Application et mise en pratique des lignes directrices québécoises de la thérapie antirétrovirale 2020

Jean-Guy Baril MD
Président du Comité consultatif sur le VIH et le VHC

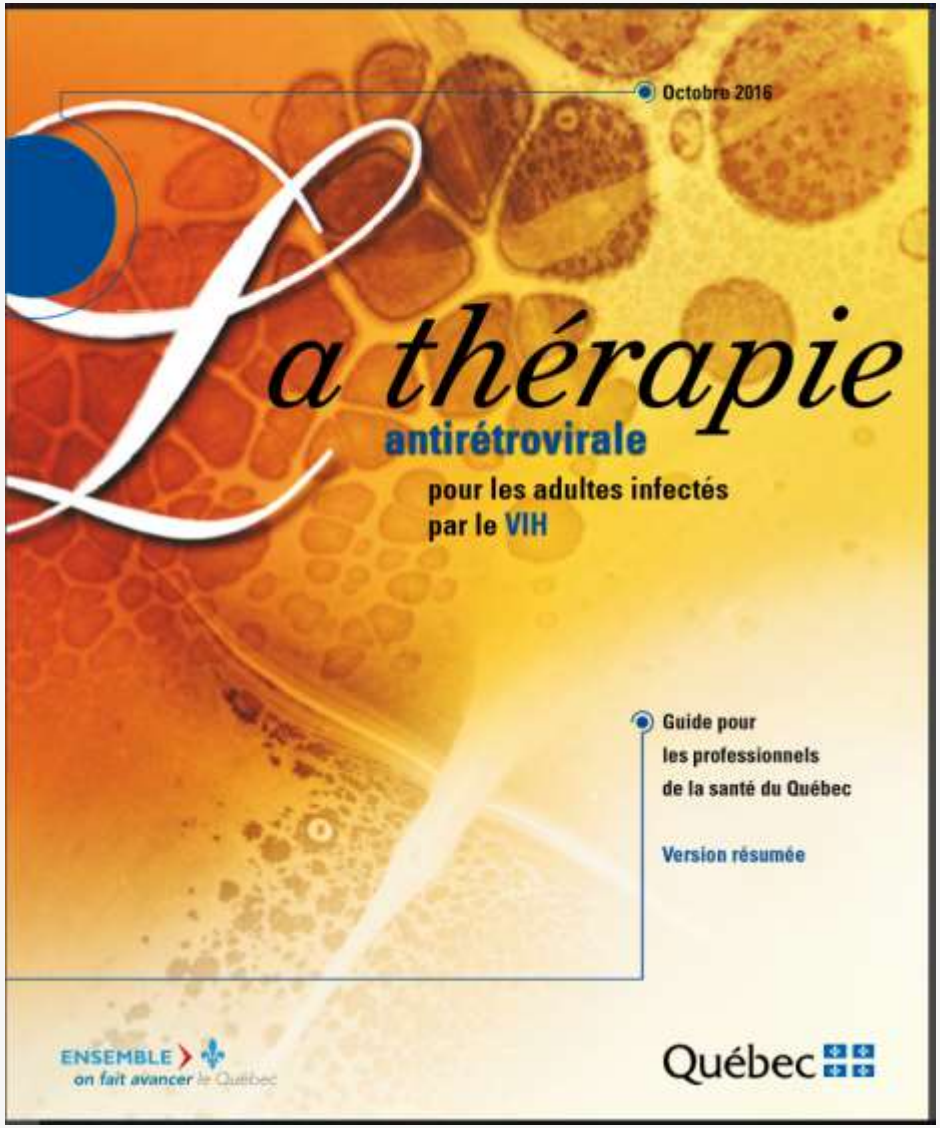
PNMVH | PROGRAMME NATIONAL DE MENTORAT SUR LE VIH ET LES HÉPATITES

Conflits d'intérêt potentiels

- Consultant ponctuel, ou conférencier lors d'activités supportées par les compagnies suivantes:
  - ViiV healthcare, Merck et Gilead.
- Membre d'institutions ayant reçu des fonds de recherche de:
  - Glaxo Smith Kline, Merck et Gilead

Objectifs

- Connaître les principales recommandations des lignes directrices de la TAR
- Appliquer les recommandations dans le cas d'un traitement de 1ère intention, et d'un transfert de traitement en incluant la situation du transfert dans le contexte d’un échec antérieur.



https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-337-01W.pdf

Membres du Comité de rédaction

- Dr Jean-Guy Baril
- Dre Isabelle Boucarian
- Dr Claude Fortin
- Dre Fatima Kakkar
- M Hugo Merveille
- Dr Sébastien Poulin
- Dr Jean-Pierre Routy
- Mme Rachel Therrien
- Dr Benoît Trottier
- M Guillaume Lemieux (membre observateur de l'INESS)
- M Guillaume Lemieux

Membres du Comité consultatif sur le VIH et le VHC ayant participé à cette révision

- Dr Jean-Guy Baril
- Dr Pierre Côté
- Dre Lucie Deshaies
- Dr Claude Fortin
- Dre Fatima Kakkar
- Dr Jean Longtin
- Mme Laurence Mersilian
- M. Hugo Merveille
- M. Ken Monteith
- Dr Alain Piché
- Dre Danielle Rouleau
- Mme Rachel Therrien
- Dre Cécile Tremblay
- Dr Benoît Trottier
- Dr Chris Tsoukas
- Dre Marie-Louise Vachon

Les codes de classification des recommandations et leur signification

Méthode de codification de l'US Preventive Task Force

Force de la recommandation	
A	Le médicament ou le traitement est fortement recommandé. ceux pour lesquels les données sur l'efficacité sont très probantes
B	Le médicament ou le traitement est modérément recommandé. dans le cas de données discordantes sur l'efficacité, de risques d'effets indésirables importants, d'interactions médicamenteuses multiples ou d'une expérience clinique limitée.
C	La recommandation est optionnelle.

Fondement de la recommandation	
I	Au moins une étude clinique contrôlée à répartition aléatoire
II	Études cliniques non contrôlées, études cas témoins ou études de cohorte
III	Opinion d'experts

En 2020

Données et recommandations nouvelles depuis 2016	
Nouveaux médicaments	Ténofovir alafénamide/emtricitabine/ bictégravir (Biktarvy[MD]) Cabotégravir oral (Vocabria[MD]) Cabotégravir/rilpivirine pour injection (Cabenuva[MD]) Doravirine (Pilfeltro [MD]) Ténofovir disoproxil/lamivudine/doravirine (Delstrigo [MD])
Nouvelles formulations	Ténofovir alafénamide/emtricitabine/ rilpivirine (Odefsey[MD]) Ténofovir alafénamide/emtricitabine/ darunavir/cobicistat (Symtuza[MD]) Dolutégravir/rilpivirine (Juluca[MD]) Dolutégravir/lamivudine (Dovato[MD]) Raltégravir HD à administration une fois par jour (IsentressHD[MD])
Nouvelles recommandations pour l'instauration du traitement antirétroviral	Voir la section 7.1
Épreuves de laboratoire	Test de résistance génotypique pour les charges virales inférieures à 400 copies et supérieure > 50 copies

Le cas de Martin

- HARSAH de 32 ans
- Se présente pour un dépistage mais dit avoir eu un mal de gorge important et de la fièvre durant une semaine, il y a 6 semaines. Actuellement asymptomatique.
- A eu 10 partenaires depuis le déconfinement et n'avait plus de prescription pour la PPrÉ et ne l'a pas pris
- Vacciné hépatite B et A et HPV
- Bilan ITSS normal sauf VIH +

Quelle est la conduite à tenir?

**Question ne faisant pas l'objet de l'évaluation de la pratique*

QUAND DÉBUTER

Indications d'instaurer une TAR CCVIH Québec 2020

- En raison des bénéfices cliniques observés et de la diminution du risque de transmission, il est recommandé de:
  - **Traiter le plus tôt possible toutes les personnes ayant une infection chronique à VIH, peu importe la numération des CD4 (A-I).**
  - Références:
    - Étude Start: 4685 sujets TX > 500 diminution de 72% de Sida et de 49% d'autres événements sérieux
    - Étude temprano: 2056 sujets TX> 500 CD4: diminution de 44% des maladies sévères ou décès
    - HTPN 057: 1763 couples sérodifférents: aucune transmission lorsque CV indétectable
    - Partner 1: (1166 couples sérodifférents: aucune transmission après 58 000 relations non protégées)
    - Partner 2: 783 couples HARSAH sérodifférents: (aucune transmission après 76940 relations anales non protégées)

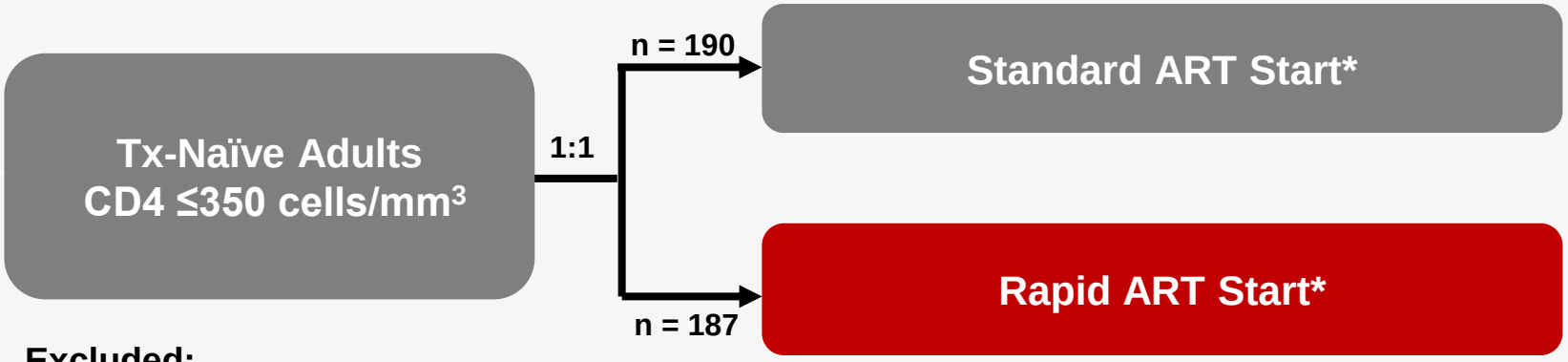
Amorce des ARV: traitement rapide

- Le début du traitement le même jour que l'annonce du diagnostic
  - Étude RapIT: 64% vs 51% indétectable à 10 mois avec traitement immédiat versus traitement standard après 3 à 5 visites de counseling (résultats de CV CD4 adhésion etc)
  - Étude Haïtienne: augmentation de la rétention en soins
  - On ne sait pas si ces résultats sont applicables au contexte nord américain

Study Design

RapIT (Rapid Initiation of Treatment, Johannesburg, South Africa)

Randomized active-controlled study at 2 outpatient clinics (2013-2014)



Excluded:
- Prior Diagnosis of HIV
- TB positive
- Pregnancy

Week48

Primary Endpoint

- **Primary Endpoint**
  - Retention in care with VL <400 copies/mL within 10 months of enrollment
- **Secondary Endpoints**
  - Reduction in attrition between HIV testing and treatment initiation (initiation within 90 days)

*Standard ART Start is on Visit 6
Rapid ART start is on Day 1

Rosen, S, PLOS Medicine, 13(5): e1002015. doi:10.1371/journal.pmed.1002015 May 10, 2016

