

Clotilde Allavena,<sup>1</sup> Romain Palich,<sup>2</sup> Alain Makinson,<sup>3</sup> Amélie Ménard,<sup>3</sup> David Rey,<sup>5</sup> Laetitia Roustand,<sup>6</sup> Corinne Vouillot,<sup>7</sup> Laurent Hocqueloux<sup>8</sup>

<sup>1</sup> CHU, Nantes, France; <sup>2</sup> CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France; <sup>3</sup> CHU, Montpellier, France; <sup>4</sup> IHU, Marseille, France; <sup>5</sup> CHU, Strasbourg, France; <sup>6</sup> GSK, Rueil-Malmaison, France; <sup>7</sup> ViiV, Brentford, UK; <sup>8</sup> CHU, Orléans, France

Conférencière : Clotilde Allavena; clotilde.allavena@chu-nantes.fr



VIIH-21

## Messages Clés

- Entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020, 2 128 PvVIH ont débuté une bithérapie DTG+3TC, avec un nombre croissant d'initiations au fil des ans, atteignant 750 en 2020.
- En vie réelle, DTG+3TC est essentiellement proposé aux PvVIH en traitement de maintenance, pour qui une simplification ou un allègement du schéma thérapeutique est souhaité.
- L'association fixe est la formulation la plus largement prescrite.

- Le taux d'échecs virologiques confirmés sous DTG+3TC est faible (< 5 % des patients), et l'émergence de mutations de résistance est exceptionnelle (en maintenance, absence de mutation de résistance documentée sur DTG ; en échec, 2 cas d'émergence de mutation de résistance sur DTG).
- Environ 16 % des patients traités arrêtent leur traitement, le plus souvent dans les 12 premiers mois, principalement du fait de la survenue d'un événement indésirable.

