

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL



Pr Louise Fortes
Chef de service
Maladies infectieuses, Hôpital Dalal Jamm
JSS, 01-03 Novembre 2022 Dakar (Sénégal)





SUCCESS STORIES

Traitement antirétroviral Stratégie d'un succès durable



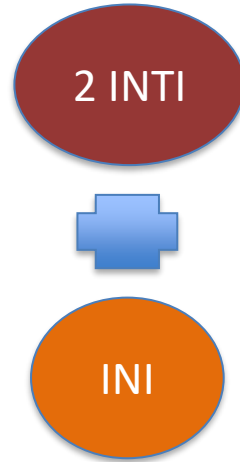
Mettre fin à l'épidémie à VIH ensemble



Traitement antirétroviral

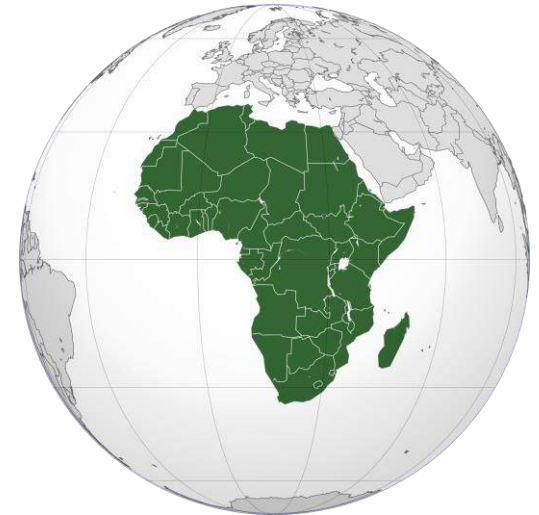


*Nouvelles molécules
(cibles, formulation)*



**L'allègement
thérapeutique**

AFRIQUE ???





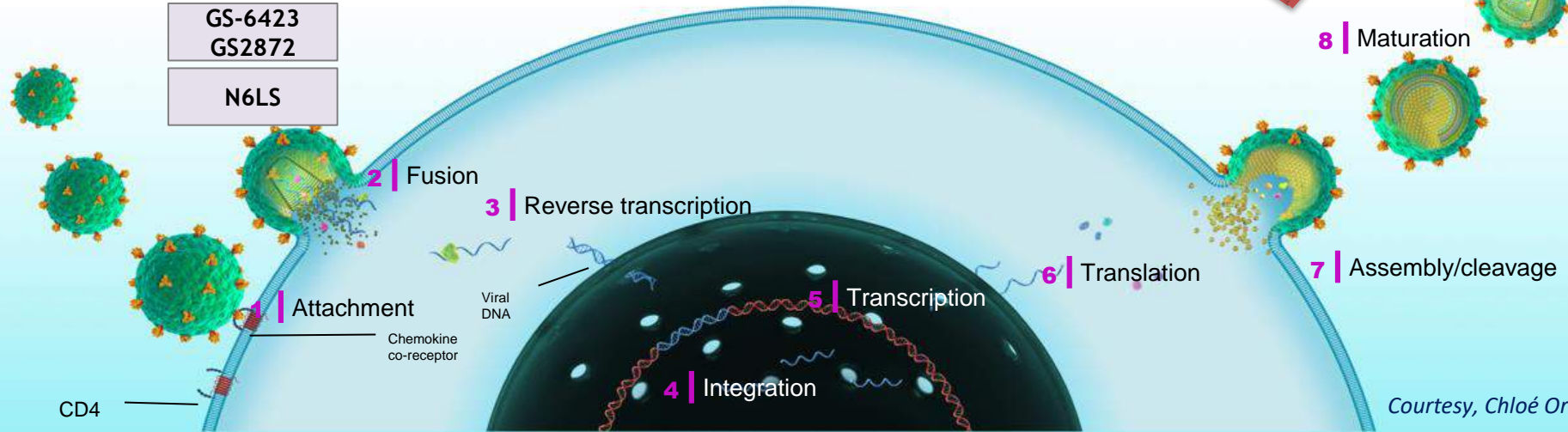
Nouvelles molécules
- Classes thérapeutiques
- Formes injectables