Standard vs Rapid Initiation Procedures

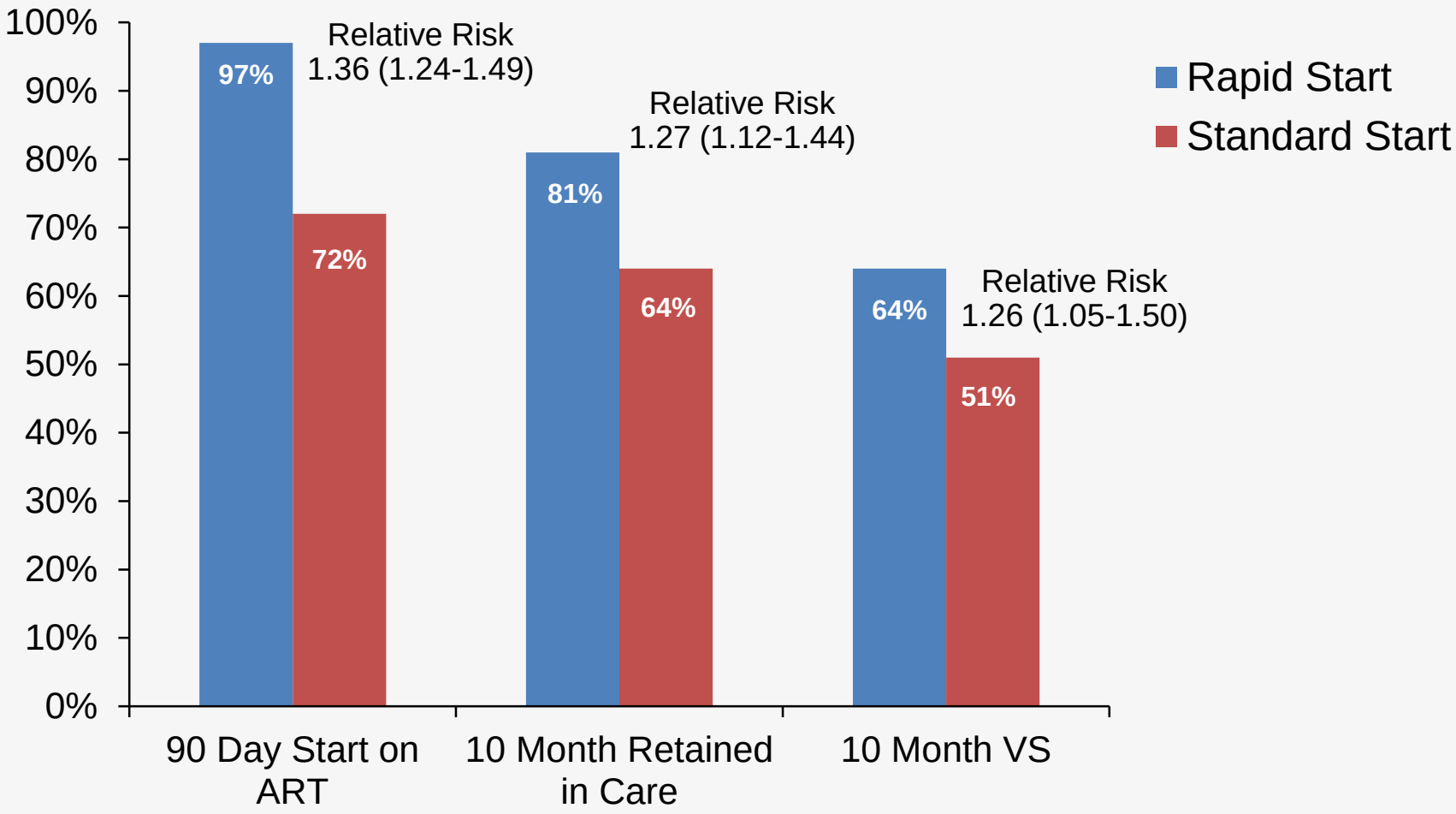
RapIT (Rapid Initiation of Treatment, Johannesburg, South Africa)

Standard Initiation	Rapid Initiation
Visit 1: CD4; TB Screen; Sputum sample if needed	**Visit 1:** • CD4; rapid CD4 • TB Screen; Rapid TB test and sputum; initiate TB treatment if needed • Other blood tests (rapid) • Physical exam • Education/adherence counseling • Dispense ARVs
Visit 2: Provide CD4 results; TB results, TB treatment if needed	
Visit 3: Group counseling (education/adherence)	
Visit 4: Individual counseling (same)	
Visit 5: Provide results of other blood tests; physical exam; confirm treatment buddy	
Visit 6: Dispense ARVs	

Rosen, S, PLOS Medicine, 13(5): e1002015. doi:10.1371/journal.pmed.1002015 May 10, 2016

Results

RapIT (Rapid Initiation of Treatment, Johannesburg, South Africa)



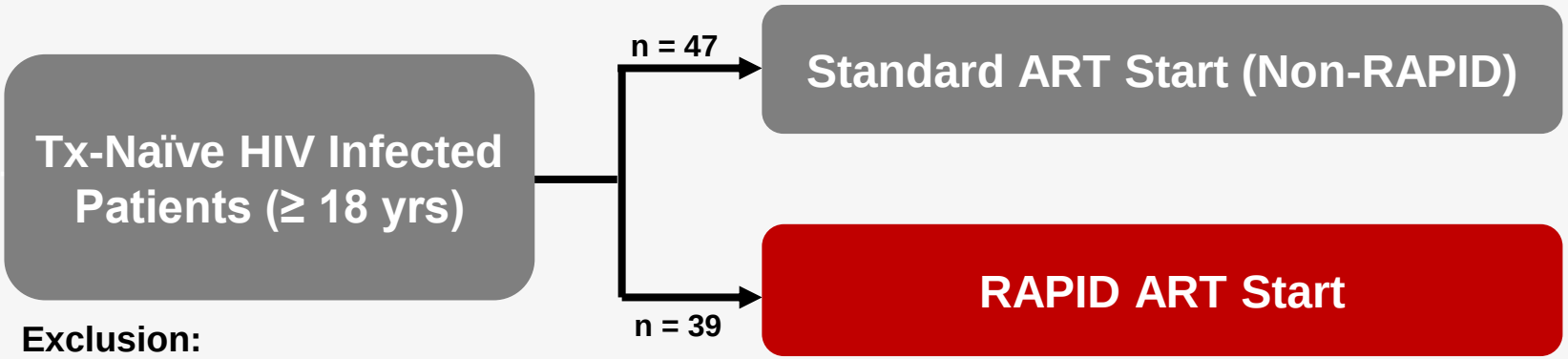
Accelerating ART initiation was effective and feasible

Rosen, S, PLOS Medicine, 13(5): e1002015. doi:10.1371/journal.pmed.1002015 May 10, 2016

Study Design

San Francisco RAPID Study

Single-center cohort study between 2013 – 2014 combined with retrospective historical control



Exclusion:
- Diagnosis > 6 months prior

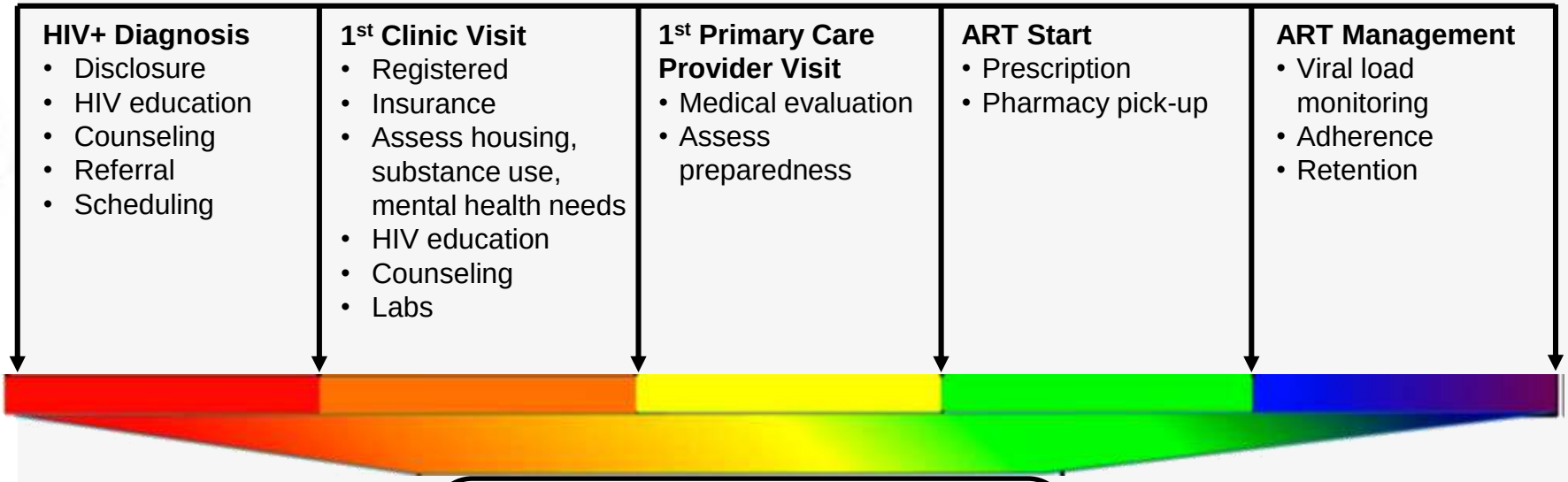
Goal: ART offered as soon as possible, preferably on day of diagnosis

- **Primary Analysis (intervention vs. no intervention)**
  - Time to viral suppression (<200 copies/mL)
  - Time to first clinic visit, first PCP visit, and ART initiation
- **Secondary Analysis (pre-intervention/post-intervention)**
  - Time to viral suppression (<200 copies/mL)

Pilcher C, et al. JAIDS 2017;74:44-51

Standard vs. RAPID Models

San Francisco RAPID Study



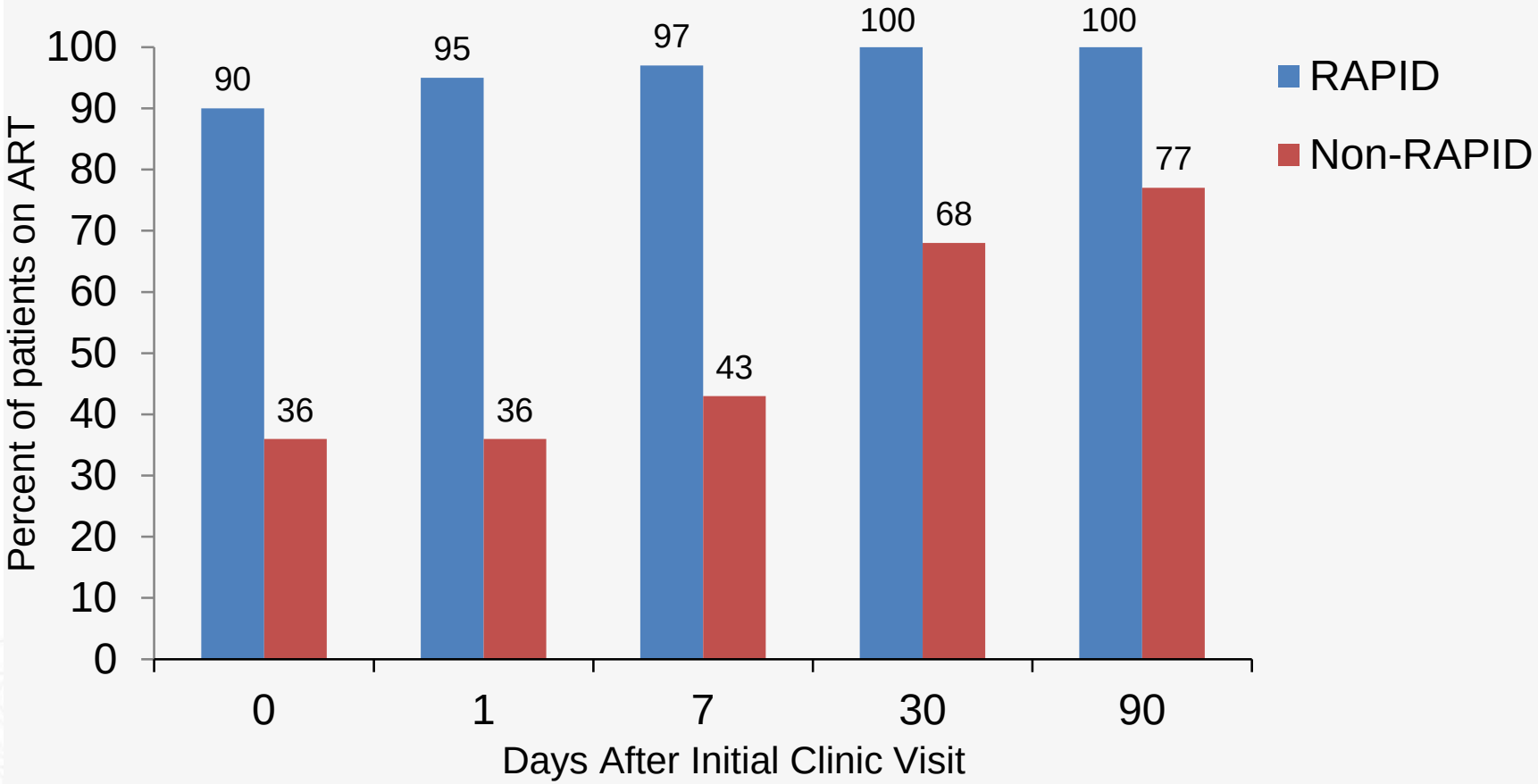
RAPID Visit: ART Start
- Disclosure, counseling
- Registration
- Insurance
- Assess housing, substance use, mental health needs
- Labs
- HIV education
- Counseling
- Medical evaluation
- Assess preparedness
- ART dispensed
- Telephone follow-up

Primary Care Provider Visits: ART Management
- Viral load monitoring
- ART management
- Adherence
- Retention

Pilcher C, et al. JAIDS 2017;74:44-51

Results – Patients on ART by Days After Initial Visit

San Francisco RAPID Study



Day 0 = took their first dose in the clinic on their first visit
Day 1 = took their first dose within 24 hours of their first visit

Pilcher C, et al. JAIDS 2017;74:44-51

Indications d'instaurer une TAR CCVIH Québec 2019

- **Le début le jour même du diagnostic**
  - pourrait être bénéfique lorsque les délais engendrés par l'approche traditionnelle d'instauration de traitement représentent une barrière à la liaison aux soins.
  - Cependant, les bénéfices de cette stratégie demeurent à être validés dans notre contexte de soins.

