

MAROC

CASABLANCA

du 27 au 29  
sept. 2019

3<sup>e</sup> édition

AFRAMED  
VIH/Hépatites



# Traitements ARV: Stratégies d'allègement

---

P de Truchis  
APHP Hôpital Raymond Poincaré  
Université Paris-Saclay  
Corevih Ile de France Ouest  
Garches 92, France

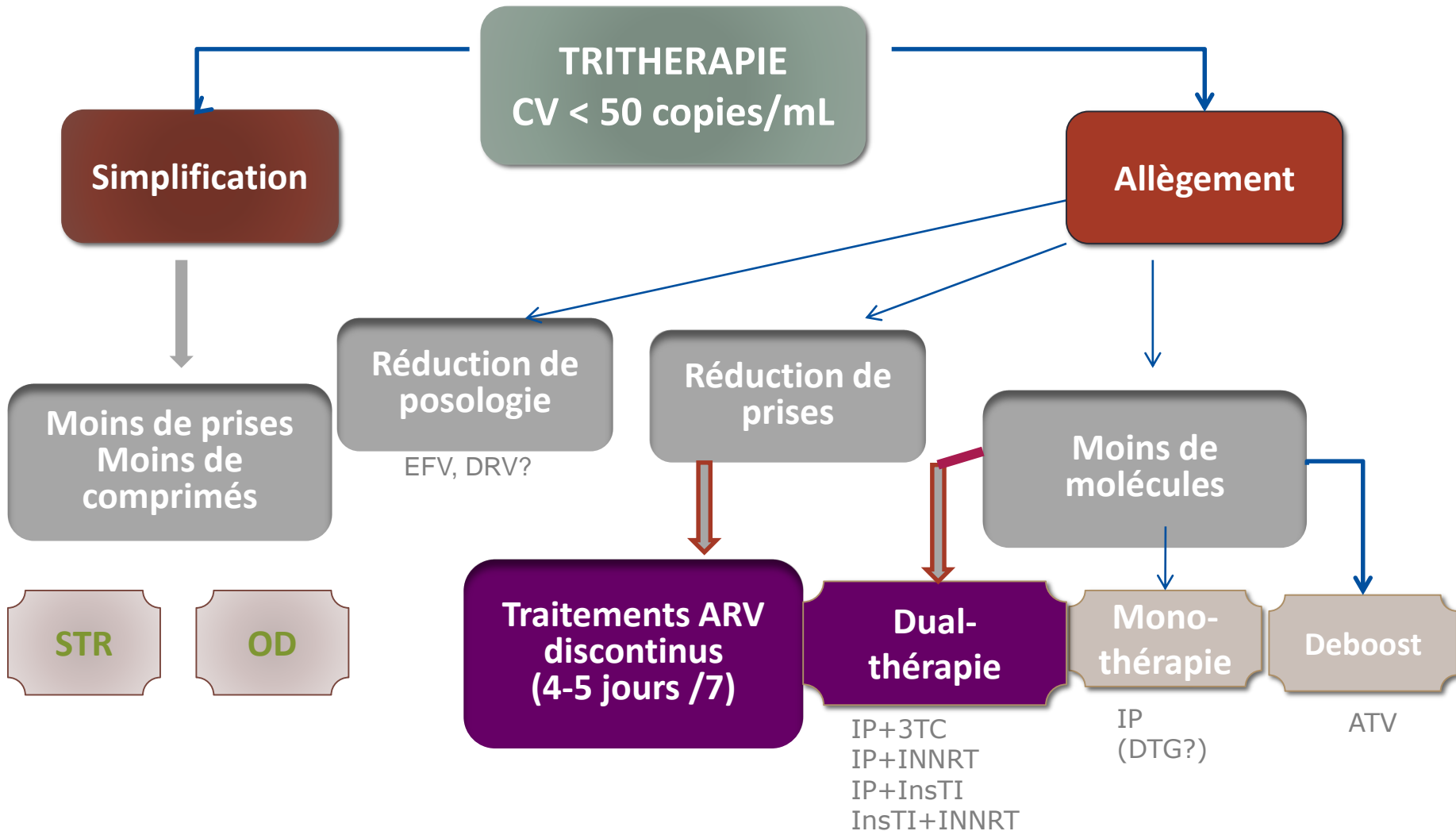
**Corevih**  
Ile-de-France  
Ouest   
Comité de coordination régionale  
de la lutte contre les IST et le VIH

**Liens d'intérêt:** Abbvie, Gilead Sc., MSD, Janssen, ViiV Healthcare

# Pourquoi proposer un allègement?

- Traitement continu, lassitude vis à vis d'un traitement « lourd » permanent
  - Observance sur la durée
  - Qualité de vie ?
- Effets secondaires à long terme:
  - Nécessité de modification pour EI
  - Prévention de la toxicité cumulée dans une population vieillissante
- Adaptation thérapeutique chez des patients avec comorbidités
  - Prévention des interactions
- Réduction du coût: Nord / Sud
- Principe de la « juste posologie »:
  - Meilleur rapport bénéfice/risque

# Comment optimiser ?



# Stratégies d'allègement: études

Type d'allègement	Combinaison thérapeutique	Molécules ARV	type	essai	Succès S48	
<b>Réduction de posologie</b>	2NRTI+INN/IP	2NRTI+EFV400 2NRTI+r/DRV400	Induction maintenance	ENCORE-1 DARULIGHT	94.1% 91.6%	
<b>Bithérapie</b>	NRTI+IP	3TC+r/LPV ”	induction maintenance	GARDEL OLE	88.3% 87.8%	
		3TC+r/ATV 3TC+r/DRV ”	maintenance induction maintenance	ATLAS-M/SALT ANDES DUAL	89.5/74.4% 93% 88.9%	
		NRTI+InSTI	3TC+DTG ”	induction maintenance	GEMINI LAMIDOL/PADDLE	90% 97%/90%
		IP+InSTI	r/IP+RAL	induction	NEAT 01	82.2%
	INNRT+InSTI	EVR+RAL RPV+DTG RPV+CBG-LA ”	maintenance maintenance Maintenance post-induction	ETRAL SWORD 1-2 LATTE2/ATLAS FLAIR	99.4% 95% 94/92.5% 93.6%	
<b>Réduction/prises hebdomadaires</b>	Trithérapies : 2NRTI+IP/INN/InSTI	2NRTI+INN/IP 2NRTI+INN/IP/InSTI	maintenance maintenance	ANRS162-4D ANRS170 QUATUOR	96% 95.6%	

# Bithérapies en maintenance

---

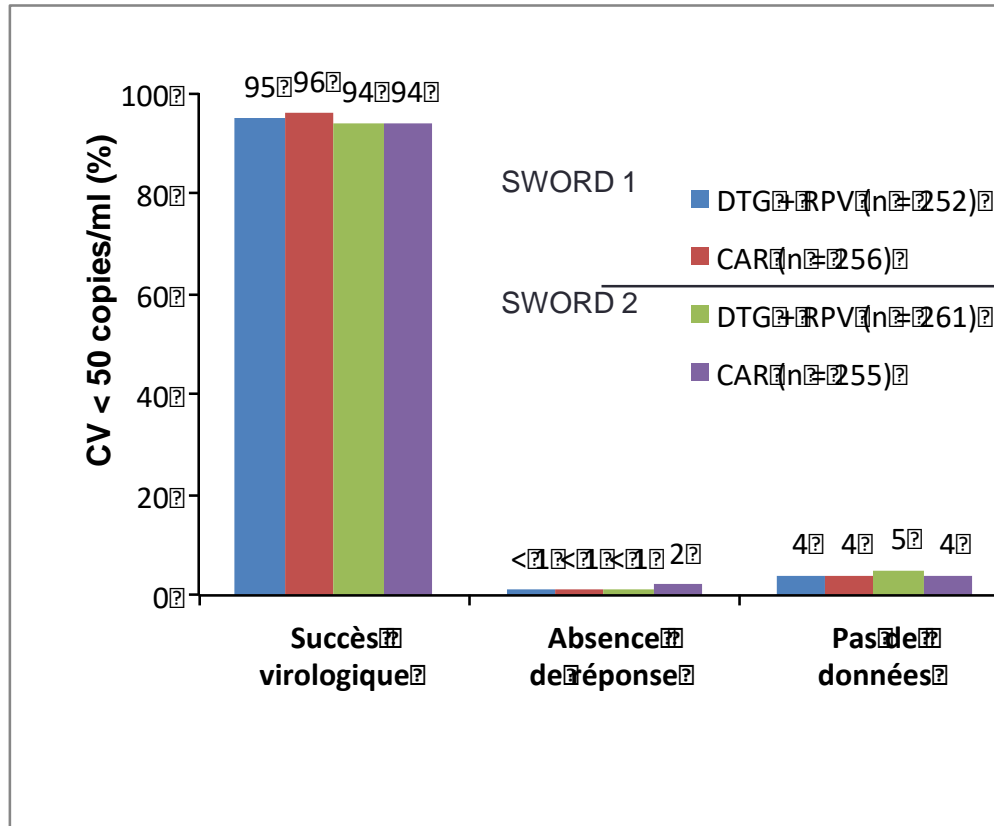
# Bithérapies en maintenance

- **Etudes initiales:** objectif réduction de la toxicité
  - **Gardel:** 3TC+LPV/r vs tri:  
EI grade 2-3: 30% vs 44%
  - **ATLAS-M:** 3TC+ATV/r vs tri:  
évolution fonction rénale: DFG +2ml/mn vs -4ml/mn
  - **SWORD:** DTG+RPV vs tri:  
évolution densité osseuse: hip BMD: +1,34g/cm<sup>2</sup> vs +0,05
- Modification galénique: traitements à **longue durée d'action:**  
cabotégravir LA + rilpivirine LA
  - **Latte-2**
  - **FLAIR** et **ATLAS**
- Combinaisons **3TC+inSTI:**
  - Études pilotes: **Aspire**, **Lamidol**,..
  - Etude **TANGO**

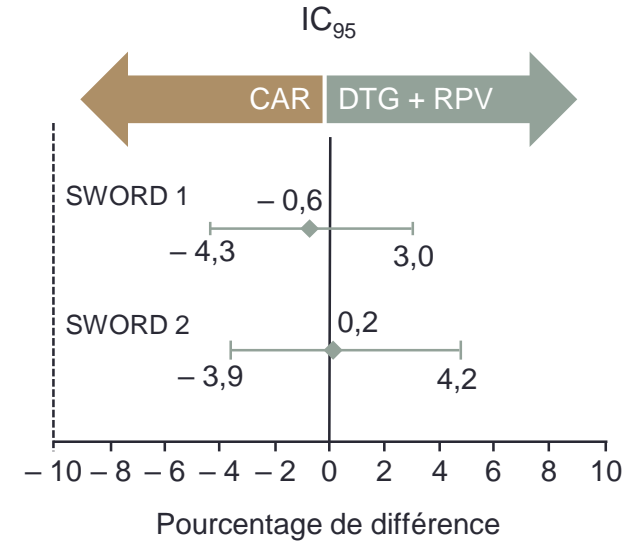
# Études de phase III SWORD 1 et 2 : switch pour DTG + RPV

## Effacité virologique à S48 (SWORD 1 et 2)

### Effacité virologique



Différence ajustée entre les traitements\*



DTG + RPV est non inférieur par rapport au maintien du traitement antérieur (ITT-E snapshot) à S48 et ce, dans les deux études

CAR : poursuite du traitement antérieur

\* Ajusté sur l'âge et le 3<sup>e</sup> agent

### Phase précoce du switch<sup>a</sup>

	DTG + RPV (n = 513) n (%)	CAR (n = 511) n (%)
Arrêt de traitement pour échec virologique	2 (< 1)	2 (< 1)

<sup>a</sup> Données poolées pour SWORD 1 et 2

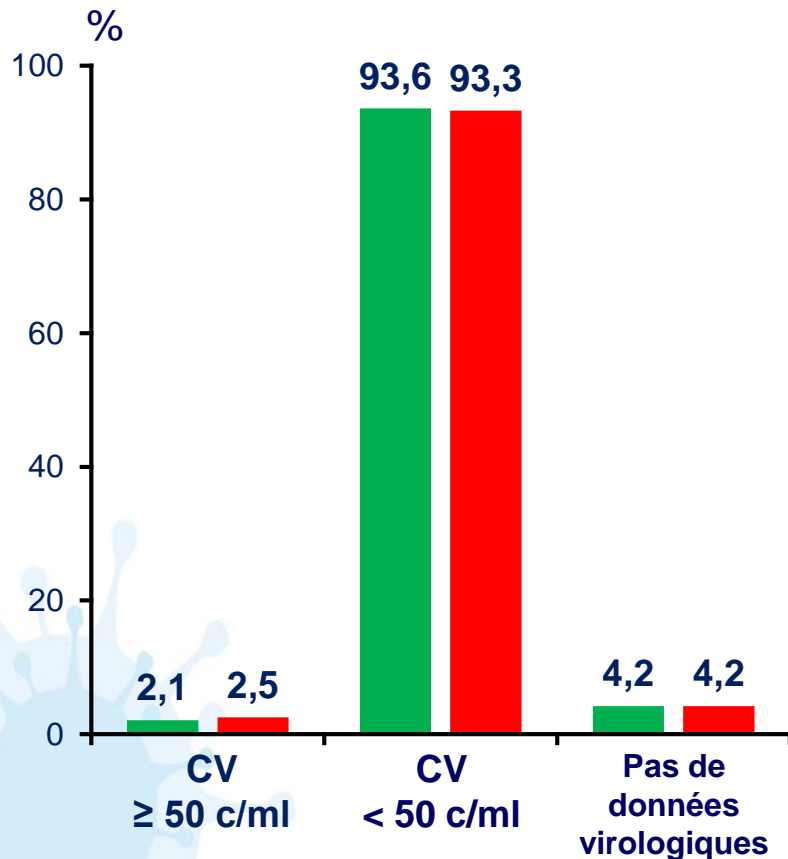
# Essai FLAIR : CAB LA + RPV LA en maintenance

