

Réunion Intercorevih post CROI Mardi 8 juin 2021

QUELLE PLACE POUR LA BITHERAPIE EN 2021 ?

Dominique Salmon Ceron, COREVIH Ile de France Sud
Maladies Infectieuses et Tropicales , Hôtel Dieu de Paris, APHP,
Université de Paris, Paris, France

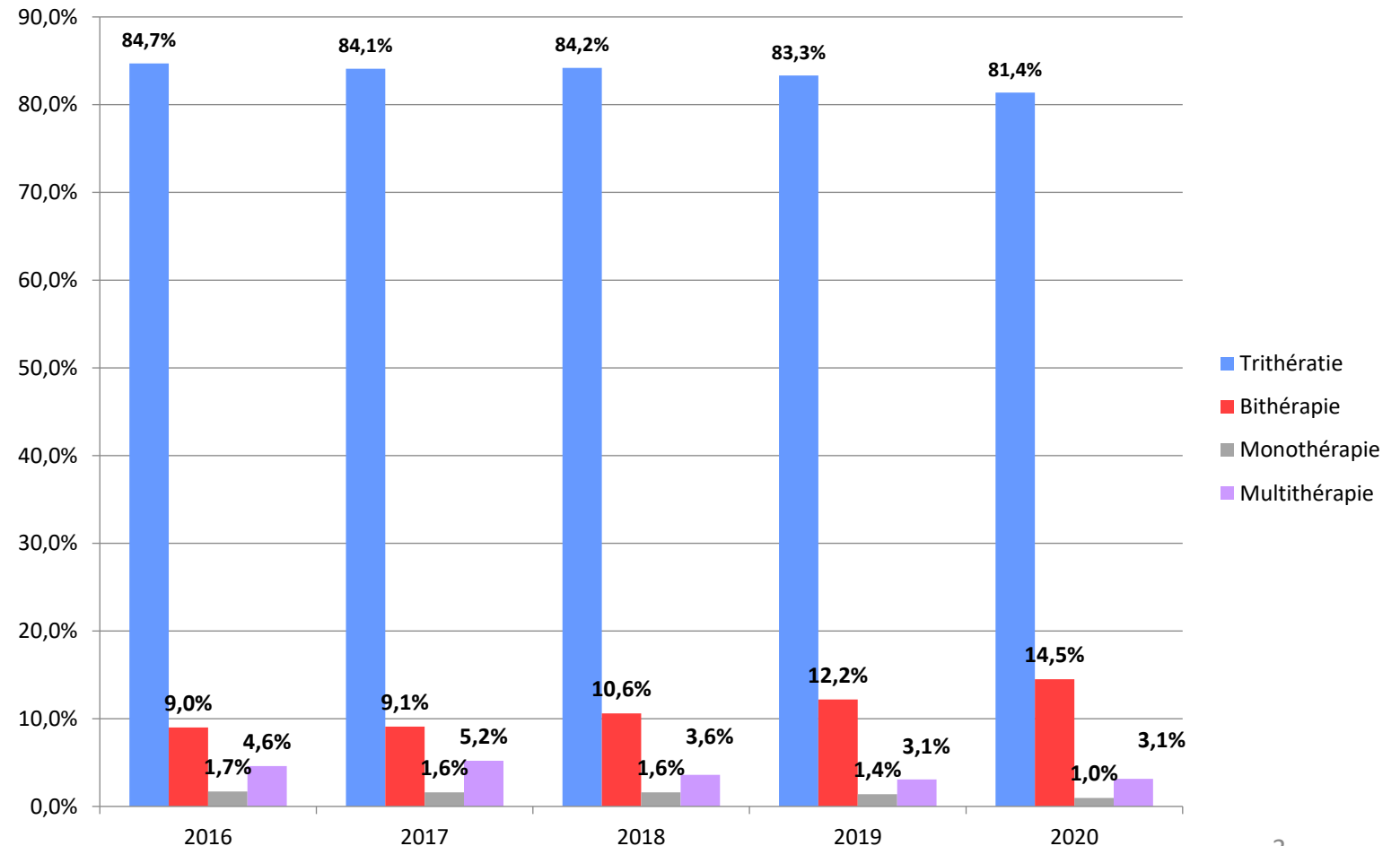


- L'arrivée des inhibiteurs d'intégrase et des traitements retard a permis à certaines bithérapies de devenir une option égale à celle des trithérapies en 1^{er} ligne et en maintenance
- Mais **le choix des molécules compte** : toutes ne sont pas égales
- Des **précautions sont à prendre**
 - statut Ag HBs
 - historique des traitements et **ATCD d'échecs ou de mutation** notamment récentes (M184V à 3TC, E138K..)
 - demande du patient
 - adhérence du patient

