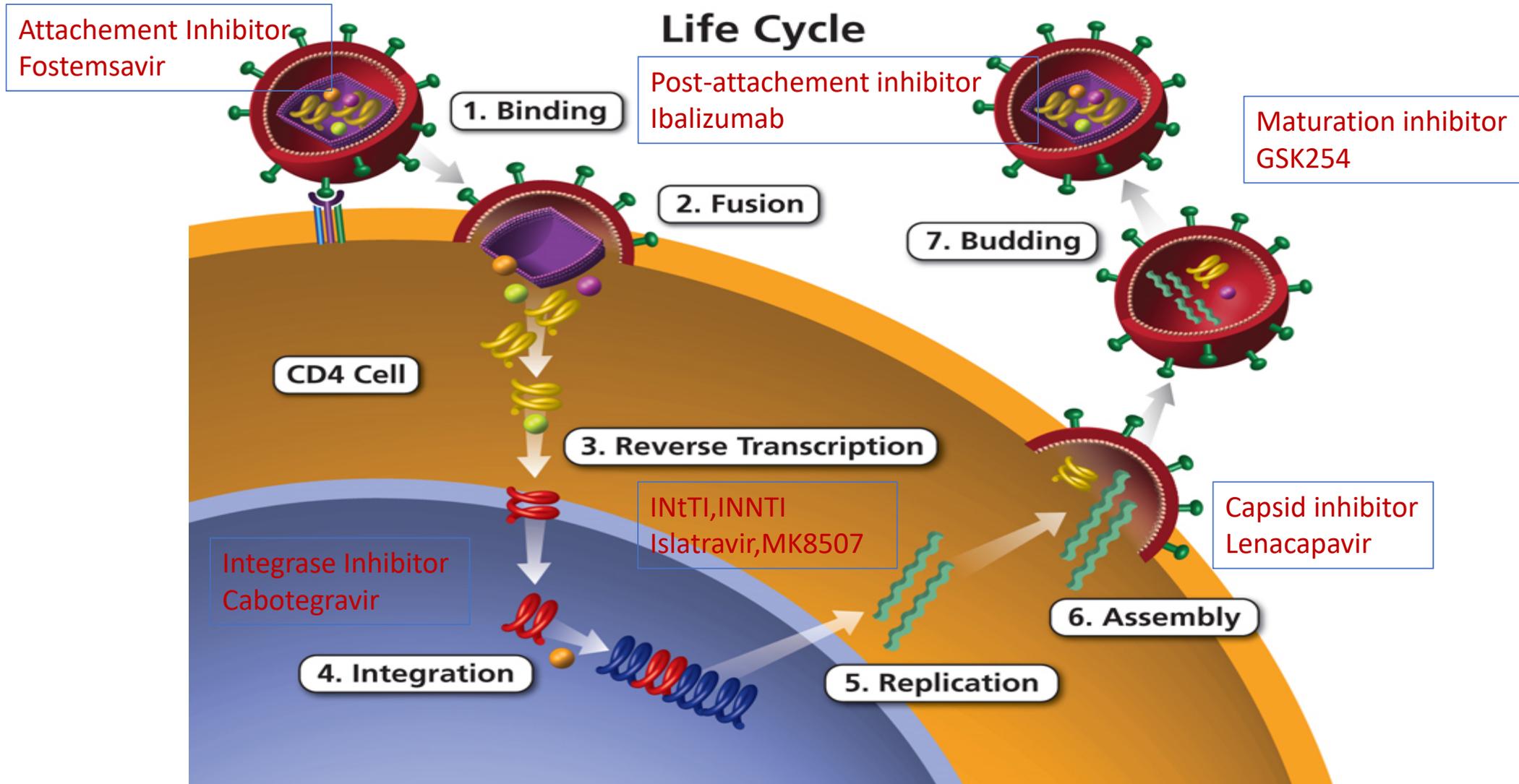
Participation aux frais de formation continue/congrès

