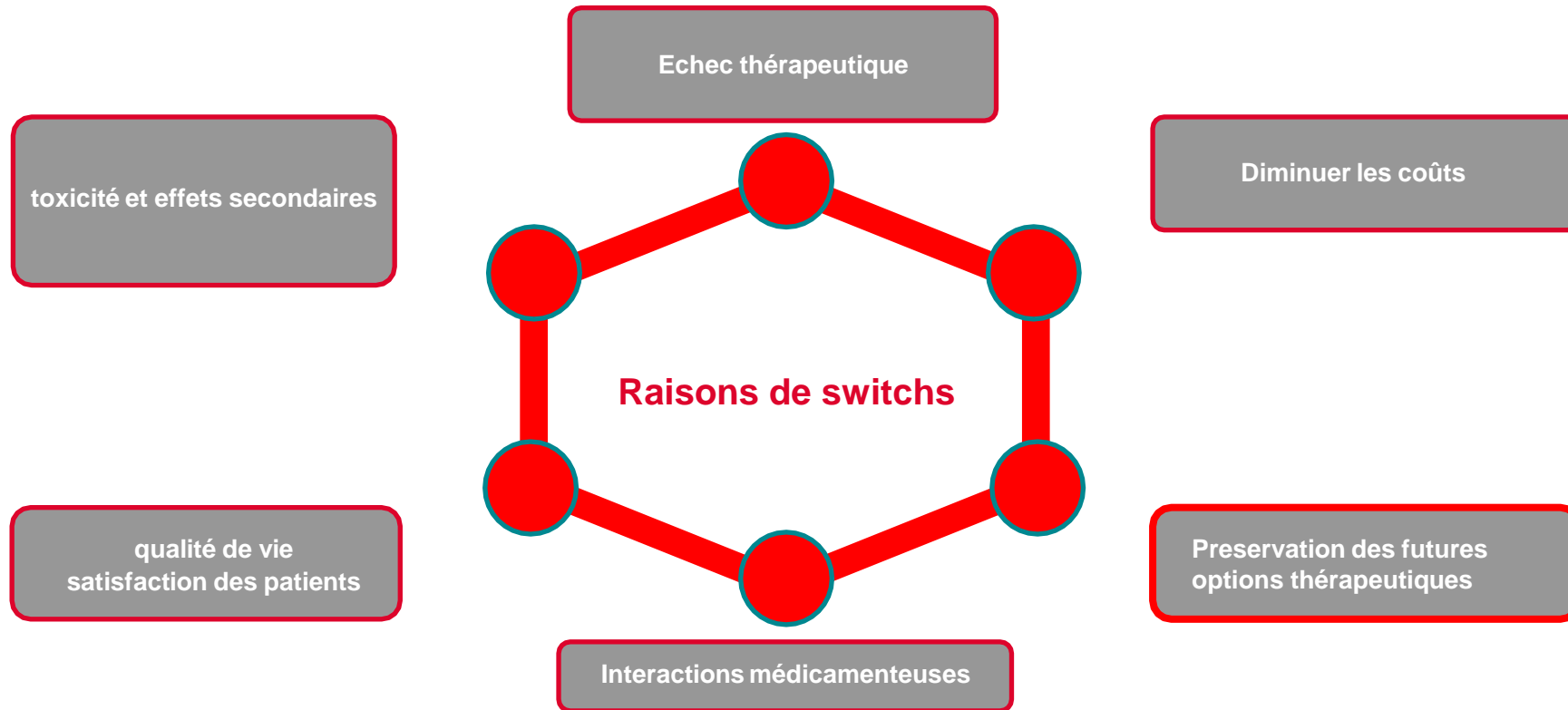


# Switcher pour quelles raisons?



Pas de nécessité de switch si traitement bien toléré mais plus recommandé en première ligne (EACS 2022)

# Echecs thérapeutiques

- A l'initiation:
  - Persistance d'une CV > 50 copies à 6 mois (env 1 an si CV initiale > 1 000 000/mL)
- Rebond virologique:
  - Confirmation sur 2 prélèvements d'une CV > 50 copies/mL
- Blip: CV > 50/copies non confirmée sur un 2eme dosage
  - En général < 200 copies/mL
  - Cause: Infection intercurrente, modification de l'observance, interactions médicamenteuses transitoires
  - FdR: nadir CD4 bas et CV initiale élevée?

# Echecs thérapeutiques: CAT <200 copies/mL

- Vérifier l'observance
- Interactions médicamenteuses
- Contrôler 1-2 mois plus tard
- Historique des résistances
- génotypage ARN ou ADN
- Dosage
- Si RAS: discuter un switch vers autre classe?
- Si résistances: discussion spécialisée

# La toxicité et EI: l'origine des stratégies d'allègement/switch

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Three Maintenance Regimens Given after Three Months of Induction Therapy with Zidovudine, Lamivudine, and Indinavir in Previously Untreated HIV-1–Infected Patients

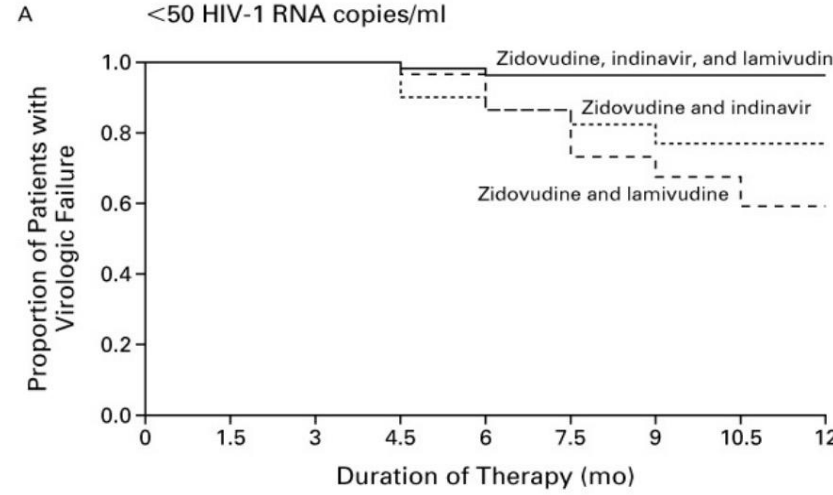
- Méthode:
- 3 mois de zidovudine+lamivudine+indinavir (induction)
- Randomisation si CV inférieure à 500 copies/mL dans 3 groupes:
  - Maintien de la 3T
  - Arrêt de l'indinavir
  - Arrêt de la lamivudine
- 15 mois de suivis
- Echec: CV>500/mL sur 2 prélèvements.

# TRILEGE

**TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS AT BASE LINE AND AT RANDOMIZATION TO MAINTENANCE THERAPY.\***

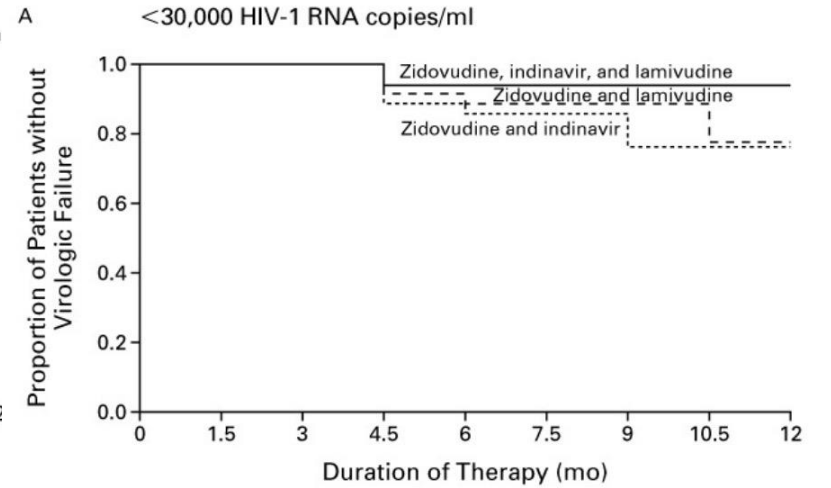
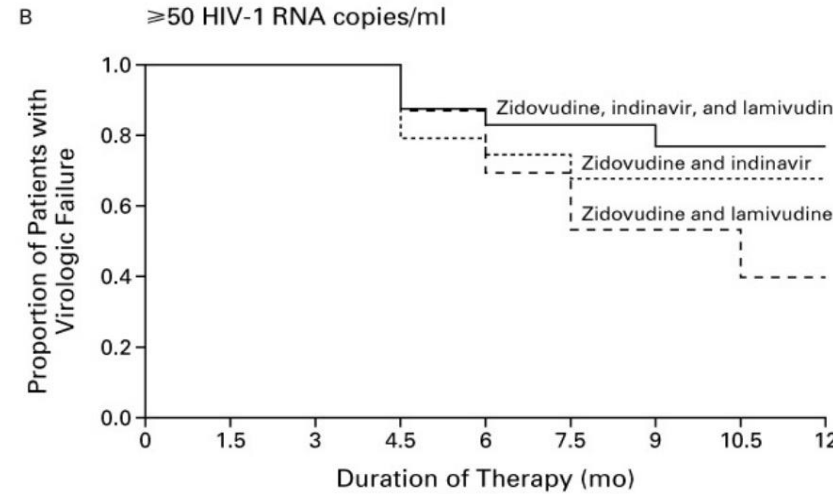
CHARACTERISTIC	At BASE LINE (N=378)	At RANDOMIZATION (N=279)
Sex — no. (%)		
Male	280 (74)	214 (77)
Female	98 (26)	65 (23)
Median age — yr	36.0±9	36.0±9
HIV risk factor — no. (%)		
Homosexual or bisexual activity	196 (52)	148 (53)
Heterosexual activity	127 (34)	94 (34)
Intravenous drug use	40 (11)	23 (8)
Transfusion or hemophilia	5 (1)	4 (1)
Undetermined	14 (4)	12 (4)
CDC disease stage — no. (%)		
A	297 (79)	220 (79)
B	68 (18)	50 (18)
C	13 (3)	9 (3)
CD4 count — cells/mm <sup>3</sup>		
Median (range)	363 (2–646)	363 (2–630)
Interquartile range	281–448	280–444
HIV-1 RNA level — copies/ml		
Median	37,075	39,000
Mean	40,027	40,713
Mean log <sub>10</sub>	4.5±0.4	4.5±0.3

\*Details of the disposition of patients included but not randomly assigned to a group are given in the Results section. Plus-minus values are means ±SD. Four patients at base line and two patients at the time of randomization each had two risk factors. CDC denotes Centers for Disease Control and Prevention. Because of rounding, percentages do not always total 100.