Place des bithérapies en 2020 pour l'ensemble du COREVIH Ile de France Sud

Sur 12500 PVVIH, 98,6% étaient sous ARV en 2020 dont 97,5% > 6 mois

- 81,4% sont sous trithérapie
- **14,5 % sous bithérapie en augmentation de 5,5% en 6 ans**
- 1 % sous Monothérapie
- 3,1 % sous multithérapie



Recommandations de 1ere intention du traitement anti rétroviral

- **La 1ere option reste la trithérapie**
 - 2 NRTI + un 3^e agent qui peut être 1 INI, 1 INNTI ou un IP
 - Certains bithérapies sont devenues des schémas optionnels recommandés
- **La bithérapie a plusieurs avantages**
 - **Moins de toxicité** surtout sur le long terme (os, rein, impact cardio vasculaire)
 - **Moins d'interactions**
 - **Moindres coûts**

Pas n'importe quelle bithérapie

	NUC	NON NUC	Inhibiteurs intégrase (INI)	Inhibiteurs protéase (IP)	MARAVIROC	AUTRES
NUC	NON					
NON NUC		NON				
Inhibiteurs intégrase (INI)			NON			
Inhibiteurs protéase (IP)				NON		
MARAVIROC					NON	
AUTRES						NON

Patients jamais traités

Entre 2014-2017, plusieurs essais de bithérapie avec IP/r

2 DR aussi efficace que 3 DR ; résultats non concluants ; 2DR moins efficace que 3 DR

	NUC	NON NUC	INI	IP	MARAVIROC	AUTRES
NUC	NON			LPV/r/3TC (Gardel) DRV/r/3TC (Andes)		
NON NUC		NON		NON (LPV/EFV)		
INI			NON	RAL/DRV/r (Neat 001)		
IP				NON		
MARAVIROC				NON (DRV/r/MCV)		
AUTRES						NON

Patients jamais traités

Depuis 2017, essais de bithérapie inhibiteurs d'intégrase

2 DR aussi efficace que 3 DR ; résultats non concluants ; 2DR moins efficace que 3 DR

	NUC	NON NUC	INI	IP	MARAVIROC	AUTRES
NUC			DTG/3TC (Gemini 1, 2) Réservé patients - CD4 > 200 - CV < 100,000 cop/ml - Pas Ag Hbs	LPV/3TC (Gardel) DRV/r 3TC (Andes)		
NON NUC		NON		NON (LPV/EFV)		
INI			NON	RAL/DRV/r (Neat 001)		
IP				NON		
MARAVIROC				NON (DRV/MCV)		
AUTRES						NON

En maintenance : passage d'une trithérapie à une bithérapie chez les patients contrôlés

Avant 2017, essais avec les IP et RAL

2 DR aussi efficace que 3 DR : résultats non concluants ; 2DR moins efficace que 3 DR

	NUC	NON NUC	INI	IP	MCV	AUTRES
NUC				LPV/3TC (Ole) DRV/r 3TC (dual gesida) ATV/3TC (ATLAS M)		
NON NUC		NON	RAL/ETR (Etral)	LPV/EFV NON		
INI			NON			
IP				NON		
MARAVIROC			RAL+MVC NON	PI/r /MCV NON	NON	
AUTRES						NON