Le pipeline VIH : Une recherche toujours active

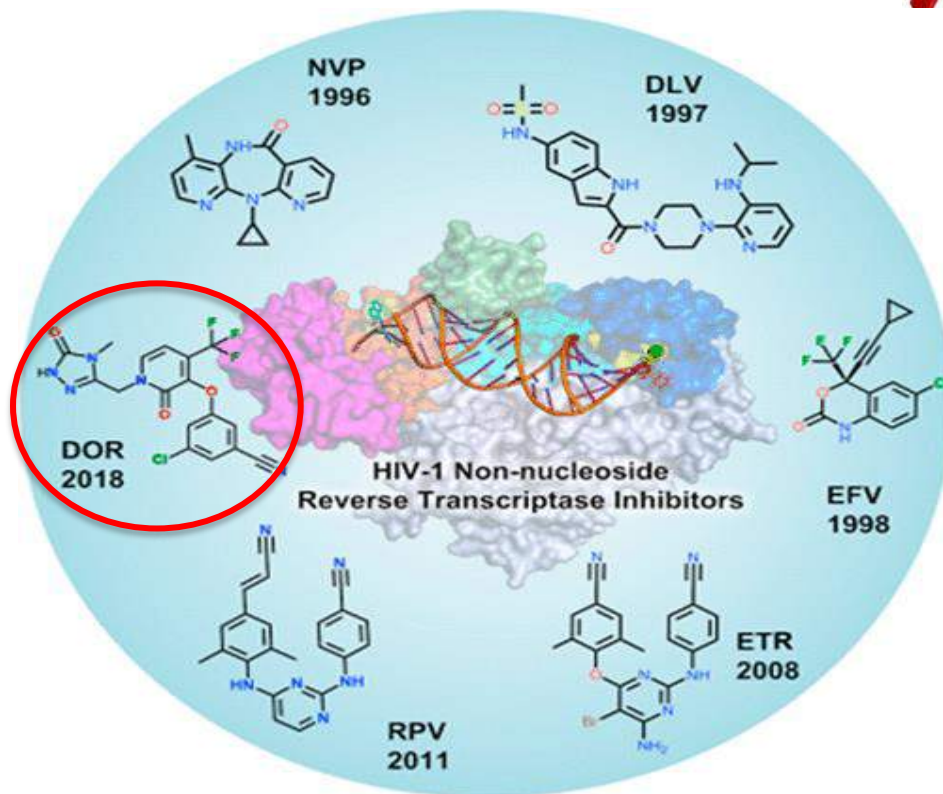


Entry fusion	bNAb	NRTI/NRTTI	NNRTI	Integrase inhibitor	Protease inhibitor	Capsid inhibitor	Maturation inhibitor	TLR 7 agonist
Albuvirtide	UB-421	Islatravir?	Doravirine Elsulfavirine	S-365598	GS-1156	Lenacapavir	GSK254	Dapivirine
	Leronlimab (PRO-140)	TAF implant	ACC007				GSK937	MIV 150 PC1005 gel
	VRC 01/LS VRC 07/LS							EVO-100 gel
	PG121 + Elipovimab							MB66 film
	GS-6423 GS2872							
	N6LS							



Courtesy, Chloé Orkin

Doravirine : Inhibiteur non nucléosidique RT



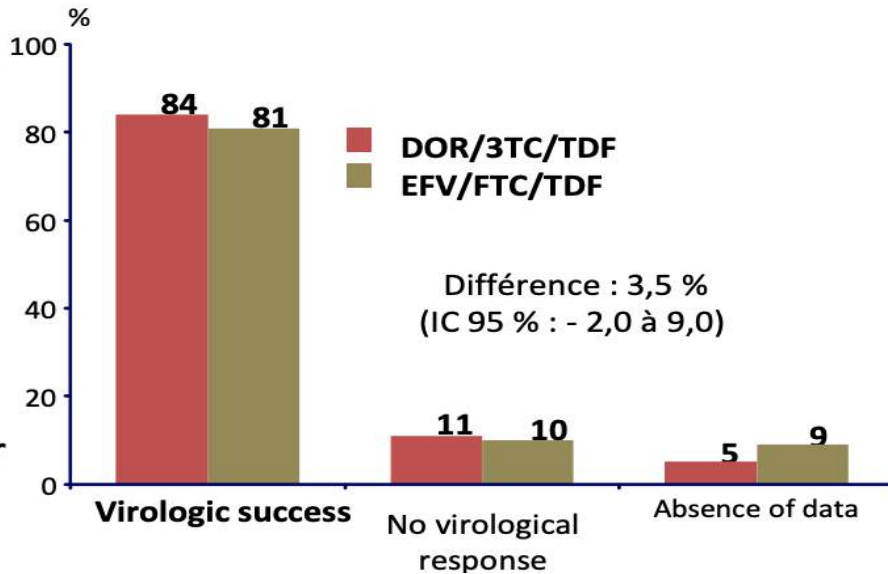
Doravirine : Inhibiteur non nucléosidique RT