## Introduction

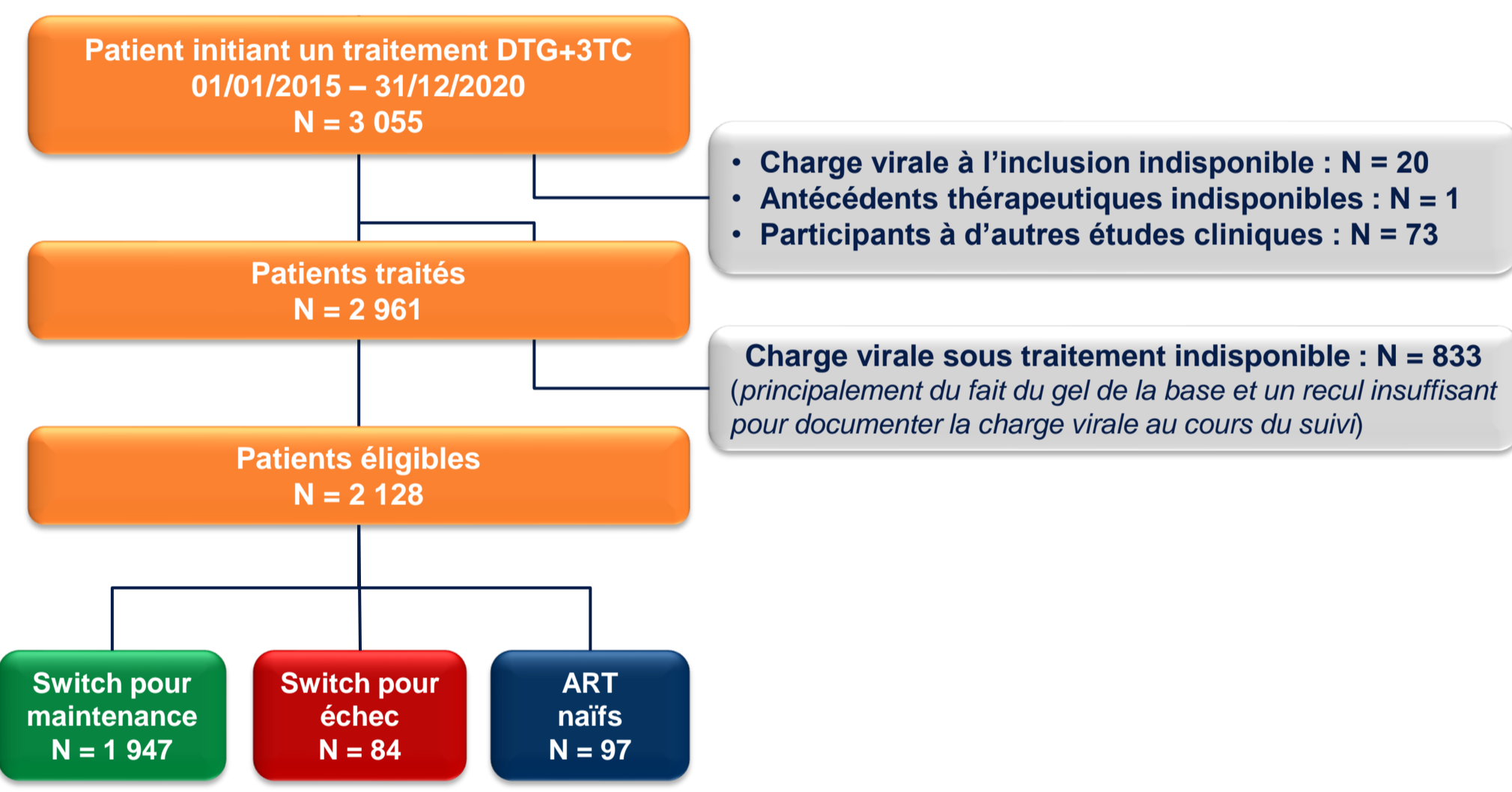
- Des bithérapies, associant 2 agents hautement actifs, permettent de réduire l'exposition aux ARV et ainsi de diminuer leur toxicité, voire des interactions médicamenteuses, tout en réalisant des économies pour le système de santé.<sup>1</sup>
- Différentes études cliniques randomisées (GEMINI 1 et 2,<sup>2</sup> TANGO<sup>3</sup> et SALSAL<sup>4</sup>) ont démontré l'efficacité d'une bithérapie associant le dolutégravir à la lamivudine (DTG+3TC), avec un faible risque d'émergence de résistance.
- Depuis l'automne 2021, la bithérapie DTG+3TC est l'une des options de première ligne recommandées par l'EACS.<sup>5</sup>
- Il est néanmoins important de compléter les données issues des études cliniques ci-dessus par des informations recueillies en vie réelle.
- Cette étude rétrospective a évalué l'efficacité de l'association DTG+3TC dans des conditions de vie réelle en France entre 2015 et 2022 à partir de la cohorte Dat'AIDS.
- L'objectif principal est de décrire la réponse virologique des PvVIH sous traitement avec DTG+3TC au 31/12/2020 (date du gel de la base).

## Résultats

### Inclusion et suivi

- 3 055 PvVIH ont démarré un traitement par DTG+3TC entre le 01/01/2015 et le 31/12/2020, dont 2 128 étaient éligibles (Figure 1).
- 2 031 (95,4 %) étaient des PvVIH pré-traités, 1 947 (91,5 %) dans le groupe SM et 84 (3,7 %) dans le groupe SE.
- La durée médiane de suivi était de 1,0 année [Q1-Q3] : 0,5-2,1.

Figure 1. Diagramme de flux des patients



- Le nombre de PvVIH incluses chaque année s'est accru tout au long de la période d'inclusion (Figure 2).
- La dernière prescription de DTG+3TC était une association fixe pour 1 321 patients (65,0 %) et une association libre pour 329 patients (16,2 %), non renseignée pour les 57 patients restants.