Indications d'instaurer une TAR CCVIH Québec 2020

- Conditions particulières
  - Primo-infection
  - Contrôleurs élite

Recommandations pour le traitement de la primo-infection

- **S'il existe des risques de transmission du virus, le traitement est recommandé pour faire diminuer ce risque**, après avoir discuté avec le patient des avantages et des inconvénients d'une telle approche **(A-I)**.
- Malgré le peu de données probantes sur le traitement de la primo-infection, **un traitement peut être recommandé aux personnes présentant une séroconversion au VIH depuis moins de six mois (B-II).**

Recommandations pour le traitement de la primo-infection ou en traitement rapide

- Le traitement antirétroviral précoce ou rapide ressemble à celui que l'on administre pendant la phase chronique de l'infection.
- **Si ce traitement débute avant l'obtention des résultats des tests de résistance**, il devrait inclure l'association de deux INTI (TDF ou TAF si HLAB5701 inconnu) et de:
  - Préférablement:
  - Soit le dolutégravir ou
  - Soit le bictégravir ou
  - En solution de rechange:
  - Le Darunavir potentialisé
- en raison de la haute barrière génétique à la résistance de ces agents et du faible potentiel de résistance transmise aux inhibiteurs de la protéase ou aux intégrases dans notre population.

Le traitement des contrôleurs élite

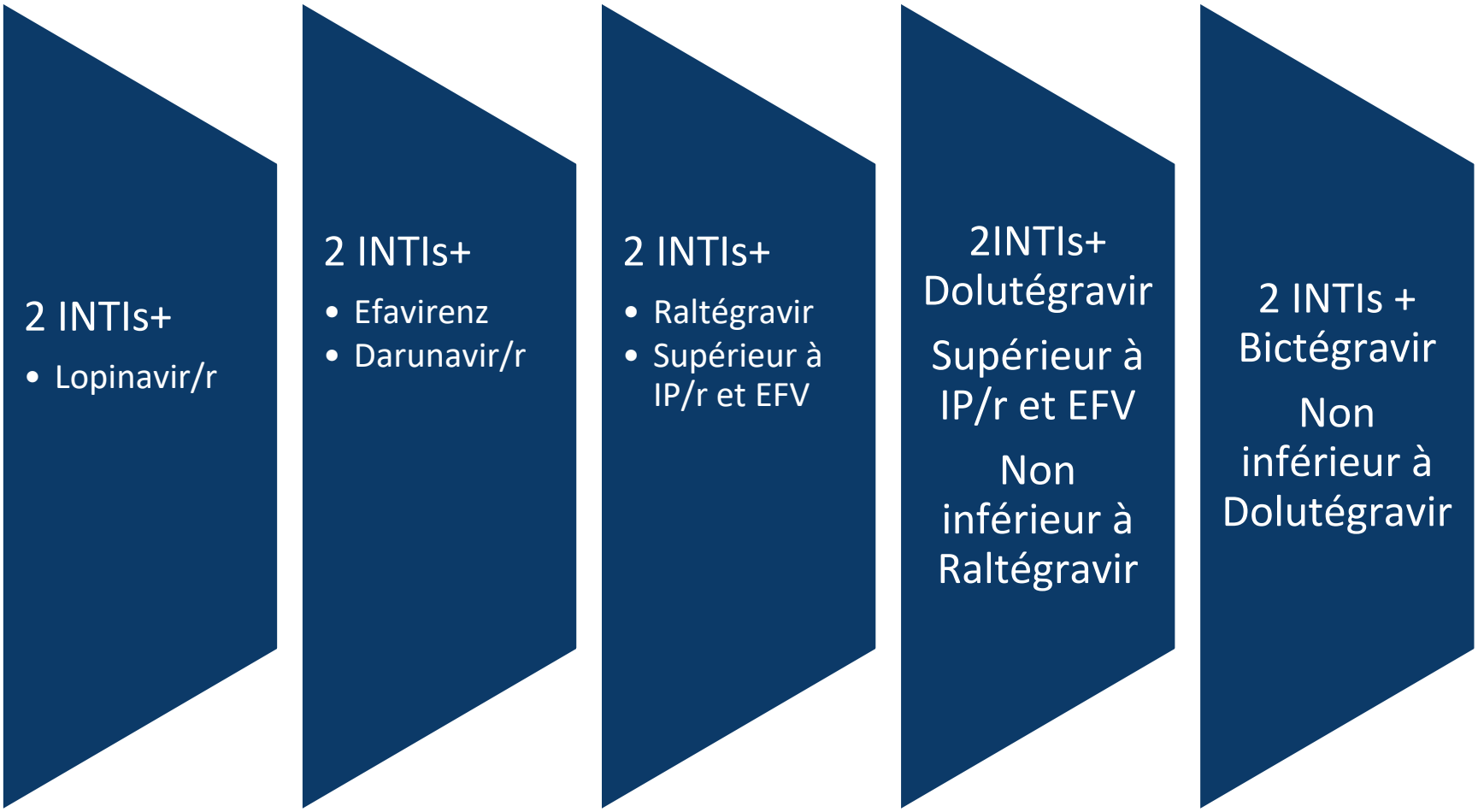
- Environ une personne infectée par le VIH sur 300
- Malgré la charge virale indétectable, il persiste une activation immune qui peut mener à une déplétion des cellules CD4 avec le temps, à une augmentation de fréquence d'athérosclérose et d'hospitalisation.
- **Il n'est pas possible de faire une recommandation à l'heure actuelle sur le traitement de ces patients.**
  - Il peut y avoir un avantage théorique au traitement de contrôleurs élite surtout chez ceux qui présentent un déclin des cellules CD4 ou des manifestations cliniques.

AVEC QUOI DÉBUTER

Les classes d'antirétroviraux

INTI	INNTI	IP	IE	INI	IM
Inhibiteurs nucléosidiques	Éfavirenz	Atazanavir Avec ou sans ritonavir	**Inhibiteurs de fusion**	Bictégravir Dolutégravir Elvitégravir/c Raltégravir Cabotegravir	BMS-955176
Abacavir		Darunavir/ r ou c	Enfuvirtide		
Didanosine					
Emtricitabine	Névirapine	Fosamprénavir			
Lamivudine	Étravirine	Indinavir	**Antagonistes des récepteurs CCR5**		
Stavudine	Rilpivirine	Lopinavir	Maraviroc		
Zidovudine	Doravirine	Nelfinavir	**Inhibiteurs d'attachement**		
Inhibiteurs nucléotidiques	Delavirdine	Ritonavir			
Fumarate de ténofovir disoproxil		Saquinavir	Fostemsavir		
Fumarate de ténofovir alafénamide		Tipranavir	**Inhibiteurs post-attachement**		
Inhibiteurs de la translocation			Ibalizumab		
Islatravir					

Évolution des ARV comparateurs dans les essais cliniques



Évolution des ARV comparateurs dans les essais cliniques

2 INTIs+
- Lopinavi/r

2 INTIs+
- Efavirenz
- Darunavir/r

2 INTIs+
- Raltégravir
- Supérieur à IP/r et EFV

2INTIs+ Dolutégravir

Supérieur à IP/r et EFV

Non inférieur à Raltégravir

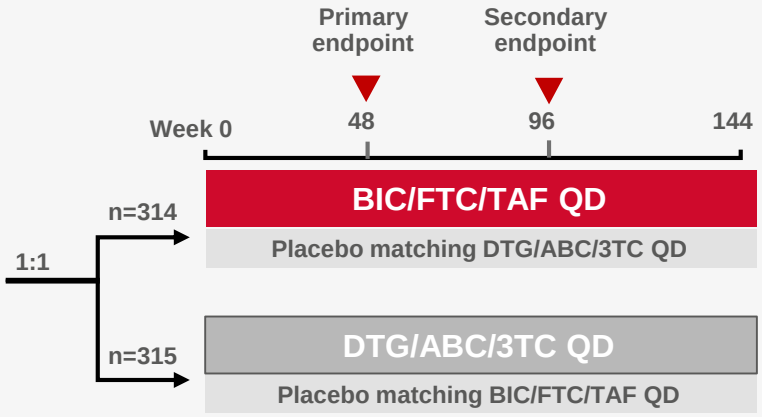
2 INTIs + Bictégravir

Non inférieur à Dolutégravir

BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC or DTG + FTC/TAF in treatment-naïve adults: Study design

Study 1489 and 1490: BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC or DTG + FTC/TAF in treatment-naïve adults

Phase 3, randomised, double-blind, active-controlled studies 1489 and 1490



Inclusion/exclusion criteria

- Treatment-naïve adults
- HIV-1 RNA ≥500 copies/mL
- $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min
- HLA B*5701 negative
- No HBV co-infection

Primary endpoint

- HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 by FDA Snapshot algorithm (12% NI margin)

Secondary endpoint

- HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 96

Inclusion/exclusion criteria

- HIV-1 RNA ≥500 copies/mL
- $eGFR_{CG}$ ≥30 mL/min
- Chronic HBV and/or HCV infection allowed

Primary endpoint

- HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 by FDA Snapshot algorithm (12% NI margin)

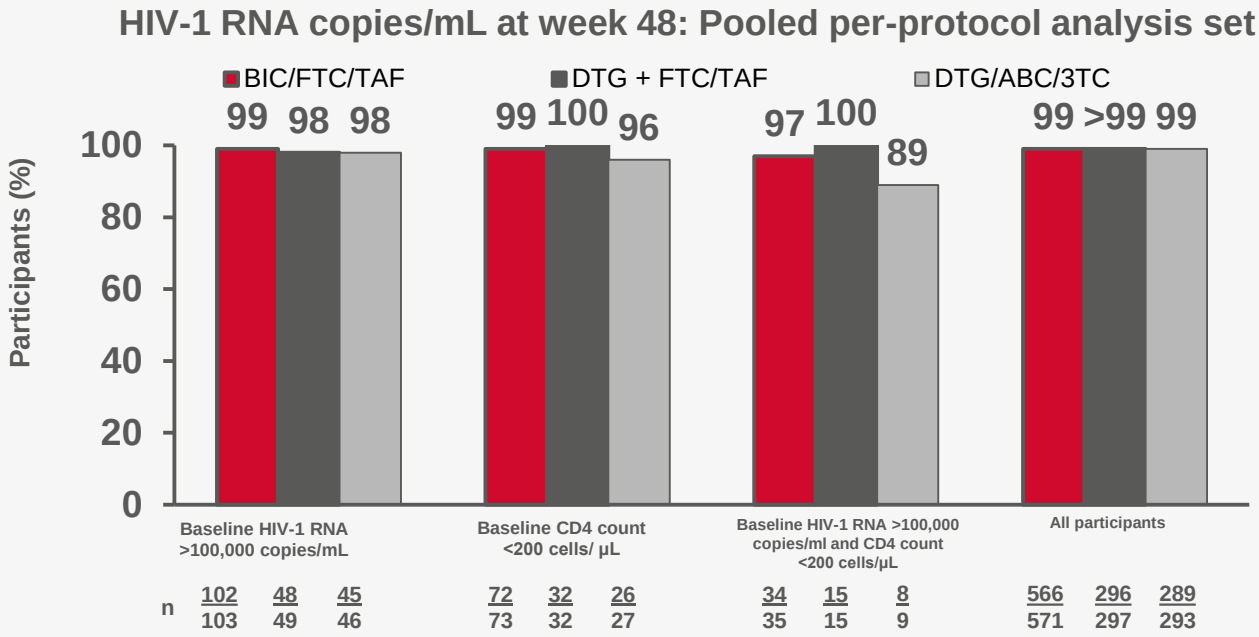
Secondary endpoint

- HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 96

1. Gallant J et al. IAS 2017. Oral #MOAB0105LB; 2. Gallant J et al. Lancet 2017;390:2063–72; 3. Wohl DA et al. ID week 2018. Abstract LB4; 4. Podzamczer D et al. Poster presented at HIV Glasgow 2018. Abstract P119.

HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48: Pooled Per-Protocol Analysis

Pooled 1489 & 1490 Studies: B/F/TAF vs DTG-containing Regimens in ART-Naïve Adults



- No participants developed emergent resistance or discontinued due to lack of efficacy
- Virologic suppression rates were similarly high for B/F/TAF and DTG-containing regimens regardless of high viral load, low CD4 counts, or both

*Excluding data from patients who didn't comply with protocol
PP, per protocol; VL, viral load
Podzamczer D et al. Poster presented at HIV Glasgow 2018. Abstract P119.

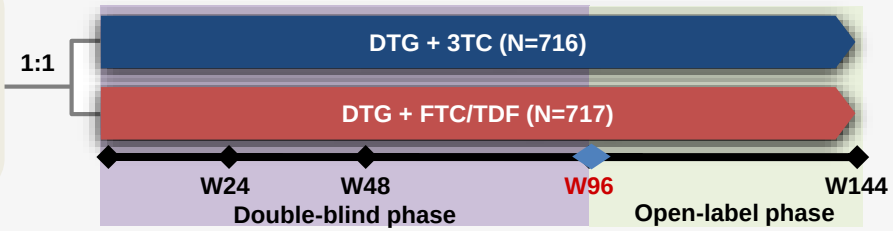
Study Design

GEMINI 1 and 2: DTG + 3TC vs. DTG + FTC/TDF (Treatment-Naïve)

Two Phase 3, randomized, double-blind, multicenter, non-inferiority studies

Treatment-Naïve Adults
HIV-1 RNA 1000 to *500,000 c/mL*

Key inclusion criteria:
- *No evidence of any pre-existing major resistance-associated mutation to PIs, NNRTIs, or NRTIs*
- No HBV coinfection
- No need for HCV therapy
- $eGFR_{CG}$ ≥50 mL/min



Primary Endpoint

- HIV-1 RNA <50 c/mL by FDA Snapshot algorithm at Week 48
  - 10% non-inferiority margin

Secondary Endpoint

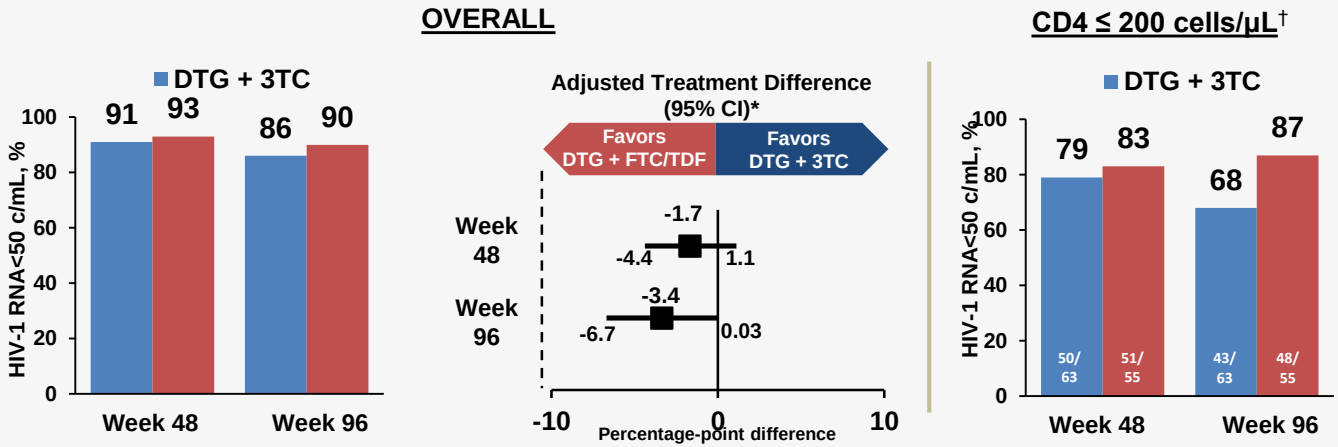
- Treatment-emergent resistance to DTG and 3TC or FTC/TDF

Baseline Characteristics	DTG + 3TC (n=716)	DTG + FTC/TDF (N=717)
Age, median (IQR)	32 (26-40)	33 (26-42)
Female, n (%)	113 (16)	98 (14)
HIV-1 RNA, log_{10} c/mL, mean (SD)	4.42 (0.66)	4.45 (0.65)
CD4+ cell count, cells/mm³, mean (SD)	462.0 (219.2)	461.3 (213.1)

1. Cahn P, et al. IAS 2019. Mexico City, Mexico. Oral WEAB0404LB
2. Cahn P, et al. Lancet 2019;393:143–55
3. Clinicaltrials.gov NCT02831673
4. Clinicaltrials.gov NCT02831764

Virologic Outcomes at Week 48 & 96

Pooled GEMINI 1 & 2 Studies: DTG + 3TC vs. DTG + FTC/TDF in Treatment-Naïve Adults

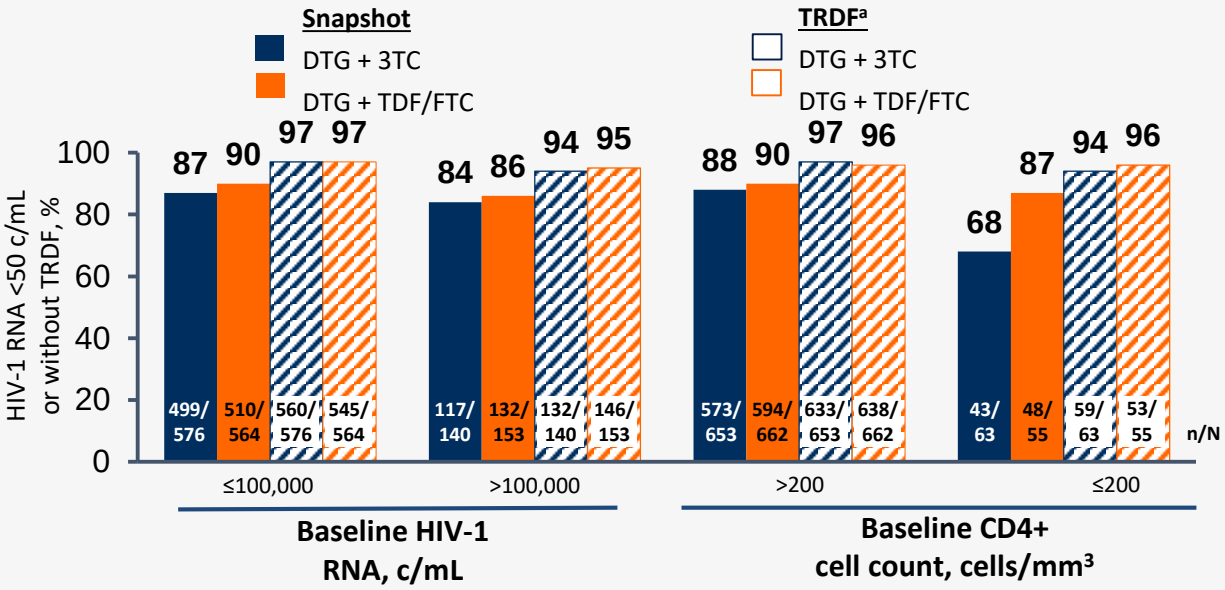


DTG + 3TC was non-inferior to DTG + FTC/TDF at Weeks 48 and 96

TDRF, Treatment related discontinuation equals failure; BL, baseline
* Adjusted for plasma HIV-1 RNA (≤100,000 c/mL vs >100,000 c/mL), CD4+ cell count (≤200 cells/mm^3 vs >200 cells/mm^3), and study
† TDRF W48 and W96 virologic outcomes were 98 vs 98% & 98 vs 100% and 97 vs 96% and 94 vs 96% respectively (DTG+3TC vs DTG + FTC/TDF for CD4>200 & ≤200 c/mm^3)

1. Cahn P, et al. IAS 2019. Mexico City, Mexico. Oral WEAB0404LB
2. Cahn P, et al. AIDS 2018. Amsterdam, NL. Oral TUAB0106LB

GEMINI - HIV RNA < 50 c/mL according to baseline HIV RNA and CD4



- No emergence of resistance at CVW: 11 in DTG/3TC vs 7 in DTG + FTC/TDF
- AEs leading to withdrawal from the study: 3 in each group
- Lower risk of drug-related AEs with DTG + 3TC
- Change in renal and bone biomarkers significantly favors DTG + 3TC
- Improvement in TC:HDL ratio in both arms

Cahn P, IAS 2019, Abs. WEAB0404LB

Régimes thérapeutiques préconisés dans un traitement de première intention (ordre alphabétique)

Bictégravir/ténofovir alafénamide/emtricitabine (A-I)

Dolutégravir/abacavir/lamivudine *

Dolutégevir + ténofovir alafénamide/emtricitabine (A-I)

Dolutégravir + ténofovir disoproxil/ emtricitabine (A-I)

Dolutégravir+ lamivudine ** , * (A-I)**

Raltégravir die ou BID + ténofovir disoproxil/ emtricitabine (A-I) ou ténofovir alafénamide/emtricitabine * (AIII)**

Raltégravir DIE ou BID + abacavir/lamivudine, *,* (A-I)**

* Chez les patients qui ne sont pas porteurs d'hépatite B et qui ont eu un test négatif pour l'allèle HLAB5701

** Chez les patients qui ne sont pas porteurs d'hépatite B et qui ont une charge virale inférieure à 500 000 copies/mL.

*** Ce traitement ne devrait pas être débuté avant l'obtention des résultats d'un test de résistance compte tenu que la barrière génétique à la résistance pourrait être moindre avec ces régimes

Régimes thérapeutiques préconisés dans un traitement rapide (ordre alphabétique)

Bictégravir/ténofovir alafénamide/emtricitabine (A-I)

Dolutégravir/abacavir/lamivudine *

Dolutégevir + ténofovir alafénamide/emtricitabine (A-I)

Dolutégravir + ténofovir disoproxil/ emtricitabine (A-I)

Dolutégravir+ lamivudine ** , * (A-I)**

Raltégravir die ou BID + ténofovir disoproxil/ emtricitabine (A-I) ou ténofovir alafénamide/emtricitabine * (AIII)**

Raltégravir DIE ou BID + abacavir/lamivudine, * ,* (A-I)**

* Chez les patients qui ne sont pas porteurs d'hépatite B et qui ont eu un test négatif pour l'allèle HLAB5701

** Chez les patients qui ne sont pas porteurs d'hépatite B et qui ont une charge virale inférieure à 500 000 copies/mL.

*** Ce traitement ne devrait pas être débuté avant l'obtention des résultats d'un test de résistance compte tenu que la barrière génétique à la résistance pourrait être moindre avec ces régimes

Solutions de rechange dans un traitement de première intention

Traitement de fond	Troisième agent
▪ abacavir/lamivudine ▪ ténofovir alafénamide/emtricitabine ▪ ténofovir disoproxil/ emtricitabine ▪ ténofovir disoproxil/ lamivudine	▪ Doravirine(B-I) ▪ Darunavir/r ou c DIE (B-I) ▪ Elvitégravir/cobicistat,,(B-I) Seulement coformulé avec /TAF/FTC ouTDF/FTC ▪ Éfavirenz, (C-I) ▪ Rilpivirine (CI)