DRIVE AHEAD DOR vs EFV

680 patients naïfs

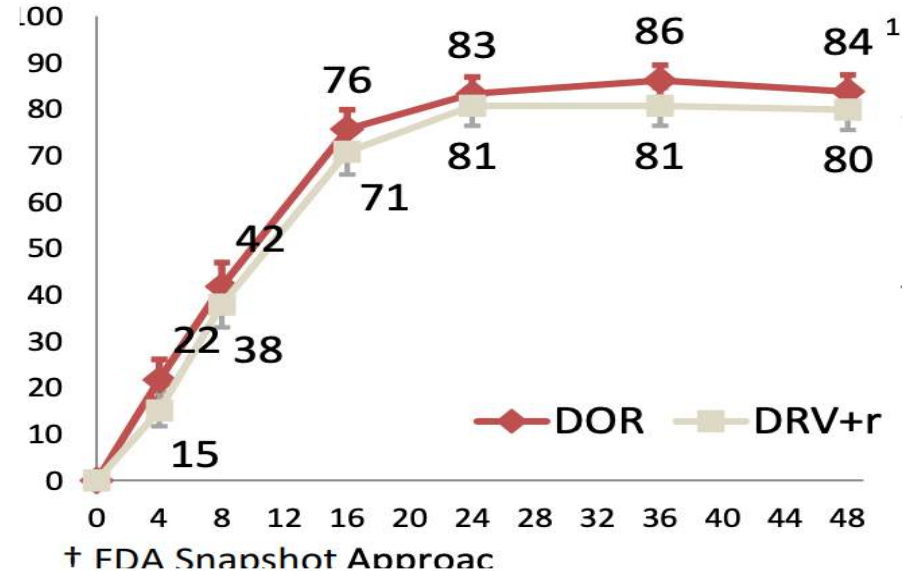
CV:4.4 log₁₀ CD4 : 435/mm³



DRIVE FORWARD DOR vs DRV

766 patients naïfs

CV : 4.35 log₁₀ CD4 :435/mm³





Doravirine

Inhibiteur non nucléosidique RT

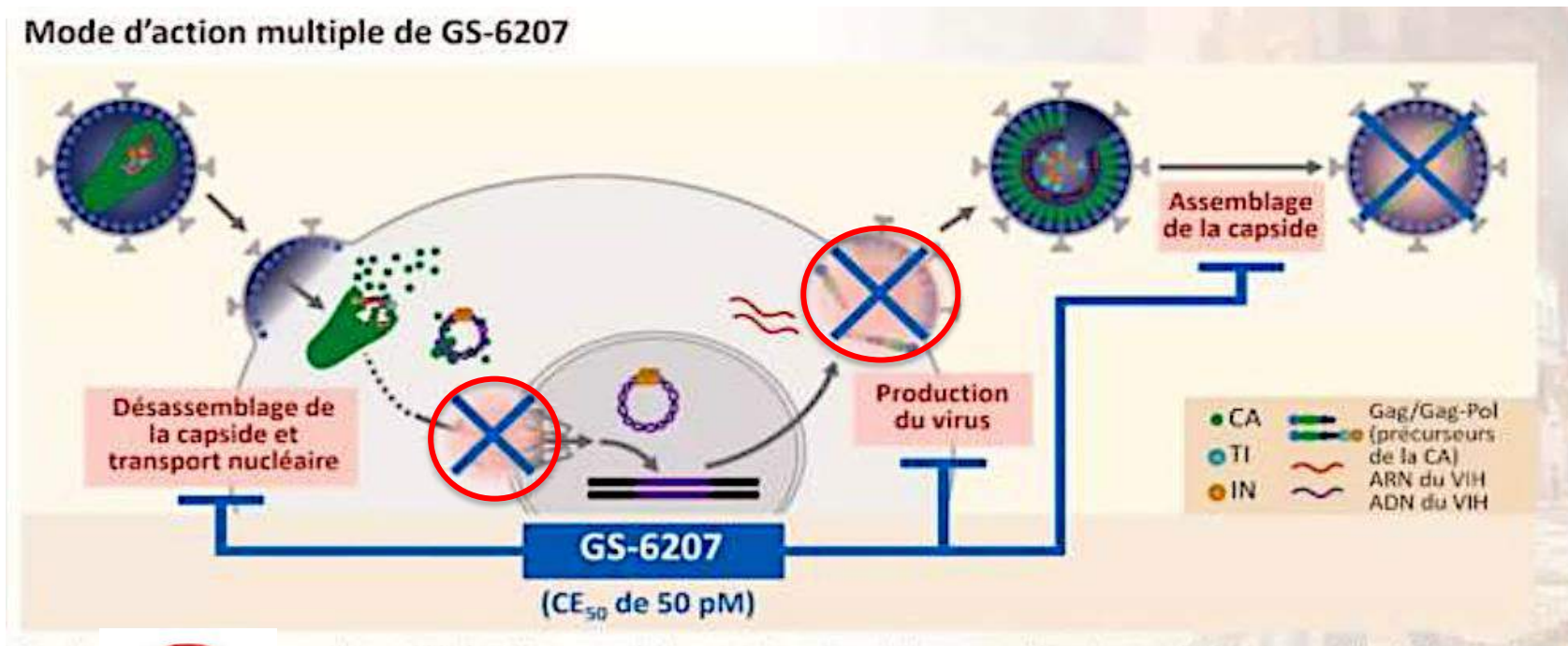


- INNRT 2^{ème} ligne
- Actif sur les mutations les plus fréquentes (K103N, Y181C, G190A, E138K...)
- Une fois par jour
- Pas de contraintes alimentaires