## Résultats à S48 (3)

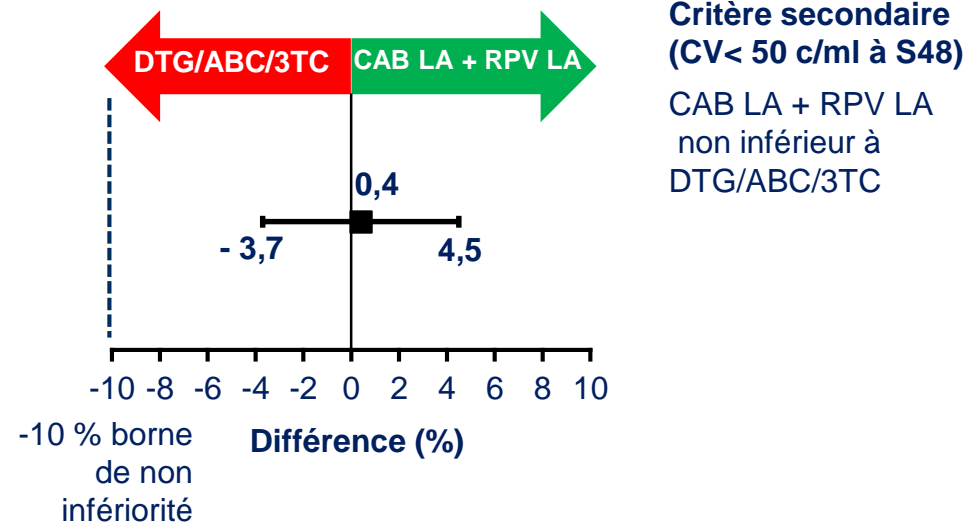
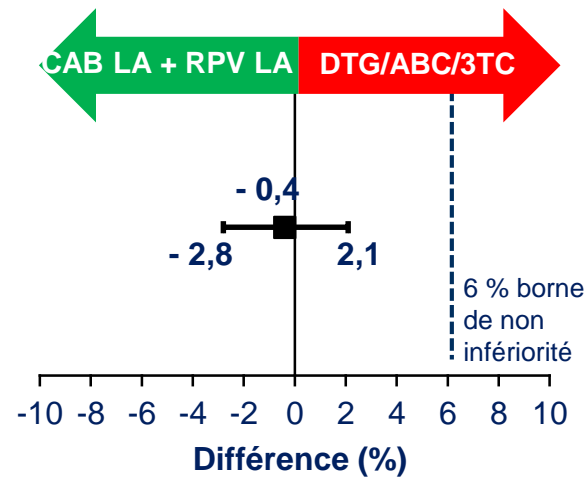


### CV à S48 (analyse ITT, snapshot)

- CAB LA + RPV LA (n = 283)
- DTG/ABC/3TC (n = 283)



### Différence ajustée (IC 95 %)

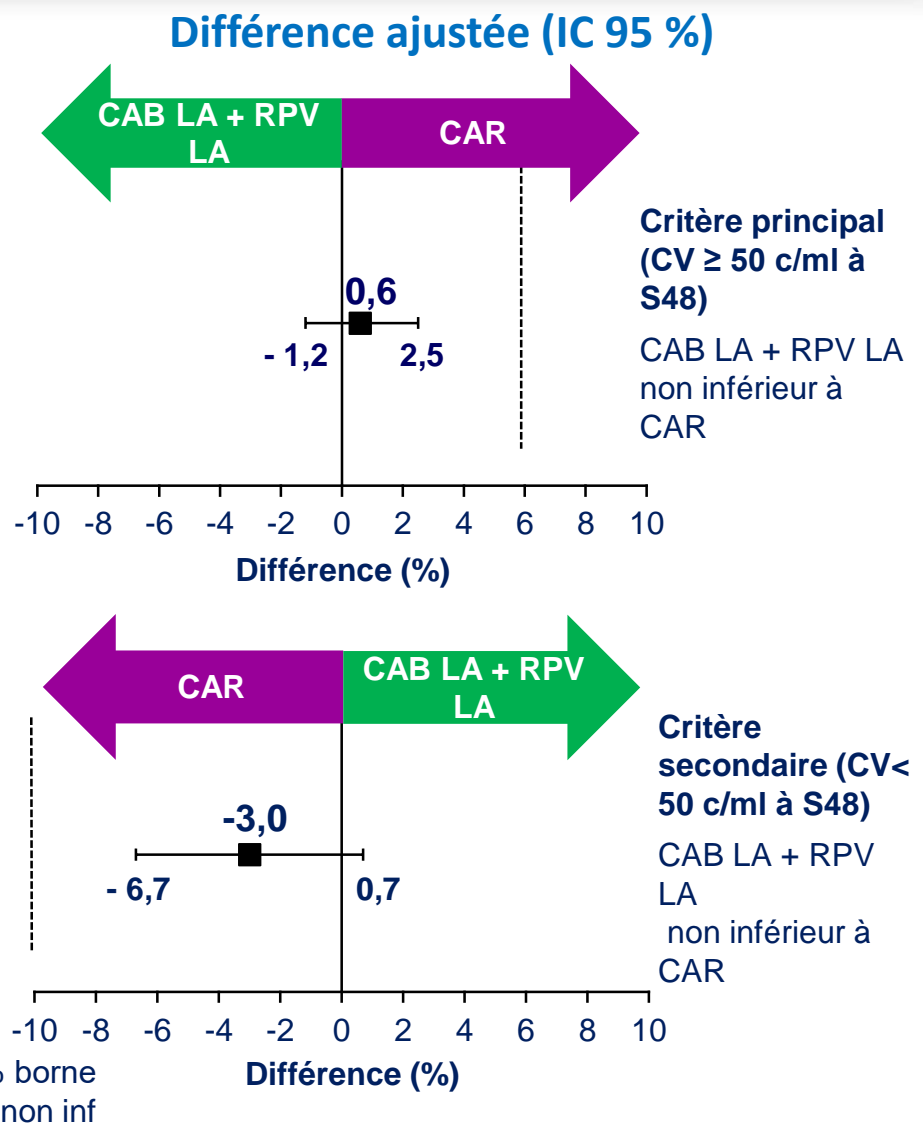
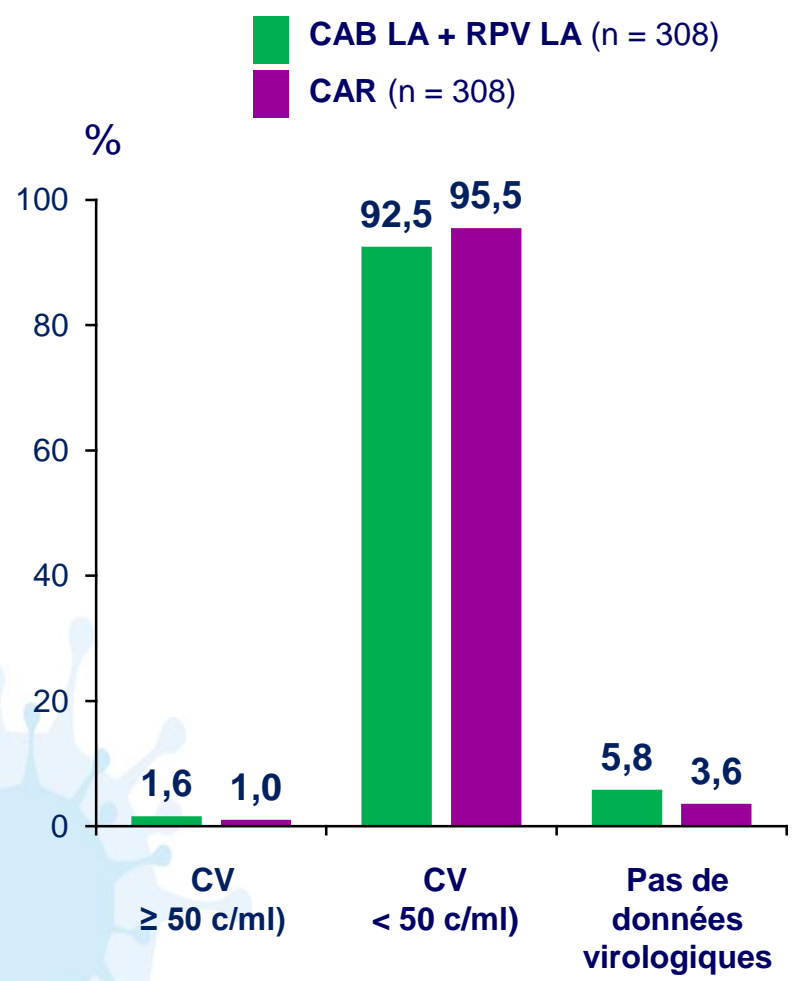






# Essai ATLAS : CAB LA + RPV LA en maintenance - Résultats à S48 (3)

## CV à S48 (analyse ITT, snapshot)



# Flair/Atlas: échecs virologiques

Sexe, Pays	Sou-type VIH-1	CV à S-20 (c/ml)	Mutations à S-20 (dans ARN VIH-1)		Visite avec échec virologique susp (EVS)	CV à EVS/EVC (c/ml)	Mutations à EVS (génotype plasma)		Sensibilité phénotypique à EVS (FC)**
			INNTI	INI			INNTI	INI	
Femme, Russie	A1	54 000	Aucune	L74I*	S20	373 / 456	E138E/A/K/T	L74I, Q148R	<b>RPV (7,1)</b> <b>CAB (5,2)</b> DTG (1,0)
Homme, Russie	A1	23 000	Aucune	L74I*	S28	287 / 299	K101E	L74I, G140R	<b>RPV (2,6)</b> <b>CAB (6,7)</b> DTG (2,2)
Femme, Russie	A1	20 000	Aucune	L74I*	S48	488 / 440	E138K	L74I, Q148R	RPV (1,0) <b>CAB (9,4)</b> DTG (1,1)

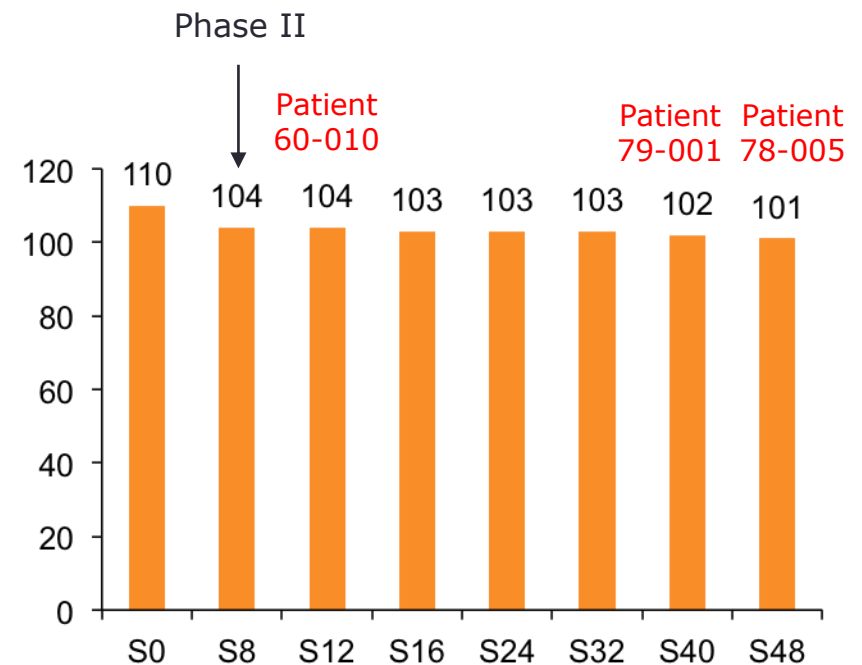
Sexe, Pays	Traitement ARV antérieur	Sous-type viral	Mutation à J0 (ADN PBMC à J0)		Visite EVS	CV EVS/EVC (c/ml)	Mutations à EVS (génotype plasma)		Sensibilité phénotypique à EVS (FC)**
			TI	INI			TI	INI	
Femme, Russie	3TC, ZDV, LPV/r	A/A1	E138E/A	L74I *	S8	79 166 / 25 745	E138A	L74I	<b>RPV (2,4)</b> CAB (0,8) DTG (0,9)
Femme, France	3TC, ZDV, NVP puis 3TC, ABC, NVP	CRF02_AG	V108V/I E138K	Aucune	S12	695 / 258	V108I E138K	Aucune	<b>RPV (3,7)</b> CAB (1,2) DTG (1,0)
Homme, Russie	FTC, RAL, TDF puis ABC, EFV, 3TC	A/A1	Aucune	L74I *	S20	544 / 1841	E138E/K	L74I N155H	<b>RPV (6,5)</b> <b>CAB (2,7)</b> DTG (1,0)