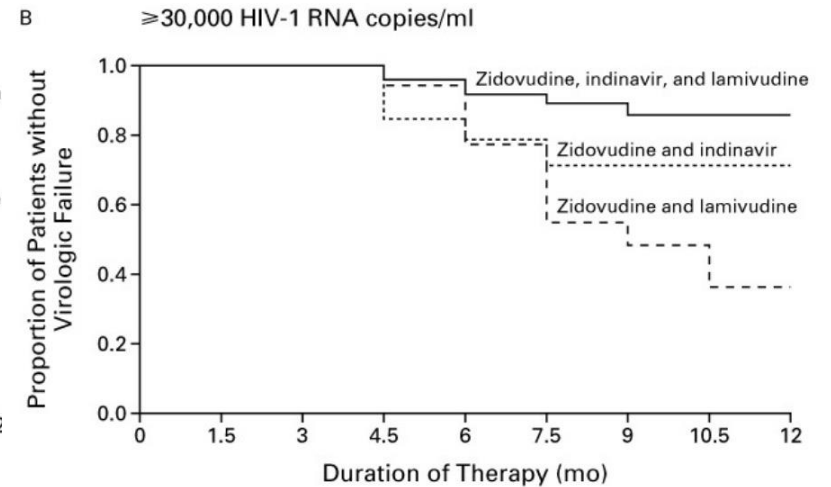
No. AT RISK

Zidovudine, indinavir, and lamivudine	63	58	56	43	35	14
Zidovudine and lamivudine	63	69	58	39	26	8
Zidovudine and indinavir	65	61	53	41	31	15



No. AT RISK

Zidovudine, indinavir, and lamivudine	38	34	31	26	23	12
Zidovudine and lamivudine	38	36	33	24	20	8
Zidovudine and indinavir	38	36	30	21	18	8



# TRILEGE: FR d'échecs et conclusion

**TABLE 2.** UNIVARIATE AND MULTIVARIATE PROPORTIONAL-HAZARDS MODELS FOR PREDICTING VIROLOGIC FAILURE.\*

TIME AND VARIABLE	UNIVARIATE		MULTIVARIATE	
	HAZARD RATIO (95% CI)	P VALUE	HAZARD RATIO (95% CI)	P VALUE
At base line				
CD4 cell count†	0.82 (0.66–1.02)	0.07	0.85 (0.68–1.06)	0.15
HIV-1 RNA value‡	0.20 (0.08–0.53)	0.001	0.22 (0.08–0.63)	0.005
At randomization				
HIV-1 RNA level (<50 vs. ≥50 copies/ml)	0.49 (0.28–0.84)	0.01	0.68 (0.38–1.21)	0.19
CD4 cell count, change from base line†	0.94 (0.75–1.17)	0.58	0.90 (0.69–1.15)	0.39
CD4 cell count†	0.83 (0.69–1.00)	0.05	—	—

\*CI denotes confidence interval.

†The hazard ratios are those associated with an increase of 100 cells per cubic millimeter in the base-line CD4 cell count.

‡The hazard ratios are those associated with a decrease of 1.0 in the value for HIV-1 RNA, expressed in log<sub>10</sub> copies per milliliter.

- Supériorité 3T
- Pas de différence si CV < 30 000 copies à l'inclusion

# Toxicité et EI aujourd'hui

- Toujours fréquents
- Peuvent apparaître tardivement
- Peuvent être négligés (sommeil)
- Switch préventif:
  - Risque métabolique
  - Ostéoporose

	Skin	Digestive	Liver	CV	Musculo-skeletal	Genito-urinary	Nervous	Body fat	Metabolic	Other
<b>NRTIs</b>										
ABC	Rash	Nausea* Diarrhoea*		IHD						*Systemic hypersensitivity syndrome (HLA B*57:01 dependent)
ZDV <sup>(iii)</sup>	Nail pigmentation	Nausea	Steatosis		Myopathy, Rhabdomyolysis			Lipoatrophy	Dyslipidaemia, Hyperlactaemia	Anaemia
3TC										
FTC										
TDF <sup>(iii)</sup>			Hepatitis		↓ BMD, Osteomalacia	↓ eGFR, Fanconi syndrome				
TAF <sup>(iii)</sup>									Weight gain	
<b>NNRTIs</b>										
EFV	Rash		Hepatitis				Neuropsychiatric events including: depression, sleep disturbance, headache		Dyslipidaemia, Gynaecomastia	↓ plasma 25(OH) vitamin D
ETV	Rash									
NVP	Rash*		Hepatitis*							*Systemic hypersensitivity (CD4 count and gender dependent)
RPV	Rash		Hepatitis			↓ eGFR <sup>(iv)</sup>	Depression, Sleep disturbance, Headache			
DOR							Sleep disturbance, Headache			
<b>PIs</b>										
ATV <sup>(v)</sup>			Hyperbilirubinaemia, Jaundice, Cholelithiasis			↓ eGFR, Nephrolithiasis			Dyslipidaemia	
DRV <sup>(v)</sup>	Rash	Nausea and Diarrhoea <sup>(vii)</sup>		IHD		Nephrolithiasis			Dyslipidaemia	
LPV <sup>(vi)</sup>				IHD		↓ eGFR			Dyslipidaemia	
<b>Boosting</b>										
RTV		Nausea and diarrhoea				↓ eGFR <sup>(vi)</sup>			Dyslipidaemia	
COBI		Nausea and diarrhoea				↓ eGFR <sup>(vi)</sup>			Dyslipidaemia	

# Toxicité et EI aujourd'hui : inhibiteurs d'intégrase aussi!

INSTI										
RAL		Nausea			Myopathy, Rhabdomyolysis		Sleep disturbance, Headache		Weight gain	Systemic hypersensitivity syndrome <sup>(viii)</sup>
DTG	Rash	Nausea				↓ eGFR <sup>(iv)</sup>	Sleep disturbance, Headache		Weight gain	Systemic hypersensitivity syndrome (< 1%) Minimal non-significant increase in neural tube defects <sup>(ix)</sup>
EVG/c		Nausea, Diarrhoea				↓ eGFR <sup>(iv)</sup>	Sleep disturbance, Headache		Weight gain	
BIC						↓ eGFR <sup>(iv)</sup>	Sleep disturbance, Headache		Weight gain	
CAB	Injection site reactions <sup>(x)</sup>						Sleep disturbance, Headache			Pyrexia <sup>(xi)</sup>

- Toujours fréquents
- Peuvent apparaître tardivement
- Peuvent être négligés (sommeil)
- Prévention du risque métabolique?



# Toxicité et EI aujourd'hui

- Effets secondaires cliniques: switch
- FdR cardiovasculaire: orienter vers des traitements ayant des profils métabolique « meilleurs » (arrêt des IP déboost)
- Prise de poids sous INI?
  - Hiérarchisation des INI difficile
  - Association avec le TAF à éviter
  - INNTI?

# Interactions médicamenteuses

## IM d'ordre PK

A chaque étape du devenir du médicament

Mécanismes impliqués :

- > **protéines de transport**
- > enzymes du **CYP 450**

Conséquences possibles :

- > augmentation de l'exposition (risque de **toxicité**)
- > diminution de l'exposition (risque d'**inefficacité**)

## IM d'ordre PD

= Potentialisent ou antagonisent l'effet d'un médicament

Association de médicaments :

- > ayant la **même cible** thérapeutique
- > ayant la **même toxicité**

Interactions prévisibles

## Interactions dans les 2 sens !

- 1 -> Effet des **médicaments associés** sur **ARV**
- 2 -> Effet des **ARV** sur **médicaments associés**

Attention à l'automédication

# Interaction à l'absorption

## Majoration/diminution de l'exposition aux ARV par non-ARV

### Inhibition/induction **CYP3A4** (entérocytes)

Classe médicamenteuse	Molécules	Substrat Pgp	Substrat CYP3A4
IE	FTR	x	x (mineur)
	LEN	x	x (mineur)
	<b>MRV</b>	x	<b>x</b>
INI	BIC	x	<b>x</b>
	CAB	x	
	DTG	x	x (mineur)
	<b>EVG</b>		<b>x</b>
	RAL		
INNTI	<b>DOR</b>	x	<b>x</b>
	<b>EFV</b>		<b>x</b>
	<b>ETR</b>		<b>x</b>
	<b>NVP</b>		<b>x</b>
	<b>RPV</b>		<b>x</b>
INTI	ABC	x	
	FTC		
	3TC		
	TDF		
	ZDV		
IP	<b>ATV</b>	x	<b>x</b>
	<b>DRV</b>	x	<b>x</b>
	<b>LPV</b>	x	<b>x</b>

### Médicaments inducteurs du **CYP3A4** (entérocytes)

Rifampicine +++  
 Antiépileptiques +++ (CBZ, OXC, PNT, PHNB)  
 Millepertuis +++  
 Glucocortoïdes (dexaméthasone, betaméthasone)

### Médicaments inhibiteurs du **CYP3A4** (entérocytes)

Antifongiques azolés (FLC, ITR, KTC, VRC)  
 Macrolides  
 Diltiazem, vérapamil  
 Jus de pamplemousse

# Interaction à l'absorption

## Majoration/diminution de l'exposition aux ARV par non-ARV

### Inhibition/induction Pgp intestinale

Classe médicamenteuse	Molécules	Substrat Pgp	Substrat CYP3A4
IE	FTR	x	x (mineur)
	LEN	x	x (mineur)
	MRV	x	x
INI	BIC	x	x
	CAB	x	
	DTG	x	x (mineur)
	EVG		x
	RAL		
INNTI	DOR	x	x
	EFV		x
	ETR		x
	NVP		x
	RPV		x
INTI	ABC	x	
	FTC		
	3TC		
	TDF		
	ZDV		
IP	ATV	x	x
	DRV	x	x
	LPV	x	x

### Médicaments inducteurs de la Pgp

Rifampicine +++  
 Antiépileptiques +++ (CBZ)  
 Glucocorticoïdes (dexaméthasone, betaméthasone)