- Peu d'interactions médicamenteuses +++
- Bonne tolérance >>> EFV SNC et lipides **(DRIVE-SHIFT)**

Le Lenacapavir : inhibiteur de la capside

C'EST NOUVEAU!

Mode d'action multiple de GS-6207

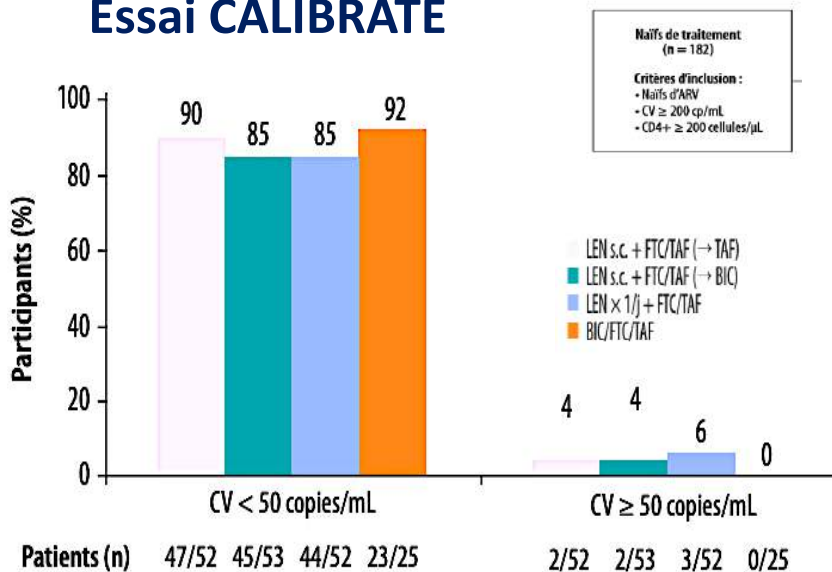


Oral pendant 8 jours puis des injections tous les 6 mois

Le Lenacapavir : inhibiteur de la capside

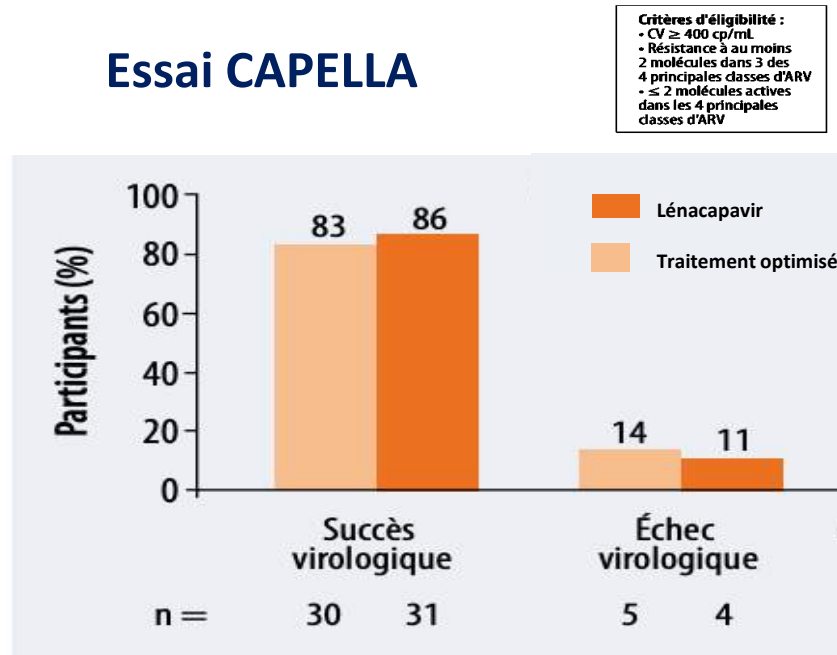


Essai CALIBRATE



Lénacapavir chez les patients naïfs de traitement (résultats à S54)