En maintenance chez les patients contrôlés

Depuis 2017, bithérapie avec DTG et CABOTEGRAVIR

	NUC	NON NUC	INI	IP	MCV	AUTRES
NUC	<p>Essai ALTAR en cours (TDF/FTC)</p> <p>En cas de petit réservoir</p>		<p>DTG+3TC (TANGO)</p> <p>Réservé patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD4 > 350 - CV < 50 - Pas Ag Hbs 	<p>LPV/3TC (Ole)</p> <p>DRV/r 3TC (dual gesida)</p> <p>ATV/3TC (ATLAS M)</p>		
NON NUC		NON	<p>DTG+RPV (SWORD 1, 2)</p> <p>CAB+RPV (ATLAS)</p> <p>RAL/ETR (Etral)</p>	LPV/EFV NON		
INI			NON			
IP				NON		
MARAVIROC			<p>RAL+MVC</p> <p>NON</p>	<p>PI/r /MCV</p> <p>NON</p>	NON	
AUTRES						NON

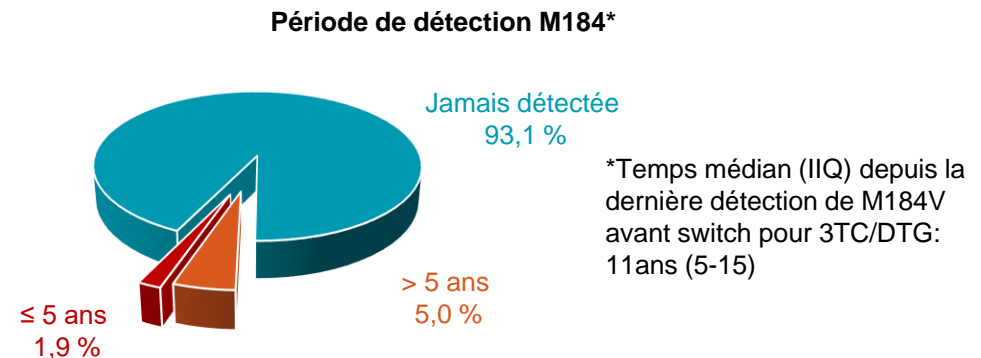
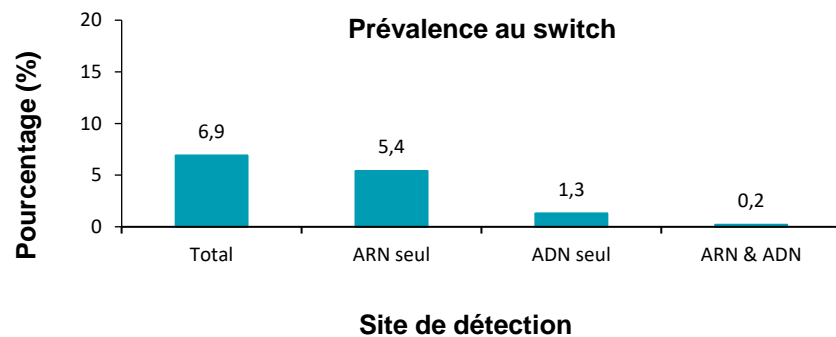
Au-delà de la charge virale

- Le **délai d'indélectabilité** : semble similaire
- La **virémie résiduelle** : similaire
- **Les réservoirs** : encore peu de données. Dans certains études de switch de tri vers bi thérapies dans les quelles le marqueur ADN a été quantifié au moment du switch et un an après le switch, l'ADN est resté stable
- Le risque d'échec si mutation lors de l'initiation de la bithérapie
- Les marqueurs inflammatoires
- L'adhérence

Bithérapie DTG/3TC : impact de la mutation M184V sur l'efficacité

- De nombreux patients ont sélectionné une résistance à la 3TC.
- Cependant il existe une clearance progressive des mutations archivées dans l'ADN proviral.
- Etude rétrospective européenne sur 533 patients avec suppression virale passant au schéma 3TC/DTG
- M184V présente
- Durée moyenne du traitement : 22 mois

Mutation M184V détectée avant le switch pour 3TC/DTG : 37 pts (6.7%)