### Médicaments inhibiteurs de la Pgp

Antifongiques azolés (ITR, KTC)  
 Macrolides  
 Diltiazem, vérapamil

# Repas et anti-H2

## Effet de la prise concomitante d'un repas

ARV devant être pris au cours d'un repas :

ATV, DRV, LPV, RTV

EFV, ETR, RPV

TDF

EVG (+/- DTG)

S'intéresser au mode de vie+++

## Modification du pH gastro-intestinal (solubilité)

IPP/Anti-H2 (RPV, ATV)

	IP/r	INNTI	INI	INTI/Maraviroc
Anti-H2/IPP	↓ ATV	↓ RPV	Pas d'interaction	Pas d'interaction

## Anti-acides topiques à base d'Al, Mg, Ca

INI (chélation)

# Interactions médicamenteuses lors du métabolisme

Effet des non ARV sur ARV :

ARVs substrats CYP 3A

**Associations à des mdts inducteurs CYP3A**

- Anti-épileptiques (*CBZ, PHNT, PHNB, OXCBZ*)
- Rifampicine
- Glucocorticoïdes (*DEX*)
- Millepertuis

Risque d'**inefficacité**

Classe médicamenteuse	Molécules	Substrat CYP3A4	Autre enzyme
IE	ENF		peptidases
	FTR	x (mineur)	estérases
	LEN	x (mineur)	UGT1A1
	MRV	x	
INI	BIC	x (mineur)	UGT1A1>50%
	CAB		UGT1A1>UGT1A9
	DTG	x (mineur)	UGT1A1>80%
	EVG	x	(UGT1A1/3)
	RAL		UGT1A1
INNTI	DOR	x	
	EFV	x	CYP2B6
	ETR	x	CYP2C9, CYP2C19
	NVP	x	CYP2B6
	RPV	x	
INTI	ABC		ADH
	FTC		
	3TC		
	TDF		
	ZDV		UGT1A1
IP	ATV	x	
	DRV	x	
	LPV	x	

**Associations à des mdts inhibiteurs CYP3A**

- Antifongiques azolés
- Macrolides
- IP boosté (r/c)

Risque de **toxicité**

# Interactions médicamenteuses lors du métabolisme

Effet des ARV sur non ARV :

## ARVs inducteurs/inhibiteurs CYP3A4

Classe médicamenteuse	Molécules	Inductrices CYP3A4	Inhibitrices CYP3A4
IE	ENF		
	FTR		
	<b>LEN</b>		x (faible)
	MRV		
INI	BIC		
	CAB		
	DTG		
	EVG		
	RAL		
INNTI	<b>DOR</b>	x (faible)	
	<b>EFV</b>	<b>x</b>	
	<b>ETR</b>	x (faible)	
	<b>NVP</b>	x (faible)	
	RPV		
INTI	ABC		
	FTC		
	3TC		
	TDF		
	ZDV		
IP	<b>ATV</b>		x
	<b>DRV</b>		x
	<b>LPV</b>		x
Boosters	<b>r</b>		x
	<b>c</b>		x

### ARV inducteurs CYP3A4

Ex: Efavirenz (inducteur fort)

Ex: DOR (inducteur faible)

-> Médicaments métabolisés par CYP3A4 à **MTE** (tacrolimus)

### ARV inhibiteurs CYP 3A

Ex: IP boostés (r/c)

-> risque d'accumulation des médicaments associés substrat

-> principales classes med concernées :  
**statines, corticoïdes inhalés**

Ex: IP boostées

-> IM graves :  
**clopidogrel** (perte d'efficacité)

Interac

Effet des A

https://www.hiv-druginteractions.org/checker

Rechercher

HIV Drug Interactions

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Language

Apps

About Us Interaction Checkers Prescribing Resources Videos Site News Contact Us Support Us

Interactions with Lenacapavir (Sunlenca®) now available - [click here](#) for more details

lisme

Looking for interactions with COVID-19 therapies, including Paxlovid? [Click here for covid19-druginteractions.org](#)

If a drug is not listed below it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister

**ARV indu**  
 Ex: Efavirenz (indu  
 Ex: DOR (inducteu  
 ->Médicaments n  
 à **MTE** (tacrolimus

HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="bic"/>	<input type="text" value="paxlo"/>	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions
<input type="button" value="X"/>	<input type="button" value="X"/>	<input type="button" value="Switch to table view"/>
<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input type="button" value="Reset Checker"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) <input type="button" value="i"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Nirmatrelvir/ritonavir <input type="button" value="i"/>	<b>No Interaction Expected</b>
<input type="checkbox"/> Atazanavir/cobicistat (ATV/c) <input type="button" value="i"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Nirmatrelvir/ritonavir <input type="button" value="i"/>	Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF)
<input checked="" type="checkbox"/> Bictegravir/ Emtricitabine/Tenofovir alafenamide (BIC/FTC/TAF) <input type="button" value="i"/>		Nirmatrelvir/ritonavir
		<input type="button" value="More Info"/> <input type="button" value="v"/>

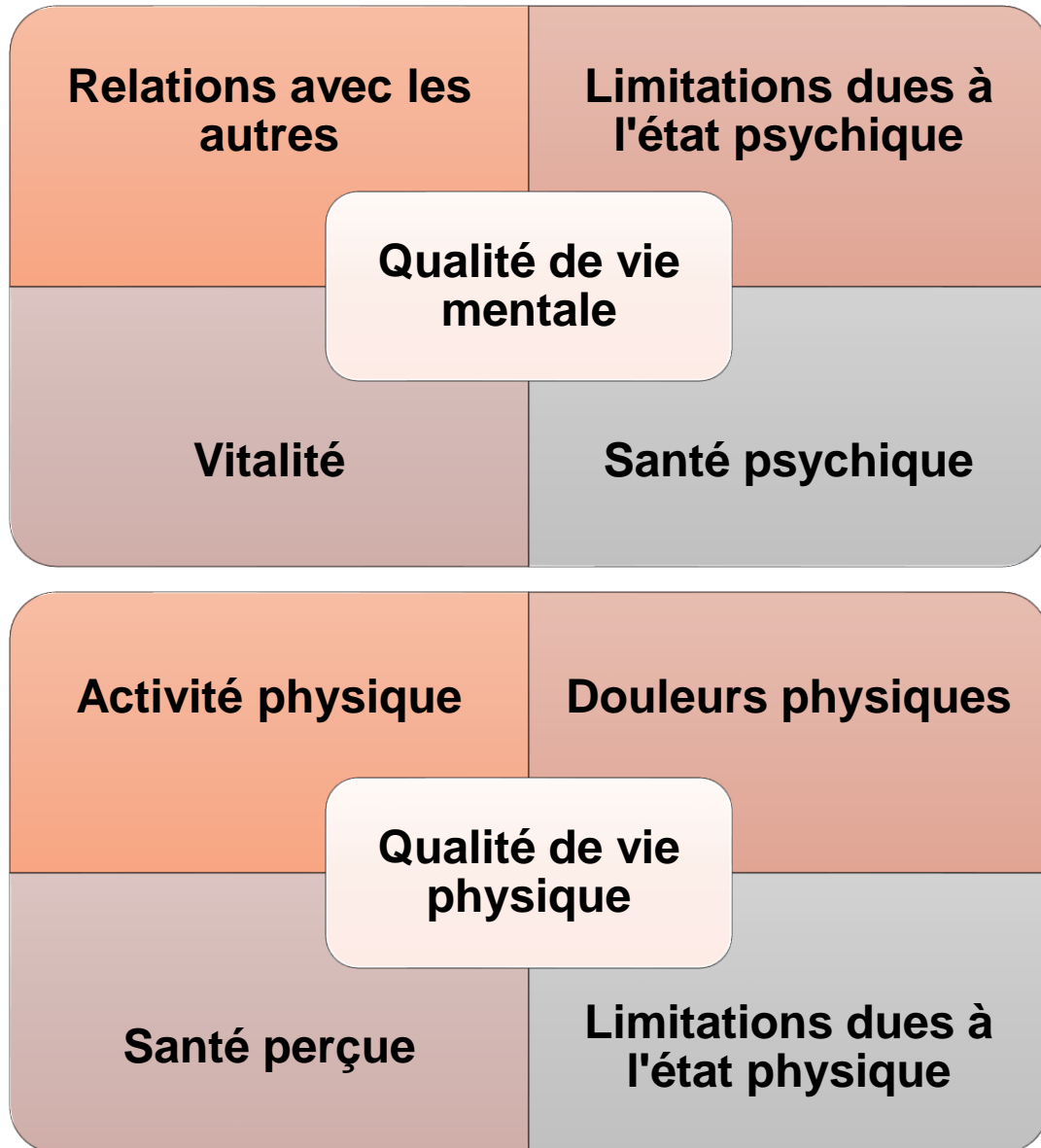
**rs CYP 3A**

ion des  
 s substrat  
 med concernées :  
**ides inhalés**

(e d'efficacité)