Essai CAPELLA



Lénacapavir LA chez les patients multirésistants (résultats à S52)

Essai CAPELLA : Lénacapavir LA chez les patients multirésistants (résultats à S52)



Efficacité en fonction du nombre de molécules actives dans le traitement associé optimisé à S52 dans la cohorte randomisée (n = 36)

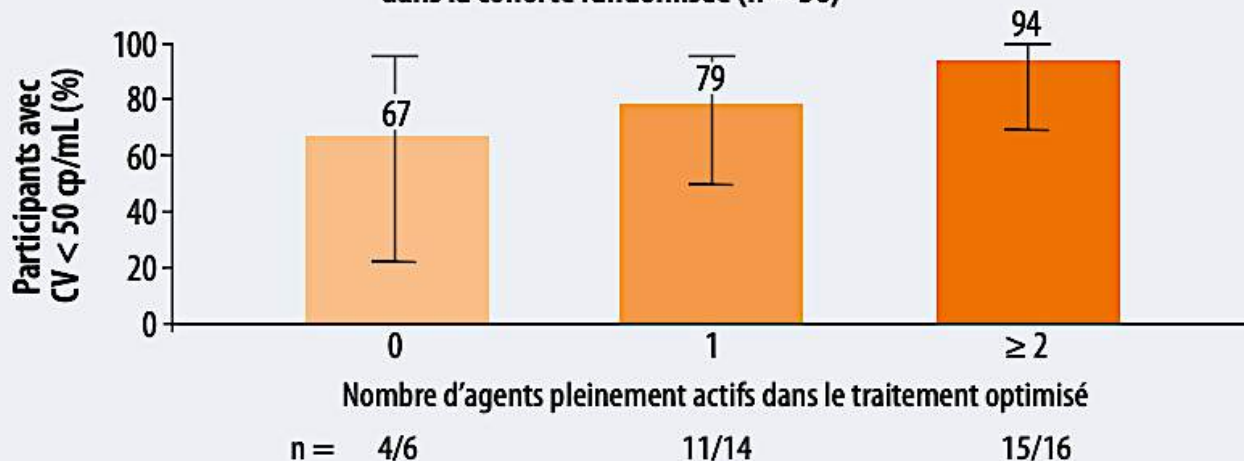
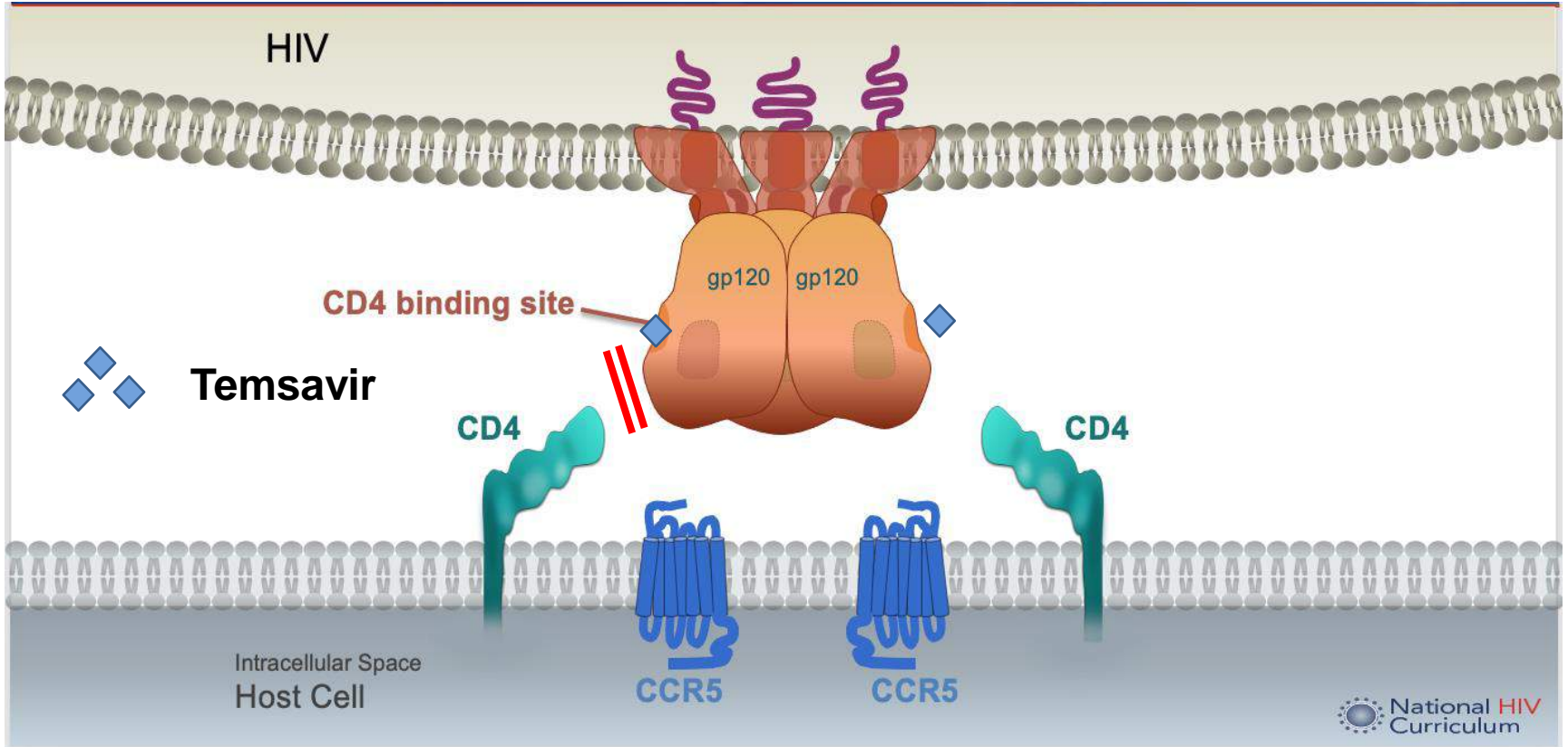