Laboratoires pharmaceutiques : Gilead Sciences; MSD; ViiVHealthcare

# ARV disponibles en 2021

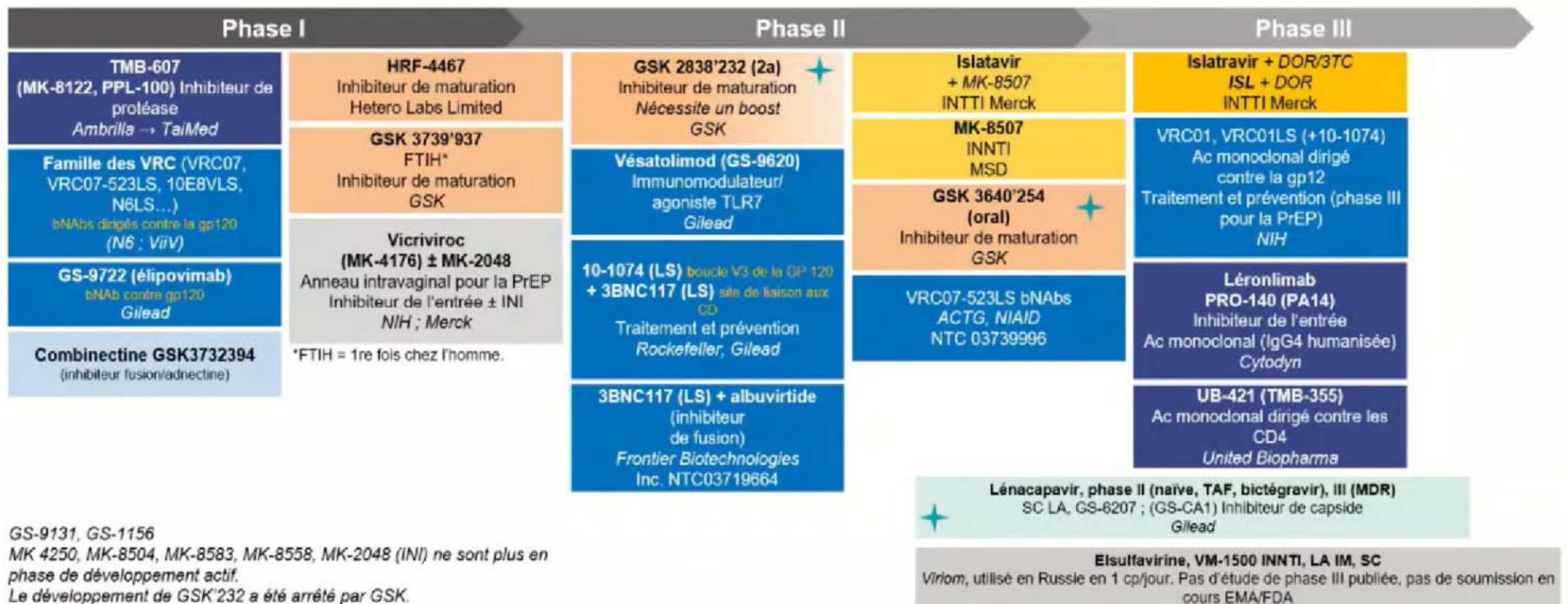


# Cycle du virus avec les nouvelles familles d'ARV



# Perspectives thérapeutiques en 2021 : études en cours

## Pipeline – traitements ARV chez l'adulte en cours de développement



GS-9131, GS-1156  
MK 4250, MK-8504, MK-8583, MK-8558, MK-2048 (INI) ne sont plus en phase de développement actif.  
Le développement de GSK'232 a été arrêté par GSK.

# Nouvelles stratégies, nouvelles technologies

Avenir : se passer des prises quotidiennes de comprimés.

La diminution de l'exposition aux ARV fait partie des objectifs de prise en charge sur le long terme des PVVIH.

- Traitement en discontinu : 4D ( Essai Quatuor)
- Injectables : IM, SCut : mensuelle, 2 mois, 6 mois(Essais Flair et Atlas)
- Per os LA
- Implants...



Injectables  
LA



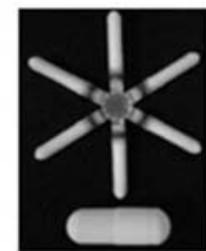
Implants



Patches



Anneaux  
vaginaux



Système de  
résident  
gastrique Lyndra

# Options thérapeutiques en 2021

- Trithérapie reste la référence
- Simplification : STR et OD
- Réduction de posologie : plus d'actualité
- Moins de molécules : Allègement « à la mode »
  - déboost et monothérapie : histoire ancienne
  - Bithérapie dans l'air du temps

# Recommandations EACS 2020 (v.10.1): initiation d'un traitement ARVs chez des patients naïfs

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
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 or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		III (Weight increase (DTG, TAF)) IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (RAL: dosing)
<b>1 NRTI + INSTI</b>		
3TC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL	
<b>Alternative regimens</b>		
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DOR or TDF/3TC/DOR		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: HIV-2)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (RPV: HIV-2)
<b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c	With food	IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VIII (DRV/r: cardiovascular risk)