Figure 2. Inclusion des patients

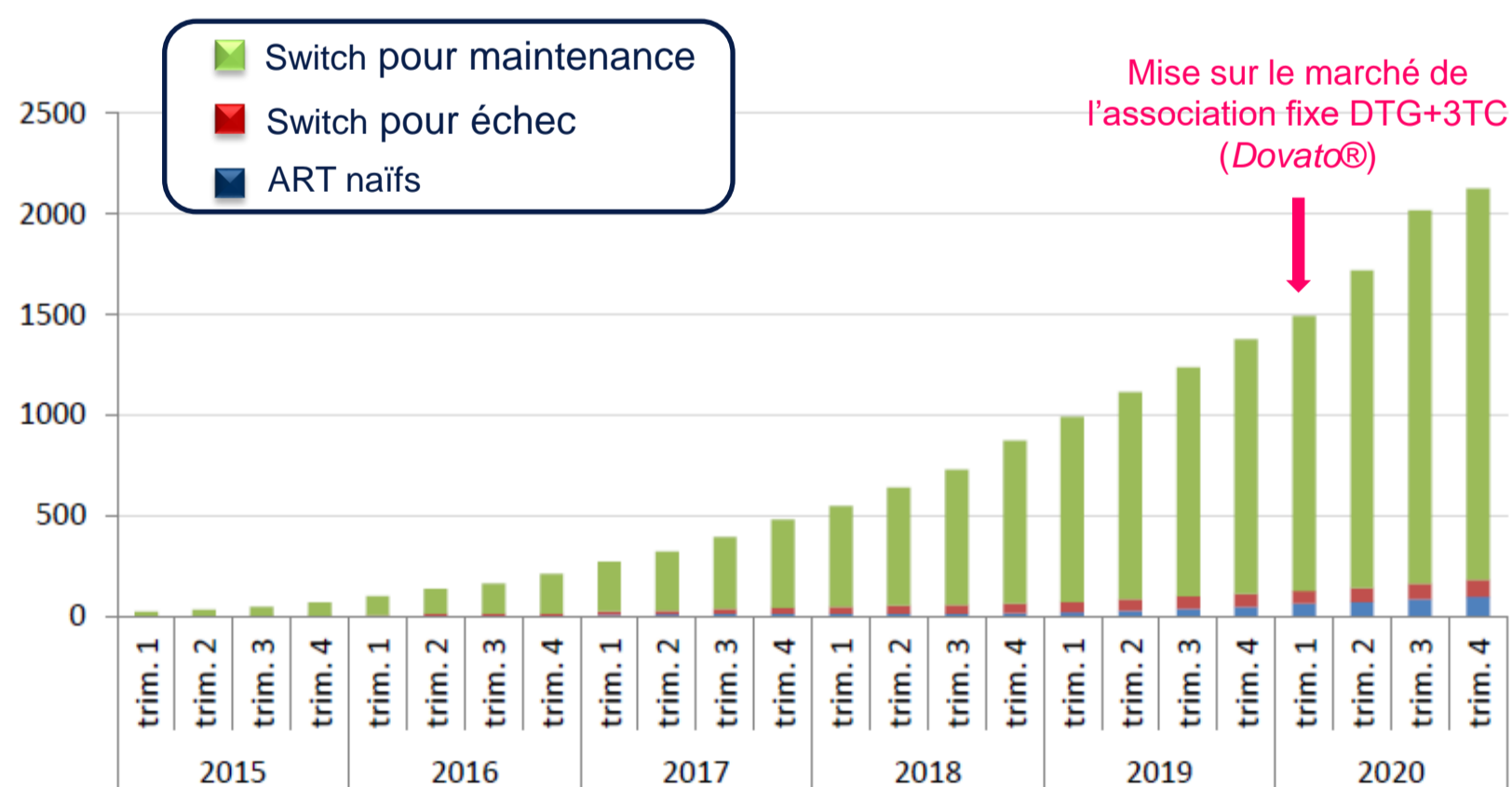


Table 1. Caractéristiques des patients inclus

	Groupe SM N = 1 947	Groupe SE N = 84
Age (année)	52,2 ± 12,1	49,4 ± 14,9
Sexe (hommes)	1 409 (72,4 %)	46 (54,8 %)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,2 ± 3,6	23,2 ± 3,9
Durée d'infection VIH (année)	14,7 ± 10,2	15,4 ± 9,2
Stade CDC C	332 (17,1 %)	16 (19,0 %)
CD4 (mm <sup>3</sup> )	749 ± 302	640 ± 435
ARN VIH (log copies/ml)	1,2 ± 0,5	2,9 ± 1,2
Durée d'indétectabilité (année)	8,4 ± 5,4	NA
Nombre de lignes d'ARV précédentes	4 [2-7]	5 [2-10]
Ligne ARV avant DTG+3TC		
Triothérapie (toutes)	1 616 (83,3 %)	52 (62,0 %)
2 N + 1 II	1 034 (53,1 %)	29 (34,5 %)
2 N + 1 NN	374 (19,2 %)	13 (15,5 %)
2 N + 1 IP (b)	157 (8,1 %)	7 (8,4 %)
Bithérapie	217 (11,4 %)	21 (25,1 %)
Monothérapie	100 (5,2 %)	11 (13,1 %)
Quadrithérapie (ou plus)	14 (1,1 %)	0 (0 %)
Motif d'arrêt de la ligne précédente		
Simplification du schéma thérapeutique	1 032 (53,0 %)	28 (33,4 %)
Effets indésirables	323 (16,6 %)	11 (13,1 %)
Prévention de toxicité	149 (7,7 %)	1 (1,2 %)
Motif pharmacologique	70 (3,6 %)	4 (4,8 %)
Décision du patient	20 (1,0 %)	17 (20,5 %)
Echec virologique	4 (0,2 %)	14 (16,7 %)

Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne ± SEM, les variables catégorielles sous forme de n et %.  
 3TC : lamivudine ; ARN : acide ribonucléique ; ARV : traitement antirétroviral ; DTG : dolutégravir ; CDC : Centre for Disease Control ; ET : écart-type ; HTA : hypertension artérielle ; II : inhibiteur d'intégrase ; IMC : indice de masse corporel ; IP(b) : inhibiteur de protéase avec booster ; N : inhibiteur nucléotidique / nucléosidique de la transcriptase inverse ; NN : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

## Méthodes

- Dat'Aids est une association Loi 1901 créée en 2006 qui a pour mission l'exploitation des bases de données concernant l'infection par le VIH, le VHB, le VHC, les IST et les pathologies associées.
- La cohorte Dat'AIDS rassemble 28 centres hospitaliers français et utilise le dossier médical informatisé Nadis<sup>®</sup> pour la prise en charge et le suivi des patients infectés par le VIH.
- L'inclusion dans la cohorte est proposée à chaque patient venant en consultation pour leur infection VIH dans l'un des centres participants.

### Critères d'inclusion

- Patients adultes ayant initié un traitement antirétroviral avec DTG+3TC depuis le 01/01/2015,
- Patients présentant au moins une valeur de charge virale plasmatique disponible au cours du suivi sous traitement.

