



# Stratégies thérapeutiques

P de Truchis

COREVIH Paris Ile de France Ouest

Hôpital Raymond Poincaré APHP

Garches 92

# Stratégies thérapeutiques

- **Trithérapies initiales:** =association de:
  - 2 analogues nucléosidiques
    - tenofovir, abacavir, 3TC/FTC
  - un 3<sup>e</sup> agent:
    - Inhibiteur non nucléosidique (INNRT): rilpivirine , efavirenz, etravirine, (doravirine)
    - Antiprotéase boostée par le ritonavir (ou cobicistat): atazanavir, darunavir,..
    - Anti-intégrase: raltegravir, elvitegravir/cobicistat, dolutégravir, (cabotegravir, bictégravir)
- **Traitement simplifiés de 1 ère ligne:**
  - bithérapies 3TC+IP, autres bithérapies

# Au Dépistage: attention aux virus résistants/polymorphes transmis !

Poster 529



## High prevalence of NNRTI and INI-resistant polymorphic virus in primary HIV infection

ML Chaix<sup>1,2</sup>, M Grude<sup>3</sup>, H Delagrèverie<sup>1,2</sup>, C Roussel<sup>4</sup>, H Pere<sup>5</sup>, H Le Guillou-Guillemette<sup>6</sup>, J Dina<sup>7</sup>, A Signori-Schmuck<sup>8</sup>, MJ Carles<sup>9</sup>, L Morand-Joubert<sup>10</sup>, J Izopet<sup>11</sup>, L Meyer<sup>12</sup>, L Assoumou<sup>3</sup>, D Descamps<sup>13</sup> on behalf the AC11 ANRS Resistance Group

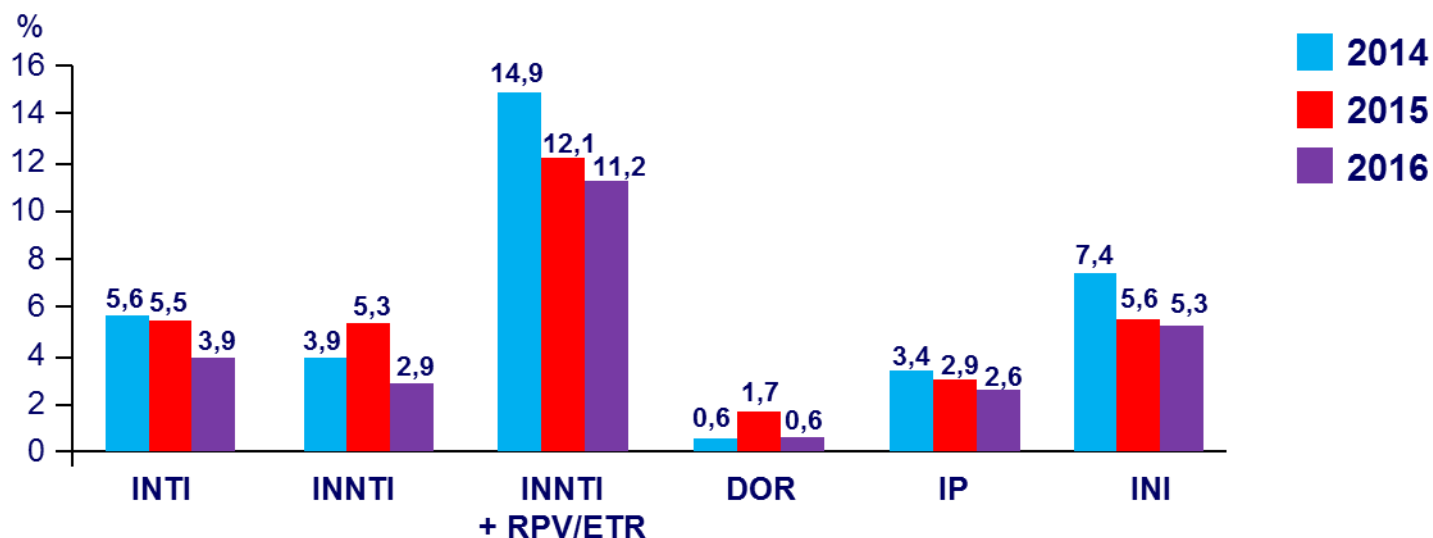
1-INSERM U943, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, CHR VHL, 2-ANAP, Laboratoire de Virologie, Hôpital Saint-Louis, Paris, 3- Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de Santé Publique (FUSP UMR5 1136), 4- Laboratoire de Virologie, CHU Amiens, 5-ANAP, Service de Virologie, Hôpital Tenon, Paris, 6- ANAP, Service de Virologie, Hôpital Tenon, Paris, 7- Laboratoire de Virologie, CHU Cochin, 8- Laboratoire de Virologie, CHU Grenoble, 9- Laboratoire de Virologie, CHU Nîmes, 10- Laboratoire de Virologie, CHU Saint Antoine, Paris, 11- Department of Virology, Federative Institute of Biology, CHU Toulouse, Department of Physiopathology Toulouse Papan, Inserm U1053, Toulouse 10- University Paris Sud, INSERM CESP U1016, APHP Bicêtre Hospital, Paris, 13- INSERM UMR1137, Université Paris Diderot Sorbonne Paris Cité, ANAP, Laboratoire de Virologie, Hôpital Richot-Claude Bernard, CHR VHL Paris, France



Marie-Laure Chaix, MD, PhD  
Université Paris Diderot  
Paris, France  
E-mail: [marie-laure.chaix@aphp.fr](mailto:marie-laure.chaix@aphp.fr)

Objective

Results



Faire un génotype de résistance (et le conserver dans son dossier)

# Traitement initial chez des patients avec infection VIH «avancée»: étude rétrospective en Italie

Durability of Initial Regimens when Starting ART with -200 CD4 and >5 log10 HIV-RNA (ICONA), 1127 Participants

Figure 1. Cumulative probability of TF according to the anchor drug of the initial ART regimen.