# Étude LAMIDOL-ANRS 167 : DTG + 3TC en maintenance

**Résultats : critère principal – pourcentage de patients en succès thérapeutique à S56 (après 48 semaines de DTG + 3TC)**

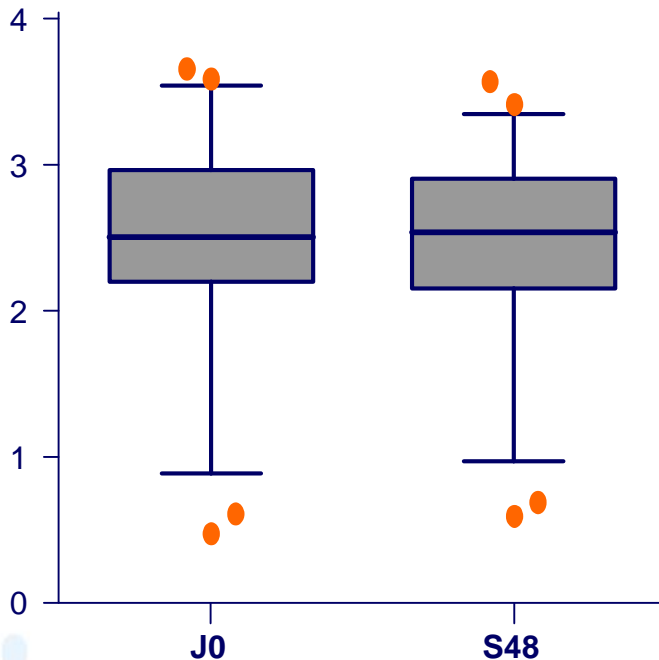
- **Échec thérapeutique :**  
CV > 50 copies/ml confirmée dans les 2 à 4 semaines, interruption du traitement, perdu de vue, décès
- Tous les patients ont atteint S48 (40 semaines de bithérapie)
  - **97 % (101/104)** sont en succès thérapeutique –
  - Bonne tolérance de la bithérapie
  - À S48, **3 échecs**
    - 1 échec virologique à S12 (4 semaines de bithérapie)
    - 1 perdu de vue à S40
    - 1 modification de traitement à S48 par l'investigateur de l'étude

## Patients en succès thérapeutique



# Essai ANRS 167 LAMIDOL : sous-études pharmacologiques et virologiques

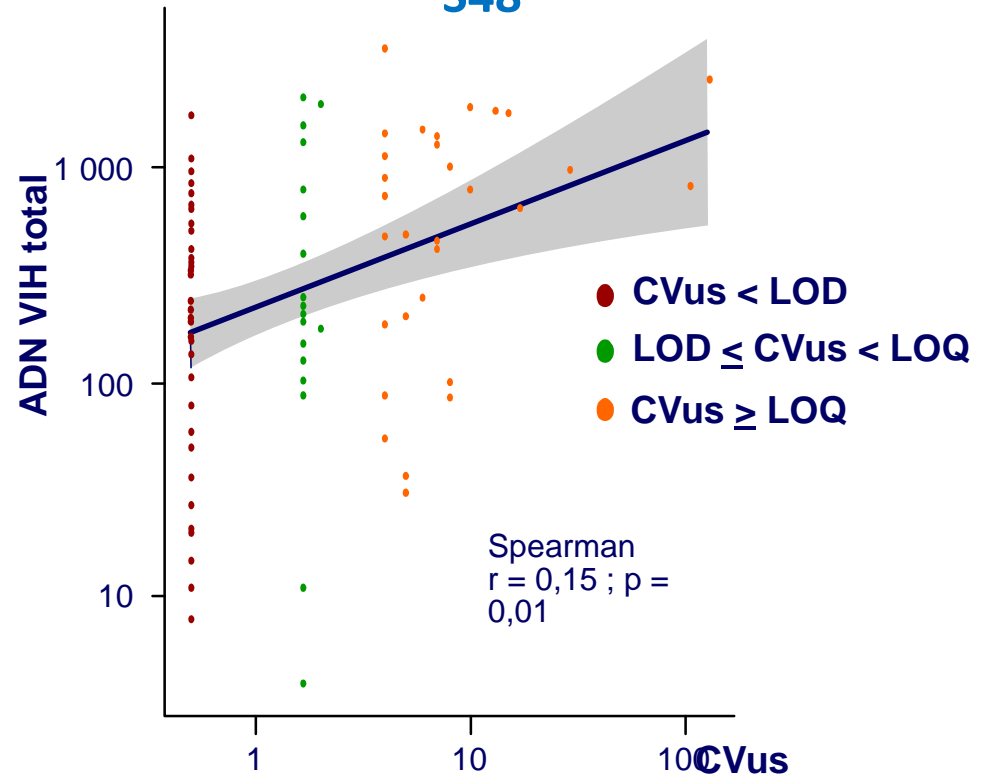
## ADN VIH total à J0 et S48 (log<sub>10</sub> c/10<sup>6</sup> PBMC)



**Médiane** 2,49  
**IQR** 2,17 - 2,95

**Médiane** 2,52  
**IQR** 2,09 - 2,89

## Relation entre ADN VIH total (c/10<sup>6</sup> PBMC) et CVus (c/ml) à S48

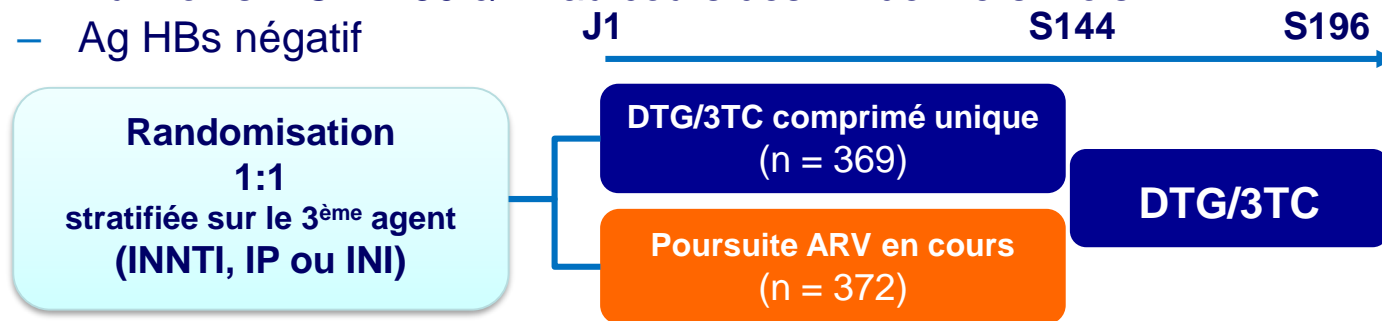


### Conclusions

- Pas de modification de l'ADN VIH total, de la CVus et des C<sub>min</sub> de DTG, après S48 de bithérapie DTG + 3TC
- Pas d'association entre C<sub>min</sub> DTG et CVus, mais corrélation entre ADN VIH et CVus

# Essai TANGO : DTG/3TC en switch – Résultats à S48

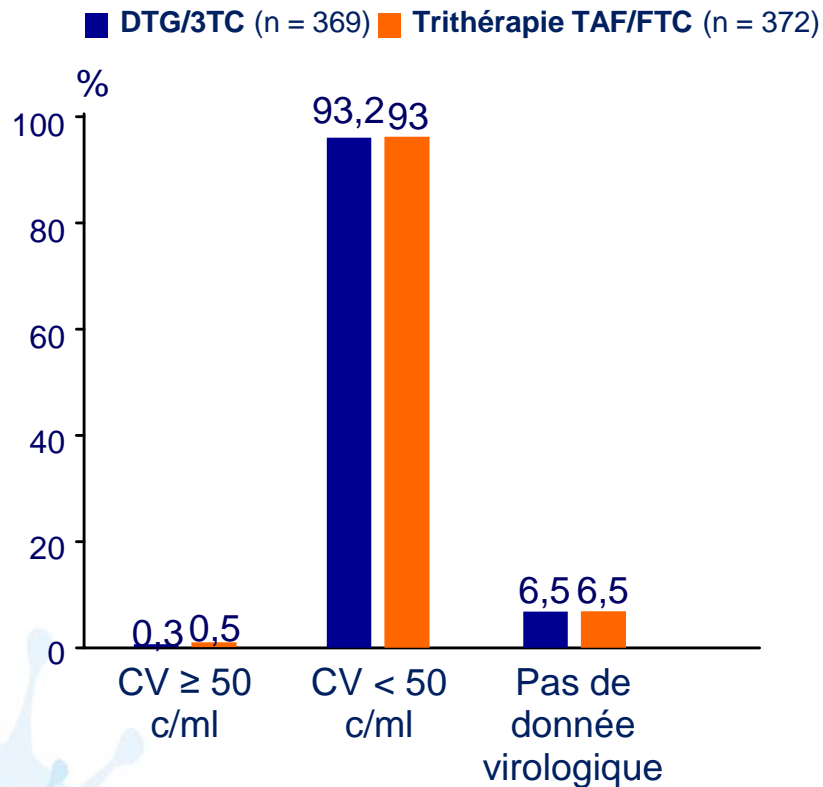
- **Essai de phase 3**, randomisé (1:1), multicentrique, international, sans insu
- **Critères d'inclusion**
  - Adultes VIH+  $\geq 18$  ans
  - Sous 1<sup>ère</sup> ligne avec TAF/FTC + INNTI ou IP ou INI, pas d'ATCD d'échec virologique ni de résistance INTI et INI
  - Sous ARV stable  $\geq 6$  mois (modification TDF-TAF depuis  $\geq 3$  mois autorisée)
  - Au moins 2 CV  $< 50$  c/ml au cours des 12 derniers mois
  - Ag HBs négatif



- **Objectif principal** : non infériorité de DTG/3TC à S48, comparée à la poursuite de la trithérapie avec TAF/FTC: échec virologique, en ITT snapshot (borne supérieure de l'IC 95 % de la différence = 4 %)
  - Echec virologique : modification ou arrêt traitement pour manque d'efficacité ou CV  $\geq 50$  c/ml à S48
- **Objectif secondaire** : non infériorité de DTG/3TC à S48, CV  $< 50$  c/ml (borne inférieure de l'IC 95 % de la différence = - 8 %)

# Essai TANGO : DTG/3TC en switch – Résultats à S48

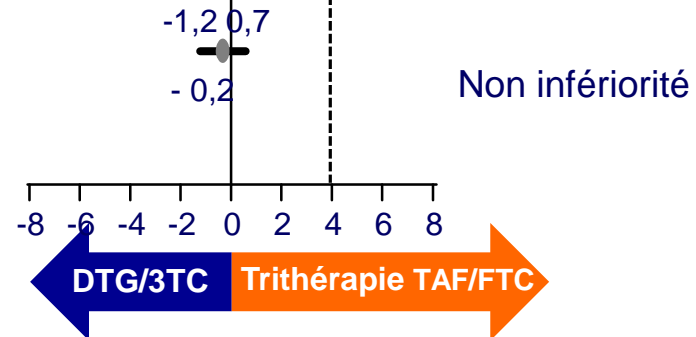
## Résultats virologiques à S48 ITT-e snapshot



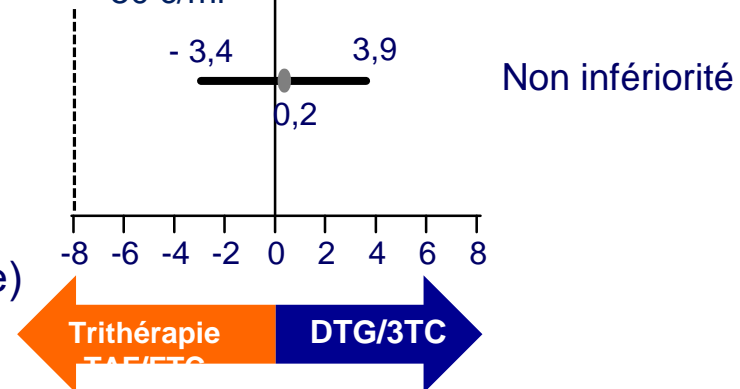
- 1 arrêt pour CV confirmée ≥ 200 c/ml (bras trithérapie)
- Pas d'émergence de résistance

## Différence ajustée (IC 95 %)

Critère principal : CV ≥ 50 c/ml



Critère secondaire : CV < 50 c/ml



# REAL WORLD PERSISTENCY WITH STANDARD OF CARE TRIPLE THERAPY (TT) IS SIGNIFICANTLY BETTER THAN DUAL THERAPIES (DT) FOR TREATMENT OF HIV IN A LARGE SPANISH COHORT-VACH

- TT: 7371 regimens (5992 distinct patients, 8307 patient-years of follow-up) included. 24.2% discontinued treatment.
- DT: 1872 regimens (1489 distinct patients, 2154 patient-years of follow-up) included. 31.4% discontinued treatment.