# Traitement et qualité de vie



**Efficacité**

**Tolérance**

**Galénique**

**Cinétique**

**Surveillance**

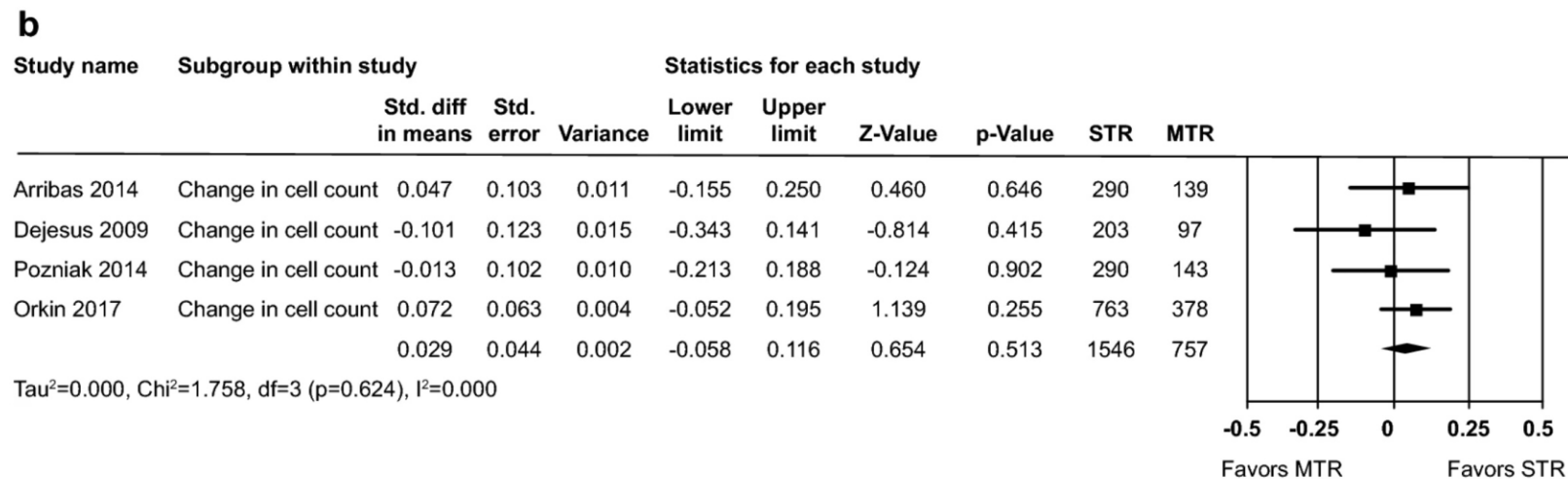
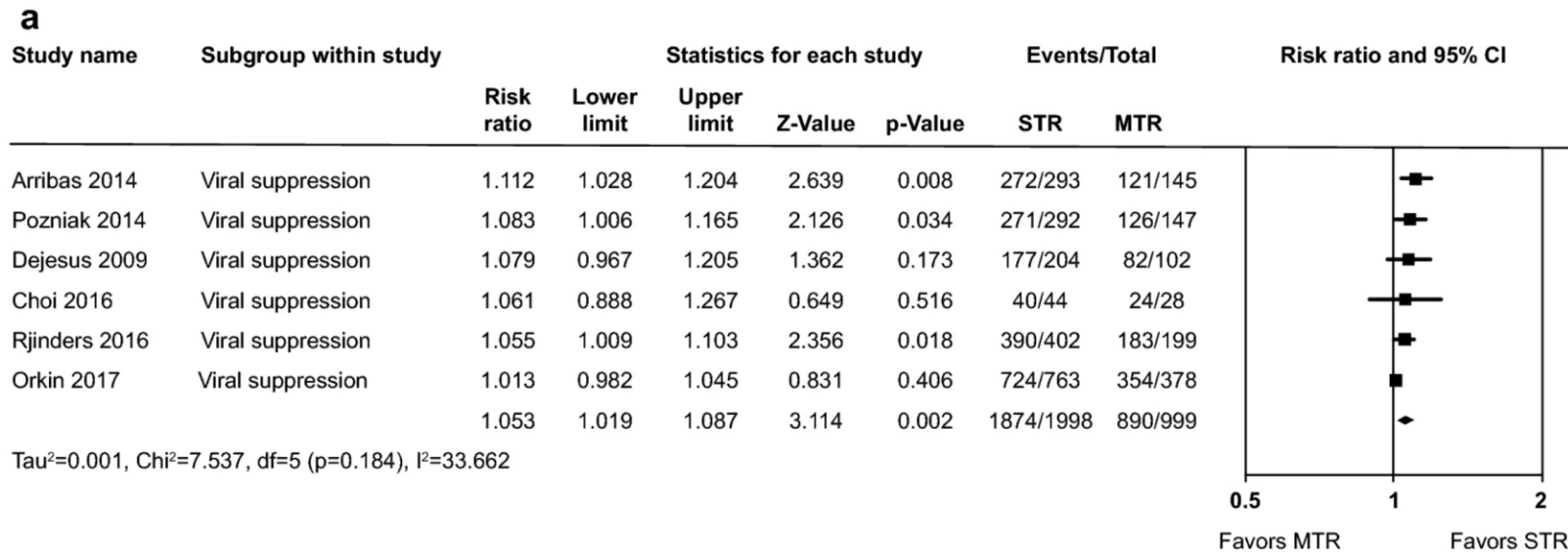
# Comment choisir le switch?

- Simplification et/ou allègement?
- Trithérapie -> trithérapie ?
- Trithérapie -> bithérapie?
- Long-acting?
- Prise intermittente?

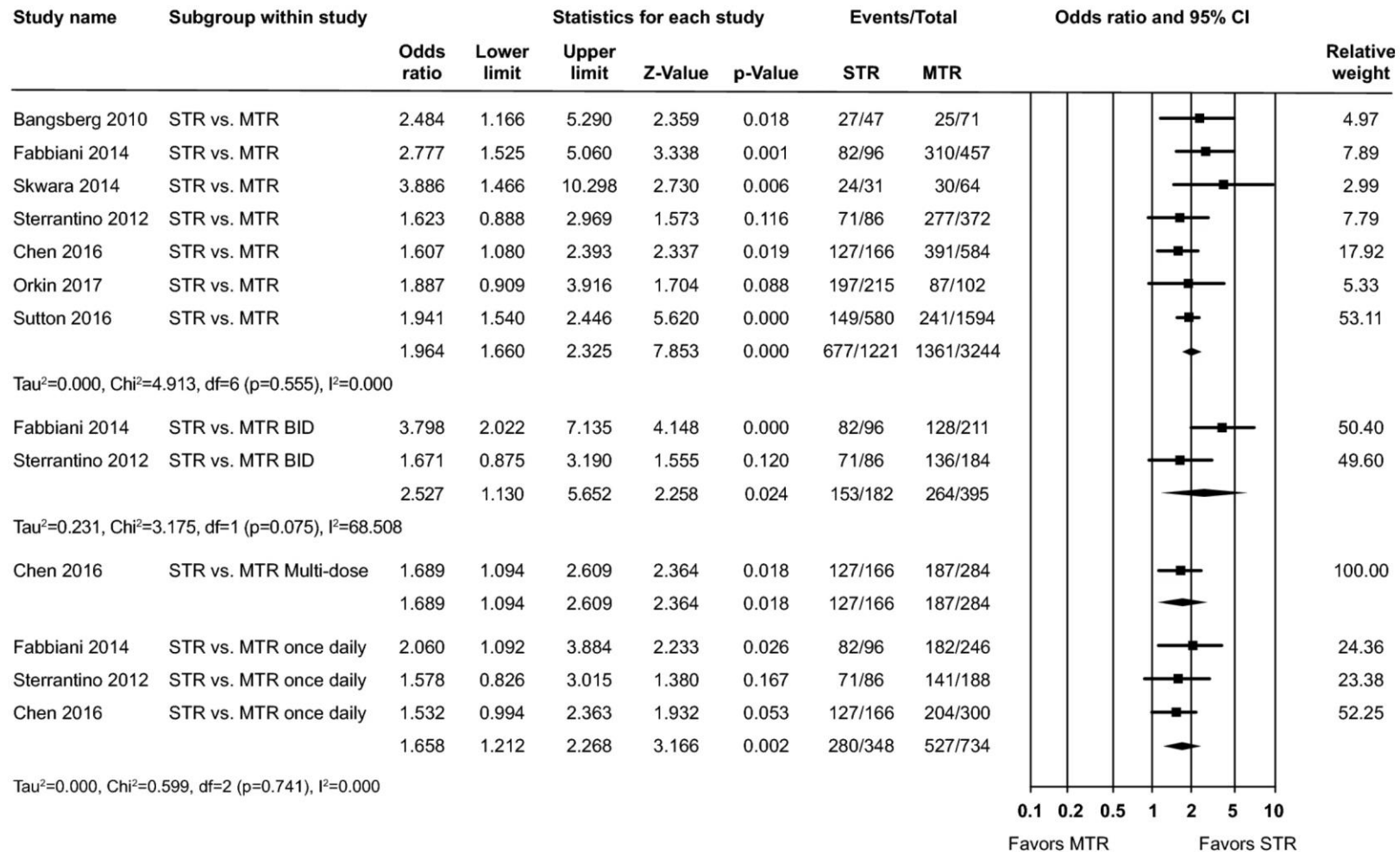
Chez le patient idéal, pas de stratégie supérieure aux autres.... Sous réserve qu'elles aient été comparées

# Simplification

- Objectif: diminution du nombre de cp/prise
- Efficacité équivalente
- Concerne essentiellement:
  - Stratégies avec IP
  - INI de première ligne
  - Long historique de traitement
  - Femme



# Simplification: adhérence



# allègement: facteurs associés à l'échec (Dat'AIDS) (2)

**Facteurs associés à la survenue d'un échec virologique (Modèle de Cox proportionnel ajusté) : HRa, IC 95 %**

Age > 50 ans

Homme

Stade C du CDC

Mode d'acquisition du VIH : Autre (vs HSH)

Mode d'acquisition du VIH : hétérosexuel (vs HSH)