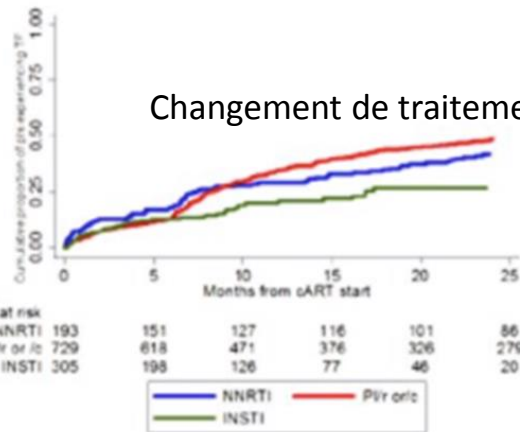
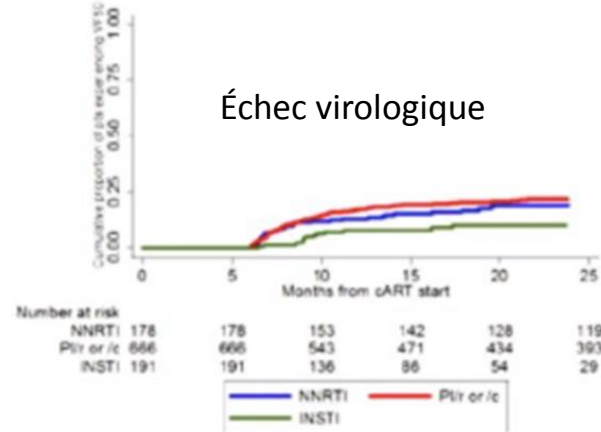


Figure 2. Cumulative probability of VF according to the anchor drug of the initial ART regimen.



— IP  
— INNRT  
— InTI

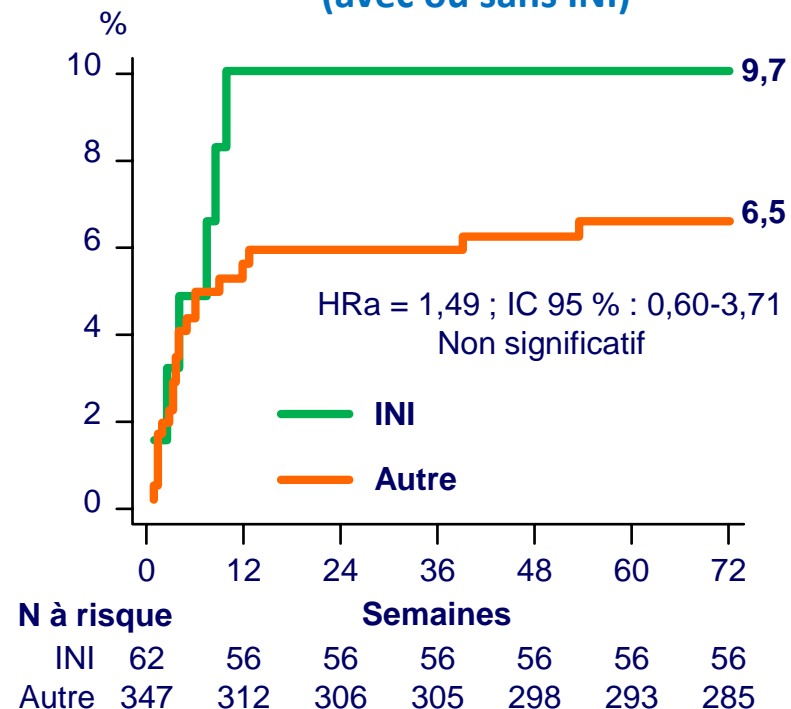
Anchor drug class (alternative 2)				
NNRTI	0.62 (0.50-0.78)	<0.001	0.65 (0.52-0.82)	<0.001
bPI	1.00		1.00	
INSTI	0.72 (0.54-0.95)	0.019	0.69 (0.52-0.92)	0.012

Association not maintained if baseline viral load >500,000  
Viral load >500,000 only factor associated with virological failure

# IRIS : l'initiation avec un INI est-elle un facteur de risque dans l'essai OPTIMAL ?

- Rappel : essai randomisé en double aveugle, 416 patients naïfs d'ARV avec  $CD4 \leq 200/mm^3$  ou sida
  - Trithérapie (IP, INNTI, ou INI = 15,2 %) + maraviroc
  - Trithérapie + placebo
- Absence d'impact de MVC sur le risque de survenue d'infections sida, d'événements sévères non sida, d'IRIS et de décès  
(Lévy Y. IAS 2018, Abs.MOAB0102)
- Parmi les 28 IRIS survenus (documentation par un comité de validation indépendant), dont 26 au cours des 6 premiers mois : 6 étaient sous INI et 22 sous autre trithérapie

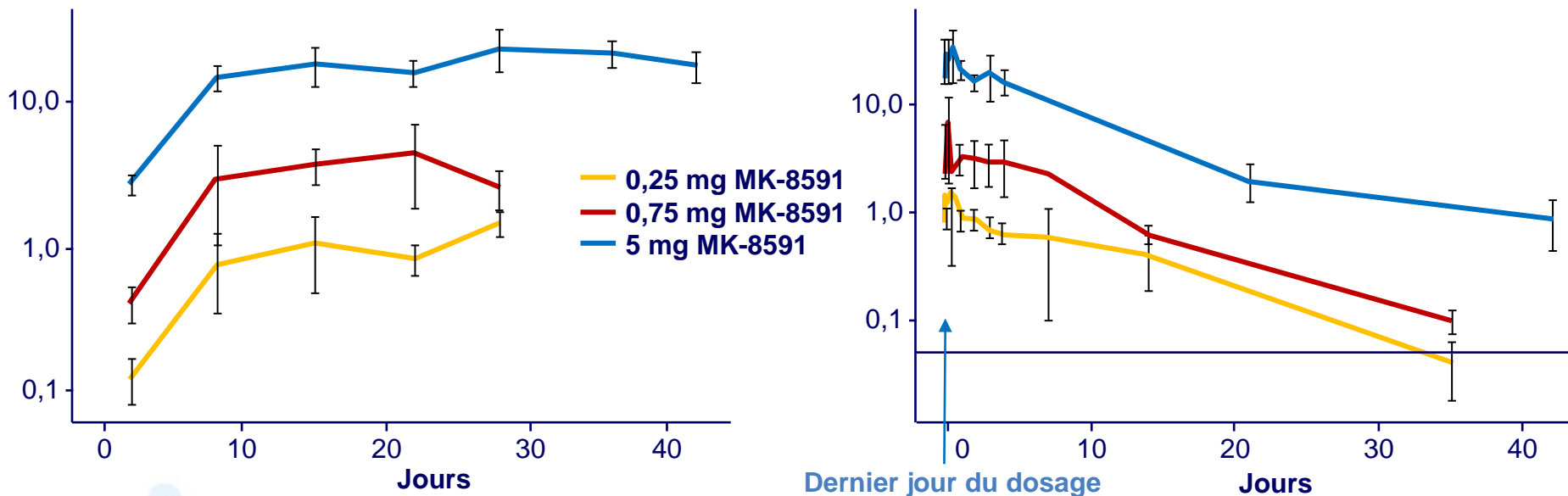
Probabilité IRIS selon trithérapie (avec ou sans INI)