# BIC/FTC/TAF en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement : résultats à 4 ans

- 2 essais randomisés, multicentriques, en double aveugle

## 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

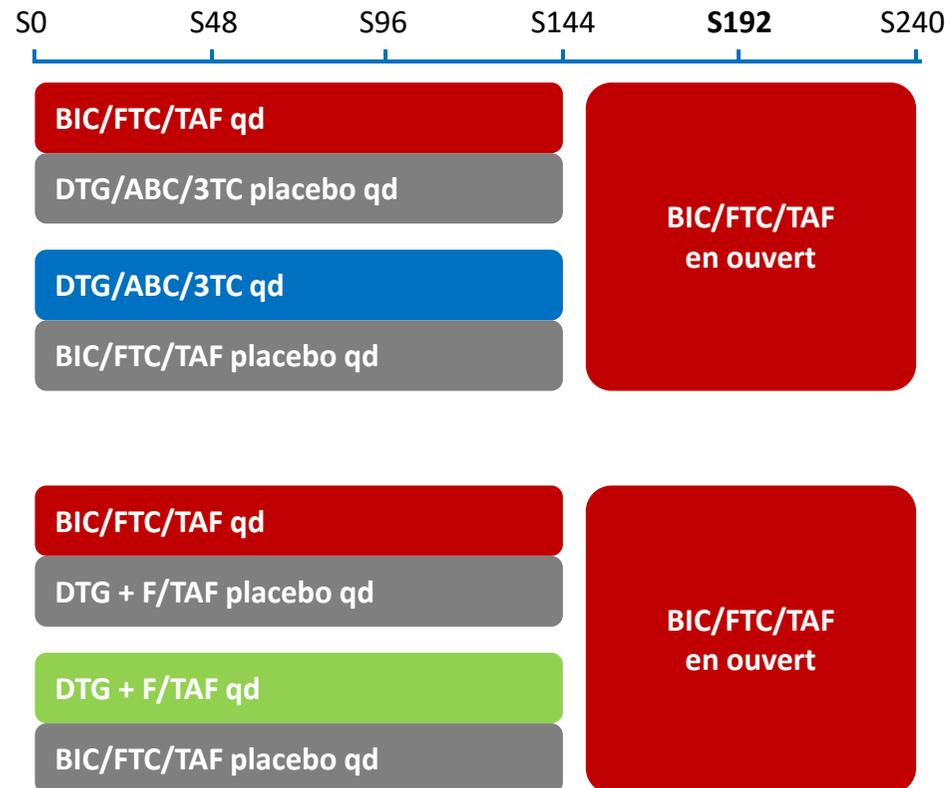
### Essai 1490

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

1:1

n = 320

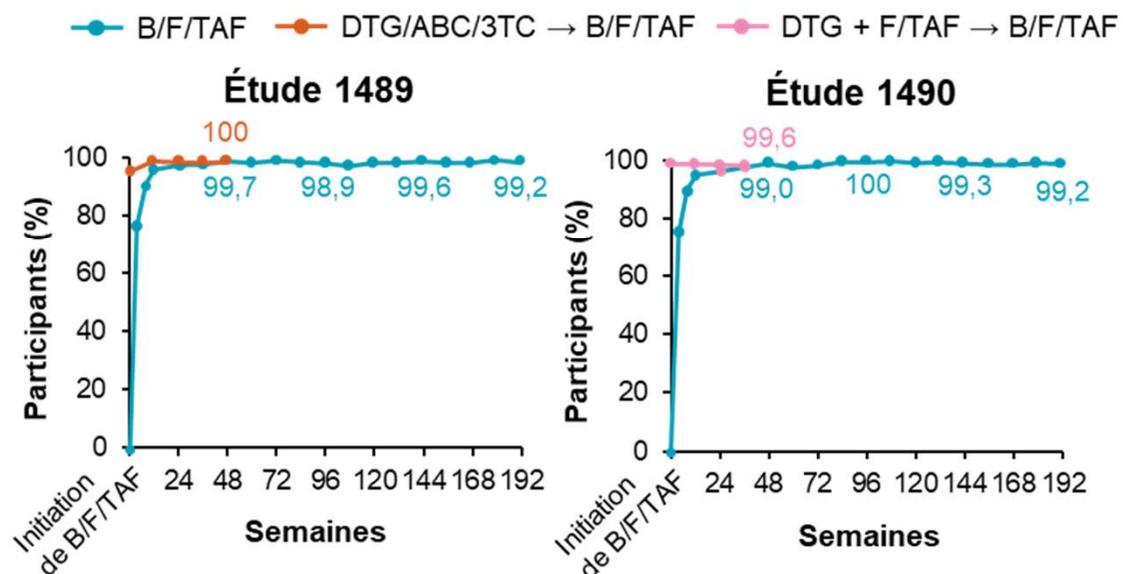
n = 325



# BIC/FTC/TAF chez les adultes naïfs de traitement S 192

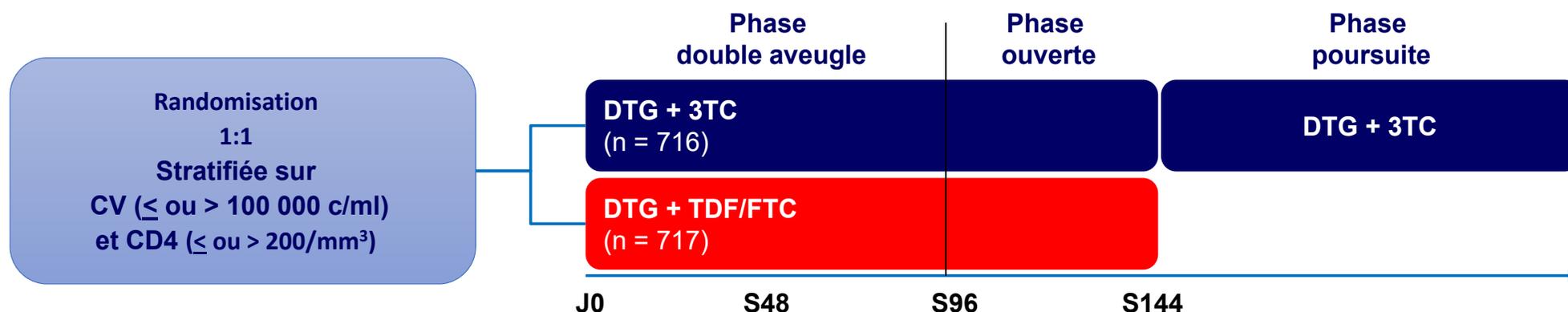
- Phases d'extension (S48-S192) des études 1489-1490
- Résultats :
  - **Efficacité virologique  $\geq 98$  %** à partir de S48 et jusqu'à S192
  - **Absence de résistance** aux composants de BIC/FTC/TAF
  - **Peu d'arrêts de traitement pour EI et pas d'EI rénaux**
  - Prise de poids d'environ 3 kg les 48 premières semaines puis environ 1 kg/an
  - Faible déclin de la DMO rachis/hanche  $\leq 1,4$  % sur les 4 ans de traitement

## Efficacité virologique jusqu'à S192 sous B/F/TAF, CV < 50 copies/mL, données manquantes exclues



# Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1<sup>ère</sup> ligne – Résultats à S144

- **Essais internationaux de phase 3**, randomisés en double aveugle
- **Critères d'inclusion**
  - Adultes VIH+, naïfs d'ARV
  - CV entre 1000 et 500 000 c/ml, pas de mutation de résistance
  - Pas d'infection VHB, pas de nécessité de traitement d'une infection VHC

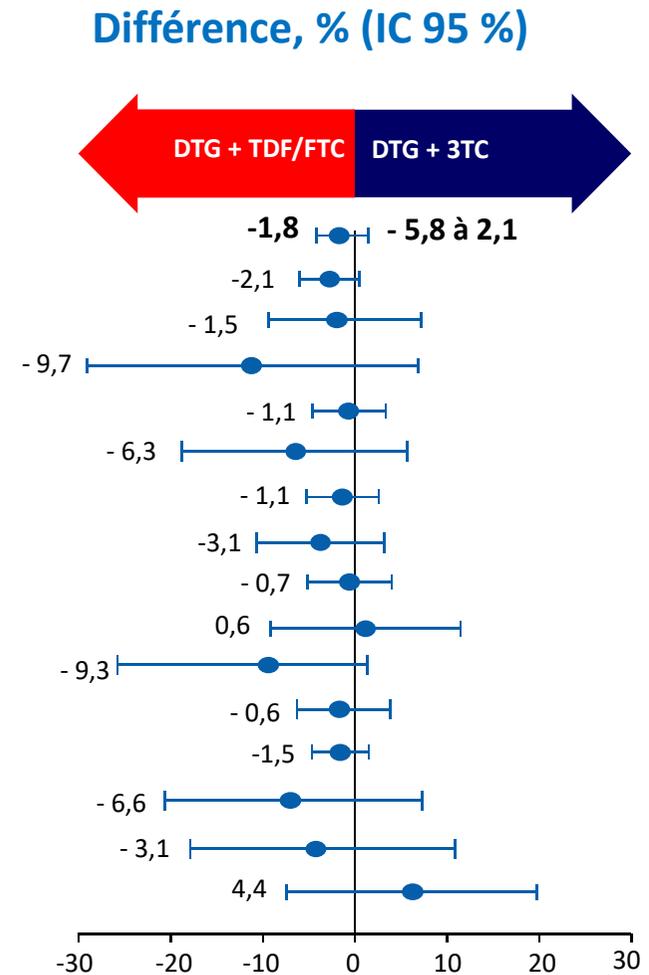


- **Critère principal de jugement**
  - % CV < 50 c/ml à S48 en intention de traiter (snapshot), donnée manquante = échec, avec objectif de non infériorité (borne de non infériorité = - 10 % pour chaque essai)
  - ➔ Non-infériorité démontrée (*Cahn P. Lancet 2019;393:143-55*)

# Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1<sup>ère</sup> ligne – Résultats à S144