Bithérapie DTG/3TC : impact de la mutation M184V sur l'efficacité de la

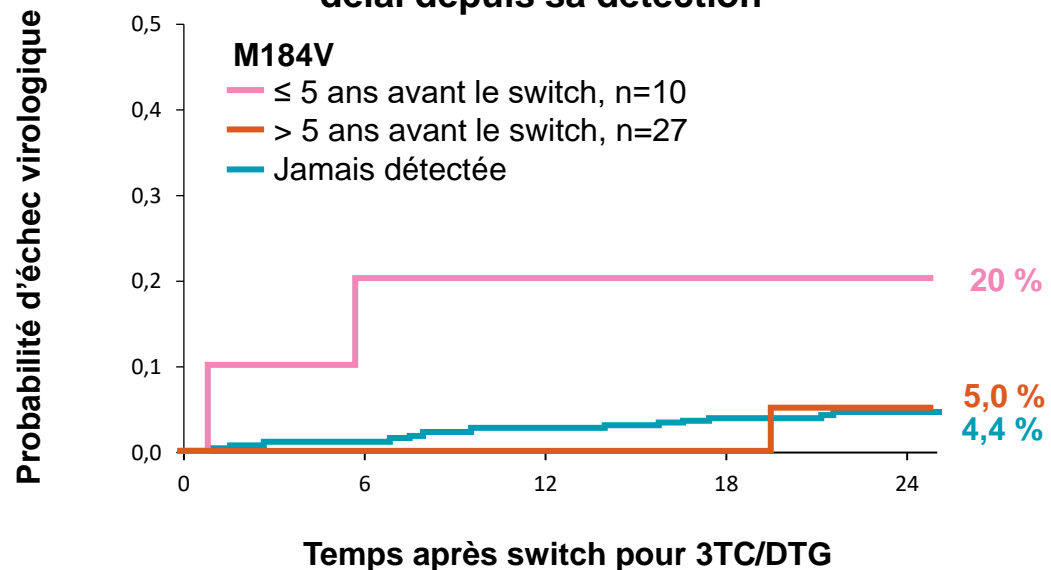
Probabilité d'échec à 2 ans globalement très basse présente et récente (< 5ans) : 20%

- Globale : 4.4% (p=0.007)
- M184 présente et ancienne (> 5 ans) : 5%
- M184 présente et récente (≤ 5 ans) : 20%

- Facteurs associés à l'échec virologique :
 - Hétérosexuel (HR : 3,8)
 - Zénith de CV > 500 000 copies/mL (HR : 3,6)
 - Résistance ≥ 3 classes thérapeutiques (HR : 23,0)
 - Mutation M184V détectée >5 ans avant le switch (HR : 0,1)

→ Pas d'impact de la M184V si retrouvée depuis plus de 5 ans et si infection bien contrôlée. Vigilance si < 5 ans, multi-résistance associée et zénith CV > 5,7 Log cp/mL

Estimation de Kaplan-Meier de l'échec virologique selon la présence/absence de mutation M184V et le délai depuis sa détection



CABOTEGRAVIR RILPIVIRINE en maintenance : impact des mutations à la rilpivirine sur l'efficacité

Analyse multivariée : paramètres associés à l'échec virologique à S48

	Modèle final : OR (IC ₉₅)
Présence de mutations associées à la résistance à RPV à l'inclusion	37,24 (8,44 - > 99), p < 0,001
Log ₂ de la concentration plasmatique résiduelle de RPV à S8	4,17 (1,59 - 11,11), p = 0,004
Sous-type A6/A1 VIH-1	6,59 (1,82 - 25,26), p = 0,005
IMC (kg/m ²) à l'inclusion	1,13 (1,03 - 1,25), p = 0,014