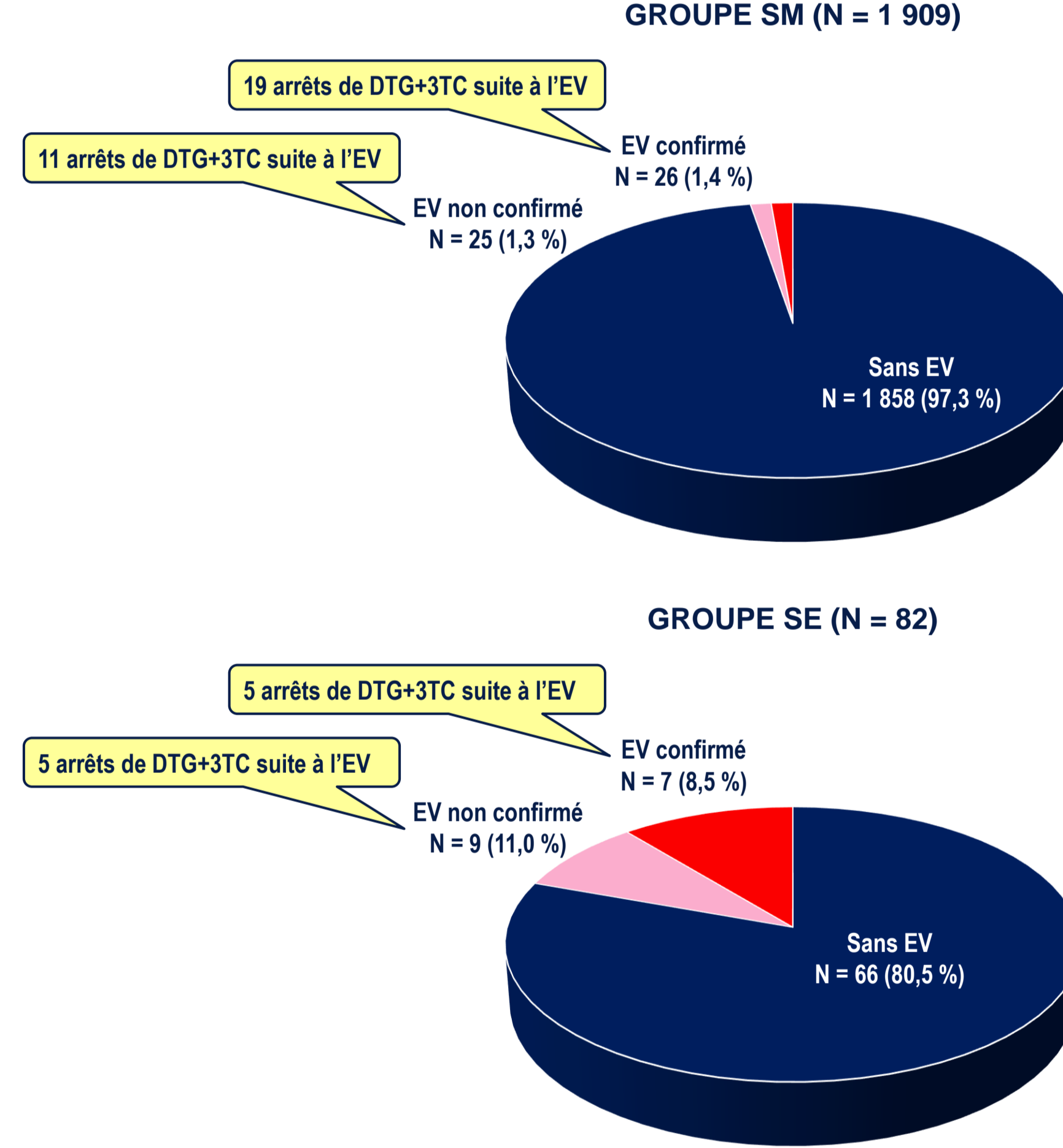
### Critères d'exclusion

- Patients précédemment inclus dans les études cliniques évaluant DTG+3TC.

### Contrôle virologique

- A la fin de la période de suivi, une mesure de charge virale était disponible pour 1 909/1 947 patients du groupe SM (98,6 %) et pour 82/84 de ceux du groupe SE (97,6 %).
- 67 patients (3,3 %) présentaient une charge virale détectable, plus fréquemment dans le groupe SE (16/82 ; 19,5 %) que dans le groupe SM (2,7 %) (Figure 3).
- L'échec virologique a été confirmé chez 33 de ces patients :
  - 26/1909 PvVIH du groupe SM soit 1,3 %,
  - 7/82 PvVIH du groupe SE soit 8,5 %.