Co-infection VHB ou VHC

Nadir CD4 < 200/mm<sup>3</sup>

**Zénith CV > 100 000 c/ml**

**Charge virale indétectable < 12 mois**

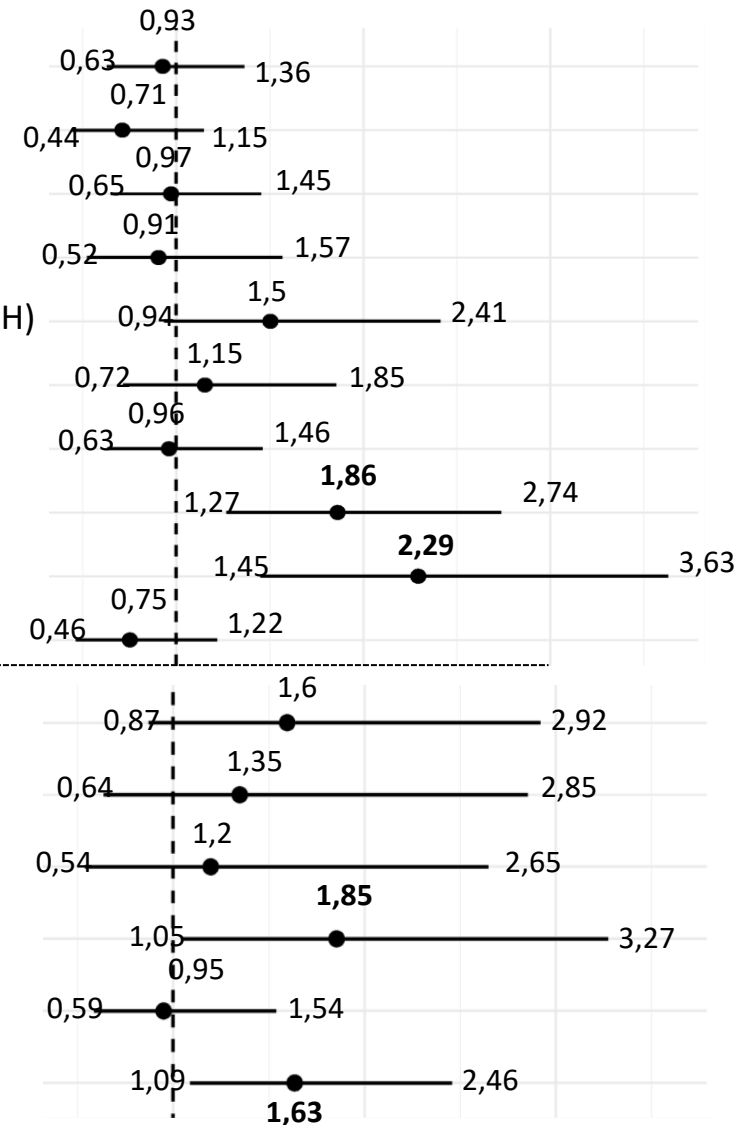
**Nombre de lignes ARV < 7**

**2-DR**  
(DTG + RPV = réf)

- DRV/r + RAL
- DTG + XTC
- DRV/r + XTC
- RAL + ETR**

Début traitement ARV < 1996

**Antécédent échec virologique**



# Allègement: Stratégie 2DR « moderne » qui marchent

## **INI +NNRTI**

RAL/ETR ETRAL  
DTG/RPV SWORD  
CAB/RPV LATTE

## **IP /3TC**

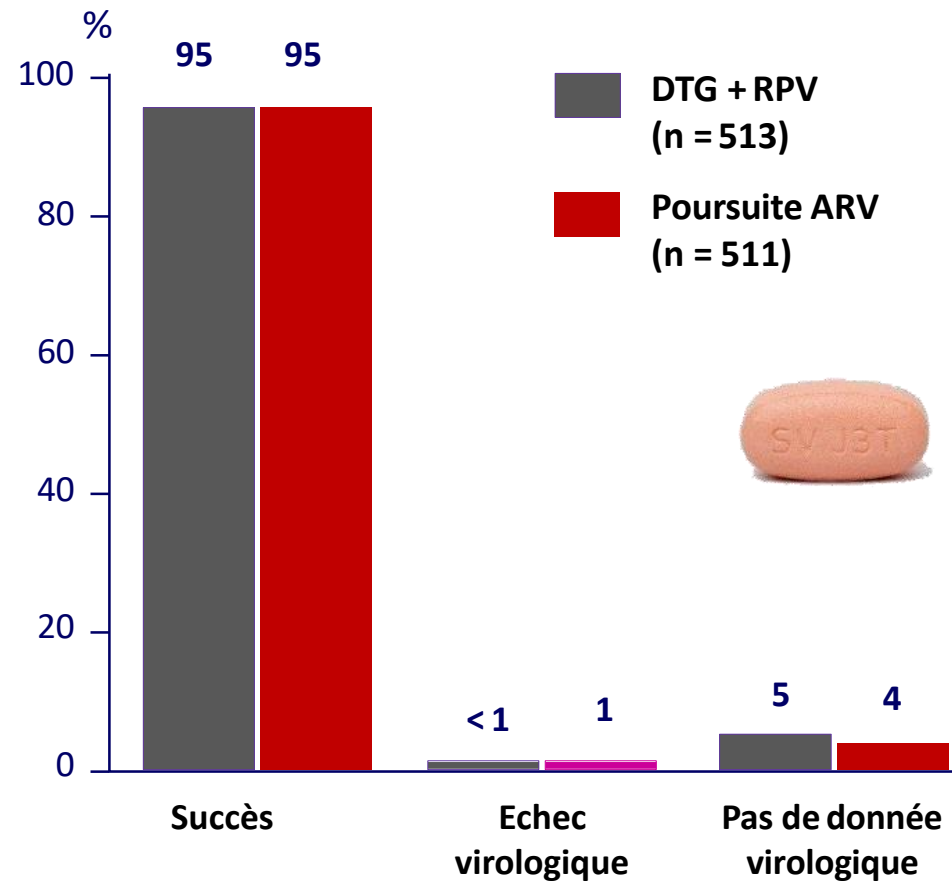
- LOPI/3TC OLE
- DRV /3TC DUAL
- ATV/r /3TC ATLAS  
et SALT

## **DTG +3TC**

Lamidol  
Tango

## DTG + RPV SWORD-1 et SWORD-2

- 2 essais parallèles
  - DTG/RPV : 516 pts
  - CD4: 611 /mm<sup>3</sup>
  - Ttt antérieur
- TDF : 75% NNRTI:54%
- IP: 26% INI:20%

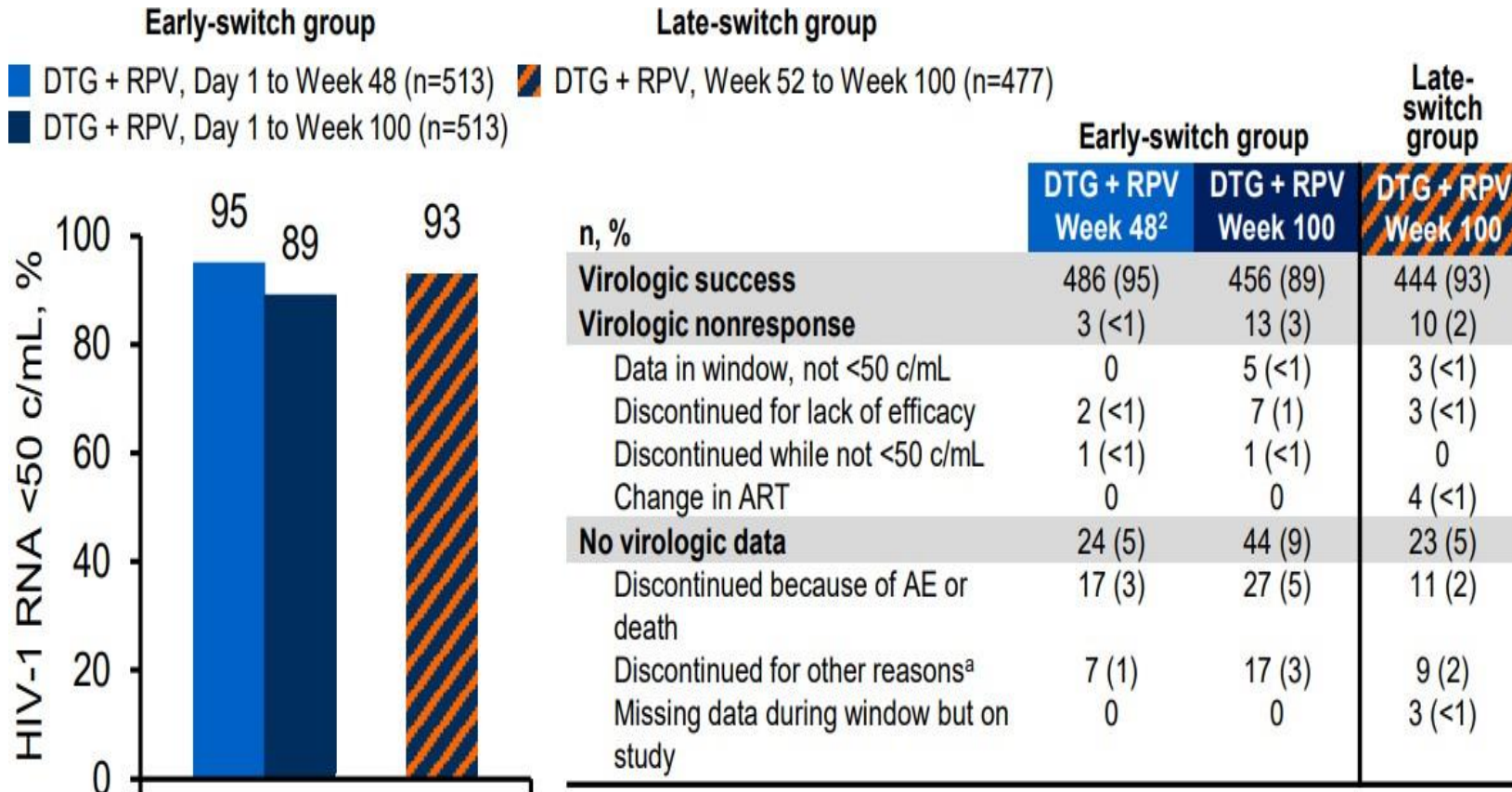


1 seul cas resistance K101K  
Sensible RPV

Libre et col Lancet 2018

# DTG + RPV SWORD-1 et SWORD-2 Long terme

## HIV-1 RNA <50 c/mL (FDA Snapshot) at Week 48 and Week 100



• 1. Ulibre et al. Lancet. 2018;391:839-849.

• <sup>a</sup>Other reasons for discontinuation while treated with DTG + RPV were lost to follow-up, n=3; protocol deviation, n=5 (prohibited medication use, n=3; pregnancy, n=2); withdrawal of consent, n=18 (participant relocated, n=5; travel burden, n=2; other, n=9); and investigator discretion, n=2.