Figure 8. Taux de succès et d'échec virologique à S26 et S52 dans la cohorte randomisée: population totale et en fonction du nombre de molécules actives dans le traitement associé optimisé.

Le Fostemsavir : Inhibiteur de l'attachement

C'EST NOUVEAU!



Le Fostemsavir : Inhibiteur de l'attachement



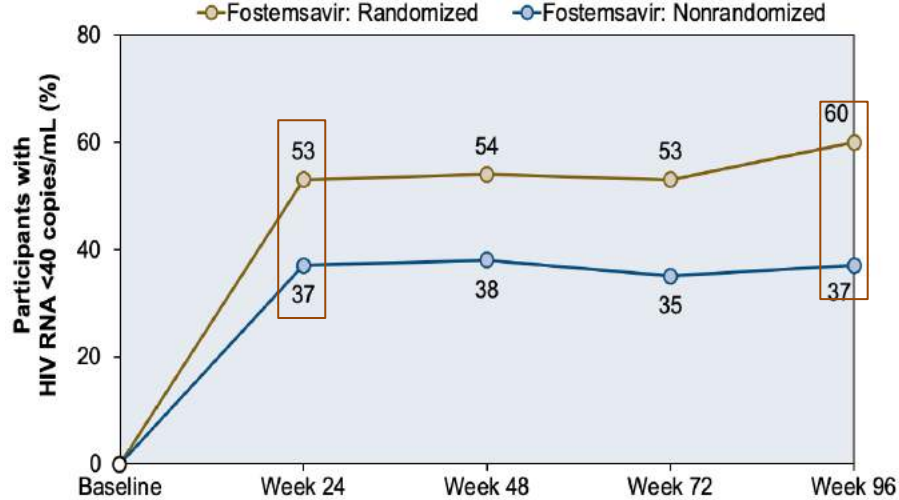
BRIGHTE Study (S48) Phase III Multi-expérimentés, multi-résistants

Study Design: BRIGHTE	Baseline Characteristics	Randomized (n = 272)	Non-Randomized (n = 99)
<ul style="list-style-type: none"> Type <ul style="list-style-type: none"> - Essai phase 3, randomisé, multicentrique, placebo contrôlé non infériorité évaluant un traitement de sauvagerie avec le fostemsavir Critères d'inclusion <ul style="list-style-type: none"> - Patients pré-traités - Echec de traitement - CV HIV RNA >400 copies/mL - Multirésistance aux ARV 	HIV RNA 1,000-100,000 copies/mL, n (%)	161 (59)	75 (76)
	HIV RNA >100,000 copies/mL, n (%)	80 (29)	15 (15)
	CD4 count—cells/mm ³ , median (range)	99 (0-1160)	41 (0-641)
	2 fully active agents in OBR, %	42	0
	1 fully active agent in OBR, %	52	19
	0 fully active agents in OBR, %	6	81