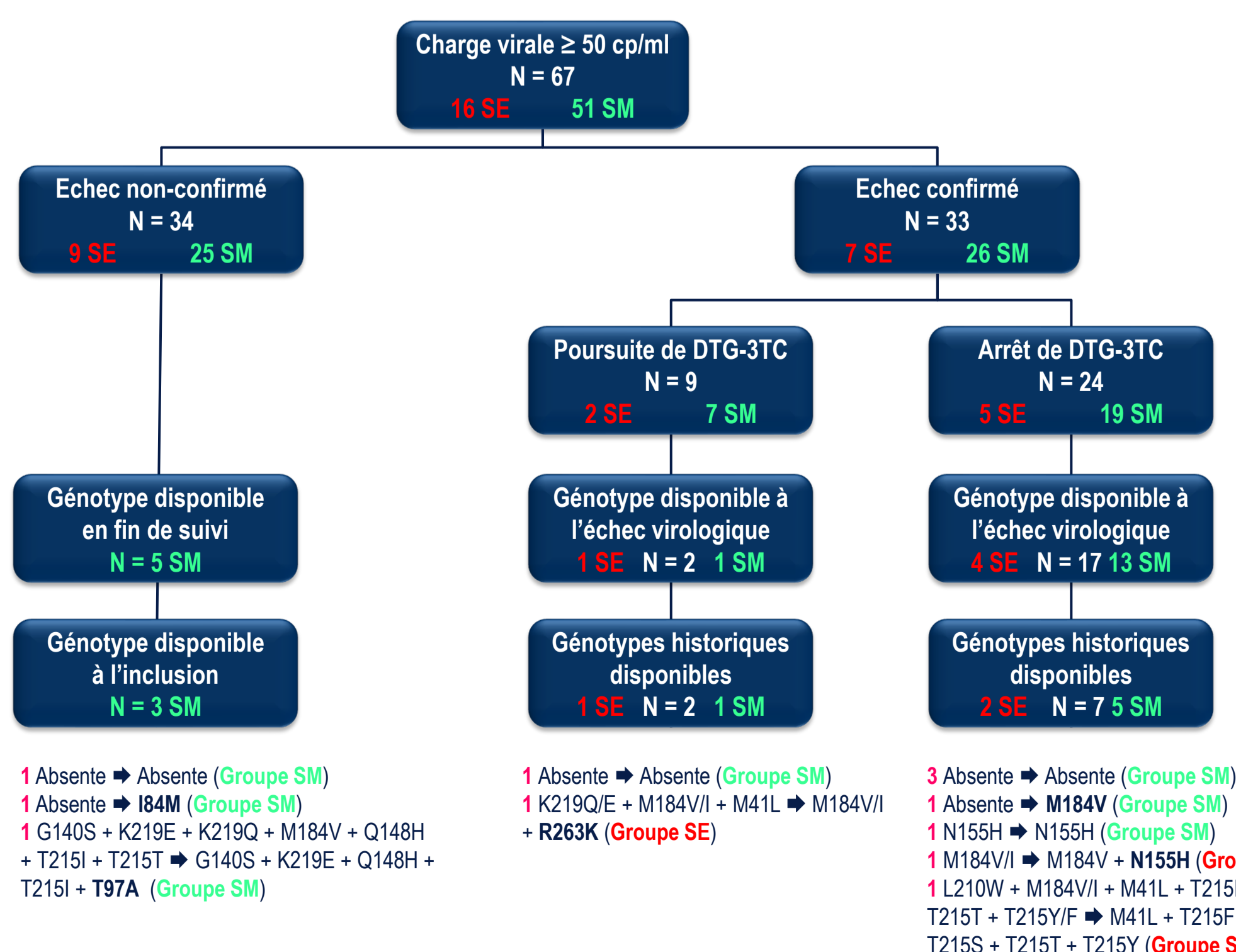
Figure 3. Contrôle virologique



### Recherche de mutations

- Un génotypage (ARN) a été effectué lors de l'échec virologique chez 24 des 67 patients, dont 12 avaient également au moins un génotypage (ARN ou ADN) disponible avant la mise sous DTG+3TC (Figure 4).
- Chez ces 12 patients (9 du Groupe SM, 3 du Groupe SE):
  - 5 patients du Groupe SM ne présentaient aucune mutation de résistance, ni avant, ni après le traitement par DTG+3TC,
  - 1 patient du Groupe SM présentait une mutation sur l'intégrase avant la mise sous DTG+3TC (N155H), qu'il a gardée après traitement,
  - 2 patients du Groupe SM sans mutation connue à l'inclusion ont acquis une mutation de résistance sous traitement : M184V pour l'un (résistance à 3TC), I84M sur la protéase pour l'autre,
  - 2 patients du Groupe SE avec des mutations sur la RT avant l'inclusion (M184V/I isolée pour l'un, M184V/I+TAMs pour l'autre) ont acquis une mutation sur l'intégrase sous traitement (R263K pour l'un et N155H pour l'autre),
  - Chez 1 patient de chaque groupe présentant de multiples mutations de résistance à l'inclusion, le profil de mutation a évolué sous traitement sans apparition de mutation de résistance impactant 3TC ou DTG

Figure 4. Mutations de résistance



Les patients sont répartis en trois groupes :

- ARV naïfs en première ligne (**Groupe AN**),
- Switch pour maintenance si la charge virale était < 50 cp/ml à l'initiation de DTG+3TC (**Groupe SM**)
- Switch pour échec si la charge virale était ≥ 50 cp/ml à l'initiation de DTG+3TC, que l'échec soit confirmé ou non (**Groupe SE**),

Les résultats présentés ne concernent que les PvVIH inclus dans les Groupes SE & SM.