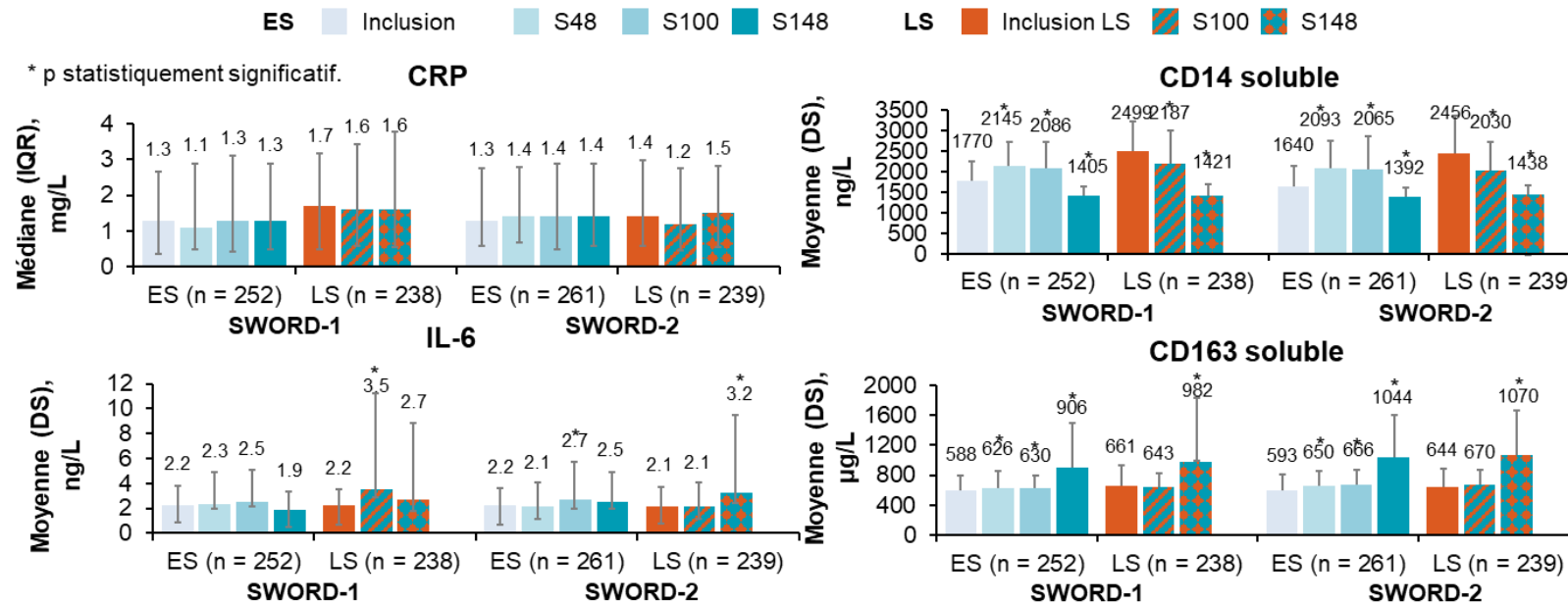
Résultats virologiques à S48 selon le nombre de paramètres prédictifs d'échec présents

Nombre de paramètre	Échec virologique confirmé, n (%)	CV < 50 copies/mL, n (%)
Aucun	3/732 (0,41)	694/732 (95)
1 paramètre	1/272 (0,37)	261/272 (96)
≥ 2 paramètres	9/35 (26)	25/35 (71)

Études SWORD-1 et 2 : pas d'augmentation des marqueurs de l'inflammation ou d'athérosclérose après switch pour 2DR (1)

- **Analyse complémentaire sur l'évolution de différents biomarqueurs de l'inflammation et de l'athérosclérose** entre l'inclusion et S48 pour DTG + RPV versus CAR, puis de façon non comparative pour DTG + RPV post-switch jusqu'à S148
- Augmentation du CD14 soluble dans le groupe ES (*Early Switch*) à S48 et S100, et une diminution dans le groupe LS (*Late Switch*) à S100
- Dans les 2 groupes, diminution significative ($p < 0,0001$) du CD14 soluble à S148
- Évolution des taux d'IL-6 et de CD163 soluble comparable dans les groupes ES et LS, avec une augmentation significative ($p < 0,001$) du CD163 soluble à S148 dans les 2 groupes