Table 1a. Current regimen summary for TT

	TT (N=7371) N(%)
DTG/ABC/3TC	2078 (28.2%)
EVGc/TAF/FTC	1883 (25.6%)
EVGc/TDF/FTC	1083 (14.7%)
RAL + TDF/FTC	739 (10%)
DTG + ABC/3TC	608 (8.3%)
RAL + ABC/3TC	576 (7.8%)
DTG + TDF/FTC	404 (5.5%)

Table 1b. Current regimen summary for DT

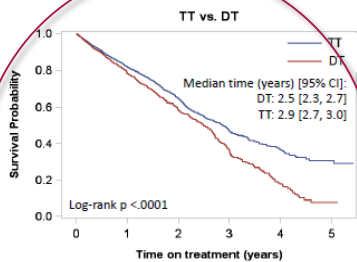
	DT (N=1872) N(%)
DRVc + 3TC	346 (18.5%)
DTG + RPV	293 (15.7%)
DRVr + 3TC	202 (10.8%)
RAL + DRVr	175 (9.4%)
DTG + DRVc	162 (8.7%)
DTG + 3TC	146 (7.8%)
DRVc + RPV	130 (6.9%)
RAL + DRVc	117 (6.3%)
LPVr + 3TC	95 (5.1%)
DTG + DRVr	87 (4.7%)
DRVr + RPV	77 (4.1%)
LPVr + RAL	42 (2.2%)

Table 2. Current regimen status

## Persistency

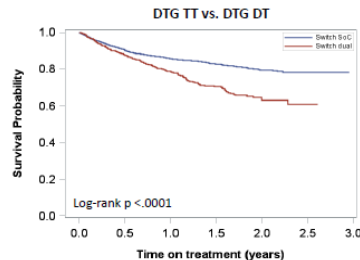
- Time to non-persistency** was significantly shorter in DT than in TT. After controlling for demograph characteristics, the HR for discontinuation on DT vs TT was 1.29 [p<0.0001]. The same tendency was observed DTG TT with a HR of 1.49 [p=0.0001].

Figure 1. KM curve and Cox model summary for TT vs. DT (left) and DTG TT vs. DTG DT (right) for time to non-persistency



Final Cox model also included: age (HR=1.00, p=0.09), HBV (HR=1.31, p=0.01), illicit drug consumption (HR=1.33, p<0.0001), gender (HR=0.88, p=0.01), viral load (HR=1.44, p<0.0001), time on ART (HR=0.96, p=0.0001) and number of previous regimens (HR=1.06, p<0.0001).

Cox model	Adjusted HR [95% CI]	p-value
DT vs. TT	1.29 [1.15, 1.44]	p<0.0001

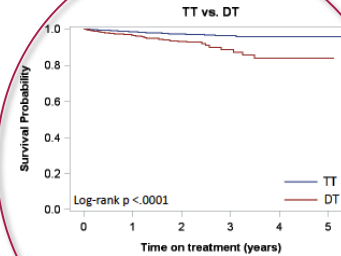


Cox model	Adjusted HR [95% CI]	p-value
DTG DT vs. DTG TT	1.49 [1.22, 1.83]	p<0.0001

## Efficacy

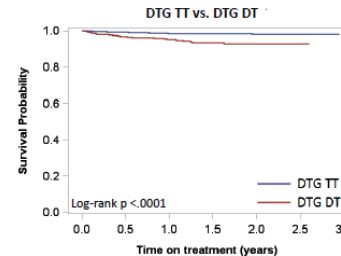
- Time to virological failure** was significantly shorter in DT than in TT. After controlling for demograph characteristics, the HR for virological failure on DT vs TT was 2.06 [p<0.0001]. The same tendency was observed DTG TT with a HR of 2.78 [p<0.0001].

Figure 2. KM curve and Cox model summary for TT vs. DT (left) and DTG TT vs. DTG DT (right) for time to virological failure



Final Cox model also included: number of virological failures (HR=1.07, p<0.0001), viral load (HR=4.68, <0.0001), illicit drug consumption (HR=1.40, p=0.02).

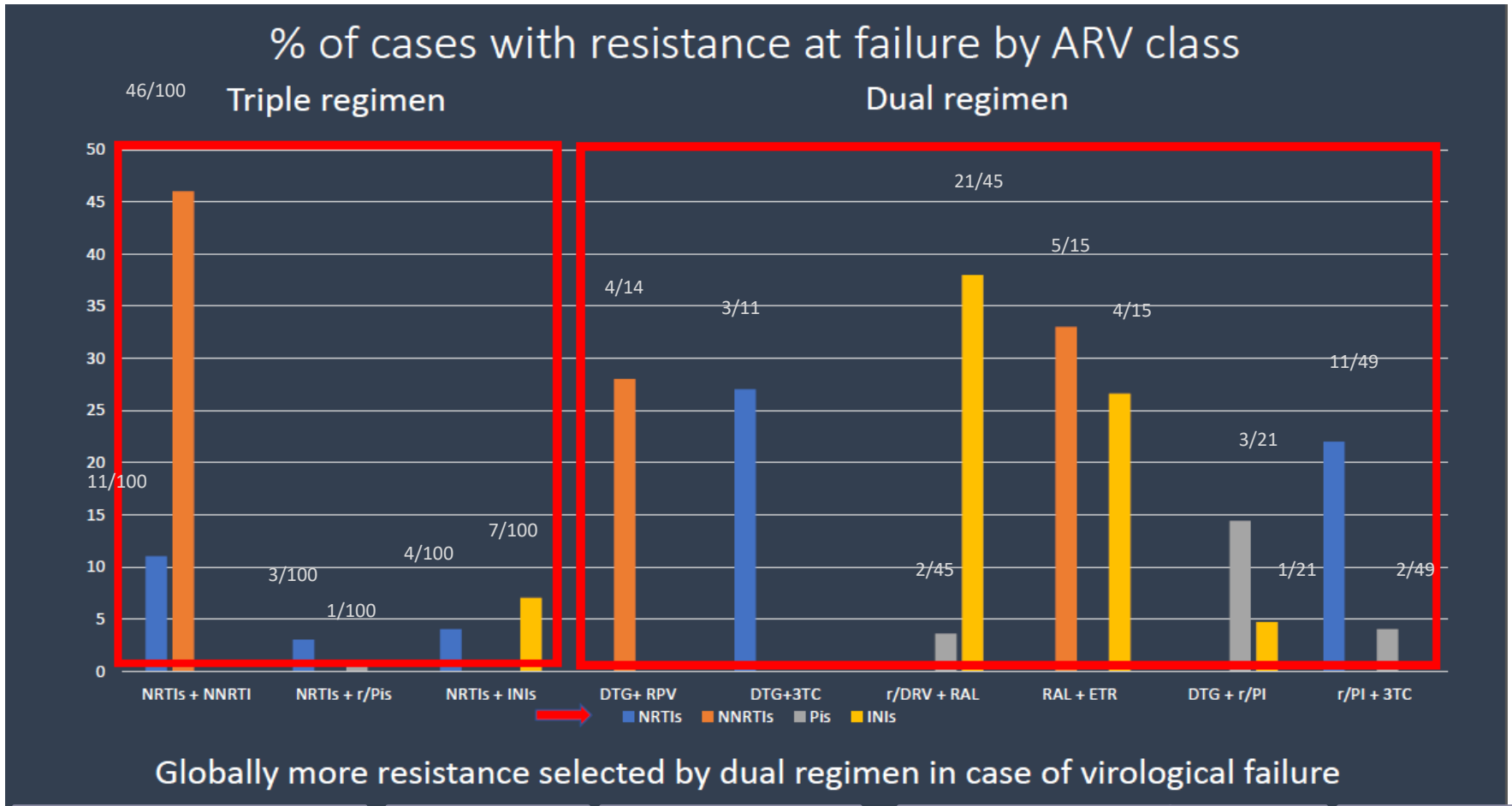
Cox model	Adjusted HR [95% CI]	p-value
DT vs. TT	2.06 [1.54, 2.77]	p<0.0001



Cox model	Adjusted HR [95% CI]	p-value
DTG DT vs. DTG TT	2.78 [1.71, 4.51]	p<0.0001

# Mutations de Résistance à l'échec selon la combinaison ARV

465 patients (IT, FR) en échec (2<sup>e</sup> CV>50)



**NNRTI and r/Pis triple combination**  
 -High rate of NNRTI resistance  
 -Very low rate of PI resistance  
 -Protection of the NRTI backbone with r/Pis

**INIs used in triple combinations:**  
 -No DTG resistance  
 -Resistance selected with RAL (n=2) and c/EVG (n=5)

**DTG dual combination with 3TC or RPV**  
 - No DTG resistance  
 - DTG does not always protect for RPV or 3TC resistance in case of failure

**RAL dual combinations**  
 - r/DRV does not protect for RAL resistance  
 - No cross protection for resistance between RAL and ETR

**DTG + r/Pis**  
 - DTG does not protect resistance to r/Pis(ATV)

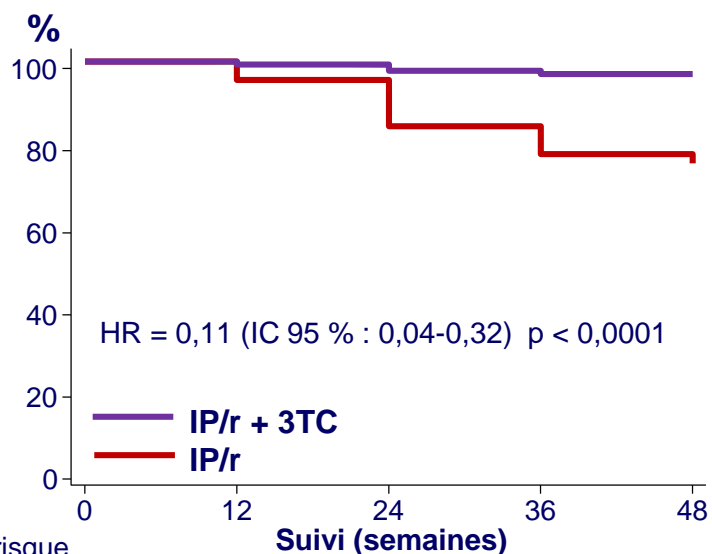
**r/Pis + 3TC**  
 - r/DRV or r/ATV does not always protect for 3TC resistance



# Bithérapies et antécédents de résistance

## MOBIDIP:

maintenance 3TC/IPr vs IP/r en 2<sup>e</sup> ligne



Patients à risque

	0	12	24	36	48
IP/r	133	133	127	112	103
IP/r + 3TC	132	132	131	129	128

## Etude rétrospective bithérapies (Italie)

Gagliardini, CROI 2018, 498

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

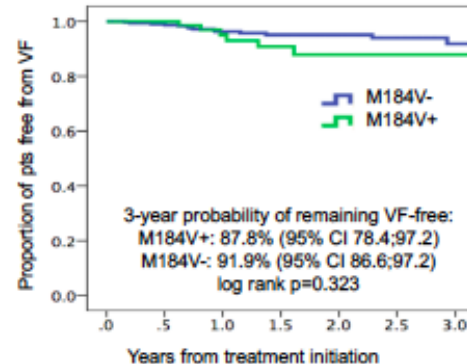
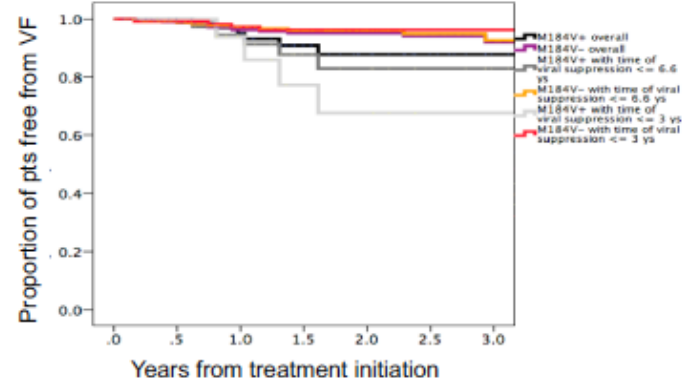


Figure 3: estimated probability of remaining free from VF in dual therapy for different time of viral suppression



# Allègement en bithérapie: acquis et questions

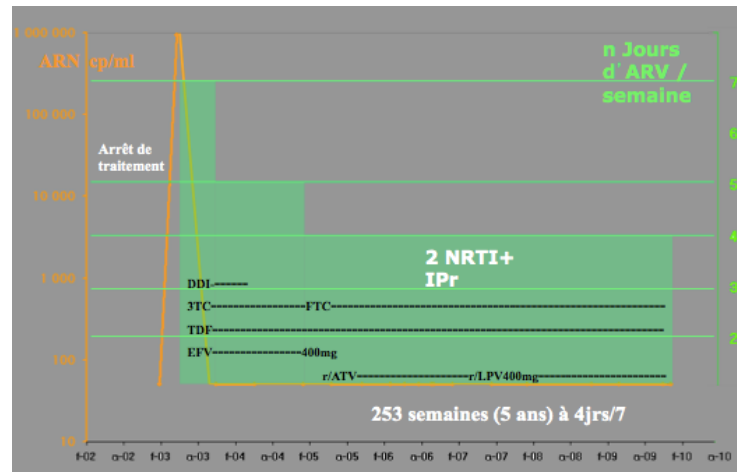
- Combinaisons «validées»: 3TC+IP/r, DTG+RIL, 3TC+DTG, CBG+RIL,IP/r+II  
ou possibles: (RAL+ETV)..