Analyse multivariée : seul facteur associé à survenue IRIS = CV J0 > 500 000 c/ml (HRa = 4,06)  
Tendance (non significative) pour  $CD4 < 50/mm^3$  ou CV 100 000 – 500 000 c/ml

# PK et tolérance de MK-8591 (EFdA) en doses répétées quotidiennes (3)

## Concentrations intracellulaires de MK-8591-TP (pmol/10<sup>6</sup> PBMC) selon les doses répétées



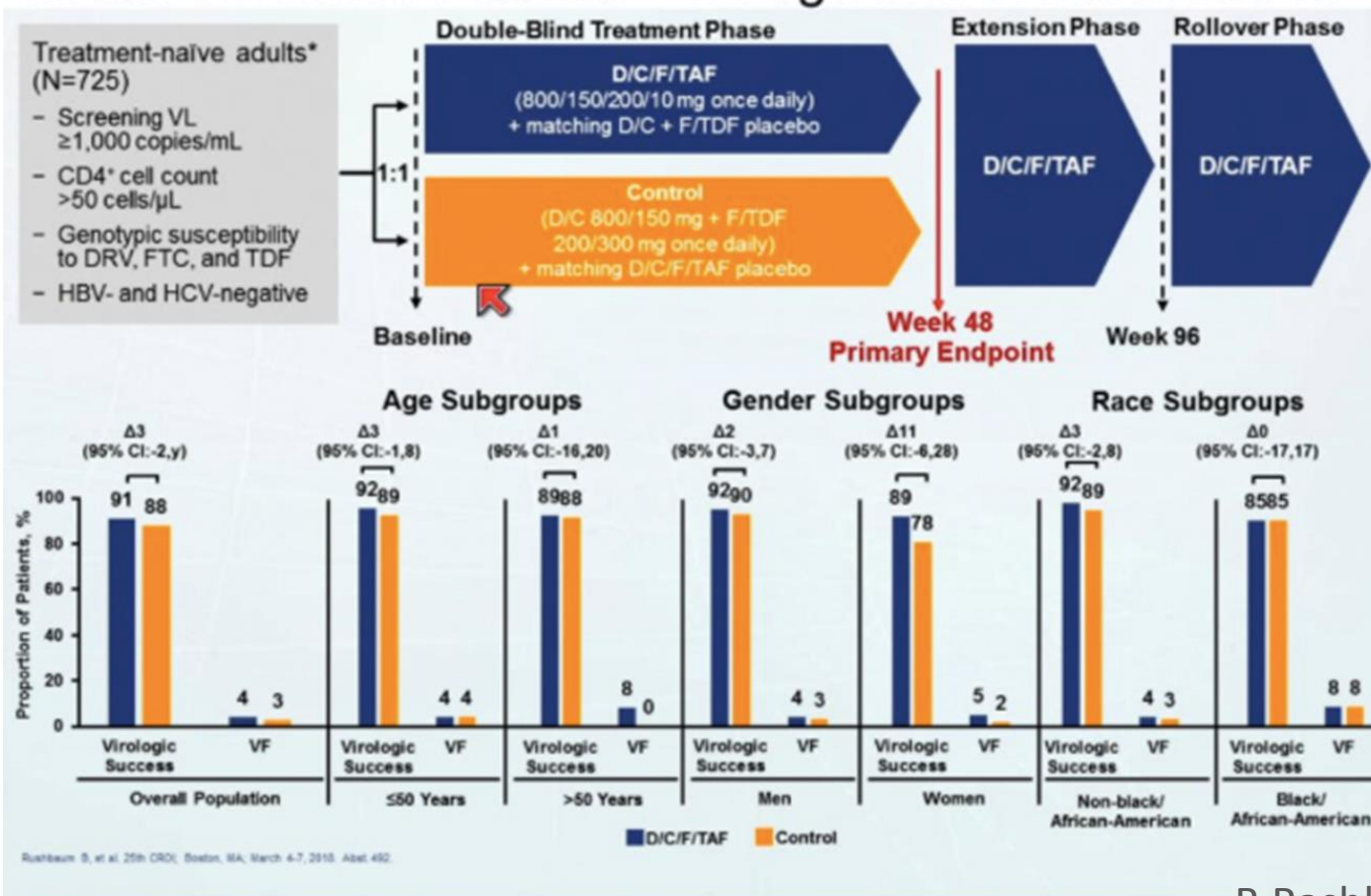
### • Résultats PK

- Dès J1 et à la dose la plus faible testée (0,25 mg qd), la cible d'efficacité des concentrations intracellulaires de MK-859-TP est atteinte (0,05 pmol/10<sup>6</sup> PBMC)
- Compte tenu de la longue demi-vie du MK-8591, l'état d'équilibre des concentrations intracellulaires de MK-859-TP est atteint à J28
- Les concentrations intracellulaires de MK-859-TP s'accumulent x 10 dans les PBMC et sont encore > cible d'efficacité antivirale pendant 30 jours après la dernière dose

# Traitements avec IP: discrets changements

(TAF+FTC+darunavir boosté par cobicistat)

## AMBER Study: Analyses of D/C/F/TAF in HIV-1 Treatment-Naïve Patients – Design and VR at Week 48



# Doravirine, un nouvel INNRT en 1<sup>ère</sup> ligne ?

## DRIVE-AHEAD Study: DOR/3TC/TDF versus EFV/FTC/TDF

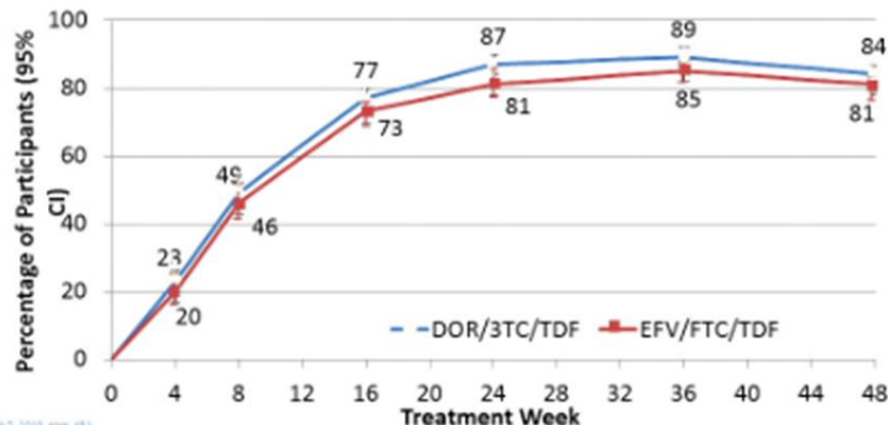
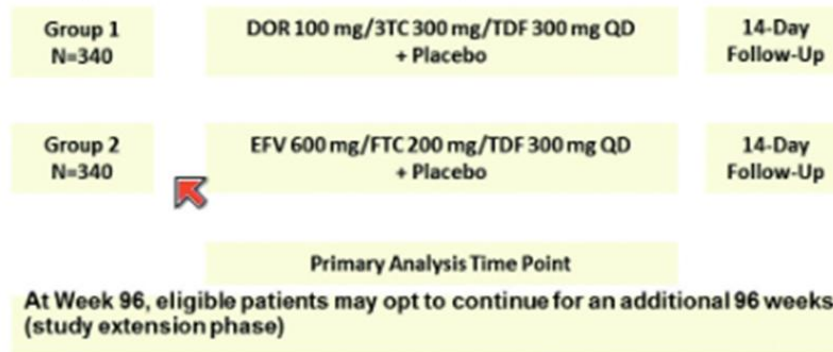
### Key Entry Criteria:

