



# Tolerance de l'association Tenofovir/Emtricitabine/cobicistat/elvitegravir en traitement après exposition à risque de transmission virale (TPE)

Elisabeth Rouveix<sup>1</sup>, Segolene Greffe<sup>1</sup>, Alain Beauchet<sup>1</sup>, Malikone Chansombat<sup>2</sup>, Evelyne Reimann<sup>1</sup>, Laurent Fonquernie<sup>3</sup>, Anne Simon<sup>3</sup>, Nadia Valin<sup>3</sup>, Roland Tubiana<sup>3</sup>, Marie Caroline Meyohas<sup>3</sup>, Elisabeth Bouvet<sup>2</sup>



# Liens d'intérêts E. Rouveix

- **Déclaration de Liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation :**
  - Consultant ou membre d'un conseil scientifique : NON
  - Conférencier ou auteur/redacteur rémunéré d'articles ou documents : NON
  - Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autre manifestations : OUI  
BMS, Gilead, Janssen, MSD, VIVVH

# Contexte : ARV et TPE

- **Le Choix des ARV utilisés dans les TPE**
  - calqué sur l'efficacité reconnue des c-Art au cours du TT VIH
- **Les recommandations nationales de TPE (09/2013)\*:**
  - TDF/FTC associé à une IP/r ( lopinavir/r ou atazanavir/r ou darunavir/r)
  - Antiintégrase (raltegravir) si intolérance IP
- **Les recommandations de TT de l'infection VIH mises à jour en 2014\*\* placent les antiintégrases en 1ere intention au même titre que les IP.**



- \* *Rapport sur la prise en charge médicale des PVVIH sous la direction du Pr Morlat*
- \*\* *actualisation du rapport 2014*

# Rationnel 1: antiintégrases et TPE

- **Mode d'action**
  - action précoce au niveau du cycle de réplication virale (avant l'intégration),.
- **Tolérance**
  - moins d'effets secondaires que certaines autres classes d'antirétroviraux,
- **Pharmacocinétique**
  - diffusion dans les sécrétions vaginales importante, rapide et prolongée,
  - Peu d'interactions médicamenteuses
- **Peu de résistances primaires**

# Rationnel 2 : antiintégrases et TPE

- **Données de la littérature dès 2008 :**
  - Mc Allister J, Henard S, Mayer KH démontrent la sécurité d'emploi d'une antiintégrase (raltegravir) dans les TPE
  - **Des recommandations américaines TPE placent les antiintégrases ( raltegravir) en première intention :**
    - LA Health care Systeme, 2013; US Public Health Service Group 2013; NY State Department of Health 2014, NIH 2015
- **Pharmacoposologie :**
  - L' Elvitegravir est prescrit en 1 prise /j contrairement au raltegravir (2 prises par jour : ce qui peut être un obstacle à l'observance : cf Mayer)
- **Le cout**
  - TDF/FTC/Cobicistat/elvitegravir < isentress ou darunavir

# 3 COREVIH ile de France

- **dès janvier 2015**
- Ont intégré le Tenofovir/Emtricitabine/cobicistat/elvitegravir (Stribild<sup>®</sup>), dans la liste des combinaisons utilisables hors AMM en TPE
- **En raison de**
  - Mode d'action, Tolérance, Pharmacocinetique de l'elvitegravir
  - Données de la littérature et Existence de recommandations en ce sens dans d'autres pays
- **Avec mise en place d'une surveillance**

# objectifs

- **Evaluer le nombre d'arrêts prématurés en raison des effets indésirables (EI) imputables à l'utilisation du TDF/FTC/Cobicistat/elvitegravir en TPE**
- **Evaluer la tolérance du TDF/FTC/Cobicistat/elvitegravir en TPE**

# Methodes

- **3 COREVIH franciliens**
- **14 hôpitaux**
- **2015 : Inclusions de toutes les personnes recevant du TDF/FTC/Cobicistat/elvitegravir en TPE pour EAV**
- **Analyse des effets indésirables**