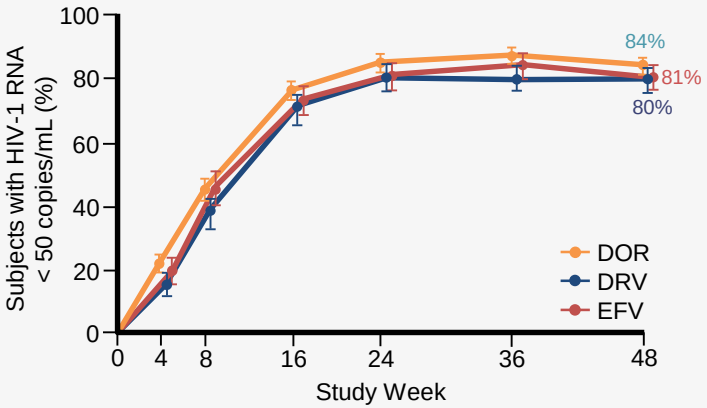
Solutions de rechange lorsque ABC, TDF ou TAF sont contre-indiqués ou non accessibles : Darunavir/r DIE + raltégravir BID [12] (B-I)

Integrated 48-week Efficacy Analysis of Doravirine in HIV-1-infected, ART-naïve Adults

Subjects:
- 1,494 participants from the DRIVE-FORWARD and DRIVE-AHEAD studies: 747 doravirine, 383 DRV + r, 364 EFV/FTC/TDF

Methods:
- Data pooled from the two randomized, controlled trials

% with VL < 50 c/mL



NB: These are pooled data, not a direct comparison of the three agents

Resistance Testing in Failures

	DOR[a,b] (n = 747)	DRV-r[a] (n = 383)	EFV/ FTC/ TDF[b] (n = 364)
PDVF (non-responder/ rebound), n	41 (8/33)	24 (5/19)	14 (4/10)
Successful genotype test, n	31	11	23
Primary NNRTI resistance, n (%)	7 (0.9)	0	12 (3.3)
Primary NRTI resistance, n (%)	6 (0.8)	0	5 (1.4)
Primary PI resistance, n (%)	NA	0	NA

[a]DRIVE-FORWARD; [b]DRIVE-AHEAD

KEY MESSAGES: **Doravirine was efficacious compared with DRV+r and EFV, with low rates of virologic failure and treatment-emergent drug resistance.**

Adapted from Orkin C, et al. Presented at CROI 2019; Poster #501.

LES TRANSFERTS DE TRAITEMENT:
CHANGEMENT DU TRAITEMENT LORSQUE LA CHARGE VIRALE EST INDÉTECTABLE

Le cas de Martine

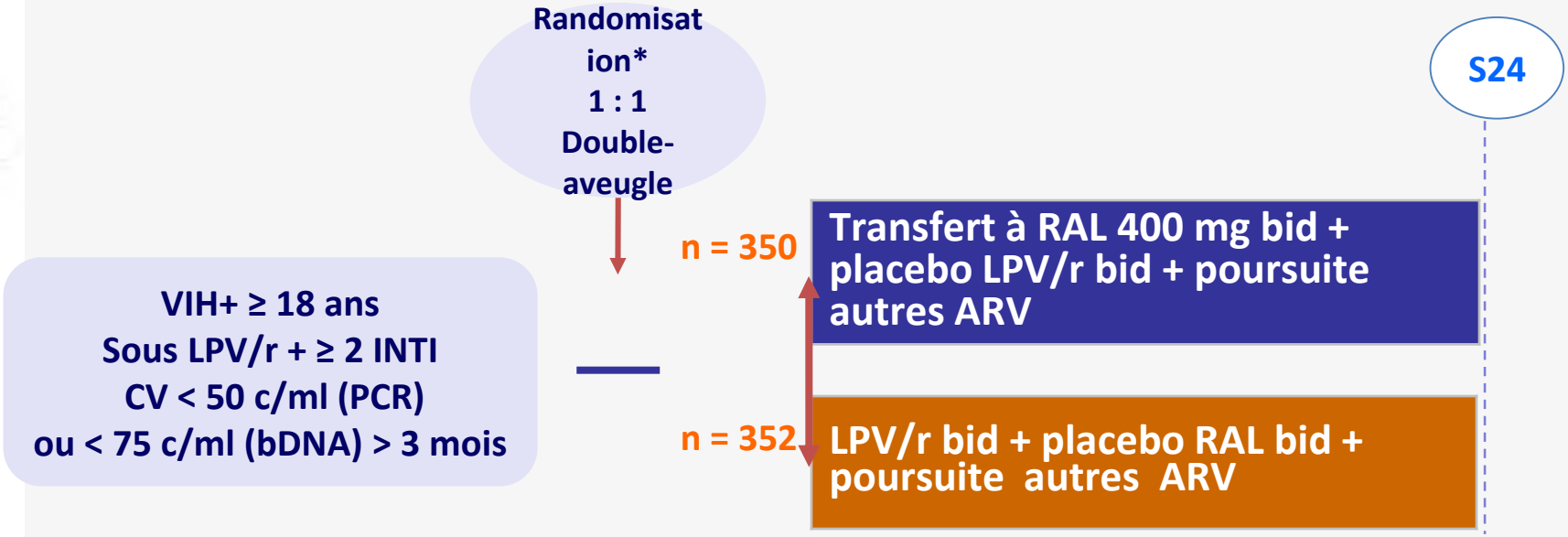
- Patiente d'origine haïtienne de 54 ans
- VIH + depuis 1990
- A échoué dans le passé un traitement à base de Abacavir + 3TC + Efavirenz
- Traitée depuis 2015 avec Ténofovir disoproxil/FTC + darunavir/ritonavir
- Charge virale indétectable le depuis 2015 avec CD4 à 880
- Co morbidités: Hypercholestérolémie sous atorvastatine, Asthme sous Q var et ventolin, rhinite allergique sous béconase nasal, insomnie chronique sous trazodone 50 mg
- Effets secondaires: diarrhée deux fois par semaine
- Désire simplifier son traitement

Quelle est la conduite à tenir?

**Question ne faisant pas l'objet de l'évaluation de la pratique*

Les leçons de l'étude SWITCHMRK : transfert à RAL vs poursuite de LPV/r

- **Schéma : 2 essais parallèles, SWITCHMRK 1 et 2**



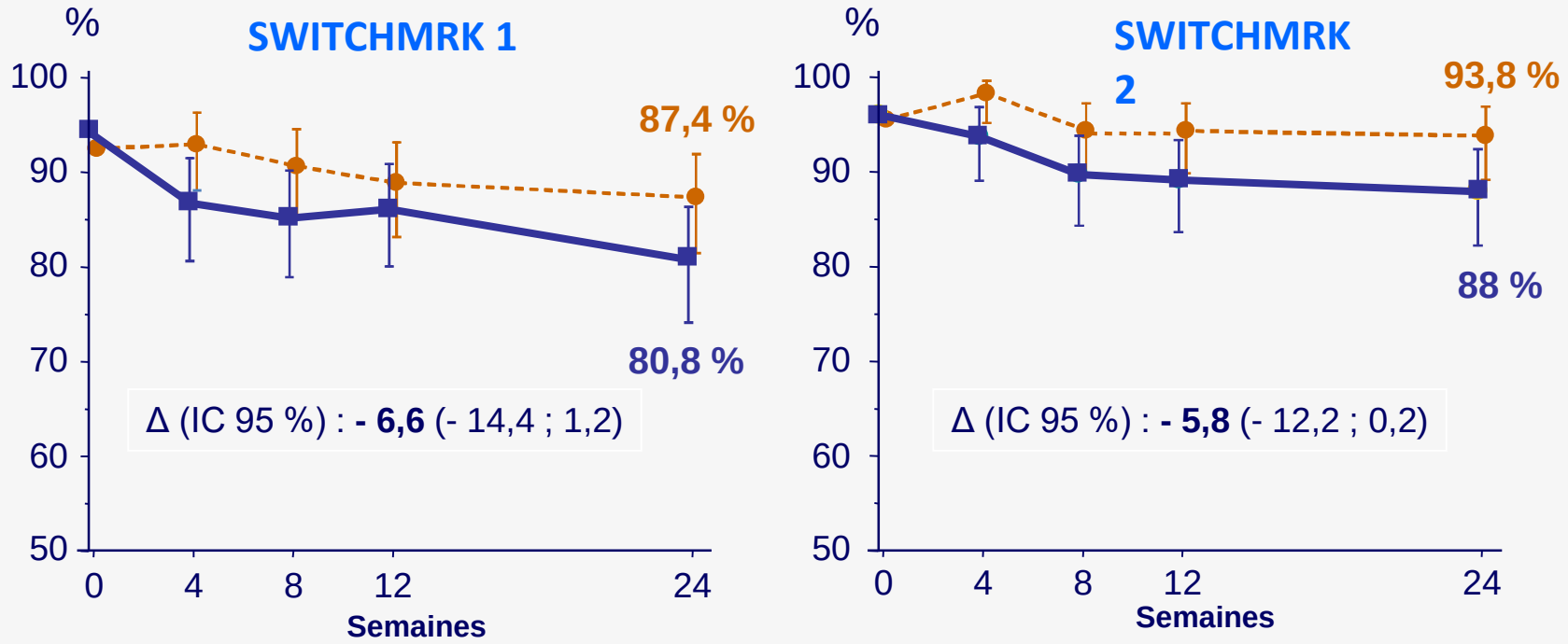
* La randomisation était stratifiée sur la durée de LPV/r avant l'inclusion (≤ 1 an vs > 1 an)

- **Critères principaux de jugement**
  - Pourcentage moyen de modification des paramètres lipidiques à jeun entre J0 et S12
  - Proportion de patients avec CV < 50 c/ml à S24
  - Fréquence des événements indésirables jusqu'à S24

Eron JJ, Lancet 2010;375:396-407

Les leçons de l'étude SWITCHMRK : transfert à RAL vs poursuite de LPV/r

Proportion de patients avec CV < 50 c/ml



RAL + ARV	174	166	169	173	172	176	176	176	176	175
LPV/r + ARV	174	171	171	171	174	178	178	177	177	178

SWITCHMRK

Eron JJ, Lancet 2010;375:396-407

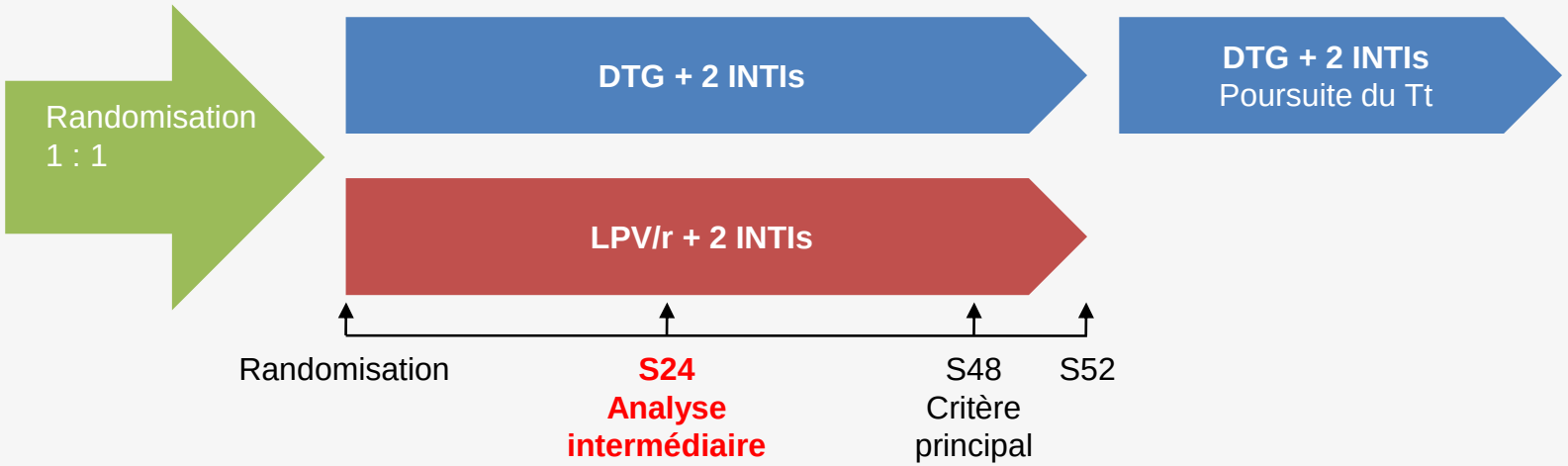
Post SWITCHMRK

- Les études menées ultérieurement à l'essai Switchmrk
- Ont exclu de leur échantillon les patients présentant des échecs antérieurs ou une exposition à une thérapie sous-optimale.