- L'échec virologique (EV) est défini soit par 2 charges virales consécutives ≥ 50 cp/ml, soit par une seule charge virale > 400 cp/ml.
- La réponse virologique à chaque temps d'analyse a été analysée en fonction du groupe à l'inclusion (SE ou SM).
- En cas d'échec virologique, d'éventuelles mutations de résistance étaient recherchées lorsque l'information était disponible (historique des génotypes ADN et ARN, génotype à l'échec),
- L'évolution du poids sous DTG+3TC était documentée.

### Arrêts de traitement

- Pendant la période de suivi, 299 PvVIH du groupe SM (15,4 %) et 25 du groupe SE (29,8 %) ont arrêté leur traitement par DTG+3TC.
- L'arrêt du traitement survenait après un intervalle médian de 7,1 mois [Q1-Q3 : 2,6-21,6] dans le groupe SE et de 8,5 mois [Q1-Q3 : 3,5-17,3] dans le groupe SM.
- Dans le groupe SM, la raison principale de l'arrêt du traitement était la survenue d'un effet indésirable et, plus particulièrement, la survenue d'un effet neuropsychiatrique chez 65 patients (21,7 % des arrêts) (Tableau 2).
- Dans le groupe SE, la raison principale de l'arrêt de DTG+3TC était un échec virologique (Tableau 2).
- 22 PvVIH dans le groupe SM et 1 dans le groupe SE sont décédés durant la période de suivi, dont 1 décès dans le groupe SM lié au VIH.

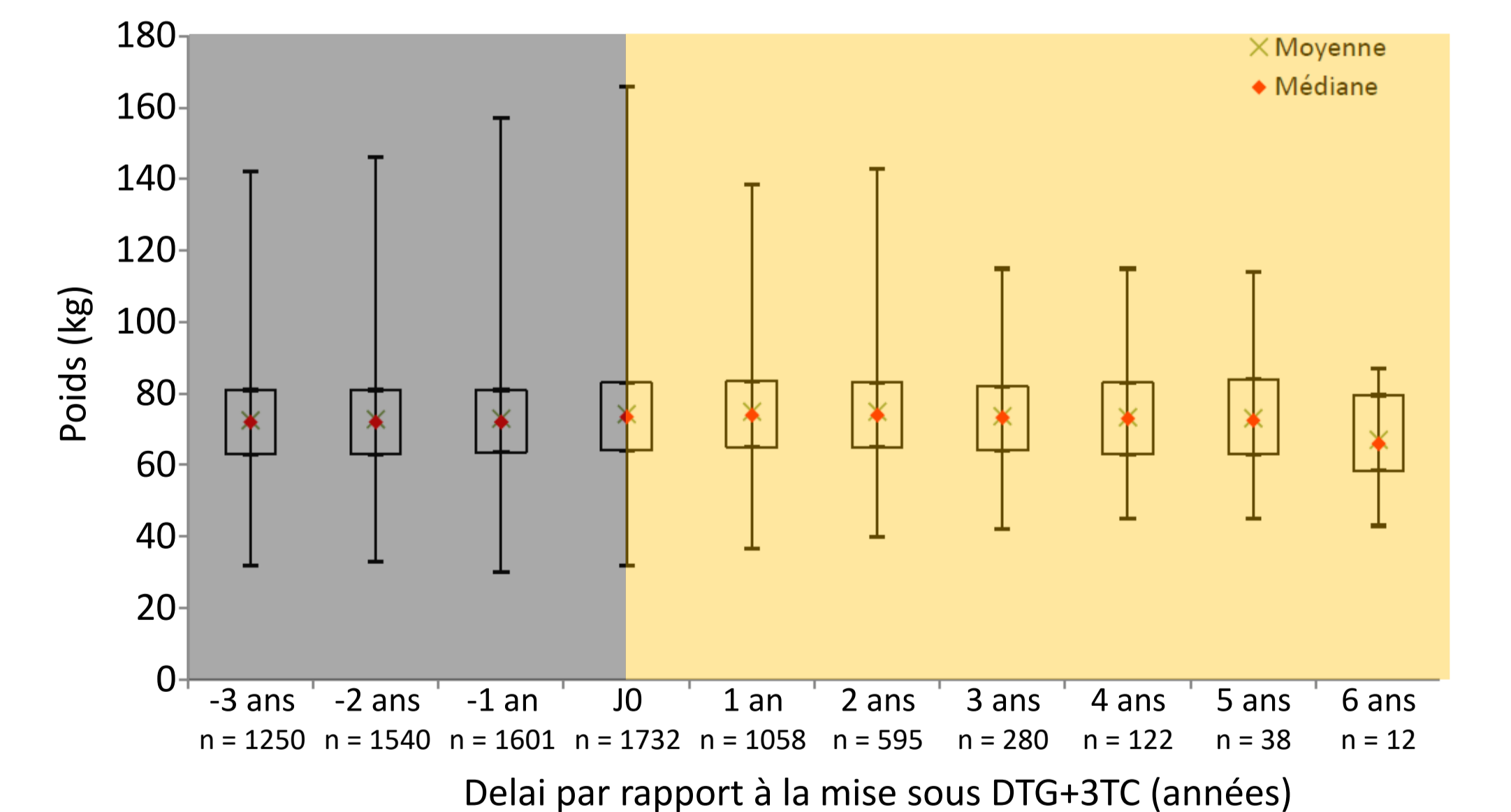
Table 2. Raisons de l'arrêt de traitement