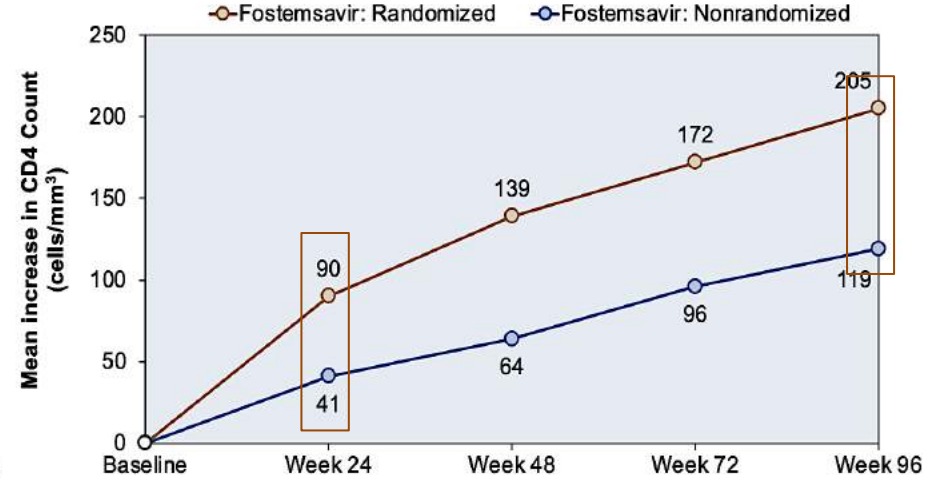
Le Fostemsavir : Inhibiteur de l'attachement



Baisse charge virale



Gain CD4+



Avantages :

- Traitement de sauvetage
- Actif même en cas de résistance aux inhibiteurs des récepteurs ou de la fusion
- Inactif sur VIH-1 (groupe 0) et VIH2

L'Islatravir : inhibiteur nucléosidique de translocation

**C'EST
NOUVEAU!**

- Molécule avec **Longue demi-vie**
(hebdomadaire, mensuelle)
- **En Prep : prise orale mensuelle**
et sous forme **d'implant** **quel**
sous-cutané.
- Bithérapie associée avec la
doravirine

IMPORTANCE DE LA PHARMACOVIGILANCE



**En décembre 2021, arrêt tous les
essais cliniques portant sur la molécule**

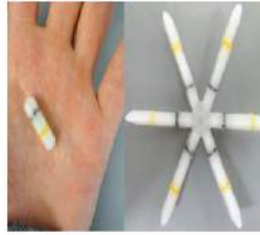
BAISSE DU TAUX DE CD4



L'avenir: les ARV à longue durée d'action (LA)



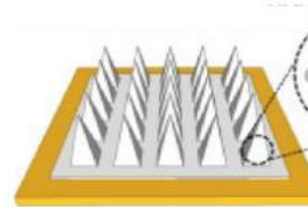
Les injectables LA



Les comprimés LA



Les implants LA




MICROARRAY PATCH

Les patch LA



Les anneaux vaginaux

Islatravir	 ORAL	Albuvirtide	Islatravir	
Lenacapavir		 INJECTABLE IM, SC, IV	bNabs	MI 934
MI 254			Lenacapavir	
		Elsulfavirine		

Formes injectables

Cabotégravir + Rilpivirine Longue durée d'action



- *Etude randomisée Phase III , ouverte , multicentrique , non infériorité*

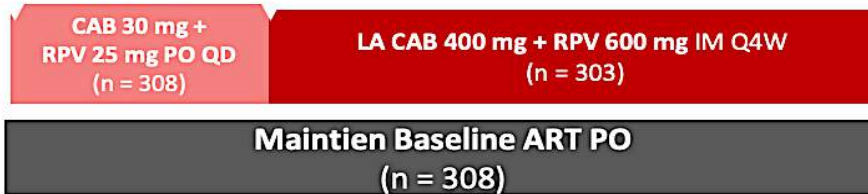
ATLAS

Adultes sous TAR stable
1^o ou 2^o ligne
CV < 50 copies/mL depuis or
≥ 6 mos sans échec
N = 616

Day 0

Wk 4

Wk 48 Primary Endpoint



*Comparator arm
patients eligible to
receive CAB + RPV in
extension phase
after Wk 52 (ATLAS-
2M study)*

FLAIR

ART-naïve patients with
HIV-1 RNA ≥ 1000
copies/mL,
HBsAg negative, no NNRTI
RAMs but K103N permitted
(N = 629)