HIV-1 RNA  $\geq 1,000$  copies/mL within 45 days before Day 1

Antiretroviral-naïve

No genotypic resistance to any study drugs

Stratification factors:  
screening HIV-1 RNA level ( $\leq 100,000$  copies/mL);  
chronic hepatitis B or C infection (yes/no)



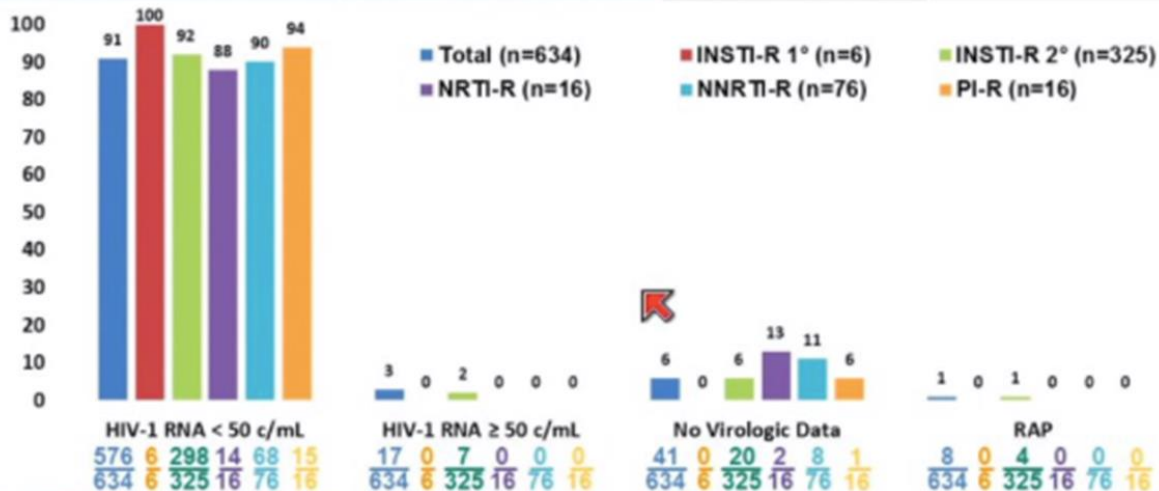
Figures 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100



# Une nouvelle combinaison avec anti-intégrase: le B/F/TAF !..n'a pas de résistance

## B/F/TAF in Treatment-Naive Patients: Resistance

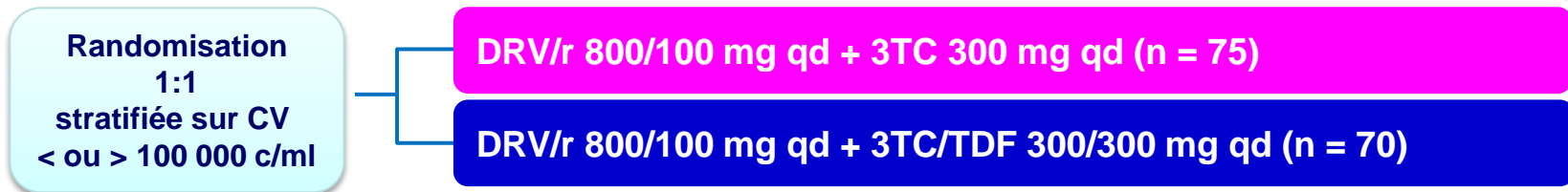
	B/F/TAF n=634	DTG/ABC/3TC n=315	DTG+F/TAF n=325
Primary INSTI-R	6 (1.0%)	4 (1.3%)	6 (1.9%)
T97A	5 (0.8%)	4 (1.3%)	6 (1.9%)
Q148H	1 (0.2%)	0	0
Primary NRTI-R*	16% (2.5%)	5 (1.6%)	5 (1.5%)
Primary NNRTI-R	76 (12%)	51 (16%)	41 (13%)



# Essai ANDES : bithérapie DRV/r + 3TC en 1<sup>ère</sup> ligne – Résultats à S48

- Schéma : essai randomisé, ouvert, multicentrique (Argentine)
- Critères d'inclusion
  - Adultes VIH, naïfs d'ARV, Ag HBs-, CV > 1 000 c/ml
  - Absence de résistance aux INTI et IP

S48  
critère principal



DRV/r coformulation (générique)

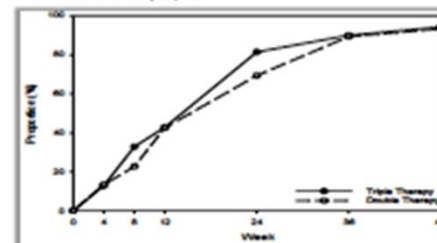
- Caractéristiques à l'inclusion : âge médian : 33 ans, hommes : 91 %, CV médiane : 4,5 log<sub>10</sub> c/ml, CV > 100 000: 24 %, CD4, médiane : 383/mm<sup>3</sup>

- Evénements indésirables les plus fréquents : gastro-intestinaux
  - Bithérapie : 7 %
  - Trithérapie : 14 %
- ↗ lipides (cholestérol total, LDL-cholestérol, triglycérides) moindre dans le groupe trithérapie

## % CV < 50 c/ml à S48

	DRV/r + 3TC	DRV/r + 3TC/TDF
ITT- Tous patients	93	94
ITT – CV J0 > 100 000 c/ml	91	92
Per protocole	100	99

Figure 1. Proportion of patients with plasma HIV-1 RNA less than 50 copies/ml.