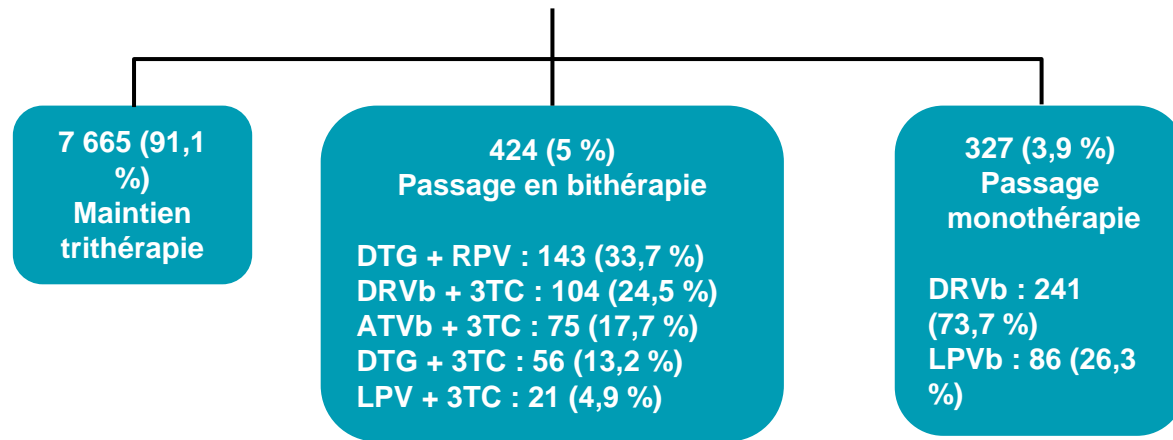
Évolution des biomarqueurs inflammatoires dans les groupes ES et LS entre l'inclusion et S148



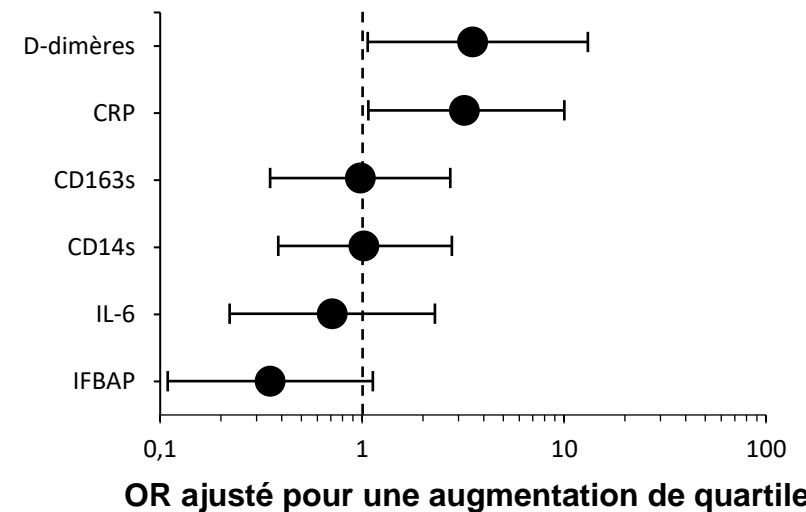
Impact du switch vers 2DR sur les biomarqueurs inflammatoires

Effets d'un switch d'une trithérapie vers une bithérapie ou une monothérapie

8 416 patients de la cohorte espagnole CORIS ayant débuté une trithérapie (2 INTI + IPb/INI/INNTI) entre 2014 et 2018 avec une suppression virologique obtenue en moins de 48 semaines



Analyse en mode de régression logistique : variation au cours du suivi TT (réf) versus 2DR