# Résultats 1

- **1566 expositions à risque de transmission virale traitées (EAV) :**
  - 1293 sexuelles (83%)
  - 217 AES professionnels (14%)
  - 56 autres
- **Sérologie patient source :**
  - Inconnue : 1171 (75%)
  - connue : 395 (25%) → VIH+ : 208 (52%)

# Résultats 3: traitements

- **TDF/FTC/cobicistat/elvitegravir (Stribild®) a été utilisé dans 844/1566 (62%) EAV traitées**
- Instauration du traitement a eu lieu :
  - Services référents : 62%
  - SAU : 26%
  - CDAG Hospitalier : 6%

# Resultats 4 : Tolerance

## 844 personnes traitées par Stribild TPE

- Arrêts prématurés en lien avec EI chez 12/844 pts (1,4%) :
- Troubles digestifs : n=7
- Eruption cutanée n=3
- Anomalies bio hépatique n=2
- Risque d'interactions medicamenteuse n=1

## 603 personnes traitées par Stribild TPE 28 jours et suivies

- 150/603 pts ( 25%) traités et suivi à 28 jours ont eu au moins un effet indésirable :
- Troubles digestifs ( nausées, diarrhées) : 66%
- Asthenie : 21%
- Troubles neurologiques (cephalées, vertiges, insomnies ) :15%
- Anomalie hepaticque : 6%
- Anomalie rénale : 1%

# Discussion

- **Limites de ces données : analyse à posteriori**
- **Pas d'analyse détaillée possible**
- **Néanmoins suffisamment de données pour permettre une comparaison historique avec d'autres molécules utilisées en TPE**

# Discussion

## Comparaison historique

T P E	ARRET POUR INTOLERANCE	
	OUI	NON
COMBIVIR®+VIRACEPT®	53 34,5%	101 65,5%
COMBIVIR®+KALETRA®SG	25 22,5%	85 77,5%
VIREAD®+EPIVIR®+REYATAZ®/R	22 21,0%	83 79,0%
TRUVADA®+KALETRA®CP	22 11,7%	166 88,3%
TRUVADA® + ISENTRESS®	5 4,2%	116 95,8%

p<0,0001

p=0,001

p=0,03

p=0,021

- STRIBILD : Arrêts pour effets indésirables 12/844 =1,4%,
- Id que sous Isentress NS (p = 0,08)
- NB: DRV/r Id LPV/r (CROI 2014)

S. Henard/C. Rabaud

# Discussion

## Comparaison historique

T P E	TOLERANCE chez les patients ayant poursuivi le TPE 28 j	
	BONNE	MAUVAISE
COMBIVIR®+VIRACEPT®	32 20%	122 80%
COMBIVIR®+KALETRA®SG	45 41%	65 59%
VIREAD®+EPIVIR®+REYATAZ®/R	47 44.5%	58 55.5%
TRUVADA®+KALETRA®CP	96 58%	70 42%
TRUVADA® + ISENTRESS®	90 78%	26 22%

p<0,001

p=0,18

p=0,49

p<0,001

- Tolerance bonne Stribild® : 75%
- Pas de différence avec Truvada® + Isentress®
- NB Meilleure tolerance digestive DRV/r que LPV/r

S. Henard/C. Rabaud

# Conclusion

- **Au même titre que le raltegravir ( Isentress) TDF/FTC/cobicistat/elvitegravir (Stribild®) semble être une alternative raisonnable aux autres traitements préconisés dans le TPE :**
  - Responsable de peu d'arrêts prématurés ( 1,4%)
  - sans effets indésirables dans 75%
  - Facile d'emploi : monoprise et 1 pilule
- **Mais**
  - Pas de publications...
  - Risque interactions médicamenteuses liées au cobicistat
- **Quid de la mise a jour des recommandations du groupe d'experts ?**