# Traitements de maintenance chez les patients en succès

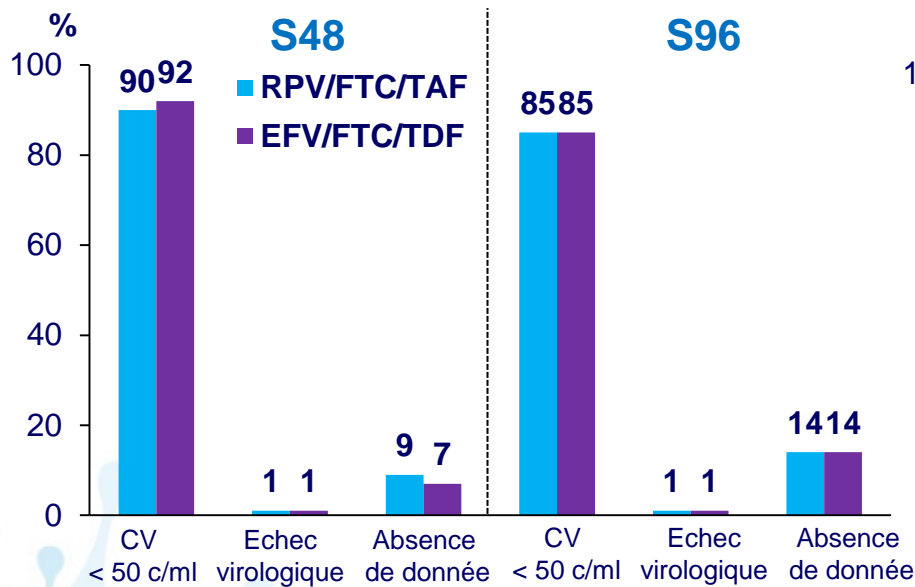
- Trithérapies simplifiées ou améliorées: une prise, un cp., avec ou sans boost, nouvelles molécules, etc...
- Réduction de posologie
- Bithérapies de maintenance:
  - 3TC+IP
  - IP + anti-intégrase
  - 3TC+anti-intégrase
  - anti-intégrase +INNRT
- Réduction des prises hebdomadaires

# Switch de RPV/FTC/TDF ou de EFV/FTC/TDF vers RPV/FTC/TAF : résultats à 96 semaines

- 2 essais randomisés, double aveugle (Amérique du Nord, Europe)

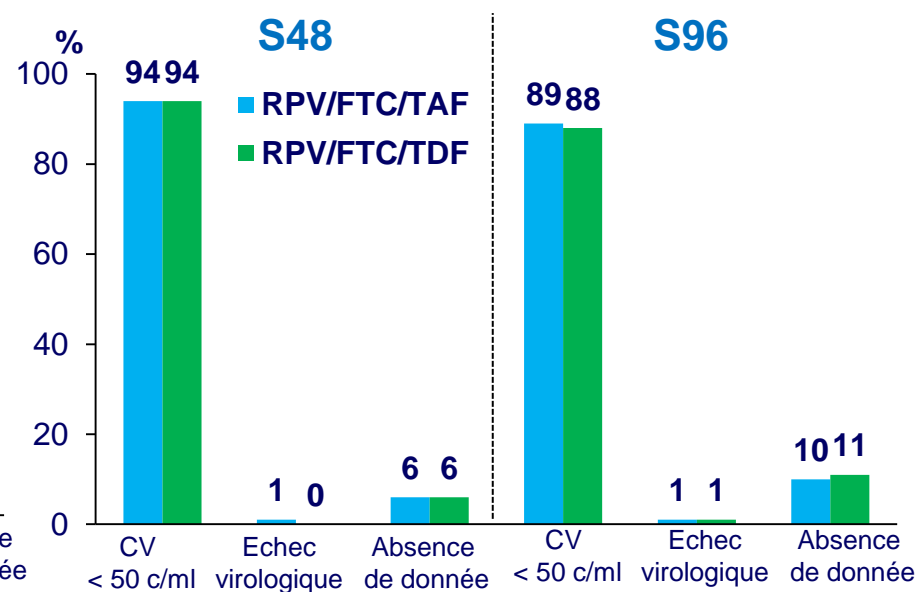
## Essai 1160

RPV/FTC/TAF (n = 438)  
vs poursuite EFV/FTC/TDF (n = 437)



## Essai 1216

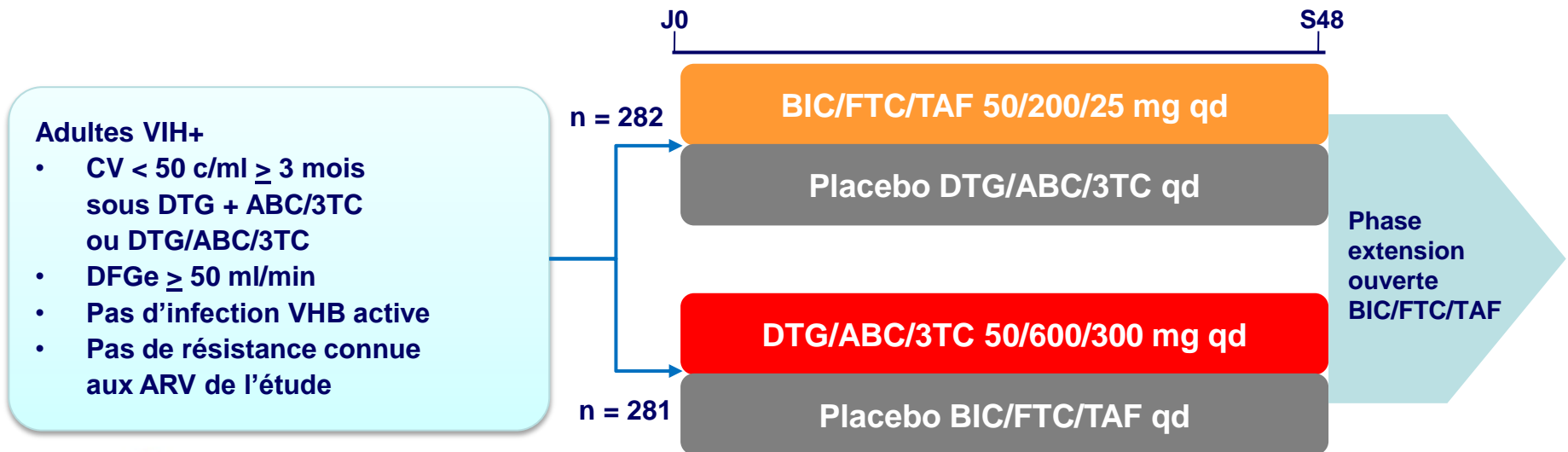
RPV/FTC/TAF (n = 316)  
vs poursuite RPV/FTC/TDF (n = 314)