# DTG/3TC

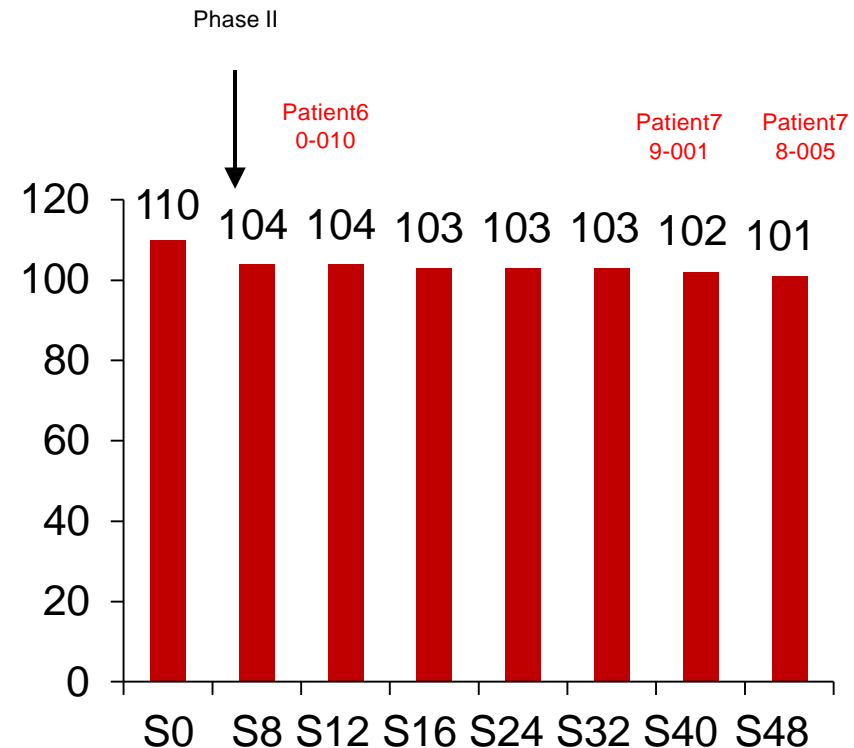
- Etude ouverte , un seul bras
- Switch to DTG/3TC QD
- Échec thérapeutique avec CV > 50 copies/ml ; interruption TAR , PDV , décès

W48 : **3 échecs**

- **1 échec à S12**
- 1 PDV à S40
- 1 modification TAR S 48

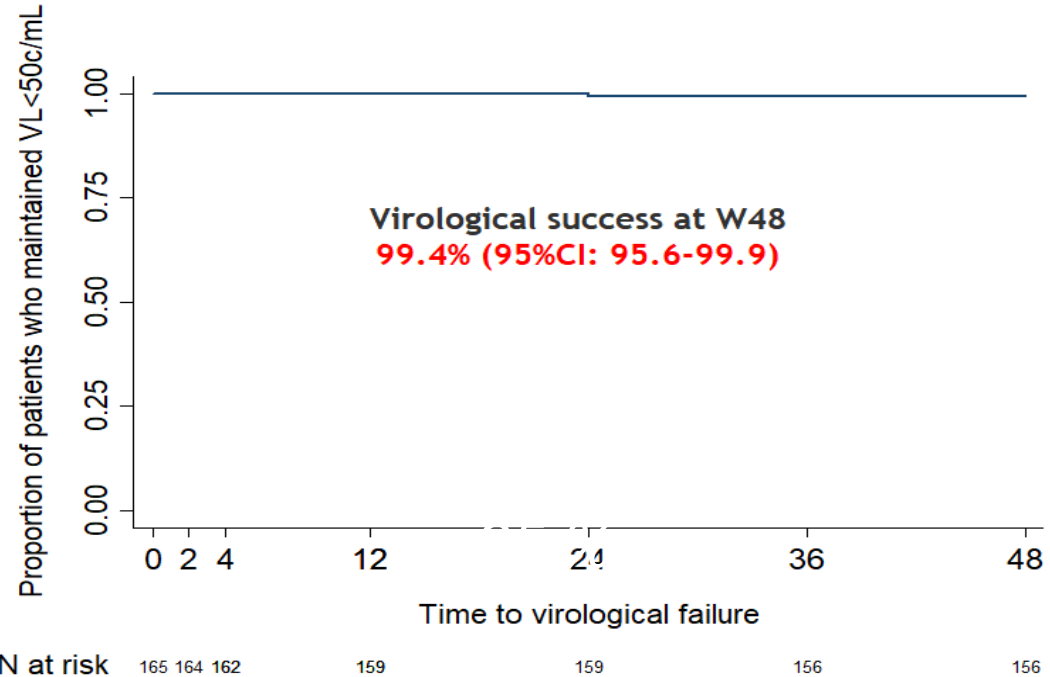
# LAMIDOL ANRS 167

## Succès thérapeutique



# RAL/ ETRAVIRINE      ETRAL ANRS

- Switch c/o seniors >45 ans
- **160 patients**  
 CD4 current/nadir    700 /209  
 ART duration            **16.8 y**
- Durée de CV < 50cp/ml 6.9 y  
**ART**    **IP** QD 73% BID 27%
- **Comorbidities**  
 Dyslipidemie    27%  
 Hypertension    25%  
 Diabete            8%
- **Co-medications** : 5



Un échec S24 11 607/18472  
 ETR R    RAL S

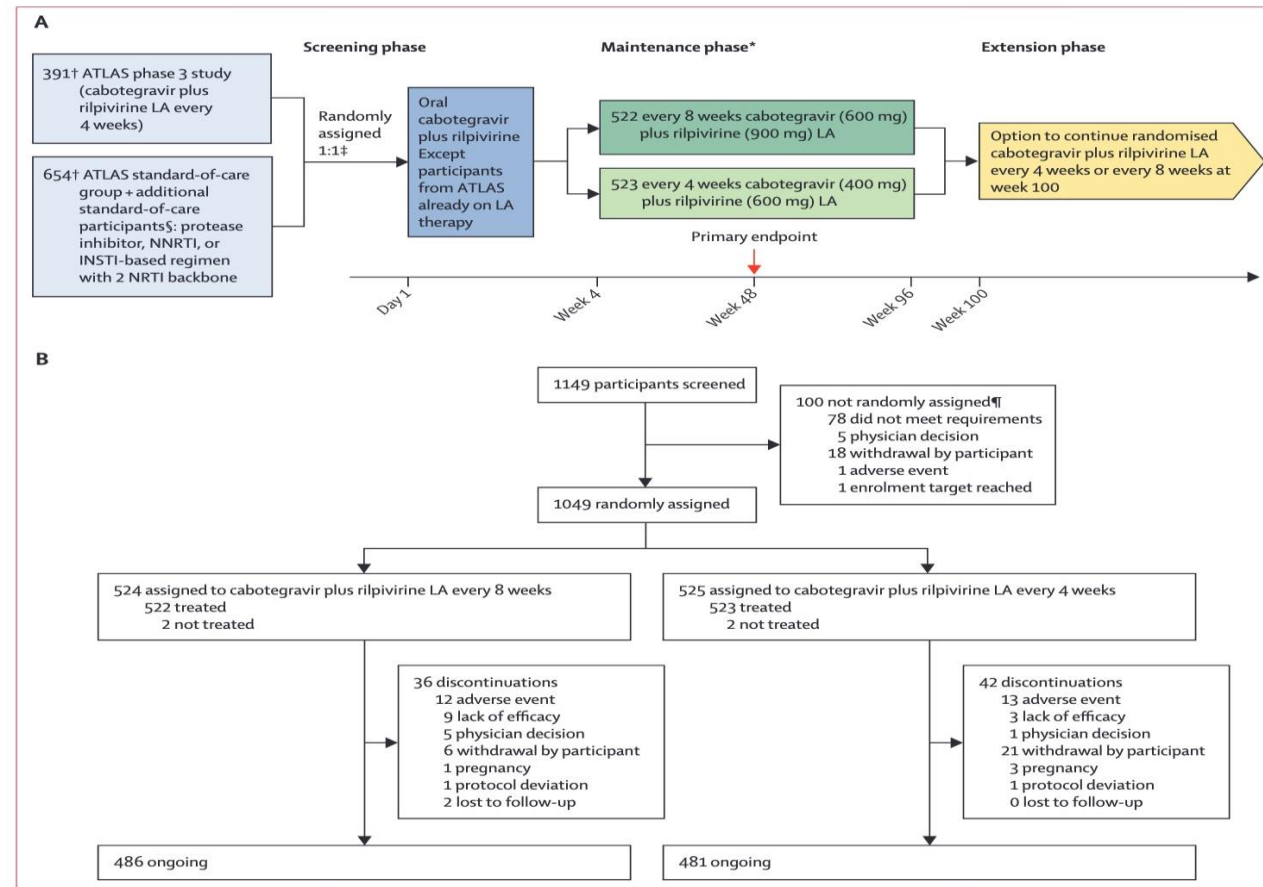
*Katlama C et Al IAS 2017 MOPEB0314*  
*Reynes J AFRAVIH 2018*

# IP + 3TC

- OLE : LPV/3TC
- SALT : ATV/3TC
- ATLAS : ATV/3TC
- DUAL : DRV/3TC
- GAEDEL: LPV+3TC

- Effectif ; Robuste
- Pas de résistance
- Possible si R à NNRTI/INI
- Attention au VHB
- faible coût