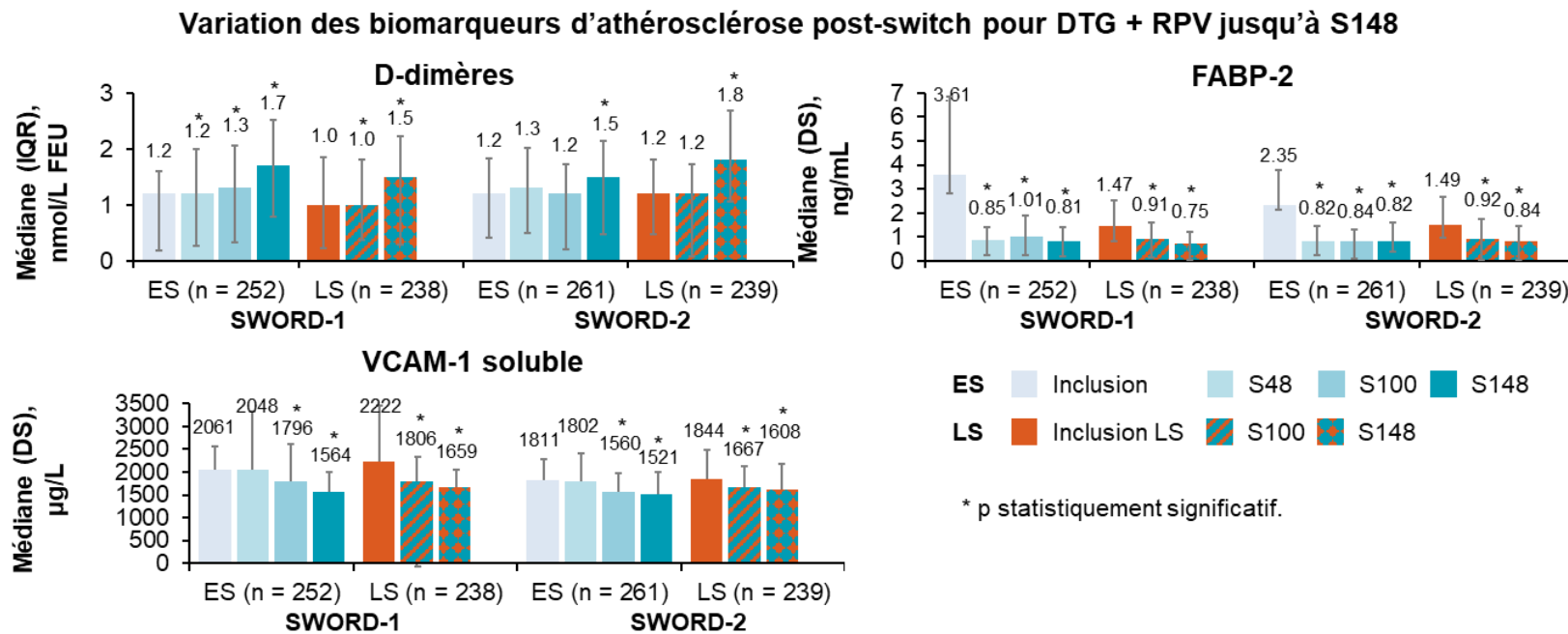


Ajusté sur l'âge, le sexe, le groupe à risque, le niveau d'éducation, le stade SIDA, le nadir de CD4, la CV maximale, le niveau de biomarqueur au moment de la suppression virologique, les années de suivi.

→ Dans cette étude observationnelle réalisée chez des patients en succès virologique, le maintien de la trithérapie est associé à un meilleur profil inflammatoire à long terme

Études SWORD-1 et 2 : pas d'augmentation des marqueurs de l'inflammation ou d'athérosclérose après switch pour 2DR (2)

- Diminutions prolongées et significatives ($p < 0,001$) post-switch pour les taux de FABP-2 (*fatty acid binding protein-2*) et VCAM-1 soluble pour les groupes ES et LS, excepté une réduction non significative du VCAM-1 soluble dans le groupe ES à S48
- Augmentation significative du taux de D-dimères observée entre l'inclusion et S148 ($p < 0,001$) pour les 2 groupes ES et LS dans les 2 études SWORD-1 et 2



→ Cette analyse ne montre pas d'augmentation post-switch des marqueurs de l'inflammation ou de l'athérosclérose, excepté une diminution à S48 du CD14 soluble en faveur de DTG + RPV et des réductions de FABP-2 et du VCAM-1 soluble en post-switch

Conclusion

Plusieurs bithérapies ont une efficacité similaire aux trithérapies et commencent à prendre un place importante (autour 15%)

- Options possibles en 1^{er} ligne

dolutégravir + 3TC si CV < 500.000 cop/ml, pas d' Ag HBs

Voir **DRV/r+3TC** en alternative

- Options possibles en maintenance

dolutégravir + 3TC si pas d' Ag HBs et pas de mutation 3TC récente

RAL/ETR, DTG/RPV, CAB/RPV si pas de mutation archivée

A l'avenir d'autres bithérapies vont se développer (2 NUC si réservoir bas...)

Tous les patients ne pourront pas en bénéficier

Vigilance à garder si ag Hbs, charge virale ou réservoir élevé, mutations