	Groupe SM	Groupe SE
Toutes raisons	299 (15,4 %)	25 (29,8 %)
Effets indésirables	137 (45,8 %)	4 (16,0 %)
Troubles neuropsychiatriques	65 (21,7 %)	2 (8,0 %)
Allègement du traitement	34 (11,4 %)	4 (16,0 %)
Echec virologique	29 (9,7 %)	6 (24,0 %)
Intensification du traitement	25 (8,4 %)	5 (20,0 %)
Décision du patient	23 (7,7 %)	2 (8,0 %)
Décès	18 (6,0 %)	2 (8,0 %)
Grossesse/désir de grossesse	13 (4,3 %)	0
Autre raison	13 (4,3 %)	1 (4,0 %)

### Poids

- Le poids moyen à l'inclusion était de 73,4 ± 14,5 kg
- Sur l'ensemble de la période de suivi, la prise de poids médiane au 31 décembre 2020 était de 1 kg (min : -28 kg ; max : +25 kg).
- La variation de poids durant l'étude est présentée dans la Figure 5.

Figure 5. Evolution du poids



## Conclusions

- Entre 2015 et 2020, 2 128 PvVIH ont démarré une bithérapie DTG+3TC ; pour 1 947 d'entre elles (91,5 %), il s'agissait d'un switch en maintenance.
- Depuis sa disponibilité en mars 2020, l'association fixe est la formulation de choix : elle figure sur plus de 75 % des dernières prescriptions.
- 97 % des patients dans le groupe SM et 81 % de ceux du groupe SE présentent une charge virale < 50 cp/mL au 31/12/2020.
- Le taux d'échec virologique est faible (1,3 %) chez les patients recevant DTG+3TC en maintenance. L'apparition de mutations de résistance est exceptionnelle, reflétant la solidité virologique de cette bithérapie.
- Près de 16 % des patients ont arrêté la bithérapie DTG+3TC durant le suivi ; cet arrêt intervenait le plus souvent dans la 1<sup>ère</sup> année, avec, comme principale raison, la survenue d'effets indésirables (chez 44 % des cas), en particulier d'ordre neuropsychiatrique.
- La prise de poids sous DTG+3TC est minime (médiane 1 kg) dans cette population majoritairement masculine et sans excès pondéral (IMC < 25) à l'initiation de DTG+3TC.

References : 1. Back D. *Germes*. 2017;7:113-114. 2. Cahn et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83:310-3. 3. van Wyk et al. *Clin Infect Dis*. 2020;71:1920-9. 4. Libre et al. *Clin Infect Dis*. 2023;76:720-9. 5. EACS Guidelines v1.0, 221.