# Long-acting en switch: Cabotegravir+Rilpivirine ATLAS 2M S48

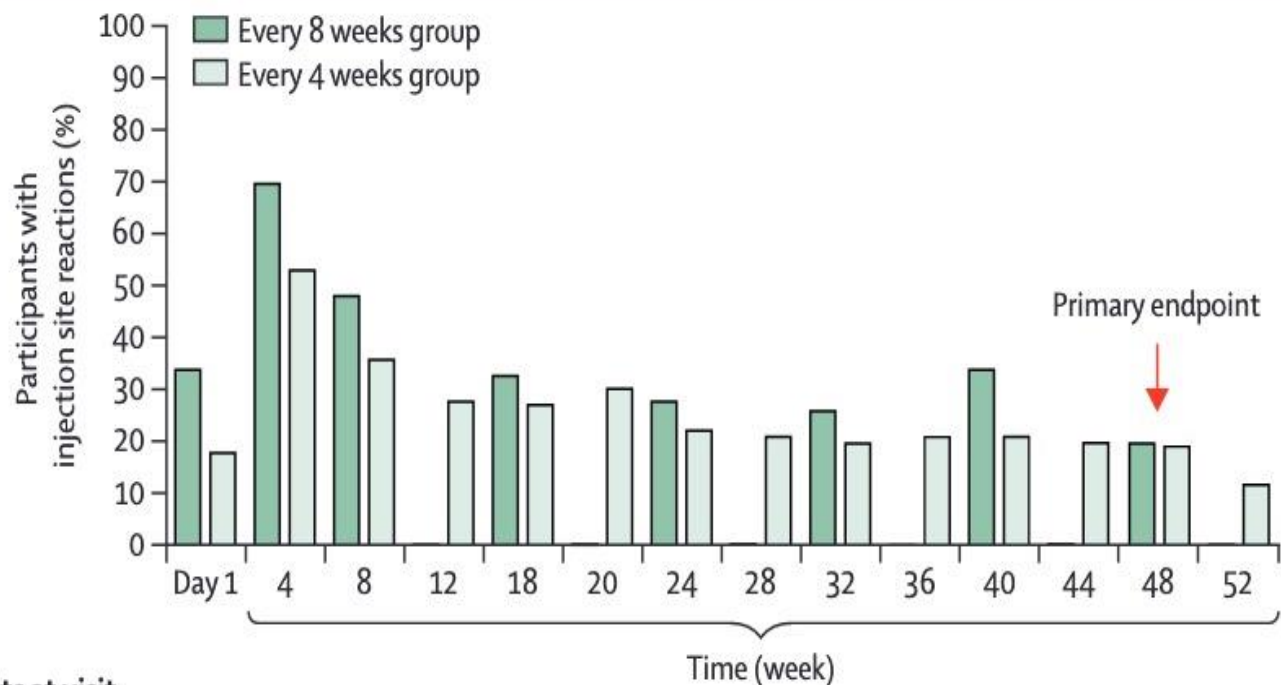


	Every 8 weeks group (n=522)	Every 4 weeks group (n=523)	Difference in proportion* (95% CI)	Adjusted† difference in proportion (95% CI)
<b>Intention-to-treat exposed analysis</b>				
Plasma HIV-1 RNA <50 copies per mL (key secondary endpoint)‡	492 (94%)	489 (93%)	0.8 (-2.2 to 3.7)	0.8 (-2.1 to 3.7)
Plasma HIV-1 RNA ≥50 copies per mL (primary endpoint)§				
Total	9 (2%)	5 (1%)	0.8 (-0.6 to 2.2)	0.8 (-0.6 to 2.2)
Data in window not below threshold	3 (1%)	2 (<1%)	..	..
Discontinued for lack of efficacy	6 (1%)	2 (<1%)	..	..
Discontinued for other reason while not below threshold	0	1 (<1%)	..	..
Change in background therapy	0	0	..	..
No virological data				
Total	21 (4%)	29 (6%)	..	..
Discontinued study due to adverse event or death	9 (2%)	13 (2%)	..	..
Discontinued study for other reasons	12 (2%)¶	16 (3%)	..	..
On study but missing data in window	0	0	..	..
<b>Per-protocol analysis</b>				
Plasma HIV-1 RNA ≥50 copies per mL	7/516 (1%)	5/514 (1%)	0.4 (-0.9 to 1.7)	0.4 (-0.9 to 1.7)
Plasma HIV-1 RNA <50 copies per mL	491/516 (95%)	484/514 (94%)	1.0 (-1.8 to 3.7)	1.0 (-1.7 to 3.7)

# Suivi à S96

	Long-acting cabotegravir and rilpivirine every 8 weeks (n=522)	Long-acting cabotegravir and rilpivirine every 4 weeks (n=523)	Adjusted difference* (95% CI)
<b>Intention-to-treat exposed population analysis</b>			
HIV-1 RNA <50 copies per mL†	475 (91%)	472 (90%)	0.8 (-2.8 to 4.3)
HIV-1 RNA ≥50 copies per mL‡	11 (2%)	6 (1%)	1.0 (-0.6 to 2.5)
Data in window not below threshold	2 (<1%)	2 (<1%)	..
Discontinued for lack of efficacy	8 (2%)	3 (1%)	..
Discontinued for other reason while not below threshold	1 (<1%)	1 (<1%)	..
Change in background therapy	0	0	..
No virological data	36 (7%)	45 (9%)	..
Discontinued study because of adverse event or death§	19 (4%)	20 (4%)	..
Discontinued study for other reason¶	16 (3%)	27 (5%)	..
On study but missing data in window	3 (1%)	1 (<1%)	..
<b>Test for homogeneity by stratum for HIV-1 RNA ≥50 copies per mL</b>			
Previous exposure to cabotegravir and rilpivirine			
0 weeks	8/327 (2%)	5/327 (2%)	0.9 (-1.4 to 3.4)
1-24 weeks	3/69 (4%)	0/68	4.3 (-1.3 to 12.3)
>24 weeks	0/126	1/128 (1%)	-0.8 (-4.4 to 2.3)
p value test of homogeneity**	..	..	0.197
<b>Test for homogeneity by stratum for HIV-1 RNA &lt;50 copies per mL</b>			
Previous exposure to cabotegravir and rilpivirine			
0 weeks	294/327 (90%)	288/327 (88%)	1.8 (-3.0 to 6.8)
1-24 weeks	63/69 (91%)	64/68 (94%)	-2.8 (-12.9 to 6.8)
>24 weeks	118/126 (94%)	120/128 (94%)	-0.1 (-6.6 to 6.4)
p value test of homogeneity**	..	..	0.642
<b>Confirmed virological failure (intention-to-treat exposed population)</b>			
Between weeks 48 and 96	1 (<1%)	0	..
Total confirmed virological failures through week 96	9 (2%)	2 (<1%)	..

# Long-acting injectable: tolérance?



## Participants at visit

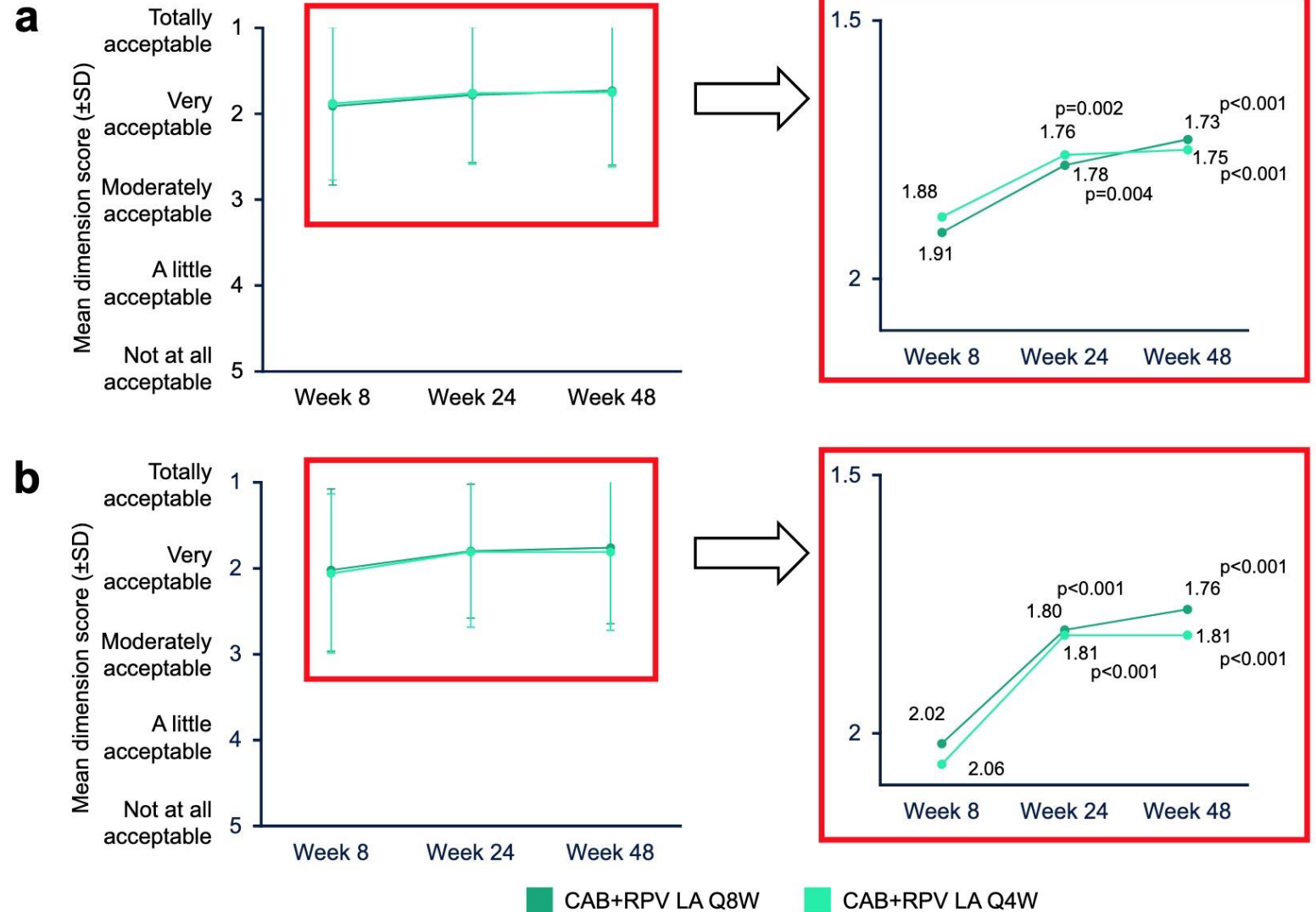
Every 8 weeks group	194	321	514	NA	511	NA	502	NA	496	NA	495	NA	493	NA
Every 4 weeks group	196	515	515	513	508	502	503	502	499	492	491	490	488	476

	Long-acting cabotegravir and rilpivirine every 8 weeks (n=522)	Long-acting cabotegravir and rilpivirine every 4 weeks (n=523)
Participants with injections	516 (99%)	517 (99%)
Number of injections	12 832	23 855
Number of injection site reaction events	3400	4157
Grade or intensity*		
Grade 1	2745	3446
Grade 2	601	661
Grade 3	54	50
Number of injection site reaction adverse events (≥1% of injections as reported)		
Injection site pain	2662/12 832 (21%)	3295/23 855 (14%)
Injection site nodule	188/12 832 (1%)	297/23 855 (1%)
Injection site discomfort	134/12 832 (1%)	148/23 855 (1%)
Duration (days)		
1-7	2870/3400 (84%)	3547/4157 (85%)
8-14	287/3400 (8%)	318/4157 (8%)
>14	223/3400 (7%)	277/4157 (7%)
Median	3 (2-5)	3 (2-5)
Participants withdrawing for injection-related reasons	7/516 (1%)	11/517 (2%)

Data are n (%), n, n/N (%), or median (IQR). \*No grade 4 or 5 injection site reactions were observed.