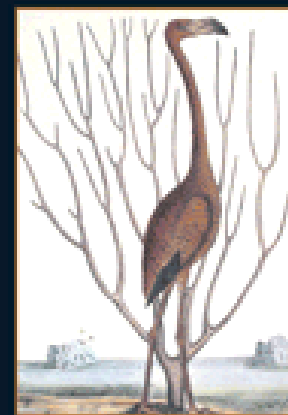
→ un inhibiteur RT + un autre agent

- **Avantages des bithérapies:**
  - Epargne de classe (INTI, IP) ou de molécule (TDF)
  - Simplification de la prise
  - Réduction de la toxicité potentielle/long terme
  - Coût ?
- **Limites actuelles:**
  - Tolérance immédiate (switch)
  - Efficacité à long terme?
  - Antécédents de résistance, mutations archivées ?
  - Réservoirs, compartiments

# Traitements intermittents à cycles courts

---





The Life of  
Charles  
Darwin  
and the  
Origin of  
Species

June 2010  
Vol. 24, No. 1

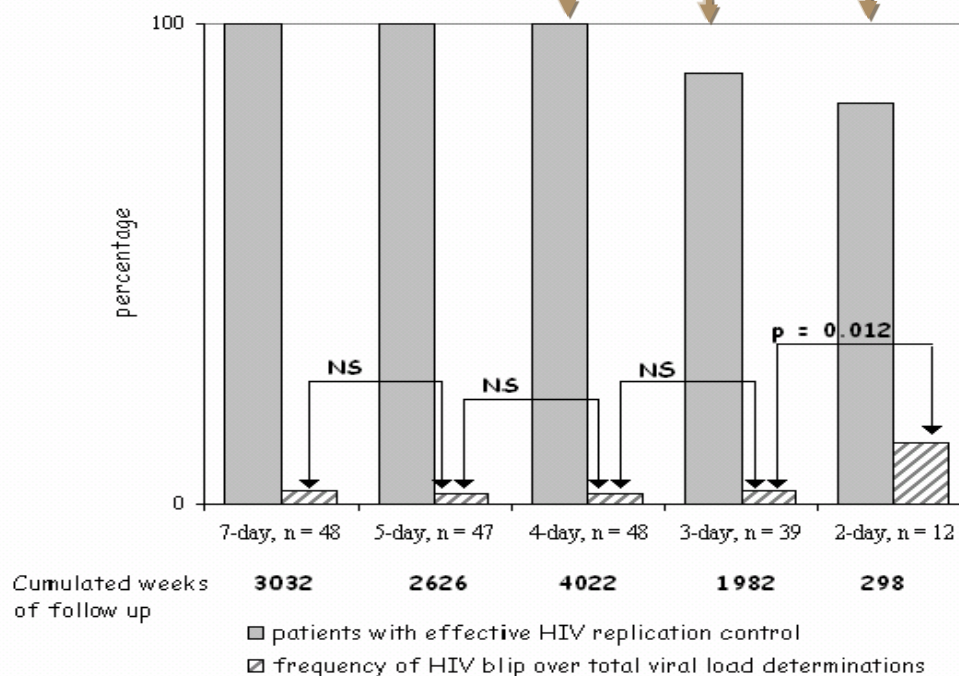
## Short cycles of antiretroviral drugs provide intermittent yet effective therapy: a pilot study in 48 patients with chronic HIV infection

Jacques Leibowitch,<sup>\*,§,1</sup> Dominique Mathez,<sup>\*</sup> Pierre de Truchis,<sup>†</sup> Christian Perronne,<sup>†,§</sup> and Jean-Claude Melchior,<sup>†,§</sup>

<sup>\*</sup>Immunology and Virology Unit, <sup>†</sup>Clinical Infectious Disease Unit, and <sup>‡</sup>Clinical Nutrition and Infectious Disease Unit, Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Raymond Poincaré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Garches, France; and <sup>§</sup>University and Medical School, Paris-Île-de-France-Ouest, Saint Quentin en Yvelines, Versailles, France

**Figure 1**

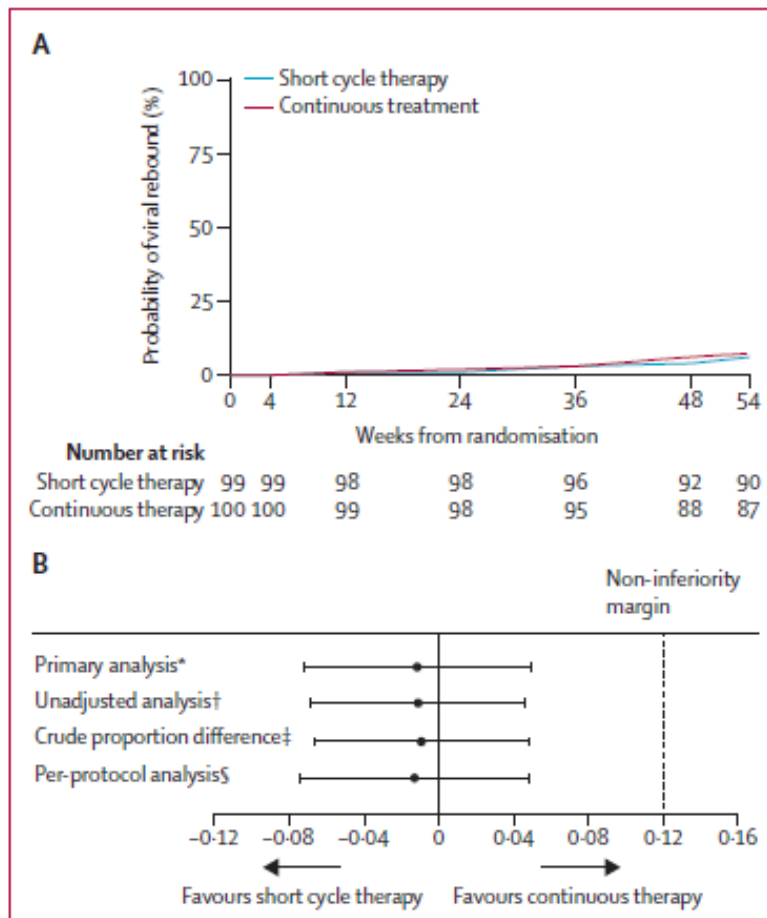
Virological efficacy of reduced treatment regimens



# Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents, and young adults (BREATHER): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 2/3 trial



The BREATHER (PENTA 16) Trial Group\*



	Short cycle therapy (n=99)	Continuous therapy (n=100)	p value
<b>Primary endpoint</b>			
Participants with confirmed viral load $\geq 50$ copies/mL	6 (6%)	7 (7%)	0.75
<b>Secondary endpoints</b>			
Participants with confirmed viral load $\geq 400$ copies/mL	2 (2%)	4 (4%)	0.38
Participants with change in ART regimen	3 (3%)	9 (9%)	0.13
Viral rebound	0	1	..
Toxicity*	1	4	..
Adherence problems	1	1	..
Simplification	1	3	..
Participants with mutations present at viral rebound† (participants with resistance test result available)	2 (3)	5 (6)	1.00
<b>Number of NNRTI mutations</b>			
None	1	1	..
1-2	1	5	..
3 or more	1	0	..
<b>Number of NRTI mutations</b>			
None	2	5	..
1	1	1	..
Mean change in CD4 percentage (%)	0.2% (0.4)	0.1% (0.4)	0.76
Mean change in absolute CD4 count (cells per $\mu$ L)	-34.2 (20.9)	-21.6 (21.1)	0.67
<b>Substudy results</b>			
n=98		n=94	
<b>Viral load</b>			
$\geq 20$ copies/mL at week 48	13 (13%)	14 (15%)	0.84
$< 20$ copies/mL at week 48	85 (87%)	80 (85%)	
Mean change in total HIV-1 DNA (Ln copies per million cells)	0.1 (0.1)	-0.2 (0.1)	0.13
Mean change in interleukin 6 (Ln pg/mL)	0.0 (0.1)	0.1 (0.1)	0.64
Mean change in D-dimers (Ln ng/mL)	-0.5 (0.2)	-0.0 (0.2)	0.05

Data are n (%) or mean change from randomisation (SE), unless otherwise stated. ART=antiretroviral therapy. NRTI=nucleoside/ nucleotide reverse transcriptase inhibitors. NNRTI=non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Ln=natural logarithm. \*One gynaecomastia in the short cycle therapy group, three lipodystrophy events with onset before baseline in the continuous therapy group, and one raised transaminases in the continuous therapy group. †Two participants on short cycle therapy: (1) Leu100Ile, Lys103Asn, Tyr188Cys and (2) Lys103Asn, Met184Val; five participants on continuous therapy: (1) Val106, Glu138Ala, (2) Lys103Asn, Val106Met, (3) Met230Leu, (4) Lys103Asn, Val106Met, and (5) Met184Val, Gly190Ser; samples from four additional patients (three in the short cycle therapy group and one in the continuous therapy group) with low level viraemia failed to amplify.

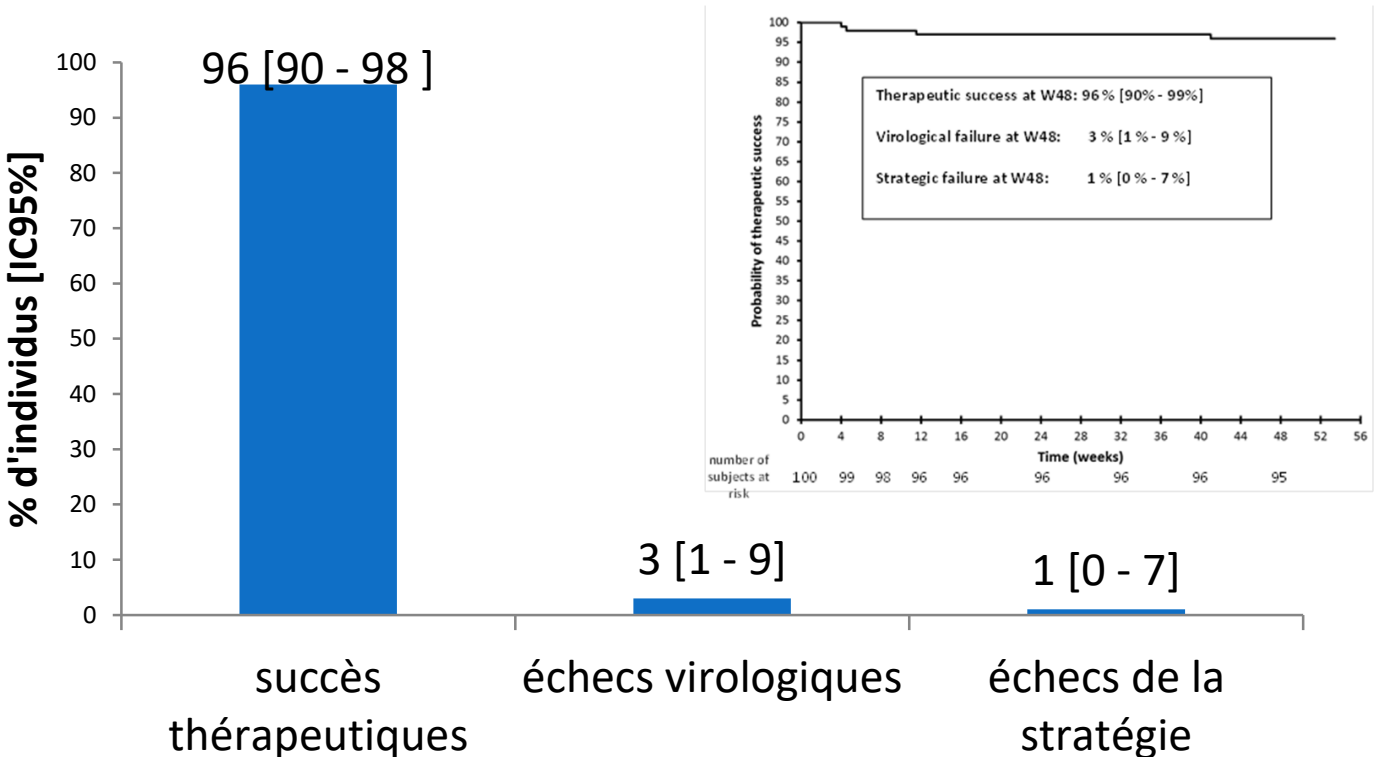
Table 2: Trial efficacy from randomisation to week 48 assessment