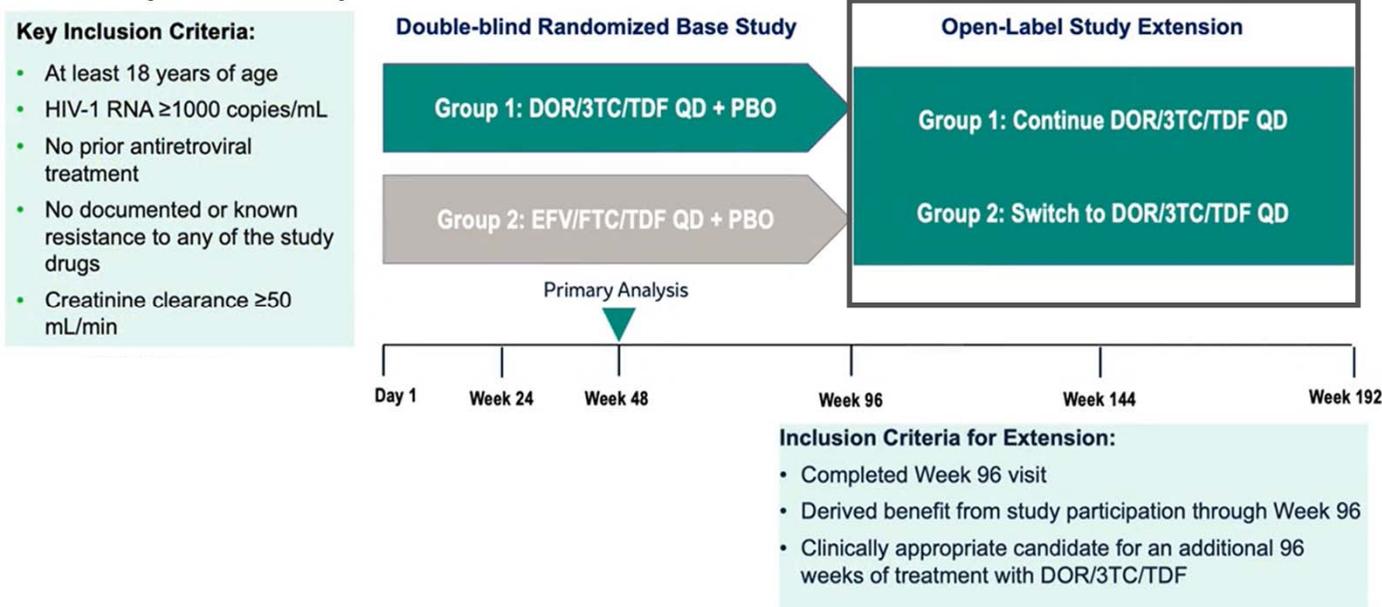
CV < 50 c/ml à S144 selon sous-groupes  
(ITT-E snapshot, population poolée, non ajustée)

Sous-groupe		DTG + 3TC n/N (%)	DTG + TDF/FTC n/N (%)
<b>Ensemble</b>		<b>584/716 (82)</b>	<b>599/717 (84)</b>
<b>CV à l'inclusion, c/ml</b>	≤ 100 000 c/ml	469/576 (81)	471/564 (84)
	> 100 000 c/ml	115/140 (82)	128/153 (84)
<b>CD4/mm<sup>3</sup> à l'inclusion</b>	≤ 200/mm <sup>3</sup>	42/63 (67)	42/55 (76)
	> 200/mm <sup>3</sup>	542/653 (83)	557/662 (84)
<b>Sous-type VIH</b>	A	74/86 (86)	72/78 (92)
	B	373/467 (80)	395/488 (81)
<b>Âge, années</b>	< 35	337/420 (80)	340/408 (83)
	35 - 50	193/231 (84)	193/229 (84)
	≥ 50	54/65 (82)	66/80 (83)
<b>Sexe</b>	Femme	84/113 (74)	82/98 (84)
	Homme	500/603 (83)	517/619 (84)
<b>Ethnie</b>	Blanc	409/484 (85)	429/499 (86)
	Descendance africaine	60/90 (67)	52/71 (73)
	Asiatique	56/71 (79)	59/72 (82)
	Autre	59/71 (83)	59/75 (79)



# DRIVE-AHEAD DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF: Profil d'efficacité et de tolérance Patients naïfs à 4 ans (S192)

- Etude de phase 3 de non-infériorité, multicentrique, en double-aveugle, randomisée chez des patients naïfs de traitement infectés par le VIH-1.



## CARACTERISTIQUE DES PATIENTS ENTRANT EN PHASE D'EXTENSION

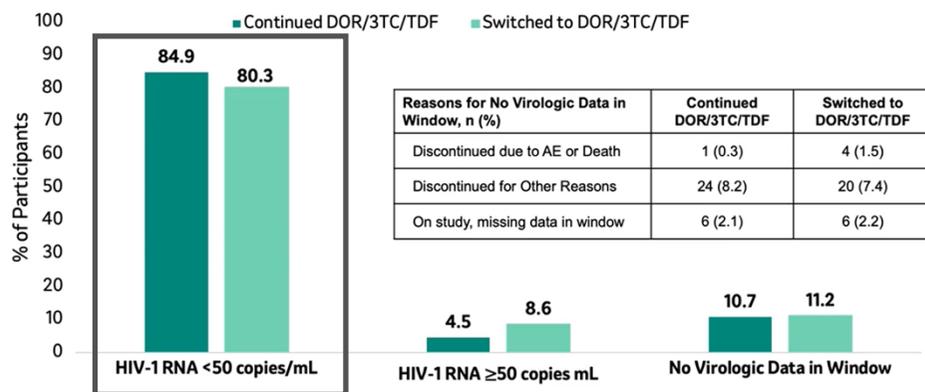
	Continued DOR/3TC/TDF (N = 291)		Switched to DOR/3TC/TDF (N = 269)	
Age, median (range)	32	(18, 70)	30	(18, 69)
Male, n (%)	245	(84.2)	229	(85.1)
White, n (%)	142	(48.8)	128	(47.6)
Asian, n (%)	54	(18.6)	50	(18.6)
Black or African American, n (%)	48	(16.5)	41	(15.2)
Other race, n (%)	47	(16.2)	50	(18.6)
Hispanic or Latino ethnicity, n (%)	101	(34.7)	92	(34.2)
Hepatitis B and/or C, n (%)	7	(2.4)	8	(3.0)
HIV-1 RNA <50 copies/mL at wk96, n (%)	276	(94.8)	261	(97.0)
CD4+ T-cell count at wk96, median (range)	659	(180, 1985)	612.5	(85, 2043)

Other Race includes American Indian, Alaska Native, and multiracial.