## Résistance aux ARV du VIH au moment de la primo-infection

La fréquence de mutations de résistance aux ARV observée sur les virus des patients en primo-infection est stable ces dernières années, avec en 2014, une fréquence de virus ayant au moins une mutation de résistance de **9,3%**, avec :

- Résistance INTI: 4,3%
- Résistance INNTI: 8,4% (dont 6% à rilpivirine ou étravirine)
- Résistance IP: 2,4%
- Résistance INI: 2,7% (mutations E157Q et R263K)

Congrès de la SFLS - 7 octobre 2016  
Primo-infection Cécile Goujard et groupe d'experts

PRISE EN CHARGE  
MÉDICALE DES PERSONNES  
VIVANT AVEC LE VIH  
RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

## EVILERA

- Choix préférentiel du rapport 2016
- Le moins couteux

Mais

- CI en cas de grossesse
- Ne pas utiliser si suspicion de Primoinfection chez patient source
- Ne pas utiliser si personne source VIH+ ayant un risque de résistance aux INNRTI
- À prendre avec un repas
- Et CI des anti sécréteurs gastriques ( IPP)

## STRIBILD

- Choix alternatif rapport 2016
- Evalué dans nos COREVIH
- Plus onereux
- Risques interactions médicamenteuses :
  - Alfuzoline, amiodarone, quinidine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, ergot de seigle, cisapride, millepertuis, lovastatine, simvastatine, sildenafil, midazolam)

# Bilan RTU Truvada 2016

## 1 an après : l'heure du bilan

### Données RTU :

- 2805 sujets inclus
- 97,9% d'hommes
- Âge moyen : 37 ans
- Région : Ile de France : 59,7%, Auvergne Rhône-Alpes 10,6, PACA 8,6%
- Français : 89,6% (autres 9%, inc 1,4%)
- Schéma de prescription du Truvada : discontinu 58,1%, continu 41,4%, schéma inc. 0,6%

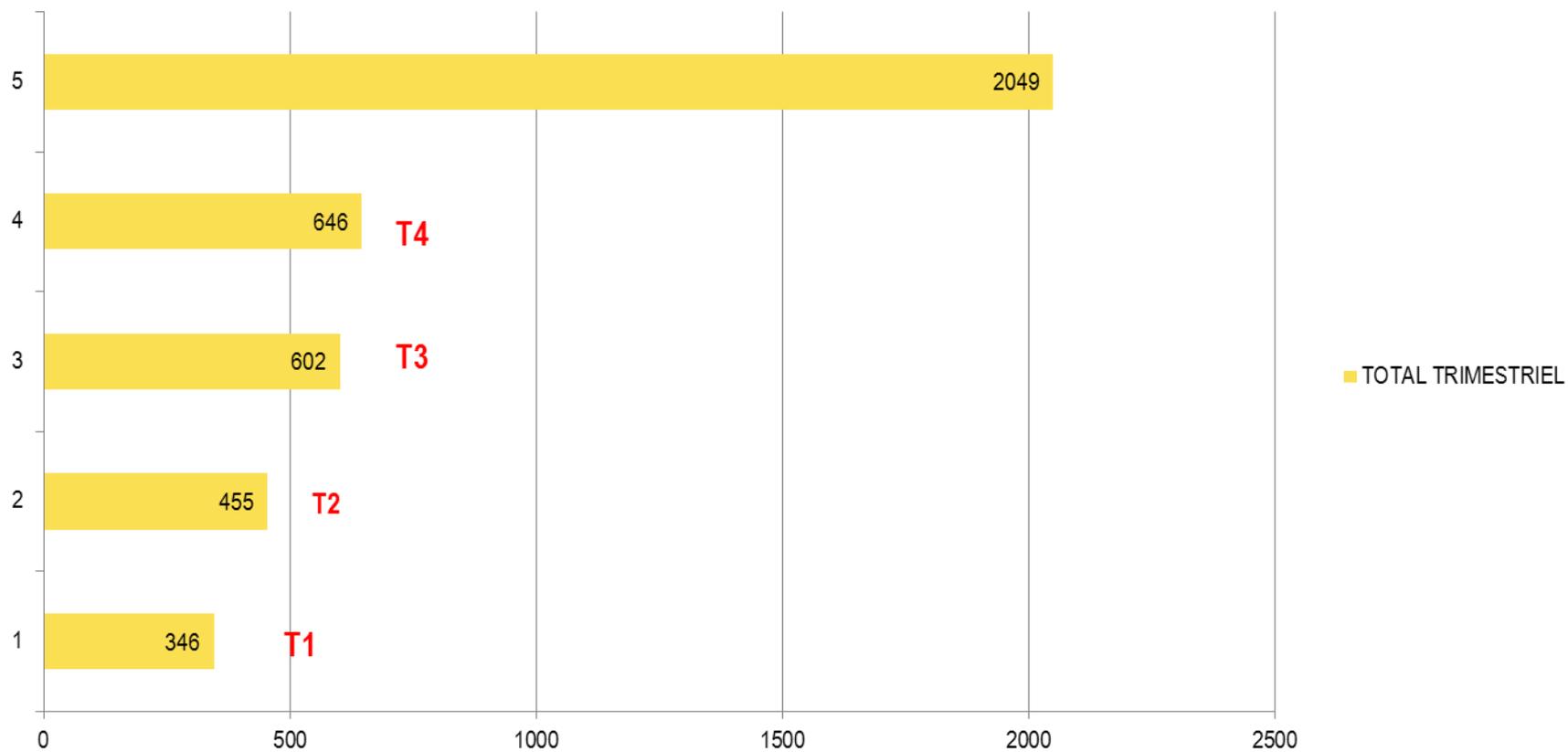
**Au total , une seule seroconversion est survenue alors que la sujet était sous PrEP**