Figure 2: Time to viral rebound

## Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial

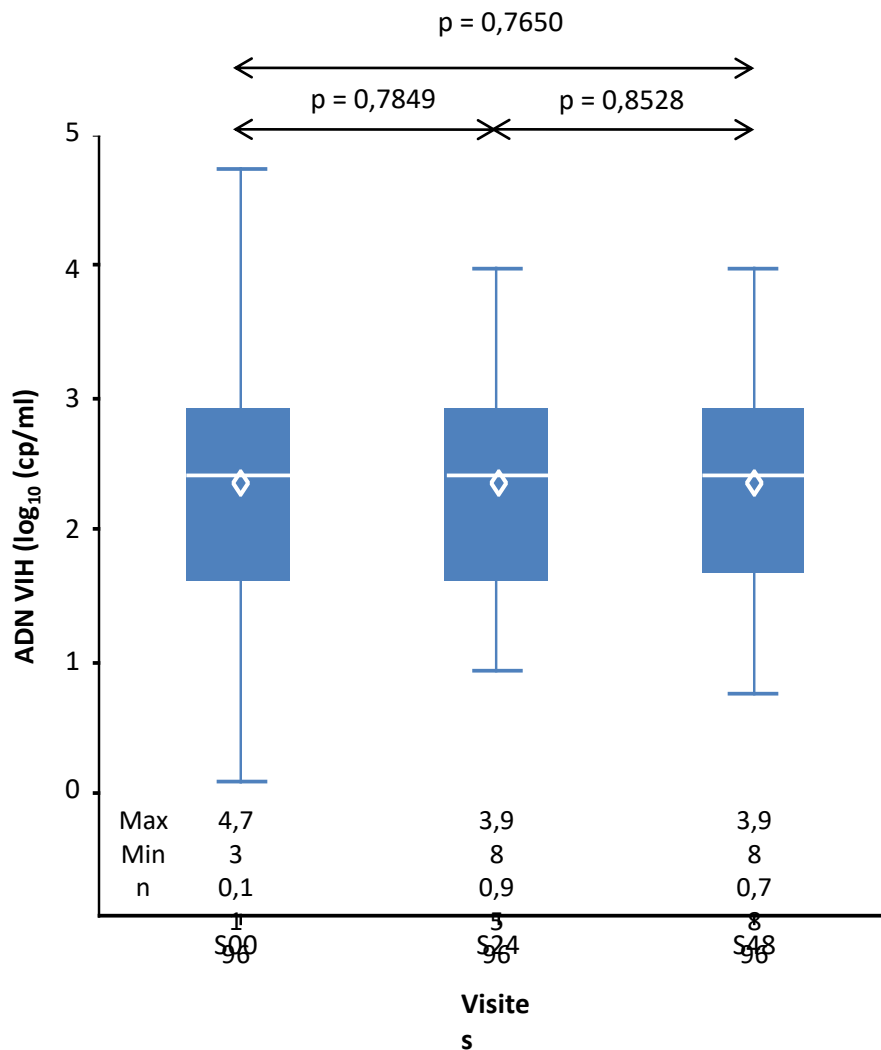
Pierre de Truchis<sup>1\*</sup>, Lambert Assoumou<sup>2</sup>, Roland Landman<sup>3,4</sup>, Dominique Mathez<sup>1</sup>, Damien Le Dû<sup>1</sup>, Jonathan Bellet<sup>2</sup>, Karine Amat<sup>3</sup>, Christine Katlama<sup>2,5</sup>, Guillaume Gras<sup>6</sup>, Olivier Bouchaud<sup>7</sup>, Martin Duracinsky<sup>8</sup>, Emuri Abe<sup>9</sup>, Jean-Claude Alvarez<sup>9</sup>, Jacques Izopet<sup>10</sup>, Juliette Saillard<sup>11</sup>, Jean-Claude Melchior<sup>1</sup>, Jacques Leibowitch<sup>1</sup>, Dominique Costagliola<sup>2,†</sup>, Pierre-Marie Girard<sup>2,3,12,†</sup> and Christian Perronne<sup>1</sup> on behalf of the ANRS 162-4D Study Group‡

Figure 2: Probability of therapeutic success.  
One patient were censored at W12 because of study follow-up discontinuation for pregnancy

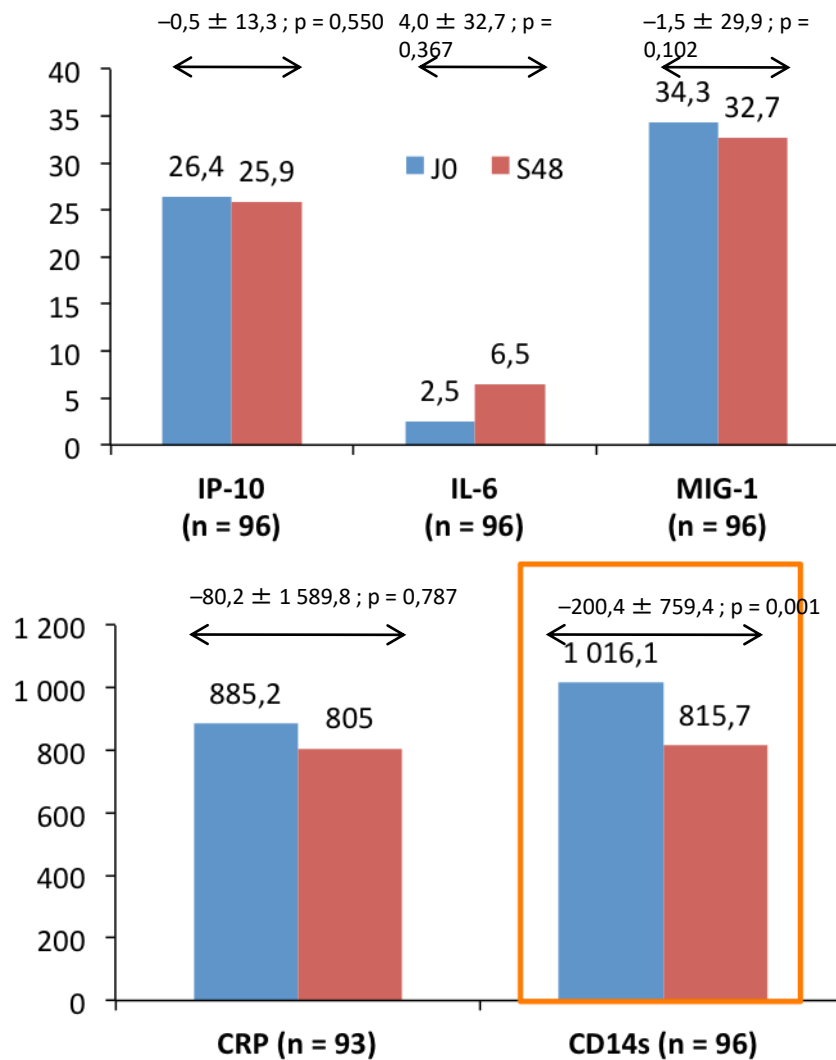


# ANRS 162-4D : pas d'impact de l'arrêt des ARV 3 jours/7 sur le réservoir viral et l'inflammation résiduelle

Evolution de l'ADN VIH dans les PBMC



Evolution des paramètres inflammatoires



## 4D : bonne observance au schéma 4j/7

Auto-questionnaires



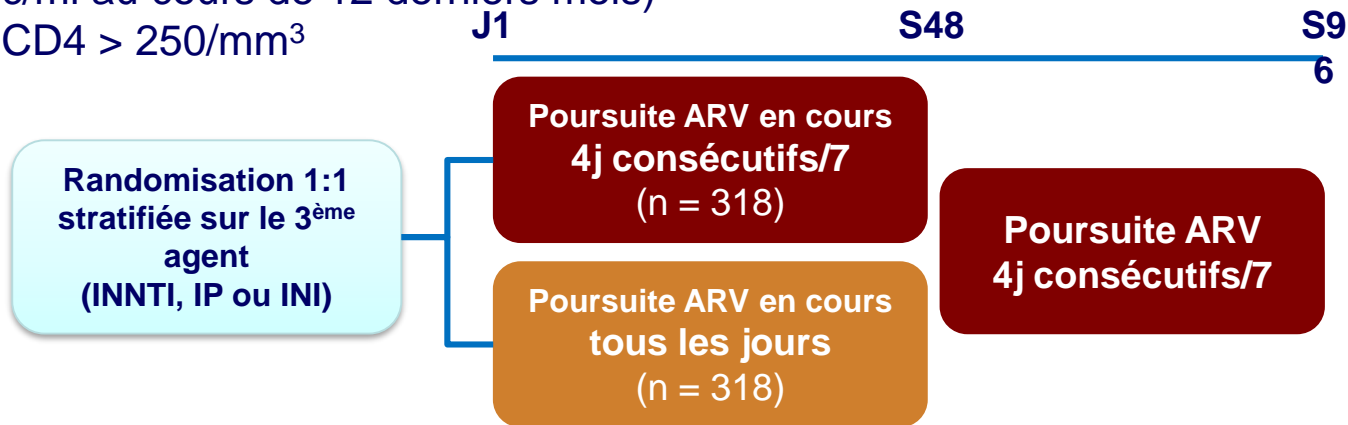
Dosage plasmatique des ARV périodes ON et OFF

ARV	Période « ON »		Période « OFF »	P*
	n	Médiane (Min - Max)	Médiane (Min - Max)	
EFV	38	2073 (1003 – 6356)	601 (133 – 1816)	<0,0001
ETV	5	295 (130 – 970)	133 (65 – 681)	0,0625
RPV	26	99 (21 – 262)	39 (5 – 93)	<0,0001
ATV	11	1226 (542 – 2160)	20 (20 – 521)	0,0100
DRV	15	2416 (443 - 5050)	21 (20 – 71)	<0,0001
LPV	1	3922 (3922 – 3922)	20 (20 – 20)	



# Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch

- **Essai de phase 3**, randomisé (1:1), multicentrique, sans insu
- **Critères d'inclusion**
  - Adultes VIH+  $\geq 18$  ans
  - Sous traitement ARV avec 2 INTI+ INNTI ou IP ou INI, stable  $\geq 4$  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 ( $\leq 1$  blip avec CV  $< 200$  c/ml au cours de 12 derniers mois)
  - CD4  $> 250/\text{mm}^3$



- **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



# Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch

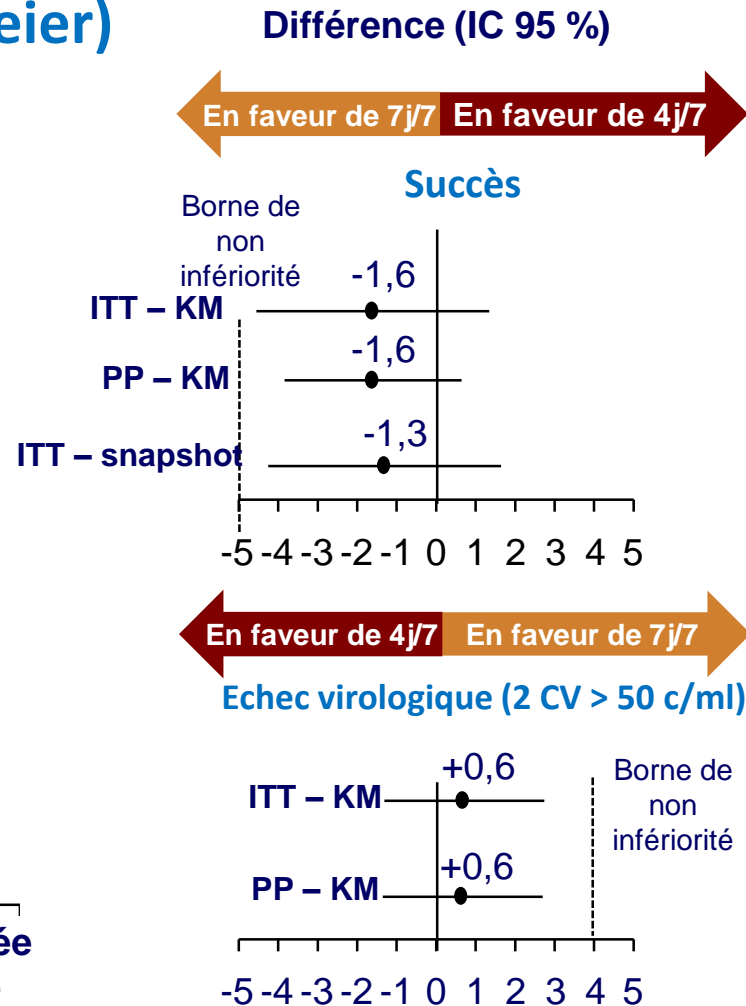
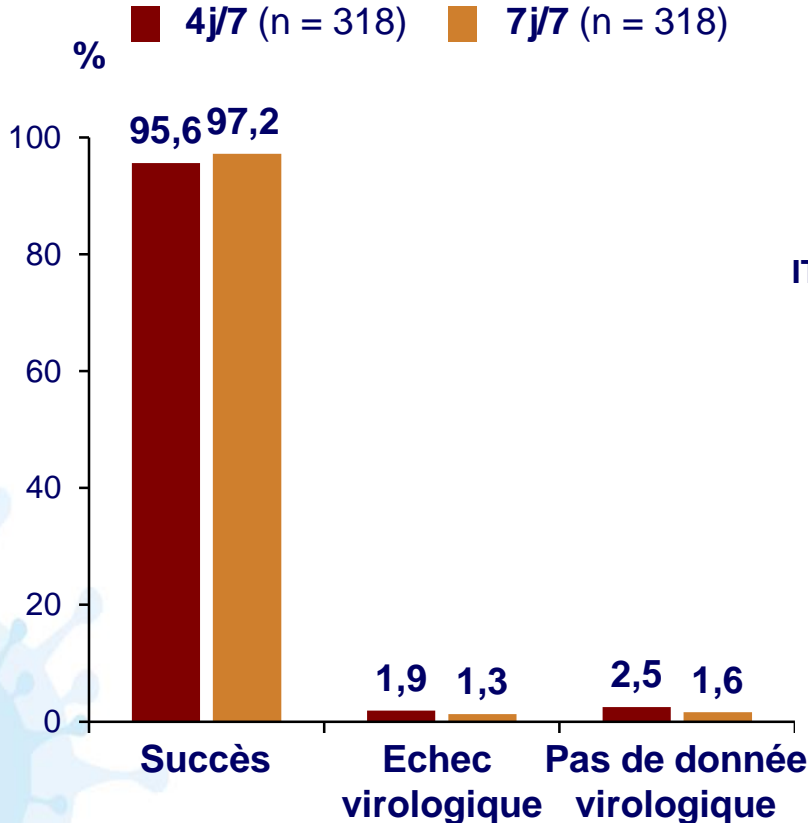
## Caractéristiques à l'inclusion et devenir des patients