# DRIVE-AHEAD: Efficacité virologique

## Patients naïfs à 4 ans (S192)

- **Efficacité virologique à S192 chez patients entrant en phase d'extension** (FDA Snapshot): Proportion de patients avec ARN VIH-1 <50 copies/mL



- Indéfectibilité maintenue chez **85% des patients** ayant poursuivi le traitement DOR/3TC/TDF (95% Observed failure OF) et chez **80% des patients** ayant switché de EFV/FTC/TDF vers DOR/3TC/TDF (90,4% OF).

- Faible taux d'échecs virologiques.
- Aucune résistance génotypique à DOR chez patients ayant continué DOR/3TC/TDF vs. 1% (3/269) chez ceux ayant switché vers le régime à base de DOR.

### Profil de résistance

	Participants with virologic failure <sup>a</sup> (PDVF)		Participants discontinued early without PDVF	
	Continued DOR/3TC/TDF (N = 291)	Switched to DOR/3TC/TDF (N = 269)	Continued DOR/3TC/TDF (N = 291)	Switched to DOR/3TC/TDF (N = 269)
Number (%) of participants in analysis population	7 (2.4)	13 (4.8)	50 (17.2)	50 (18.6)
With resistance testing performed <sup>b</sup>	0	3	0	2
No genotypic resistance	0	1	0	1
Genotypic resistance to DOR only	0	1 [V106A, F227F/L]	0	1 [V106V/A, F227F/C/L/R]
Genotypic resistance to DOR + 3TC	0	1 [V106A, Y318Y/F, M184I]	0	0

<sup>a</sup> Protocol defined virologic failure (PDVF): Confirmed HIV 1 RNA ≥50 copies/mL (2 consecutive measures ≥1 week apart) after initial response of <50 copies/mL at any time during the study. <sup>b</sup> HIV RNA value ≥400 copies/mL, or any samples sent for testing.

Suppression virologique maintenue durant 96S de la phase d'extension jusqu'à 4 ans sous DOR/3TC/TDF.  
Rare échec virologique et faible émergence de résistance pendant l'extension en ouvert.

# Stratégies de maintenance : avenir proche...

- LA injectable : étude Flair, Atlas et Atlas 2M



Cabotégravir 30mg  
VOCABRIA



Rilpivirine 25mg  
REKAMBYS

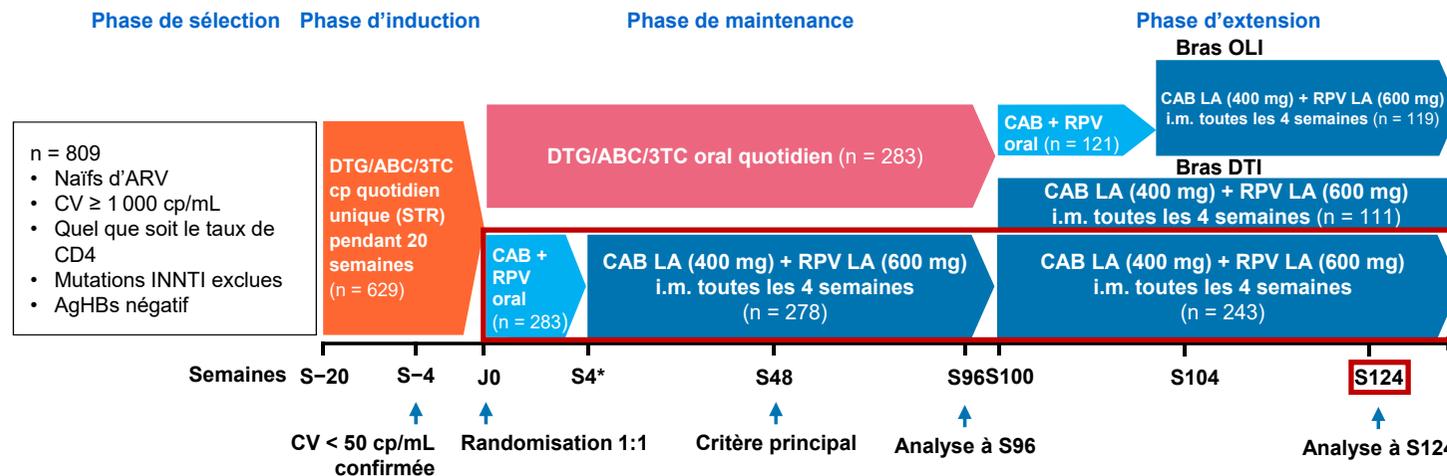


Cabotégravir 600mg/3ml  
Rilpivirine 900mg/3ml

- 4D : étude ANRS 170 : QUATUOR

# Étude de phase III FLAIR : CAB + RPV LA – résultats à S124

Étude de phase III randomisée, multicentrique, groupes parallèles, de non-infériorité, menée en ouvert

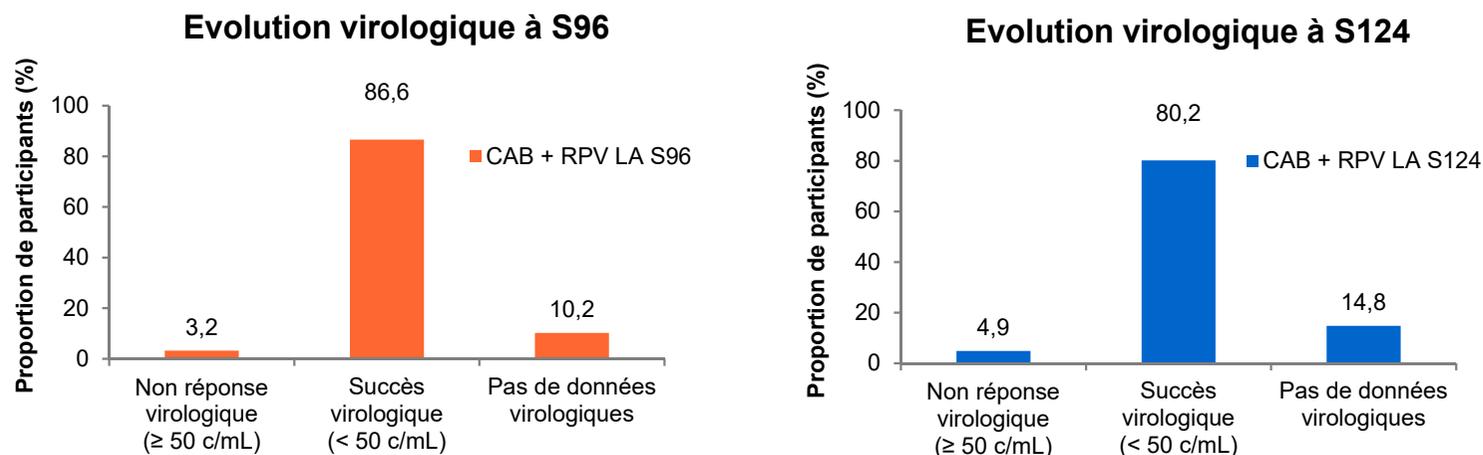


**Critères évalués à S124 :** % de patients avec CV ≥ 50 cp/mL et < 50 cp/mL (snapshot), échecs virologiques confirmés (2 CV consécutives ≥ 200 cp/mL), sécurité et tolérance