Étude	Type de transfert	Étude contrôlée	Nombre de sujets	Durée	Efficacité thérapeutique	Commentaires
Transfert au raltégravir						
Switchmrk 1 et 2[333]	LPV/r+ 2 INTI → RAL + 2 INTI	Oui	702	24 s	Plus d'échec avec RAL surtout dans les groupes avec échec antérieurs Non infériorité de RAL non établie	Baisse du cholestérol et des TG avec RAL
Spiral[433]	IP/r + 2 INTI → RAL +2 INTI	Oui	273	48 s	Maintien de la suppression Non infériotrité de RAL établie	Meilleur profil lipidique avec RAL
Transfert au dolutégravir/ abacavir/lamivudine						
Striving[330]	TAR → ABC/3TC/DTG	Oui	551	24 s	Non infériorote de →I ABC/3TC/DTG	Plus d'interrution pour intolérance avec ABC/3TC/DTG
Transfert à l'elvitégravir/cobicitat/ténofovir disoproxil/emtricitabine						
Strategy PI[329]	IP/r + TDF/FTC → EVG/c/TDF/FTC	Oui Rando 2 pour 1	429	48 s	Supériorité de → EVG/c/TDF/FTC	Augmentation de créatinine, plus de nausées, moins de diarrhées
Strategy NNRTI[339]	INNTI + TDF/FTC → EVG/c/TDF/FTC	Oui rando 2 pour 1	433	48 s	Non infériorité de → EVG/c/TDF/FTC	Peu d'arrêts pour effets secondaires (2 % vs 1 %)
Transfert à l'elvitégravir/cobicitat/ténofovir alafénamide/emtricitabine						
Gilead 109[331]	TDF/FTC+ATV/r ou EFV ou EVG/c → EVG/c/TAF/FTC	Oui Rando 2 pour 1	1436	48 s	Supériorité de → EVG/c/TAF/FTC	Moins d'abandons de EVG/c/TAF/FTC, moins de protéinurie et augmentation de la densité osseuse
Gilead 112[434]	TAR avec insuffisance rénale → EVG/c/TAF/FTC	non	242	48 s	Pas de détérioration rénale	Diminution de la protéinurie et augmentation de la densité osseuse

Étude DAWNING : DTG + 2 INTI versus LPV/r + 2 INTI en 2e ligne de traitement – résultats intermédiaires *(1)*

- Étude de phase IIIb, randomisée, en ouvert et de non-infériorité

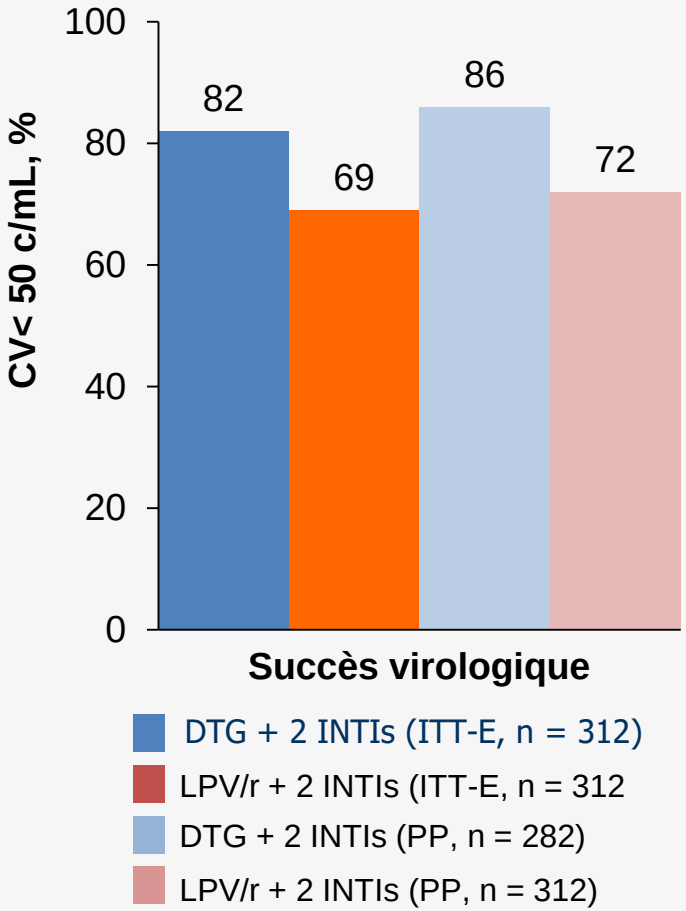


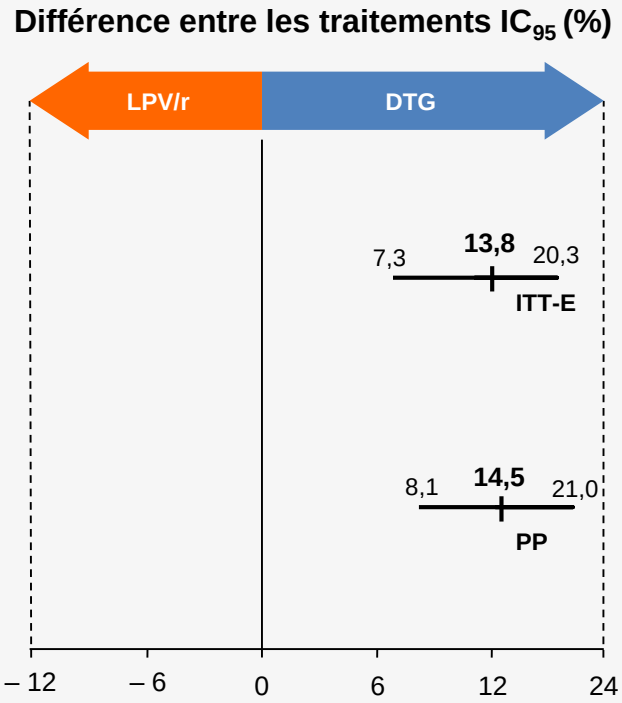
- Critères d'inclusion : échec d'une 1re ligne d'une association INNTI + 2 INTI depuis au moins 6 mois ; pas de résistance primaire aux IP ou INSTI
- Stratification sur le niveau de CV, le nombre d'INTI pleinement actifs dans le backbone (2 ou < 2)
- Critère principal : CV < 50 cp/ml à S48 (snapshot) ; marge de non infériorité de 12 %

IAS 2017 - D'après Aboud M et al., abstr. TUAB0105LB, actualisé

Étude DAWNING : DTG + 2 INTI versus LPV/r + 2 INTI en 2e ligne de traitement – résultats intermédiaires *(3)*

- Résultats à S24





- DTG supérieur même en présence de moins de 2 INTIs actifs
- Interruption du bras LPV/r par le DSMB – *switch* vers le bras DTG

IAS 2017 - D'après Aboud M et al., abstr. TUAB0105LB, actualisé

Cohorte de Montréal: évaluation rétrospective du transfert au dolutégravir + 2 INTIs VS maintien d'un IP + 2 INTIs chez des patients avec résistance prouvée ou présumée aux INTIs

Table 2: Marginal structural Cox model estimates for the effect of treatment regimen on post-index virologic failure (n=532)

Exposure	Person-years	Number of virologic failure	Crude HR (95% CI)	IPTW*IPCW weighted marginal structural model HR (95% CI)
Exposure to PI/r with two NRTIs	723·56	23	1 (Reference)	1 (Reference)
Exposure to dolutegravir with two NRTIs	291·54	5	0·54 (0·23-1·24)	0·57 (0·21-1·52)

Treatment switch to dolutegravir with 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) in comparison to continuation with protease inhibitor/ritonavir among patient with HIV at risk for prior NRTI resistance: a cohort analysis of real-world data

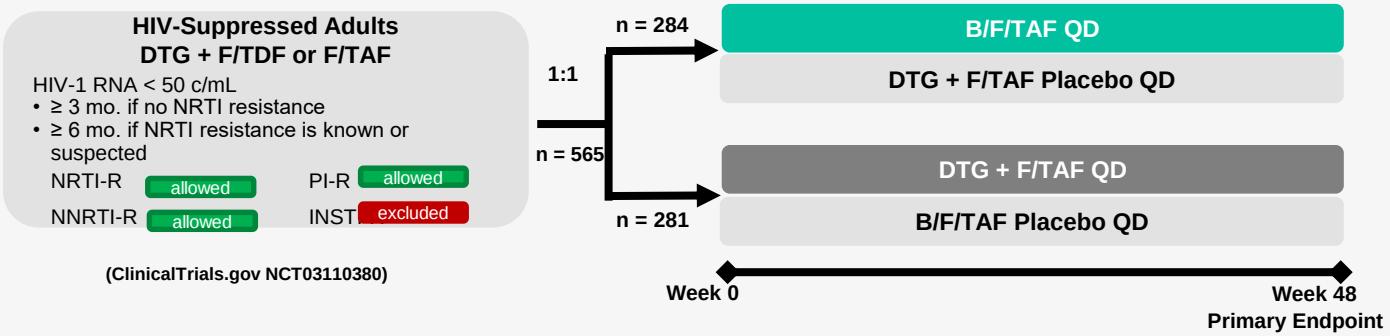
Mohamed N'dongo Sangaré, Jean-Guy Baril, Alexandra de Pokomandy, Steve Ferreira Guerra, Mabel Carabali, Claudie Laprise, Réjean Thomas, Marina Klein, Cécile Tremblay, Michel Roger ... Show more

Open Forum Infectious Diseases, ofaa404, https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa404
Published:
04 September 2020

Study Design and Baseline Demographics

Étude 4030 : passage d'un traitement par DTG + (F/TDF ou F/TAF) à un traitement par B/F/TAF chez les adultes présentant une suppression virologique – *résistance permise*

Phase 3, randomized, double-blind, multicenter, active-controlled study



Primary Endpoint

- HIV-1 RNA ≥50 copies/mL at Week 48 by modified FDA-defined snapshot algorithm (4% non-inferiority margin)

Demographics	B/F/TAF n = 284	DTG + F/TAF n = 281
Median age, yrs (range)	51 (22 - 79)	50 (20 – 79)
Male, %	86	85
Black race, %	24	22
Hispanic/Latino Ethnicity, %	22	18
Median CD4 count, cells/uL (Q_1, Q_3)	659 (486, 885)	642 (462, 791)
NRTIs at baseline: F/TAF, %	68	69

Acosta R, et al. IAS 2019. Mexico City, Mexico. MOPEB241
Sax P, et al. IAS 2019. Mexico City, Mexico. Oral MOAB0105

Dépistage et stratification de la résistance préexistante aux INTI

Étude 4030 : passage d'un traitement par DTG + (F/TDF ou F/TAF) à un traitement par B/F/TAF chez les adultes présentant une suppression virologique – *résistance permise*

Génotype historique
ARN du VIH-
1 ≥ 400 copies/mL 50 %
(285/565)

et

ADN proviral
ARN du VIH-
1 < 50 copies/mL
69 % (391/565)

=

Toute donnée génotypique
83 % (470/565)

Catégorie	Mutation de résistance aux INTI
Élevée	K65R/E/N, ≥ 3 MAT dont les mutations M41L ou L210W ou l'insertion T69
Modérée	Toute autre structure, M184V/I, K70E/G/M/Q/S/T, L74V/I, V75A/S/M/T, Y115F, T69D, Q151M ou une autre structure de MAT
Aucune	Aucune mutation associée à la résistance aux INTI

Les MAT sont M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y et K219Q/E/R/N.

- **La stratification pour la répartition aléatoire** a été effectuée selon les génotypes historiques et l'évaluation d'une résistance soupçonnée par le chercheur
- **Dans l'analyse définitive,** la catégorisation de la résistance a ajouté des données provenant du dépistage par ADN proviral

1. Acosta R. et coll., IAS 2019, Mexico, Mexique, MOPEB241. 2. Sax P. et coll., IAS 2019, Mexico, Mexique, présentation orale MOAB0105.

Résistance préexistante aux INTI

Étude 4030 : passage d'un traitement par DTG + (F/TDF ou F/TAF) à un traitement par B/F/TAF chez les adultes présentant une suppression virologique – *résistance permise*

		ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	
Catégorie	**Mutation de résistance aux INTI, n (%)**	**B/F/TAF n = 284**	**DTG + F/TAF n = 281**
Élevée	K65R/E/N ou ≥ 3 MAT*	15/16 (94 %)	14/14 (100 %)
Modérée	Toute autre structure	51/55 (93 %)	51/53 (96 %)§
Aucune	Aucune mutation de résistance aux INTI	199/213 (93 %)	191/214 (89 %)
M184V/I† ± autres mutations (de catégorie « élevée » ou « modérée »)		42/47 (89 %)‡	32/34 (94 %)‡

* 20 participants ont été stratifiés vers les catégories « élevée » ou « modérée » en fonction d'une résistance aux INTI soupçonnée par le chercheur (19 participants ont été stratifiés dans la catégorie « modérée » et 1, dans la catégorie « élevée »); † Comprend la mutation K65R/E/N ou ≥ 3 MAT dont les mutations M41L ou L210W ou l'insertion T69;
‡ Comprend seulement les mutations M184V/I confirmées par génotype.