- Pas d'émergence de résistance détectée dans les bras RPV/FTC/TAF
- 5 arrêts (0,7 %) pour EI liées aux ARV dans les bras RPV/FTC/TAF : diarrhée, diminution DFG, dysgueusie, prurit généralisé, vomissements et anxiété
- Amélioration des biomarqueurs tubulaires et de la densité minérale osseuse dans les bras RPV/FTC/TAF

# Essai 380-1844 : BIC/FTC/TAF en switch de DTG/ABC/3TC (1)

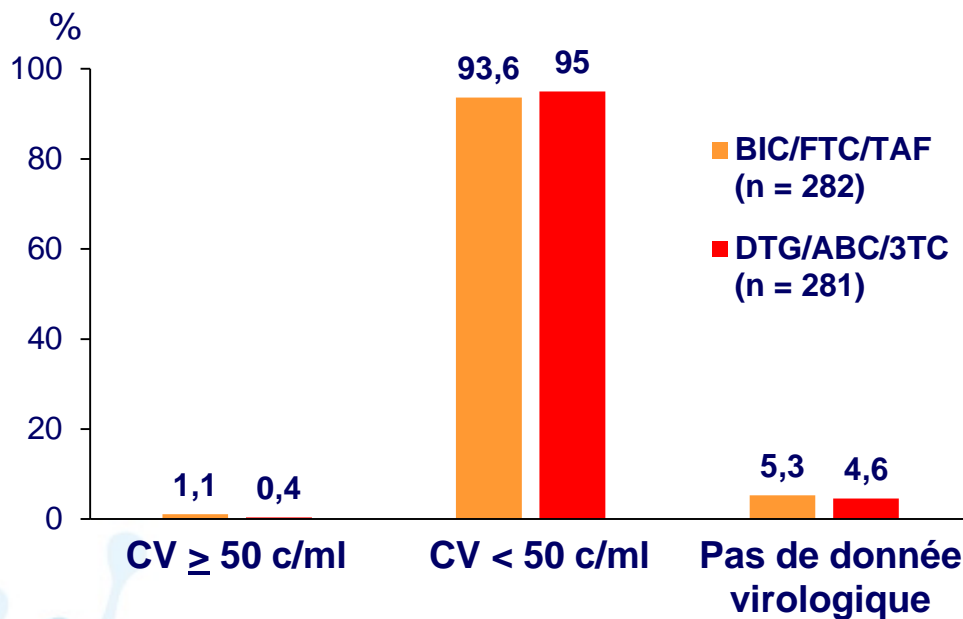
- Essai de phase 3, multicentrique (Amérique du Nord, Europe, Australie), randomisé en double aveugle



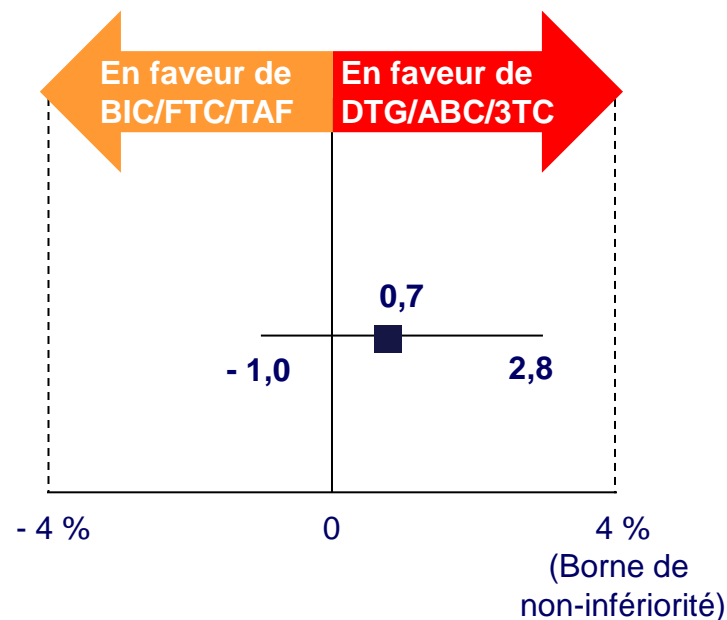
- **Critère principal** : CV  $\geq 50$  c/ml à S48 : analyse ITT-snapshot, borne de non infériorité à 4 %
- Caractéristiques médianes des patients à l'inclusion
  - Age : 46 ans, hommes : 89 %
  - CD4/mm<sup>3</sup> (IQR) : 732 (554 - 936) et 661 (478 - 874)
  - DFGe (Cockcroft Gault) : 101 ml/min