**Autorisation de mise sur le marché accordée pour le Truvada en PrEP le 1<sup>er</sup> mars 2017**

Conséquences : renouvellement possible par les médecins de ville, fin de la collecte de données RTU, schéma discontinu non concernée par l'AMM

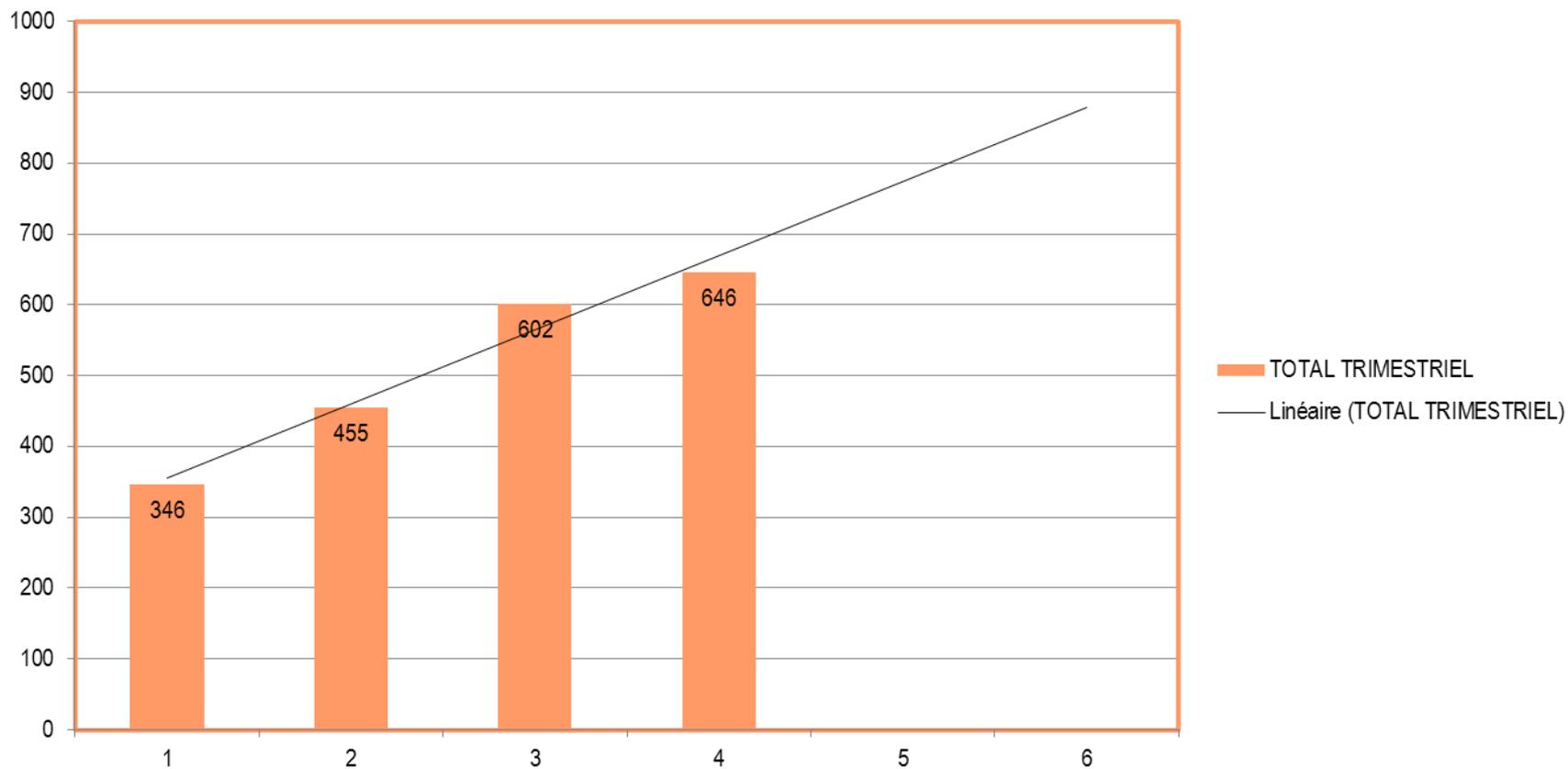
# Prep 2016 IDF

## TOTAL TRIMESTRIEL



# 2016 PREP IDF 2049

## TOTAL TRIMESTRIEL



VALEURS ABSOLUES

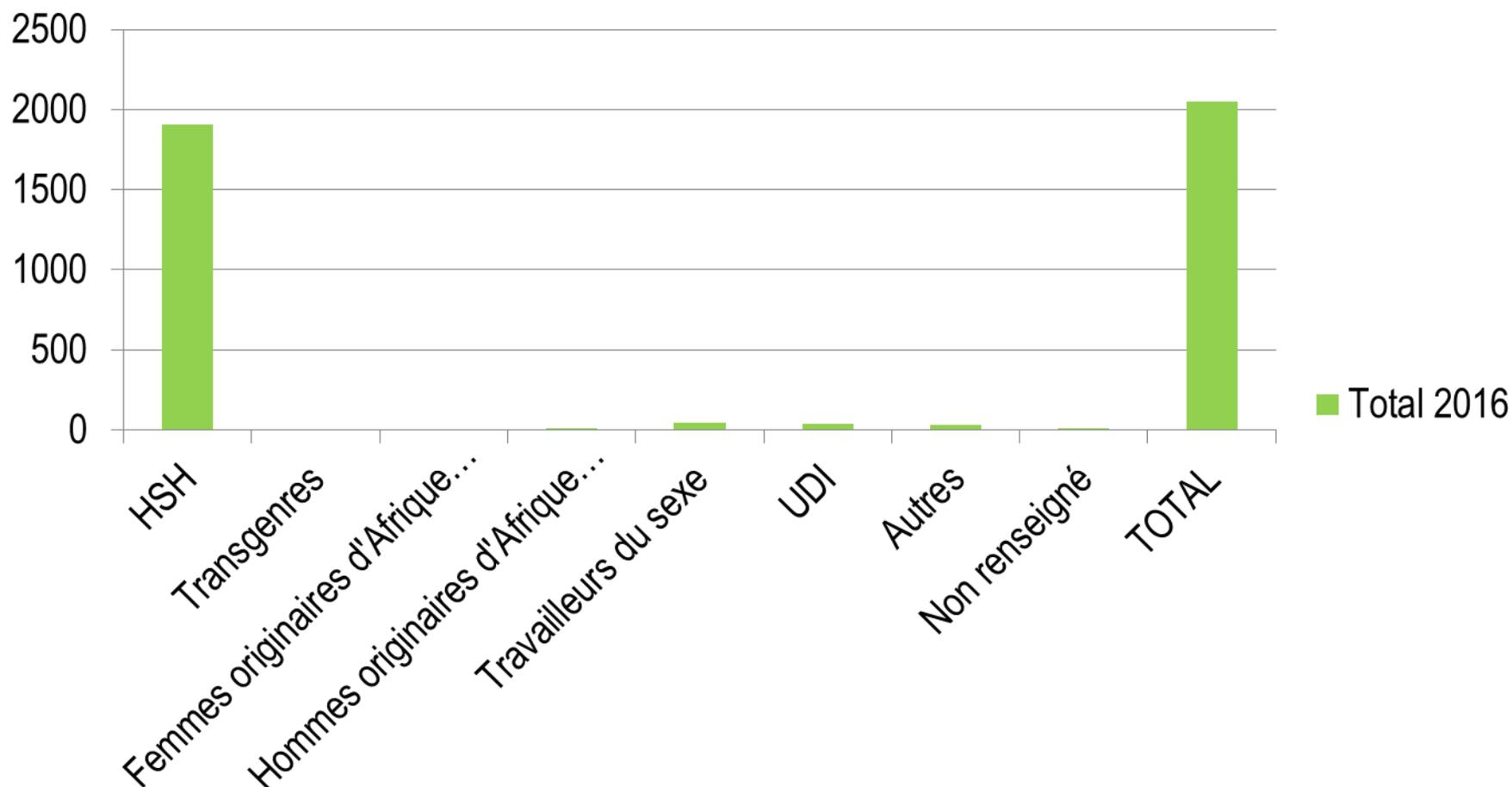
2016					