# Long Acting: point de vue patients PRO à 48 semaine de CAB+RPV

- 2 groupes : traitement par 4 semaines et traitement par 8 semaines





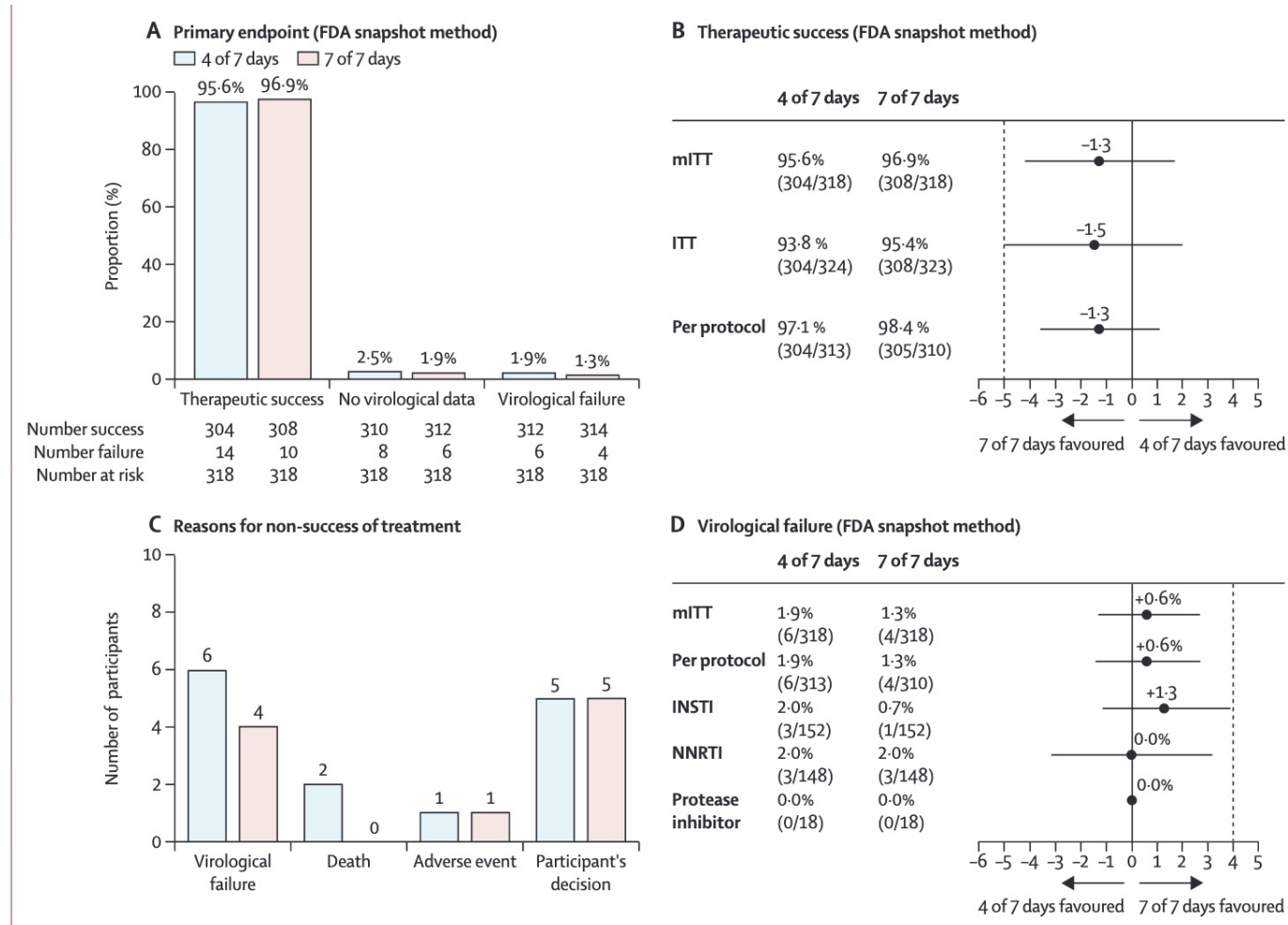
# CABO-RILPI en pratique: Indications et vigilances

- CV < 50 copies
- Pas de mutation retrouvée sur les INNTI et pas de résistance au CABO
  - En l'absence de génotype:
    - ADN-proviral si possible
    - Pas de CI si pas d'échec sous INNTI
- Observance parfaite?
- Facteurs de risques d'échec:
  - résistance archivée à la rilpivirine
  - IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>
  - sous-type du VIH-1 A6/A1

# CABO-RILPI procédure

- Phase de leading
- 3 injections en secteur hospitalier (S0-S4-S8)
- Surveillance pharmacologique (creux) en fin de leading et à S4 si:
  - en cas d'oubli ou d'injection(s) manquée(s),
  - en cas de survenue d'effets indésirables
  - en cas d'échec virologique
  - en cas de découverte d'une grossesse sous traitement
  - en cas d'interaction médicamenteuse
- lors du contrôle de la charge virale chez les patients ayant des FdR d'échec

# Prise intermittente (non recommandée EACS 2022)



# Recommandations EACS 2022

- Switch vers trithérapies recommandées en première ligne: OK
- Recommandations fortes
  - DTG + RPV (JULUCA)
  - XTC + DTG (DOVATO)
  - XTC + DRV/b
  - Long-acting CAB + RPV injections tous les 2 mois
- Essais de petite taille:
  - DRV/b + RPV
  - DRV/b + DTG

Switch uniquement si:

  - CV <50cp/mL (6 mois?)
  - Immunité VHB
  - Pas de résistance retrouvée

# Recommandations EACS 2022: procédure

- Récupérer les génotypages, ADN proviral si échec multiples antérieurs
  - Prise en compte de l'archivage (voir dossier clinique)
- Récupérer l'histoire virologique
- Switch au sein des mêmes classes en général sans pb en l'absence de résistance connue
- Switch d'une seule molécule vers une autre classe en général sans pb en l'absence de résistance connue
- En cas d'historique d'échec virologique sans résistance connue: suivi attentif après le switch
  - Switch IP/r vers INI ou INNTI uniquement si backbone sans résistance connu
- Vérifier les interactions

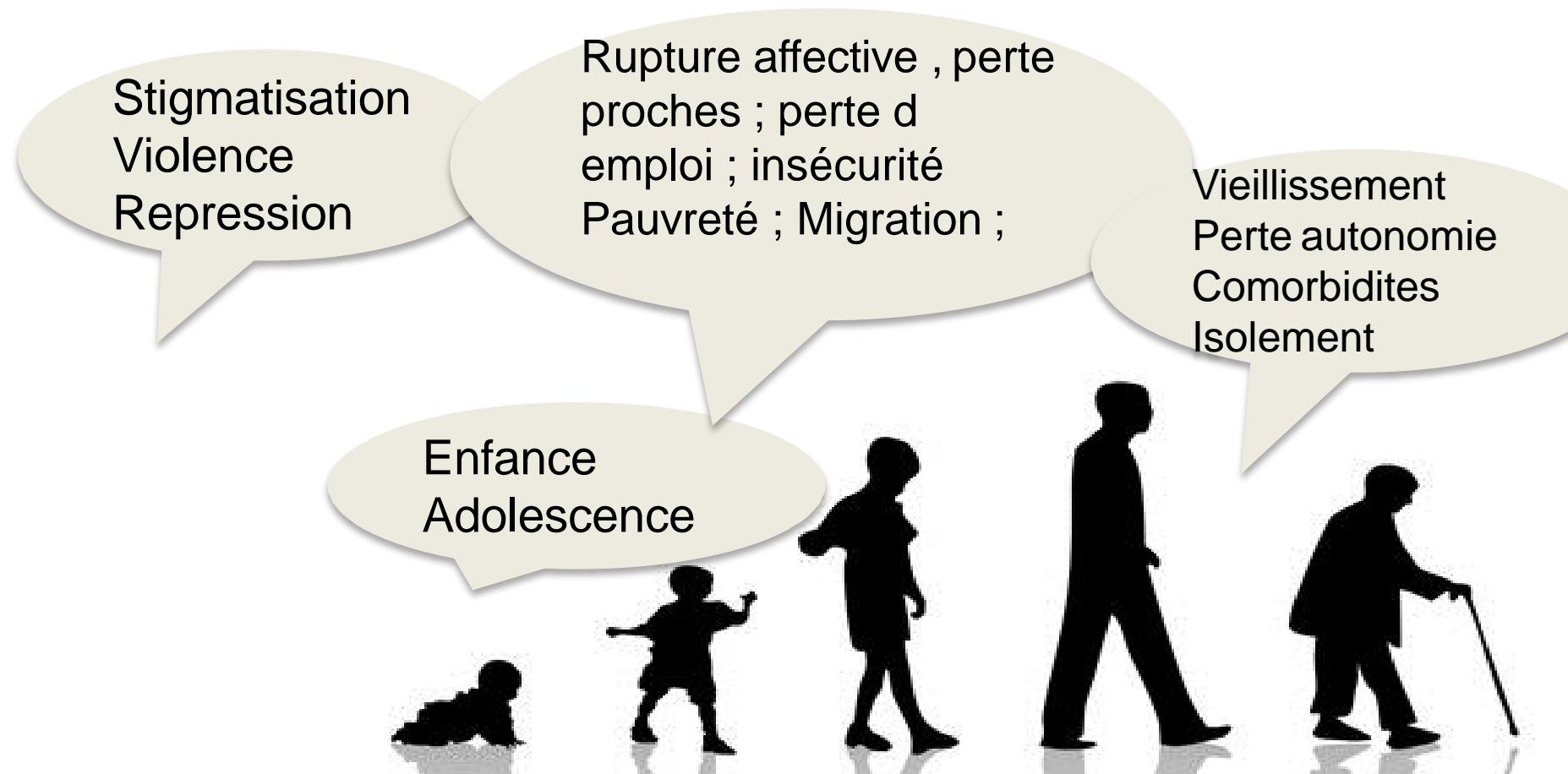
# Recommandations EACS 2022: procédure

- Arrêt du tenofovir = statut VHB++
- Discuter des différentes opportunités thérapeutiques avec le patient: décision partagée
- Suivi à 4 semaines (tolérance et efficacité)

# Conclusions

- L'objectif du traitement n'est plus uniquement la réponse immuno-virologique:
  - Qualité de vie
  - prévention de la morbi-mortalité
- Toujours remettre en question le traitement
- Décision partagée

# ART : un long parcours de vie



Maintenir l'indétectabilité durant des décennies

**Ajuster le traitement à chaque événement**