# Essai 380-1844 : BIC/FTC/TAF en switch de DTG/ABC/3TC (2)

## Résultats virologiques



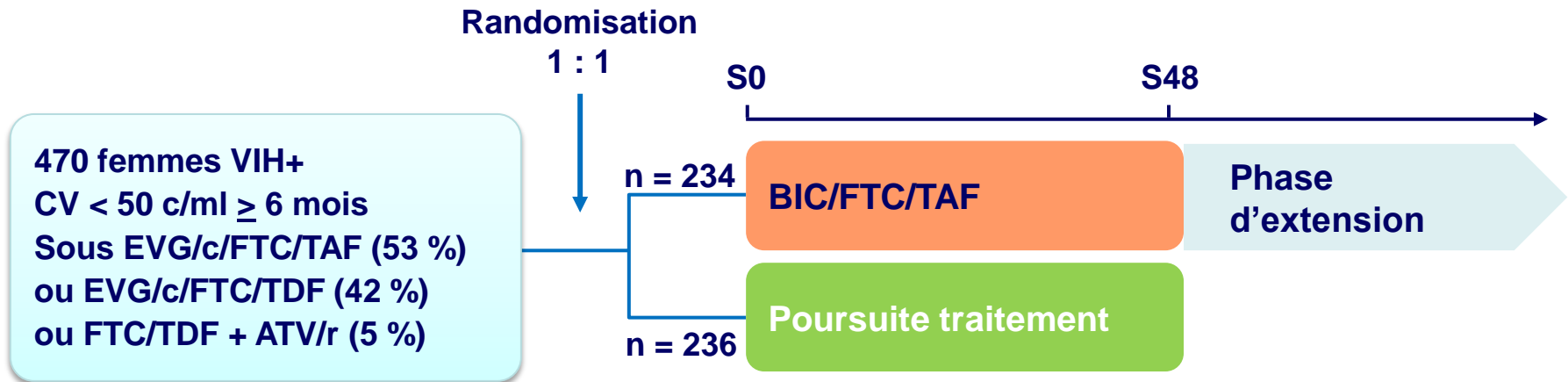
## Différence % CV $\geq$ 50 c/ml



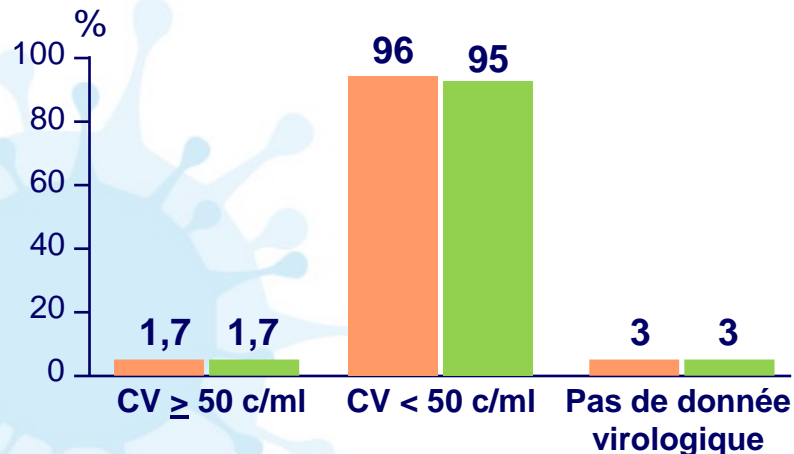
- Le switch vers BIC/FTC/TAF est non inférieur au maintien sous DTG/ABC/3TC
- Aucune émergence de résistance identifiée aux ARV de l'étude

# Essai 380-1961 : BIC/FTC/TAF en switch chez les femmes

- Essai phase 3, randomisé ouvert, multicentrique



## Résultats à S48 (Snapshot)

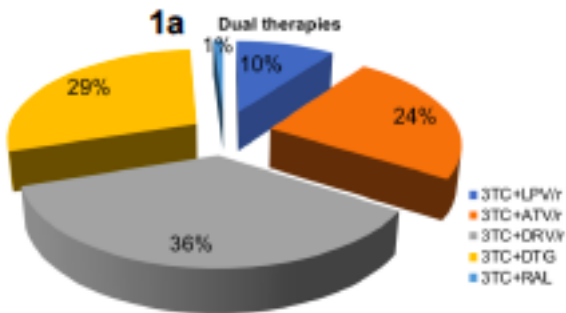


- 1 résistance acquise (M184M/I/V) dans bras poursuite (E/C/F/TAF)
- Aucun arrêt pour événement indésirable lié aux ARV
- ⚡ DFGe (CG) : - 1,8 ml/min BIC/FTC/TAF vs - 2,7 ml/min poursuite



Gagliardini R<sup>1,2</sup>, Ciccullo A<sup>1</sup>, Borghetti A<sup>1</sup>, Maggiolo F<sup>1</sup>, Barbolozzi D<sup>1</sup>, Borghi V<sup>1</sup>, Pecorari M<sup>1</sup>, Di Biagio A<sup>1</sup>, Callegaro A<sup>1</sup>, Bruzzone B<sup>1</sup>, Saladini F<sup>1,3</sup>, Paolucci S<sup>1,4</sup>, Bellizzi L<sup>1,2</sup>, Di Giambenedetto S<sup>1</sup>, De Luca A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Infectious Diseases, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy; <sup>2</sup>Infectious Diseases Unit, Siena University Hospital, Siena, Italy; <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; <sup>4</sup>Clinic of Infectious and Tropical Diseases, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy; <sup>5</sup>Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Modena, Italy; <sup>6</sup>Microbiology and Virology Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Modena, Italy; <sup>7</sup>Infectious Diseases, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy; <sup>8</sup>Microbiology and Virology Unit, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; <sup>9</sup>Hygiene Unit, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy; <sup>10</sup>Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italy; <sup>11</sup>Virologia Molecolare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; <sup>12</sup>Infectious Diseases Clinic, S. Matteo Hospital, Pavia, Italy.



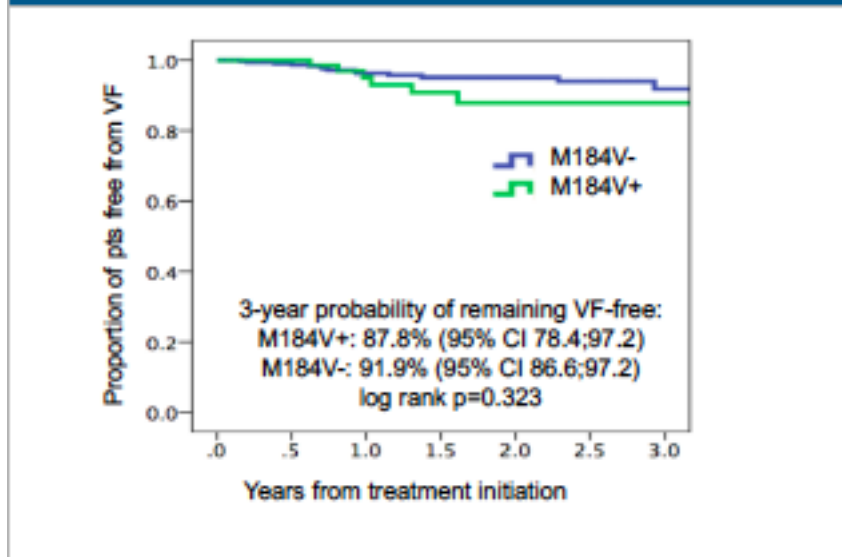
**Table 1: patients baseline characteristics**

	M184V- (n=349)	M184V+ (n=87)	p
Age, years*	46 (39; 53)	52 (48; 57)	<0.001
Male sex	257 (72%)	53 (61%)	0.019
Caucasians	308 (88%)	84 (97%)	0.077
Risk factor			
Sexual	225 (64%)	56 (64%)	0.001
IDU	40 (11%)	21 (24%)	
Other/unknown	84 (24%)	10 (11%)	
HCV infection	62 (18%)	24 (28%)	<0.001
HBsAg+	12 (3%)	2 (2%)	0.001
Previous AIDS events	40 (12%)	16 (18%)	0.084
HIV-RNA at zenith, cps/mL*	104,750 (35,807;329,250)	107,910 (27,000;252,900)	0.416
Years from HIV diagnosis*	7.8(3.8;13.7)	19.2 (16.1;23.0)	<0.001
Years from first ART initiation *	5.6 (2.8;10.0)	16.6 (12.8;18.9)	<0.001
Duration of viral suppression, years*	3.8 (2.2;6.4)	6.6 (3.7;8.9)	<0.001
Nadir CD4+, cells/ $\mu$ L*	224 (81;313)	147 (57;199)	<0.001
Current CD4+, cells/ $\mu$ L*	620 (453;780)	632 (409; 922)	0.131
Type of DT:			
lamivudine+bPI	242 (69%)	64 (74%)	0.441
lamivudine+INI	107 (31%)	23 (26%)	
Calendar year*	2014 (2013; 2015)	2014 (2012; 2015)	0.121
GSS of the 2 <sup>nd</sup> drug **	0.99 (0.07)	0.91 (0.20)	<0.001