	4j/7 (n = 318)	7j/7 (n = 318)
Age, médiane (IQR), ans	50 (41 - 55)	49 (41 - 56)
Femme, %	15,1	15,4
Durée traitement ARV à l'inclusion, années, médiane	6,5	7,4
Durée CV < 50 c/ml, années, médiane (IQR)	5,1 (3,0 - 8,6)	6,5 (3,5 - 10,3)
CD4/mm <sup>3</sup> au screening, médiane	693	687
Nadir CD4/mm <sup>3</sup> , médiane	313	289
Schéma ARV à la pré-inclusion, %		
INI : DTG / EVG/c/ RAL	47,8 : 23 / 20 / 4.4	47,8 : 23,9 / 21,4 / 1,9
INNTI : RPV / EFV / ETR	46,5 : 37,1 / 7,5 / 1,9	46,5 : 34,6 / 10 / 1,9
IP : DRV/r / ATV/r / LPV/r	5,7 : 5,1 / 0,6 / 0	5,7 : 3,8 / 1,3 / 0,6
INTI : TDF/FTC ou TAF/FTC / ABC/3TC	72,3 / 27,7	73 / 27
Devenir à S48		
Interruption de la stratégie, n	5	5
Déviations au protocole, n	0	3

# Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch

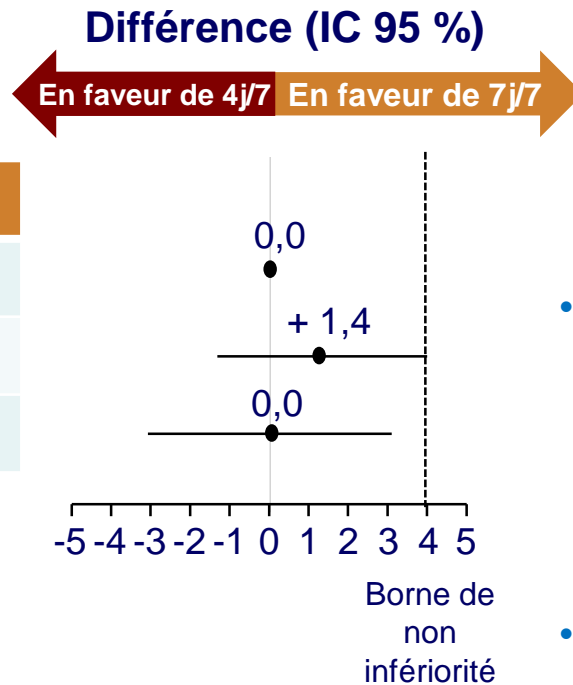
## Résultats à S48 (analyse principale : ITT, Kaplan-Meier)

Succès : CV < 50 c/ml  
sans interruption de la stratégie



# Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch (5)

## Echec virologique (2 CV > 50 c/ml) en ITT, Kaplan-Meier selon la classe d'ARV



## Blips lors du suivi

	4j/7	7j/7
J0	6	4
Après J0	13	17

- Paramètres biologiques lors du suivi
  - Pas de différence de modification pour :
    - transaminases
    - glycémie, lipides
    - CD4, CD8, CD4:CD8
  - Différence significative ↗ DFGe groupe 4j/7 (+ 5,5 ml/min vs + 1,3 ml/min)
- Aucune évolution du poids dans les 2 groupes
- Événements indésirables grade 3-4: groupe 4j/7 : 7,9 % vs 7j/7 : 9,4 % ; p = 0,594

Pas de différence d'échec virologique selon le nadir de CD4, le rapport CD4:CD8, la durée de CV < 50 c/ml pré-randomisation, antécédent échec virologique



# Allègement en Traitement intermittent: acquis et questions ?

- **Bénéfices:**

- Allègement «universel» ? : toutes trithérapies...
- Pas de changement des molécules en cours: pas d'EI précoces, puissance antivirale conservée
- Moindre exposition cumulée des ARV: toxicité long terme ?
- Adhésion au schéma thérapeutique
- Qualité de vie...
- Coût des ARV (-40%)

- **Questions en cours:**

- Latence virale ou raison pharmacologique ?
- Nécessité de barrière génétique à la résistance élevée?
- Réservoirs et compartiments
- Mutations archivées et allègement ?
- Quelle population éligible ? : durée, antécédents,...

# Allègement en switch: population éligible, quels pré-requis indispensables ?

- Réplication virale **contrôlée** (au minimum délai > 1 an)
- **Association** « synergique », avec un **inhibiteur de la RT**
- **Tolérance** de la combinaison en cours
- Absence de **résistance** dans les antécédents (sauf 184V?)
- **choix** du patient, adaptation aux conditions de vie
- Absence de réplication « **compartmentalisée** » (SNC)
- **Posologie** des ARV adéquate (concentrations > CI90..)
- Absence de nécessité de contrôle rapproché
  
- **Préalables discutés/non démontrés:**
  - Nadir CD4 bas, zenith CV haut
  - Niveau DNA viral (<2,6 log??)
  - Molécules à longue demi-vie plasmaticque
  - Absence de tout antécédent d'échec
  - Absence de mutations de résistance sur l'ADN
  - Absence d'activation inflammatoire excessive

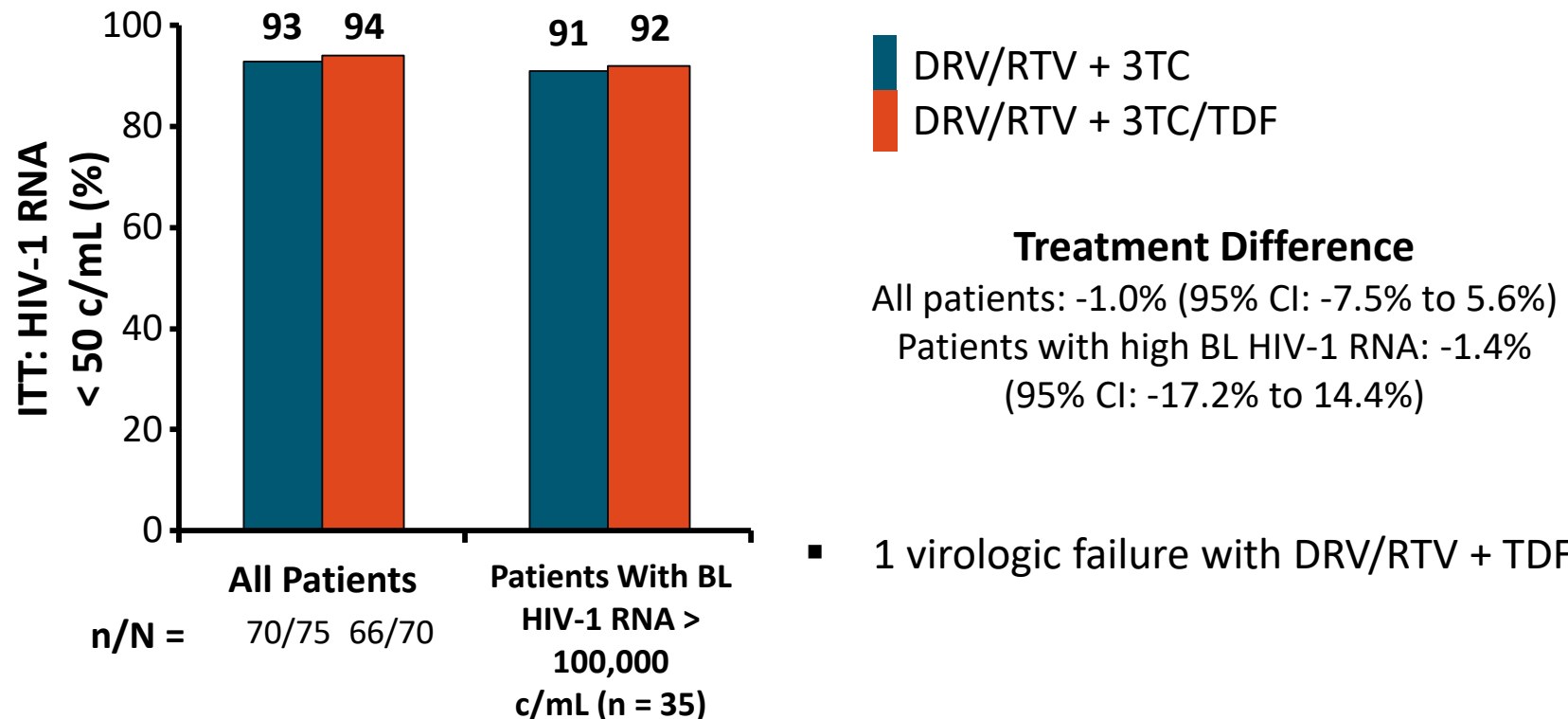
# Bithérapies en initiation

---

# ANDES: DRV/RTV + 3TC Noninferior to Triple ART in Treatment-Naive Patients at Wk 48

- Multicenter, open-label, randomized phase IV study (N = 145)

– Baseline: 24% HIV-1 RNA > 100,000 c/mL

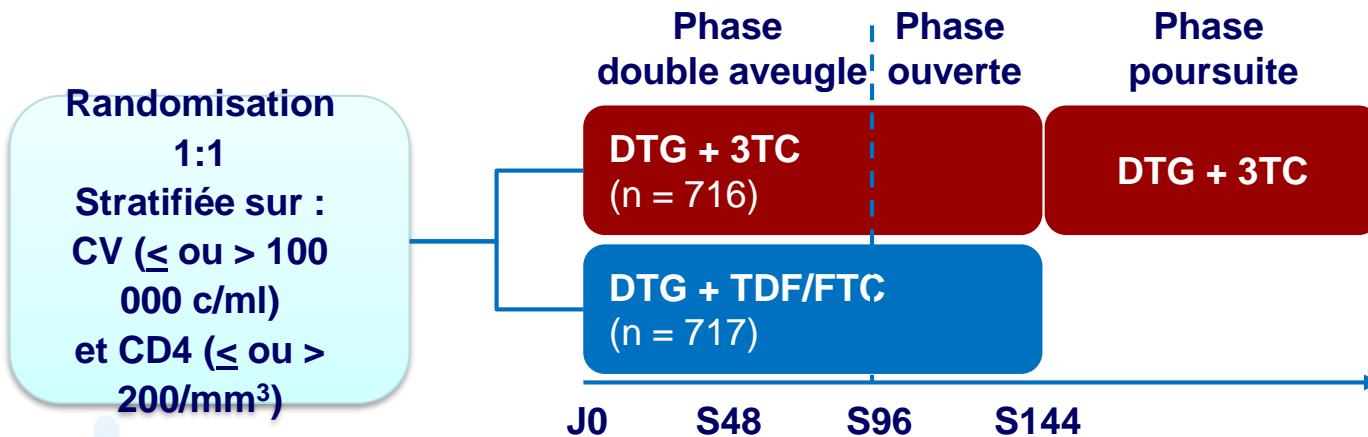


- 1 virologic failure with DRV/RTV + TDF/3TC
- No significant difference in AEs leading to d/c, serious AEs, or deaths between arms



# Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1<sup>ère</sup> ligne – Résultats à S96 (1)