Consultations par population	TOTAL T1	TOTAL T2	TOTAL T3	TOTAL T4	Total 2016
HSH	314	413	557	626	1910
Transgenres	0	2	2	2	6
Femmes originaires d'Afrique subsaharienne	0	0	1	0	1
Hommes originaires d'Afrique subsaharienne	1	2	6	1	10
Travailleurs du sexe	11	9	16	7	43
UDI	6	11	15	8	40
Autres	14	8	5	2	29
Non renseigné	0	10	0	0	10
<b>TOTAL</b>	<b>346</b>	<b>455</b>	<b>602</b>	<b>646</b>	<b>2049</b>

POURCENTAGES

2016					
Consultations par population	TOTAL T1	TOTAL T2	TOTAL T3	TOTAL T4	Total 2016
HSH	90,8	90,8	92,5	96,9	93,2
Transgenres	0,0	0,4	0,3	0,3	0,3
Femmes originaires d'Afrique subsaharienne	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0
Hommes originaires d'Afrique subsaharienne	0,3	0,4	1,0	0,2	0,5
Travailleurs du sexe	3,2	2,0	2,7	1,1	2,1
UDI	1,7	2,4	2,5	1,2	2,0
Autres	4,0	1,8	0,8	0,3	1,4
Non renseigné	0,0	2,2	0,0	0,0	0,5
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

# Prep 2016 IDF /Population

## Total 2016



# Prep 2016 IDF : 139 non HSH