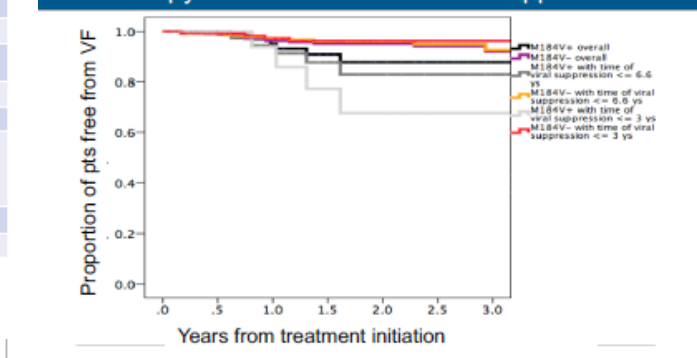
Data are shown as n (%); \* median (IQR), \*\* mean (SD).

Notes: IDU, injecting drug users; HCV, hepatitis C virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; ART, antiretroviral therapy; BL, baseline; DT, dual therapy; lamivudine; bPI, boosted protease inhibitors; INI, integrase inhibitor; GSS, genotypic sensitivity score.

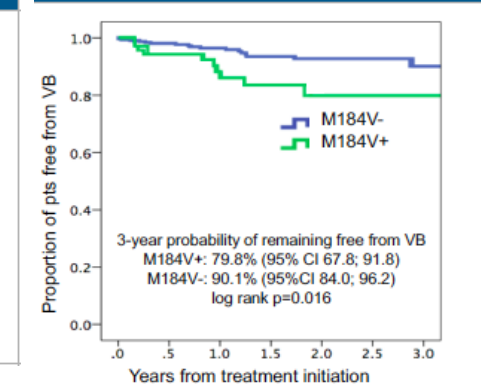
**Figure 2: estimated probability of remaining free from VF according to previous M184V detection**



**Figure 3: estimated probability of remaining free from VF dual therapy for different time of viral suppression**



**Figure 4: estimated probability of remaining free from viral blips**





# Who wants to switch? Gauging interest in potential new antiretroviral therapies

Jan Ostermann<sup>1,2</sup>, Caroline Derrick<sup>3</sup>, Amy Hobbie<sup>2</sup>, Andrew Weinholt<sup>3</sup>, Noor Al-Shareef<sup>3</sup>, Valerie Yelverton<sup>1,4</sup>, Sharon Weisman<sup>3</sup>, Helmut Albrecht<sup>5</sup>, Nathan Thielman<sup>2</sup>

Hochschule Neubrandenburg  
University of Applied Sciences

<sup>1</sup> University of South Carolina, Columbia, SC, USA, <sup>2</sup> Duke University, Durham, NC, USA, <sup>3</sup> Hochschule Neubrandenburg, Germany

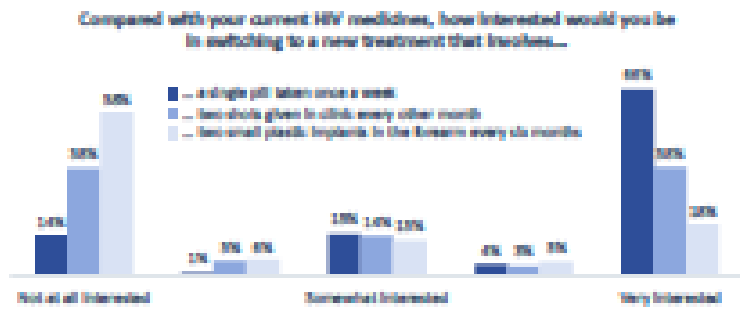


Figure 3. Interest in switching to novel drug delivery modalities

## RESULTS

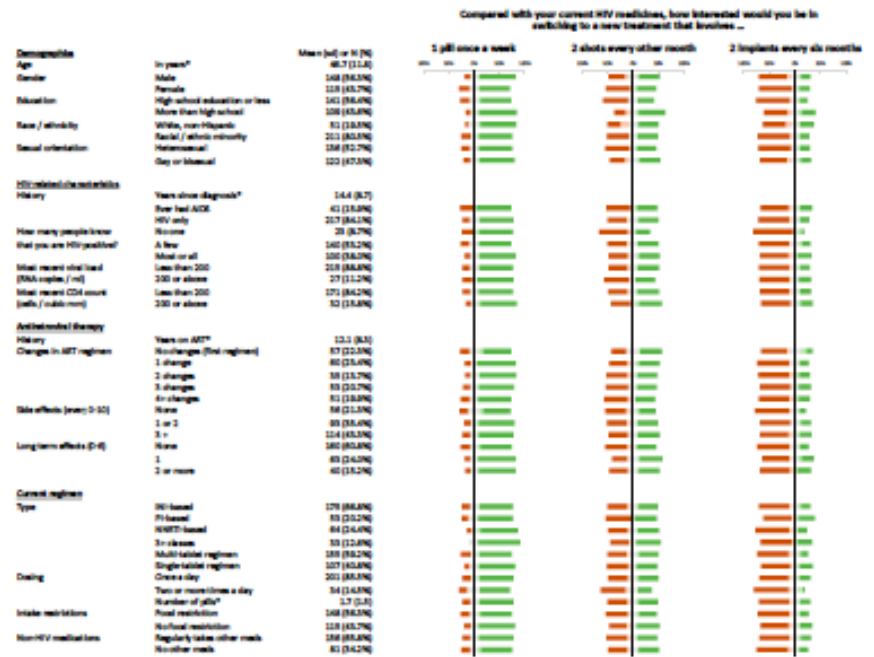


Table 1 / Figure 2. Characteristics of the study cohort (N=263) and corresponding distributions of levels of interest in switching to novel drug delivery modalities (%). Bars in the figure correspond to the categories shown in the table (categorical variables only; \* Indicates continuous variable).

# Quelles stratégies gagnantes pour demain ?

- Trithérapie simple, bien toléré, «universelle»:
  - (EVG/C/TAF/F) (str)
  - BIC/TAF/F (str)
- Traitements allégés en bithérapie:
  - dolutégravir +3TC (str)
  - dolutégravir + rilpivirine (str)
  - cabotegravir + rilpivirine LA inj
- Traitement intermittents à cycles courts