# Étude de phase III FLAIR : CAB + RPV LA – résultats à S124

## Efficacité virologique élevée à S124 (ITT-E)



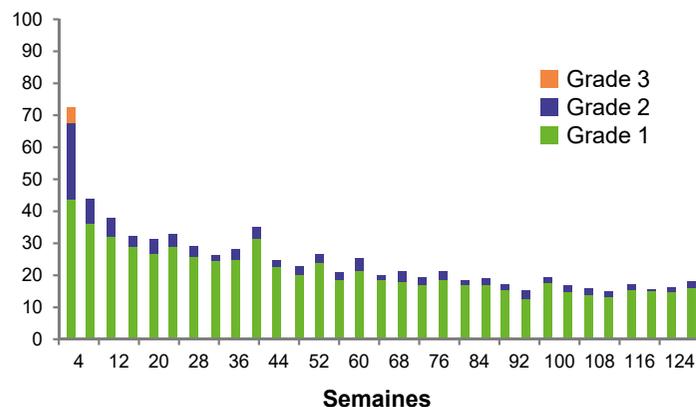
- 5 (1,8 %) participants avec CV  $\geq 50$  cp/mL depuis l'analyse à S96
- **1 participant avec un échec virologique depuis l'analyse à S96 :**
  - 2 mutations de résistance aux INI : N155H et R263K (INNTI : V106V/A, V108V/I, E138G, M230L)
  - Re-suppression virologique à M3 sous EFV/TDF/FTC
- Pour les patients sans données virologiques à S124 (14,8 %; n = 42/283), la plupart étaient en rapport avec des arrêts de traitement pour EI ou des raisons non-virologiques

# Étude de phase III FLAIR : CAB + RPV LA – résultats à S124

- Les réactions au site d'injection (RSI) étaient l'EI le plus fréquent, la plupart des événements étaient de grade 1 (89 %, n = 3 315) ou 2 (11 %, n = 399)
- Un arrêt de traitement pour RSI depuis l'analyse à S96

## Profil de tolérance réactions au site d'injection

Évolution des RSI au cours du temps



Critères	CAB + RPV LA (n = 283)
Nombre d'injections	17 392
Nombre d'RSI	3 732
Douleur, n (% du total des injections)	3 131 (18)
Nodule, n (% du total des injections)	162 (< 1)
Induration, n (% du total des injections)	158 (< 1)
Durée médiane des RSI, jours	3
Participants ayant arrêté le traitement pour cause d'ISR, n (% de participants)	7 (2)

→ À S124, 80,2 % des patients en succès virologique sous CAB + RPV LA en injection mensuelle

- La plupart des patients en échec l'étaient pour des raisons non virologiques
- Profil de tolérance en accord avec les analyses à S48 et S96

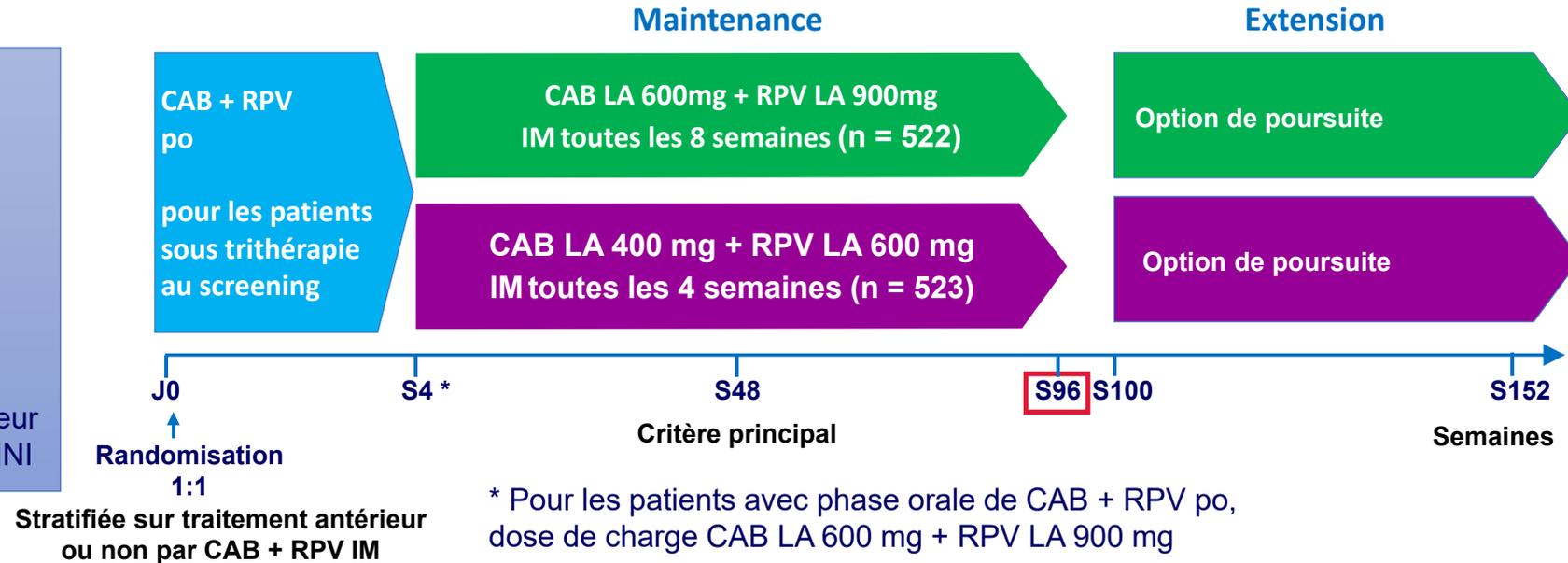
# Essai ATLAS-2M : CAB LA + RPV LA IM en maintenance toutes les 4 vs 8 semaines - Résultats à S96