1. Acosta R. et coll., IAS 2019, Mexico, Mexique, MOPEB241. 2. Sax P. et coll., IAS 2019, Mexico, Mexique, présentation orale MOAB0105.

Transferts de traitement: Bénéfices démontrés dans les études

- **En absence de résistance antérieure prouvée ou présumée aux INTI: les régimes préconisés en première ligne de traitement ainsi que les solutions de rechange peuvent être utilisés comme stratégie de transfert de traitement pour simplification ou réduction des effets secondaires.**
- Plusieurs options de transfert ont été étudiées et peuvent être considérées :
  - **Réduire les problèmes d'hyperlipidémie:**
    - transfert d'un IP à la rilpivirine, à la doravirine, au raltégravir, au dolutégravir, au bictégravir ou à l'elvitégravir/cobicistat (B-I).
  - **Résorber partiellement (B-I) ou prévenir (C-III) la lipoatrophie**.
    - Le transfert d'un analogue de la thymidine (zidovudine ou stavudine) à l'abacavir ou au ténofovir
  - **Réduire les risques de protéinurie, de syndrome de Fanconi et d'ostéoporose:**
    - le transfert du ténofovir disoproxil au ténofovir alafénamide (A-I),
    - recommandé dans le cas d'insuffisance rénale avec un degré de filtration glomérulaire se situant entre 30 et 50 ml/min) (A-II).
  - **Réduire les troubles neuropsychiatriques**
    - Le transfert de l'éfavirenz à l'elvitégravir/cobicistat, à la rilpivirine, ou à l'étravirine (B-I).

Transferts de traitement (2)

- **En présence de résistance antérieure prouvée ou présumée aux INTI comme dans les cas suivants** :
  - un échec thérapeutique antérieur ;
  - une résistance aux INTI acquise en primo-infection ;
  - un traitement antérieur sous-optimal tel qu'une monothérapie ou une bithérapie d'INTI.
- **Éviter le transfert d'un IP potentialisé à un médicament ayant une plus faible barrière génétique à la résistance (B-I)**
- **Maintenir un IP potentialisé**
- **Substituer un IP/r ou c par le dolutégravir ou le bictégravir (B-II)** lorsqu'un changement de traitement est requis pour cause d'interactions ou d'intolérance

Transferts de traitement (3)

- **Le transfert d'une trithérapie à une bithérapie à base de:**
  - dolutégravir et de rilpivirine (A-I)
  - dolutégravir et de lamivudine (A-I)
  - Cabotégravir et de rilpivirine injectable (A-I)
- **Peut réduire l'exposition médicamenteuse lorsqu'il n'y a pas de résistance prouvée ou présumée aux agents administrés ou de présence d'hépatite B ou d'autres contre-indications (A-I)**

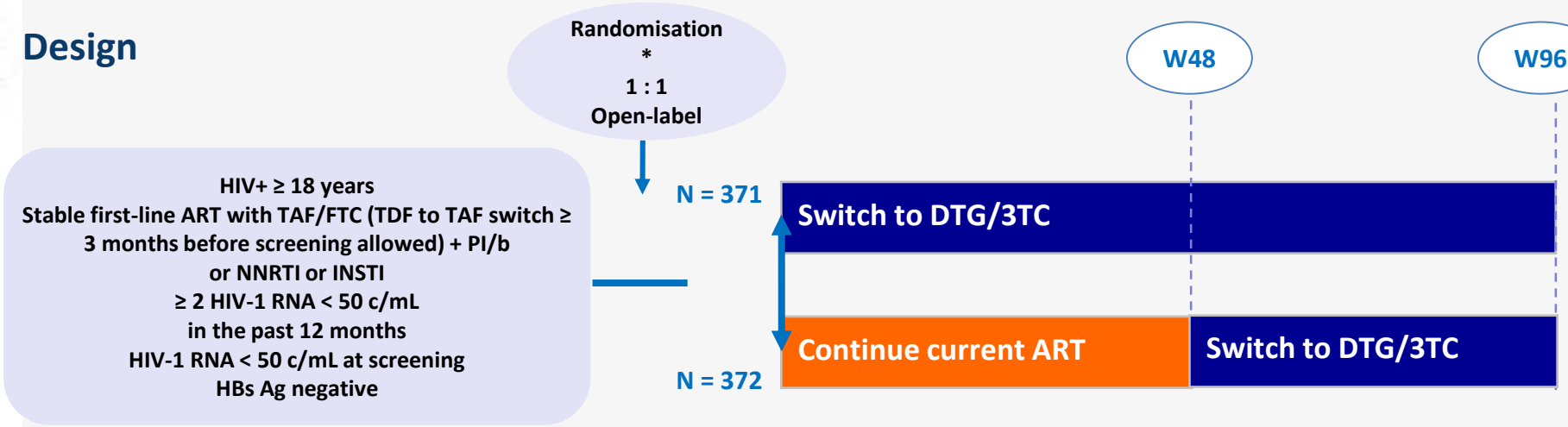
Les transferts des trithérapies aux bithérapies: non infériorité démontrée

- Transfert au Dolutégravir + 3TC; Étude Tango
- Transfert au Dolutégravir + rilpivirine; Études Sword
- Transfert au cabotégravir/rilpivirine injectable ; Étude Atlas et FLAIR

- **Le transfert d'une trithérapie à une bithérapie à base de dolutégravir et de rilpivirine ou de dolutégravir et de lamivudine ou de cabotégravir et de rilpivirine injectables peut réduire l'exposition médicamenteuse lorsqu'il n'y a pas de résistance prouvée ou présumée aux agents administrés ou de présence d'hépatite B ou d'autres contre-indications.**
- Il est important de prescrire le traitement injectable exclusivement à des patients qui pourront continuer à recevoir une thérapie antirétrovirale orale efficace à long terme en cas d'abandon du traitement injectable. En effet, en raison de la longue demi vie des formulations injectables, un arrêt de traitement peut engendrer une exposition prolongée à des concentrations sous optimales des médicaments pouvant causer la survenue de résistance en absence de suppression de la réplication virale.

TANGO Study: switch to DTG/3TC

- **Design**



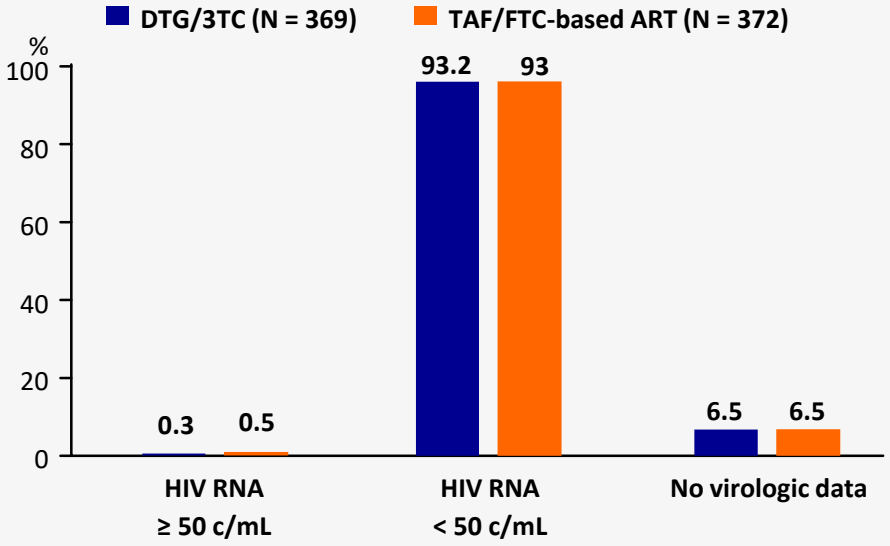
* Randomisation was stratified by 3rd agent (PI, INSTI or NNRTI)

- **Endpoints**
  - Primary: proportion of patients with HIV RNA ≥ 50 c/mL at W48 (ITT-E, snapshot) ; non-inferiority if upper margin of the two-sided 95% CI for the difference = 4%, 97.3% power
  - Secondary: proportion of patients with HIV RNA < 50 c/mL at W48 (ITT-E, snapshot) ; non-inferiority if lower margin of the two-sided 95% CI for the difference = - 8%

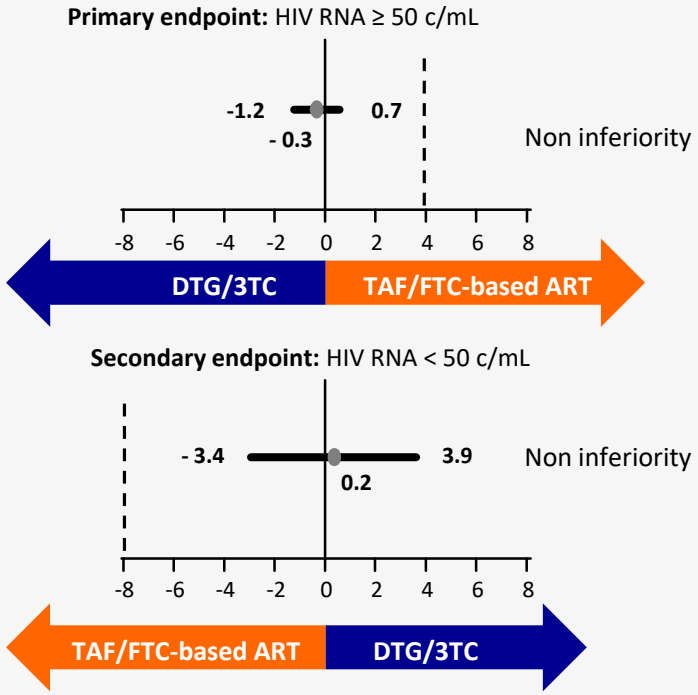
Van Wyk J. Clin Infect Dis 2020 Jan 6 (Epub ahead of print]

TANGO Study: switch to DTG/3TC

Virologic outcome at W48
ITT-e snapshot



Adjusted difference (95% CI)

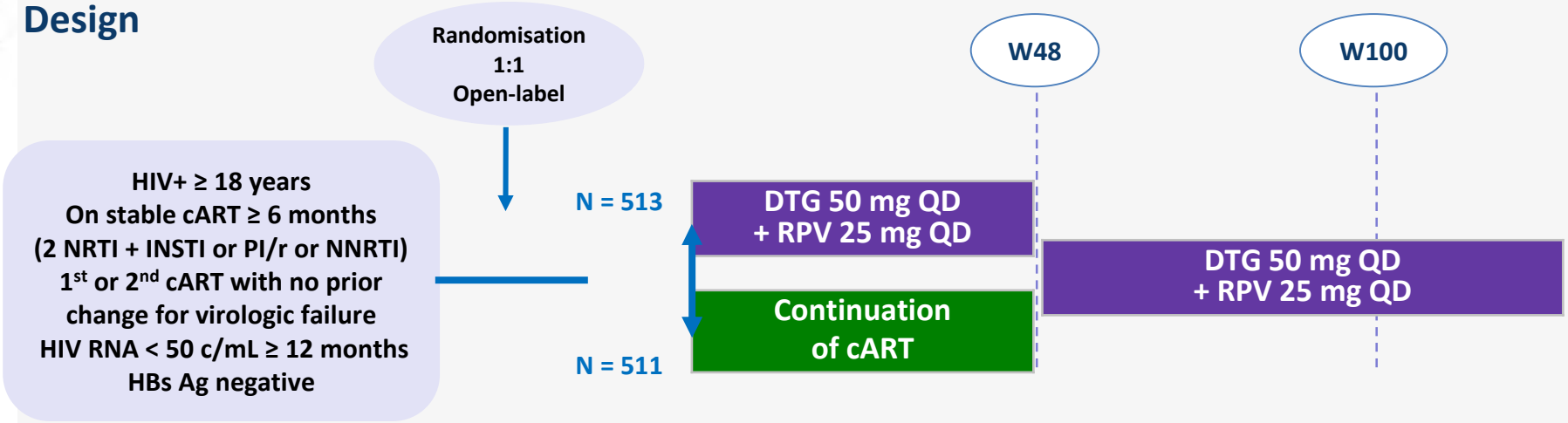


- 1 discontinuation for HIV RNA ≥ 200 c/ml (TAF/FTC arm)
- No emergence of resistance