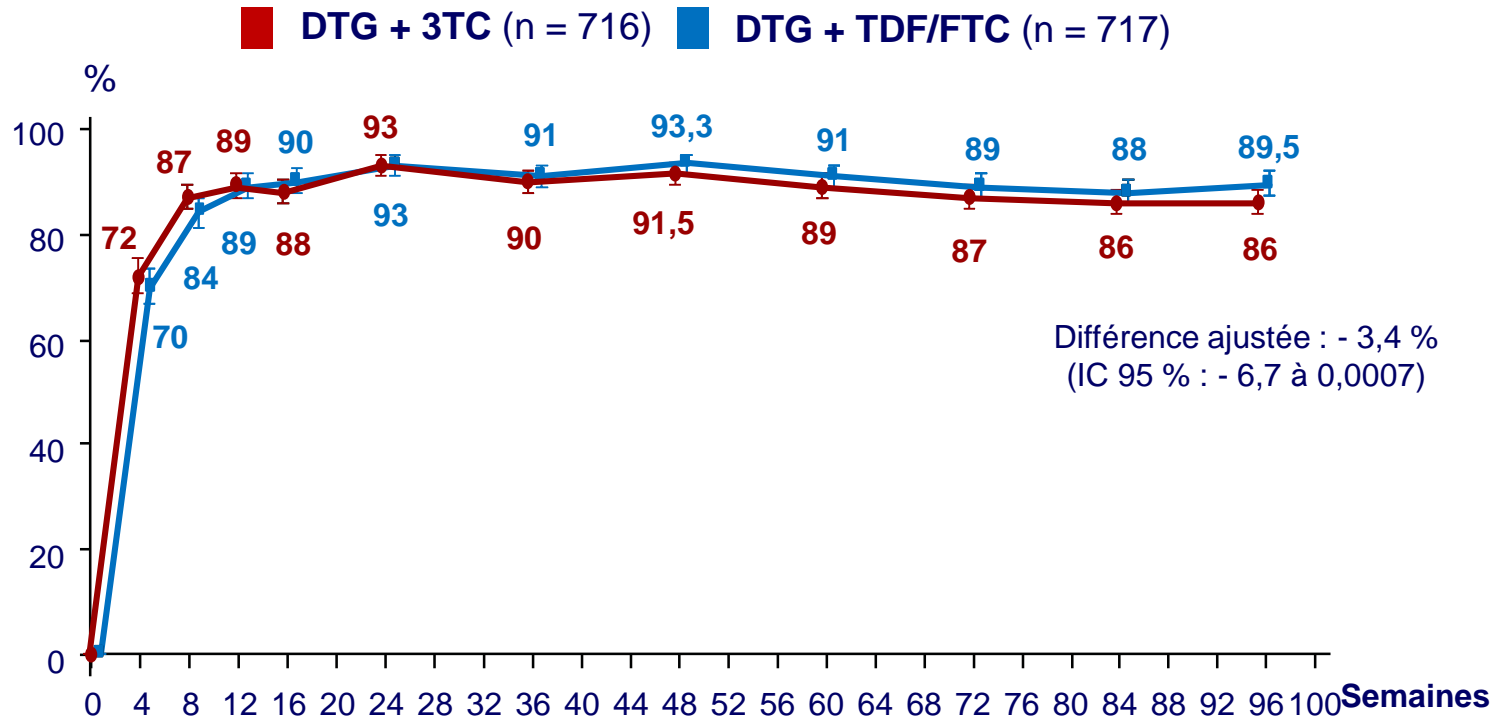
- **Essais internationaux de phase 3**, randomisés en double aveugle
- **Critères d'inclusion**
  - Adultes VIH+, naïfs d'ARV (ou  $\leq 10$  jours traitement ARV)
  - CV entre 1 000 et 500 000 c/ml, pas de mutation de résistance RT ou IP
  - Pas d'infection VHB, pas de nécessité de traitement d'une 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<sup>ère</sup> ligne – Résultats à S96

CV < 50 c/ml et IC 95 % (populations poolées), ITT snapshot



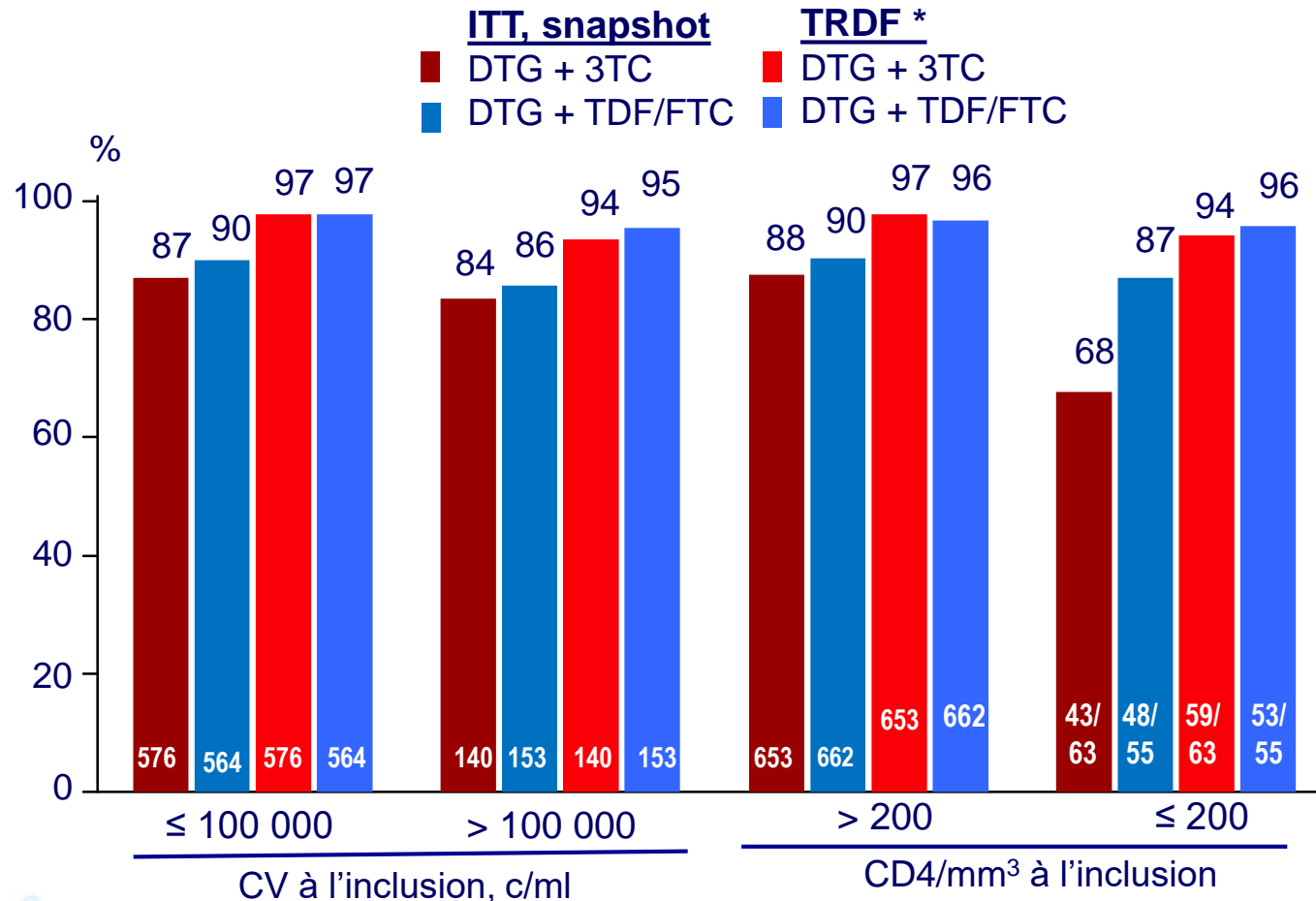
	CV ≥ 50 c/ml	Arrêt pour EI ou décès	Arrêt pour autre raison
DTG + 3TC	3,1 %	3 %	8 %
DTG + TDF/FTC	2 %	3 %	5 %



# Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1<sup>ère</sup> ligne – Résultats à S96



## 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, pour manque d'efficacité ou événement indésirable, pour critère défini au protocole

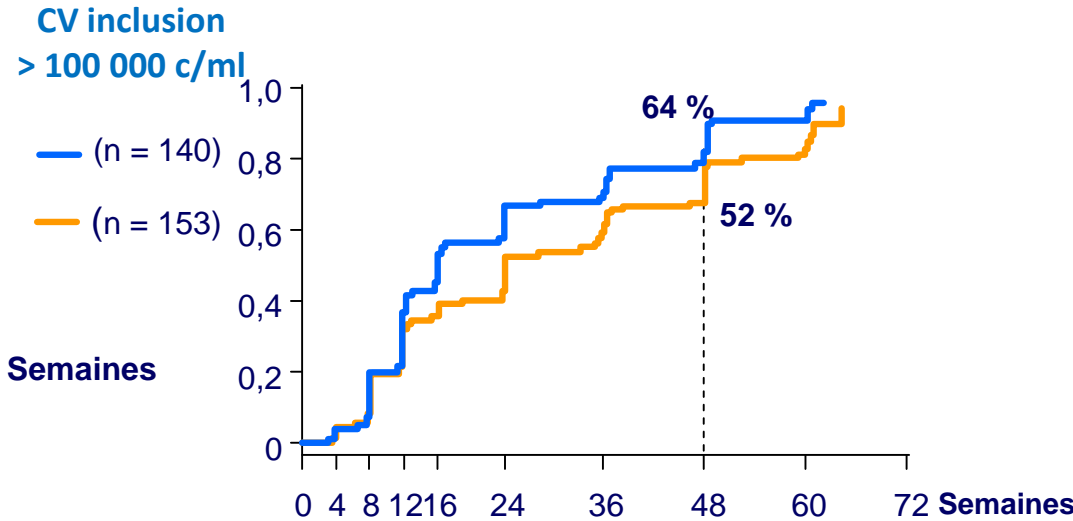
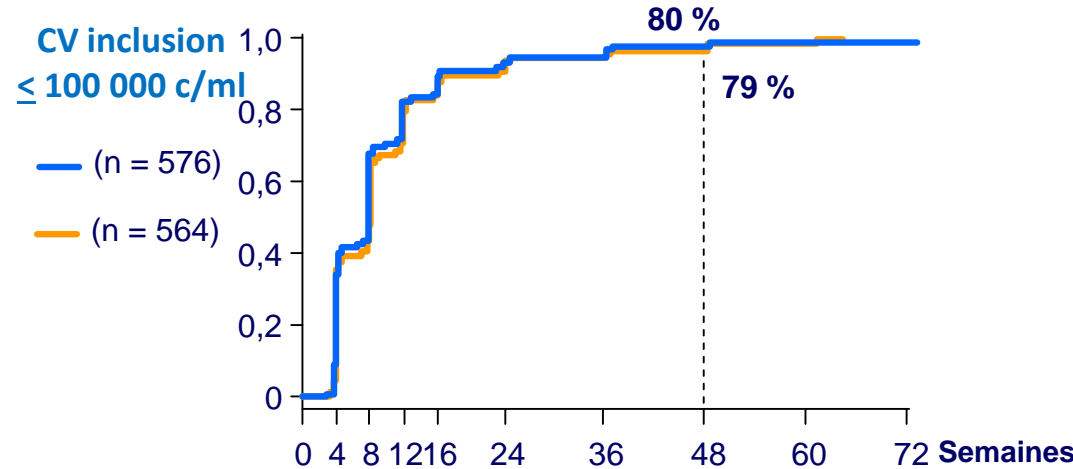
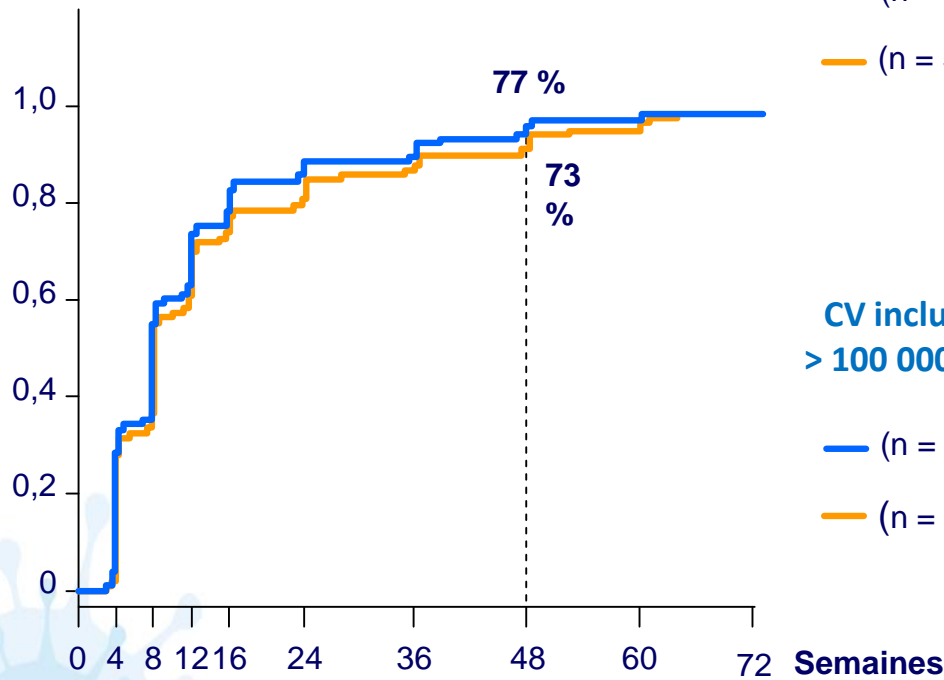


# Essais GEMINI 1 & 2 : 3TC + DTG vs FTC/TDF + DTG en 1<sup>ère</sup> ligne

Délai obtention CV < 40 c/ml avec absence de signal (Kaplan-Meier)

Tous les patients

— DTG + 3TC (n = 716) — DTG + TDF/FTC (n = 717)



# Allègement 2019: Conclusions

« Pourquoi traiter plus si les mêmes résultats sont obtenus avec moins ? »

- Faisable chez la majorité des patients:
  - **en switch** chez des patients avec CV contrôlée:
    - Bithérapies / Cycles hebdomadaires
    - Garder un inhibiteur de la RT
    - Réduction toxicité, Avantages à long terme à préciser
    - Faisabilité chez patients avec antécédents de résistance à préciser
    - Coût ( -30% à -40%)
  - **en initiation**:
    - Données favorables pour 3TC+ IP/r
    - Efficacité démontrée pour 3TC+DTG, y compris CV élevées; **pas de résistance**; pas d'EI en excès; réduction coût
- « *Une vision éthique et écologique de la gestion des ressources...* »