## 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



- **Critère principal de jugement**

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

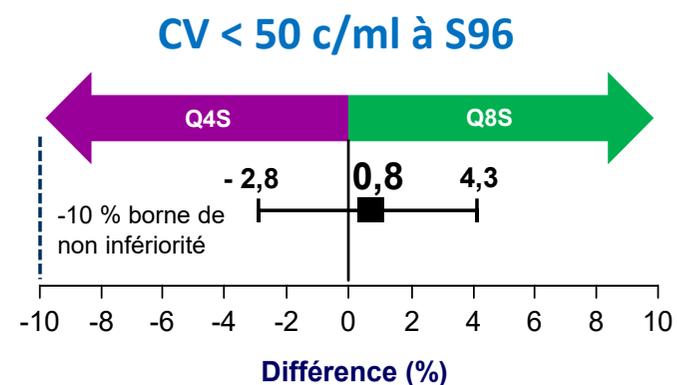
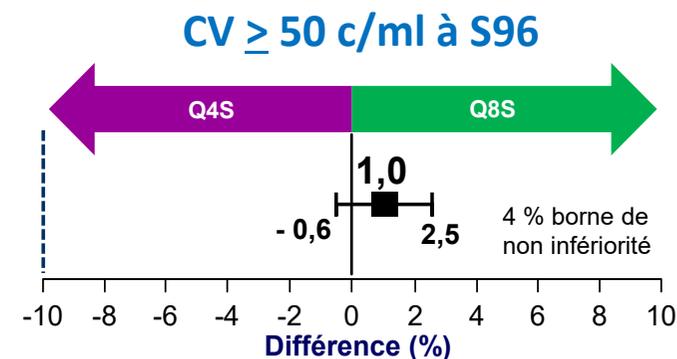
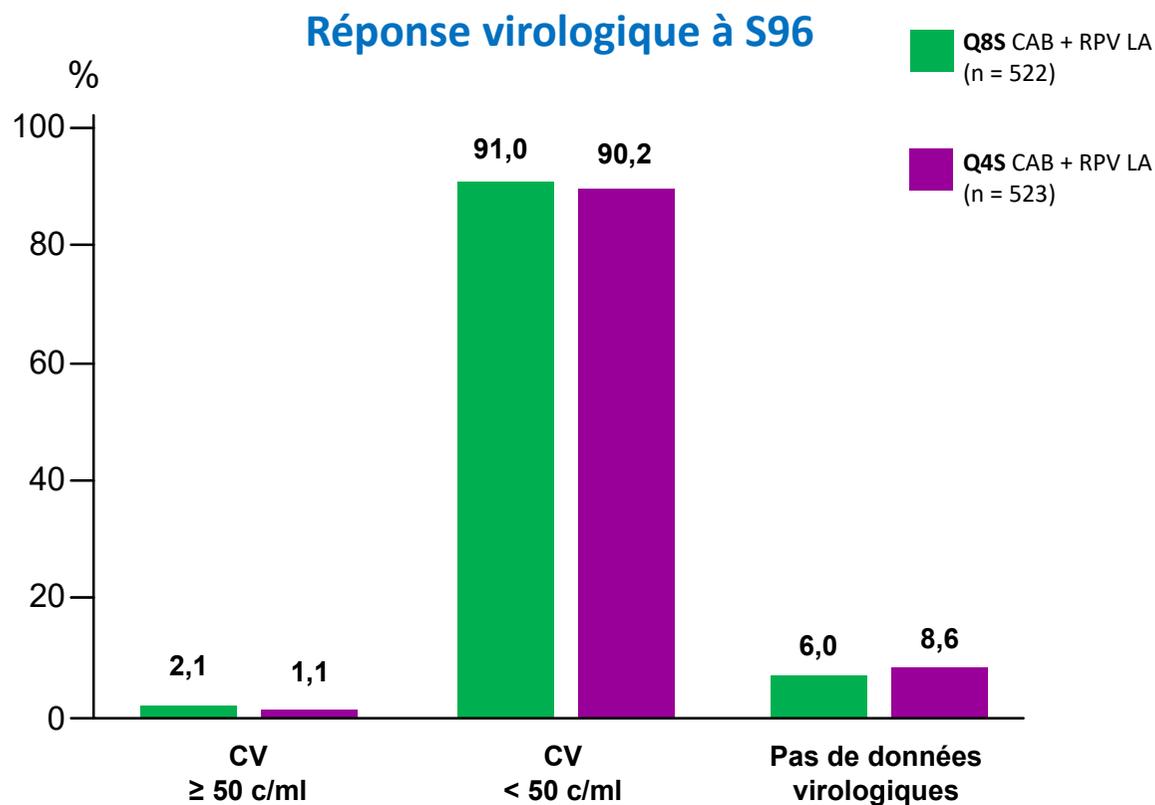
- **Critères secondaires**

- % CV < 50 c/ml à S48 et à S96 (snapshot), borne de non infériorité : - 10 %
- Résistance associée à échec virologique confirmé (2 CV consécutives  $\geq$  200 c/ml)
- Tolérance, questionnaire de satisfaction et préférence