Van Wyk J. Clin Infect Dis 2020 Jan 6 (Epub ahead of print)

SWORD-1 & 2 Studies: Switch to DTG + RPV

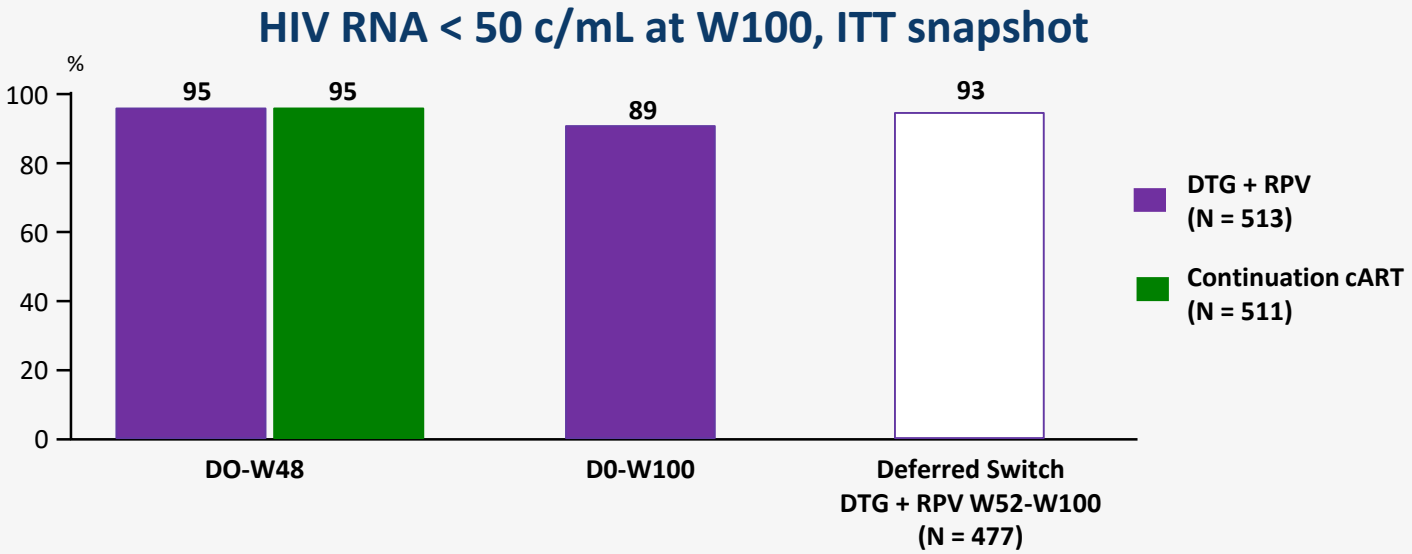
- **Design**



- **Endpoint**
  - Primary: proportion of patients maintaining HIV RNA < 50 c/mL at W48 (ITT-exposed, snapshot) ; non-inferiority if lower margin of a two-sided 95% CI for the difference = - 8% for pooled studies (- 10% for each individual study)

Llibre JM. Lancet. 2018;391:839-49

SWORD-1 & 2 Studies: Switch to DTG + RPV (W100 results)

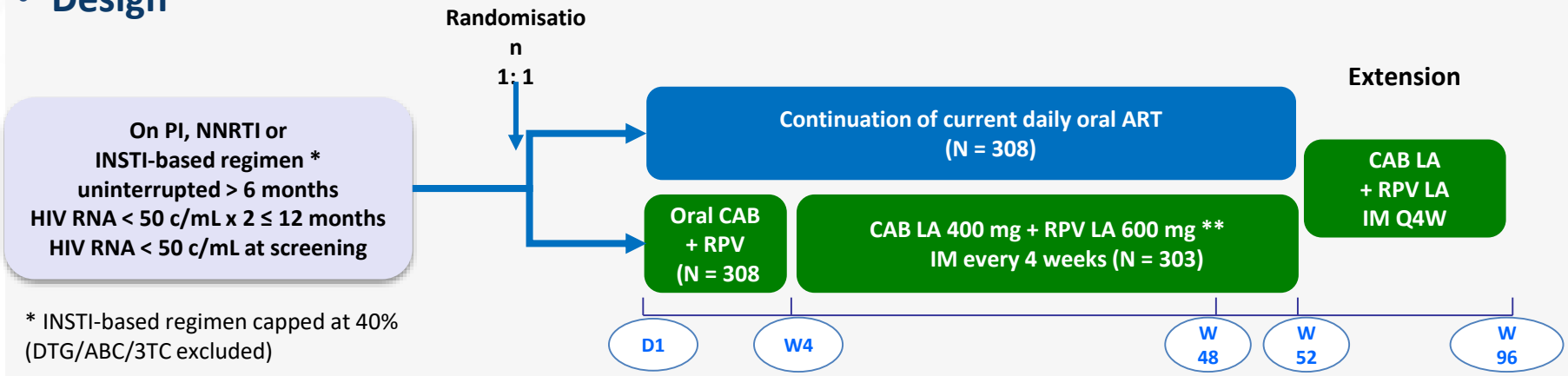


- **Confirmed virologic failure:** 2 consecutive HIV RNA ≥ 50 c/mL, with HIV RNA ≥ 200 c/mL on confirmation sample
  - 10/990 (1 %) patients on DTG + RPV between D0 and W100
  - No emergence of resistance mutation to INSTI
  - Emergence of resistance mutation to NNRTI: 3/10

Aboud M, Lancet HIV. 2019 Sep;6(9):e576-87

ATLAS Study: LA cabotegravir + rilpivirine for maintenance

- **Design**



* INSTI-based regimen capped at 40% (DTG/ABC/3TC excluded)

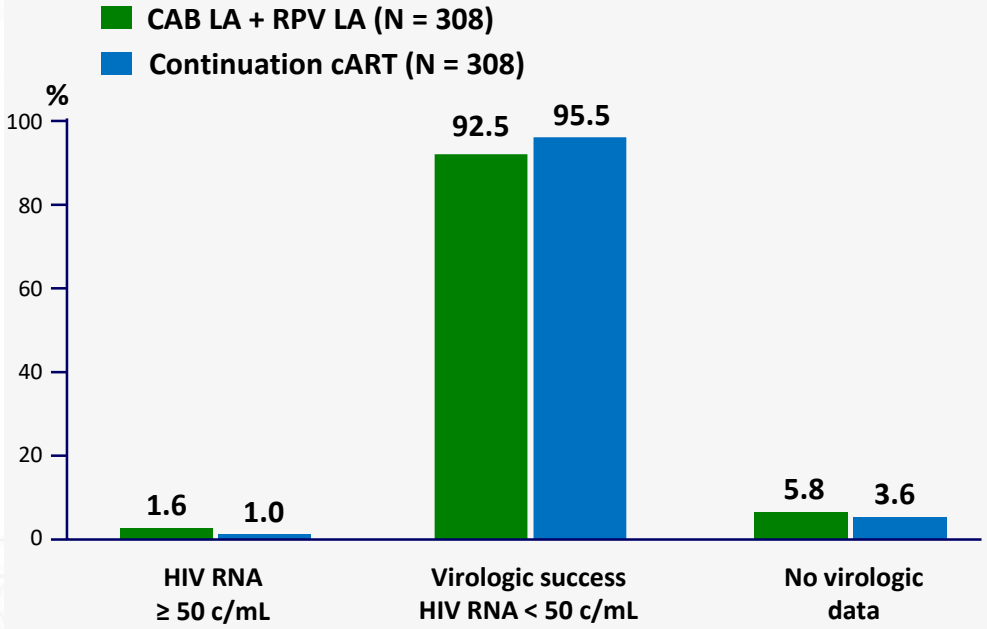
** Loading dose at W4: CAB 600 mg + RPV 900 mg

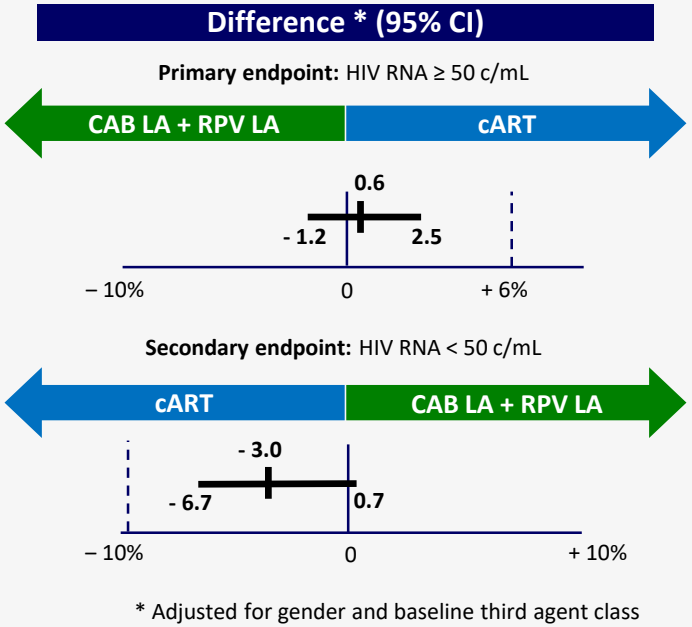
- **Objective**
  - Primary: % HIV RNA ≥ 50 c/mL at W48 with monthly IM CAB LA + RPV LA (ITT, snapshot algorithm) ; non-inferiority if upper margin of a two-sided 95% CI for the difference = 6%
  - Secondary: HIV RNA < 50 c/mL at W48, safety, resistance emergence, PRO, participant's preference of the LA regimen

Swindells S. NEJM 2020; 382: 1112-23

ATLAS Study: LA cabotegravir + rilpivirine for maintenance

Virologic outcome at W48 (snapshot analysis, ITT-E)





* Adjusted for gender and baseline third agent class

– Non inferiority achieved for primary and secondary endpoints

Swindells S. NEJM 2020; 382: 1112-23

ATLAS Study: LA cabotegravir + rilpivirine for maintenance

- **Confirmed virologic failures (CVF)**
  - Defined as 2 consecutive HIV RNA ≥ 200 c/mL
  - DTG/ABC/3TC, N = 4 (W20, W20, W32, W40): no emergence of resistance
  - CAB LA + RPV LA, N = 3

Confirmed virologic failures, CAB LA + RPV LA arm (N = 3)

Sex, Country, HIV subtype	Previous cART	Suspected VF (SVF)	HIV RNA (c/mL) SVF / CVF	PBMC HIV DNA genotype RAMs at D1		Plasma genotype RAMs at SVF		Fold change in sensitivity at SVF
				NNRTI	INSTI	NNRTI	INSTI	
F, Russia, A/A1	3TC, ZDV, LPV/r	W8	79 166 / 25 745	E138E/A	L74I	E138A	L74I	RPV 2.4 CAB 0.8 DTG 0.9
F, France, AG	3TC, ZDV, NVP, then 3TC, ABC, NVP	W12	695 / 258	V108I, E138K	None	V108I, E138K	None	RPV 3.7 CAB 1.2 DTG 1.0
M, Russia, A/A1	FTC, TDF, RAL, then 3TC, ABC, EFV	W20	544 / 1 841	None	L74I	E138E/K	N155H, L74I	RPV 6.5 CAB 2.7 DTG 1.2

- Plasma CAB and RPV concentrations at the time of failure were below the population means

Swindells S. NEJM 2020; 382: 1112-23

En conclusion

- Les lignes directrices stratifient les recommandations selon la force des évidences
  - mais laissent plusieurs options dans le but de permettre aux cliniciens d'individualiser le traitement selon les caractéristiques spécifiques de leurs patients
- Le traitement antirétroviral doit être débuté le plus tôt possible dès que le patient est prêt
- Les inhibiteurs d'intégrase non potentialisés + 2 INTI ou l'association dolutégravir + 3TC sont les choix de traitement préconisés en première ligne
- Prudence lors des transferts de traitement du troisième agent lorsque le traitement de fond (2 INTI) est possiblement entravé par de la résistance

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Pour des informations plus détaillées concernant les ARV,
les études cliniques ou les interactions médicamenteuses,
veuillez consulter les tableaux à la fin du Guide
La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH

http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/