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

## Réponse virologique à S96



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

## Echecs virologiques confirmés (EVC) = 2 CV consécutives $\geq$ 200 c/ml à S96

	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

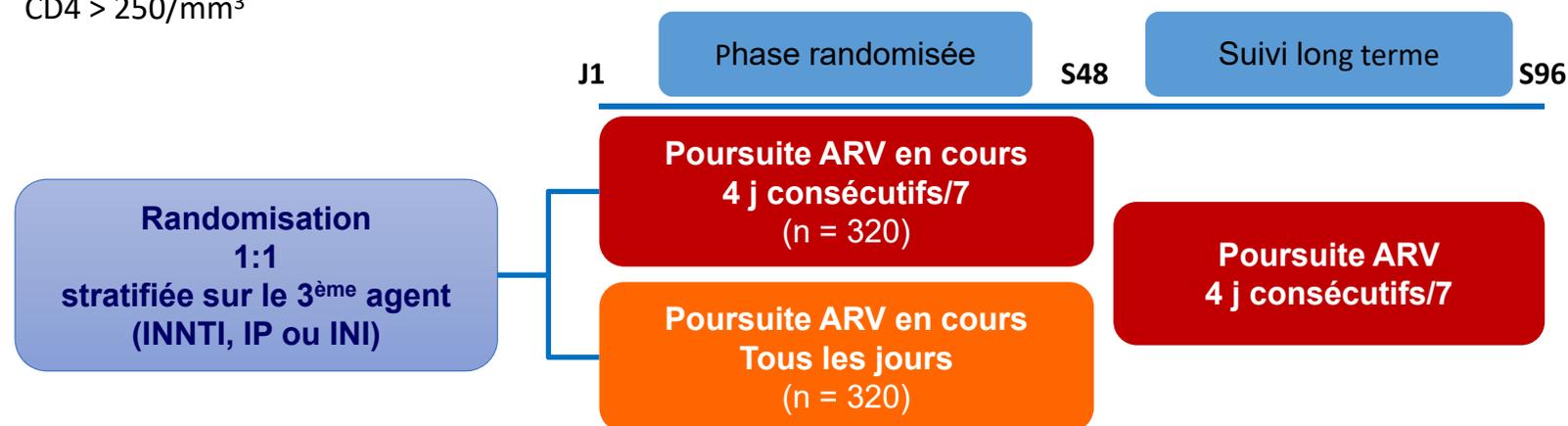
- 1 seul patient supplémentaire entre S48 et S96 dans bras Q8S, à S88 avec mutations K103N et Y181C (INNTI) présentes à l'échec dans le plasma et rétrospectivement à l'inclusion dans l'ADN, pas de mutation INI
- Tous les patients avec EVC gardent une sensibilité phénotypique au DTG

## Arrêts pour événements indésirables liés aux traitements

	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 %

# Essai ANRS-170 QUATUOR : traitement ARV 4J/7 en switch, résultats à S96

- **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 2 ≥ 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/mm<sup>3</sup>



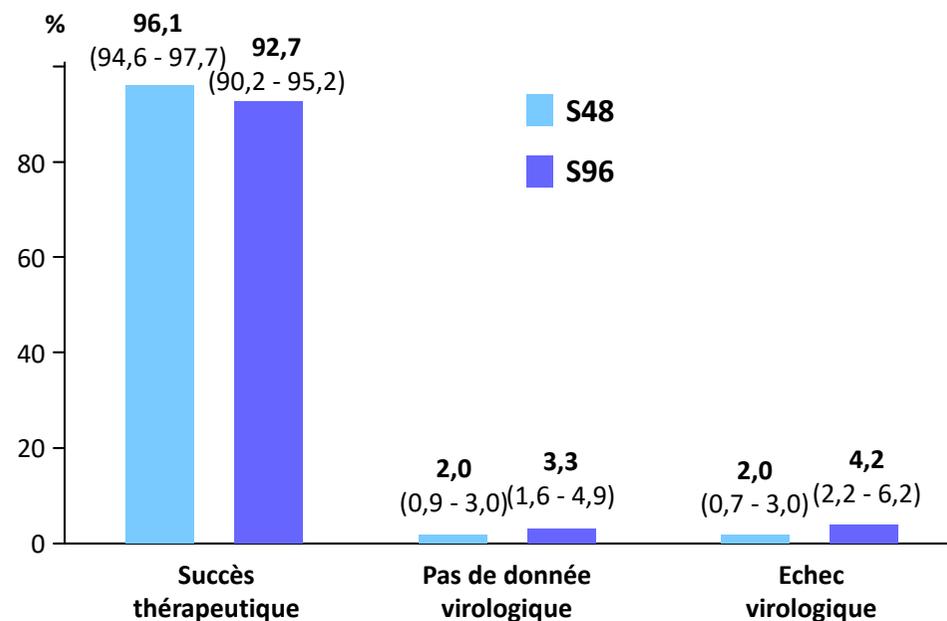
- **Objectif principal** : non infériorité de la stratégie 4j/7 : succès thérapeutique à S48 (Kaplan-Meier), borne inférieure de l'IC 95 % de la différence = - 5 % en ITT et en per-protocole
  - Echec thérapeutique : CV confirmée > 50 c/ml, arrêt ou modification de la stratégie thérapeutique pendant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

## Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Total 4j/7 (n = 621)
Age, années, (médiane, IQR)	49 (41 - 55)
Hommes (%)	84,5
CD4/mm <sup>3</sup> , (médiane, IQR)	692 (532 - 884)
Durée sous ARV, années, (médiane, IQR)	6,9 (4,0 - 12,4)
Durée de suppression virologique ( CV < 50 c/ml), années, (médiane, IQR)	5,8 (3,4 - 9,7)
INTI à l'inclusion, (%)	
TDF-TAF/FTC	72,8
ABC/3TC	27,2
Troisième agent à l'inclusion, (%)	
INI (DTG/EVG/RAL)	48,3
INNTI (RPV/EFV/ETR)	46,1
IP (DRV/ATV/LPV)	5,6

## Efficacité virologique (CV < 50 c/ml)

### Suivi prolongé S96 (n = 621) sous 4j/7



- Echec virologique : 5,3 % (1,9 - 8,6) avec INNTI, et 2,4 % (0,6 - 4,1) avec INI à S96

## Description des échecs virologiques

Période de suivi	Echec virologique	Patients avec nouvelles mutations	Traitement à l'échec
J0-S48	6/318	3/6 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• M184I, E138K, Y188L</li> <li>• M184V, E138K, V1791, H221Y</li> <li>• M184I, N155H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF + FTC + RPV</li> <li>• TDF + FTC + RPV</li> <li>• ABC + 3TC + RAL</li> </ul>
S48-S96	13/621	4/13 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• M184I</li> <li>• E138K, M184V</li> <li>• M184I/M</li> <li>• K65K/R, E138K/E, V179I, K219E, F227F/C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF + FTC + EFV</li> <li>• TDF + FTC + RPV</li> <li>• TAF + FTC + EVG/c</li> <li>• TAF + FTC + RPV</li> </ul>

- **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

## En conclusion :

Les actualités : les trithérapies et bithérapies ont prouvé leur efficacité à 4 ans

- Les traitements en LA injectables ouvrent la porte à de nouvelles prises en charge

Les perspectives sont nombreuses ( nouvelles cibles) et permettront de traiter nos patients avec multi résistances

- Les nouvelles voies d'administration sont un tournant pour nos PVVIH

Je vous remercie pour votre attention et passe la parole à Olivier