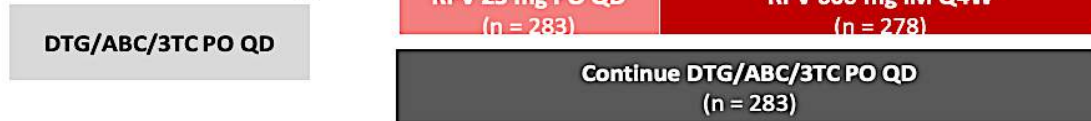
Wk
20

Day 0

Wk 4

Wk 48 Primary
Endpoint

Wk 96

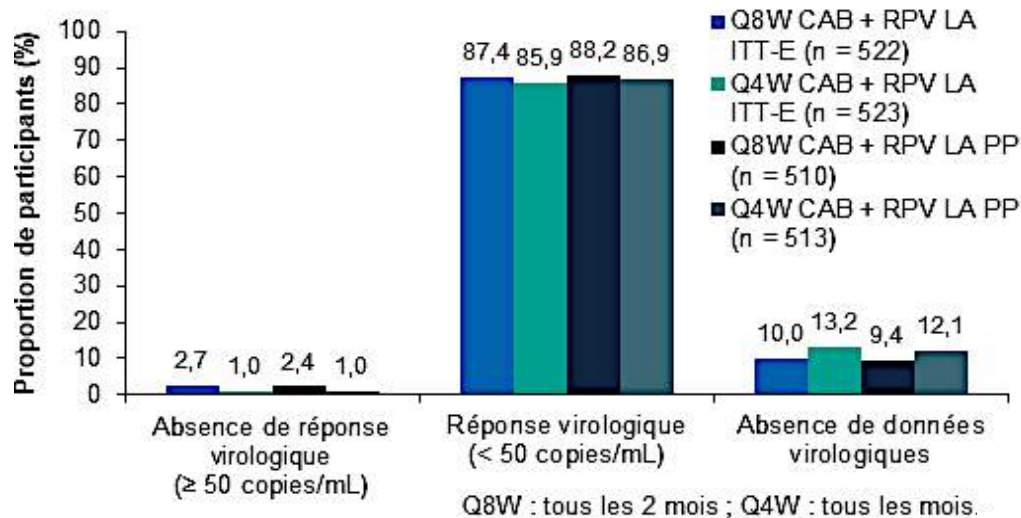


- Primary endpoint for both trials: HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Wk 48 by FDA Snapshot in ITT-E

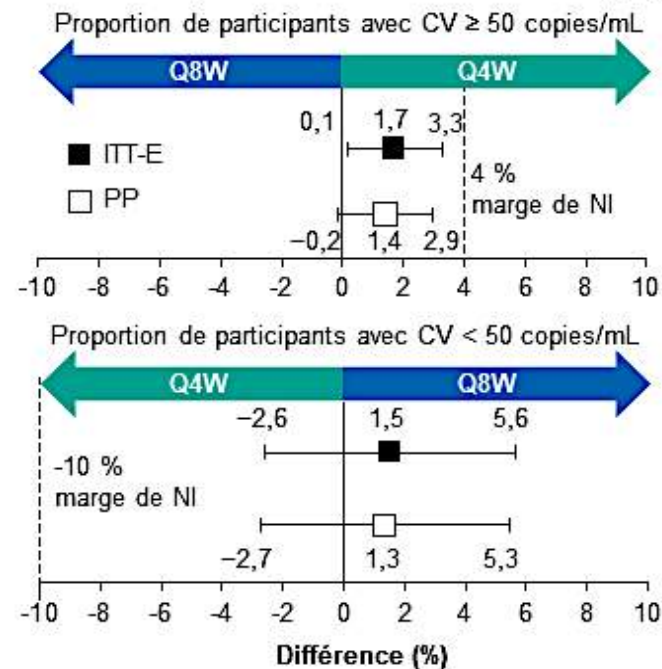


Étude ATLAS 2-M : CAB LA + RPV tous les 2 mois – résultats à S152 (2)

Résultats virologiques à S152



Différence ajustée entre les traitements (IC_{95})





PrEP : Cabotégravir LA 2IM versus TDF/FTC orale



- Essai International, randomisé, double-aveugle phase IIb/III (083) et III (084)
- Cabotégravir LA IM était supérieure au TDF/FTC prise orale quotidienne

HPTN 083¹

- N = 4566 MSM et TGW
- CAB LA IM était **66% plus efficace que la** TDF/FTC orale dans la prévention de l'infection à VIH

HPTN 084²

- N = 3224 femmes cisgenres en Afrique sub-saharienne
- CAB LA IM était **88% plus efficace que la** TDF/FTC orale dans la prévention de l'infection à VIH

1. Landovitz. NEJM. 2021;385:595. 2. Delany-Moretlwe. Lancet. 2022;399:1779.



Nouvelles stratégies thérapeutiques

ANTI-INTEGRASE

L'allègement thérapeutique

POUR TOUS





Anti-intégrase

POUR TOUS

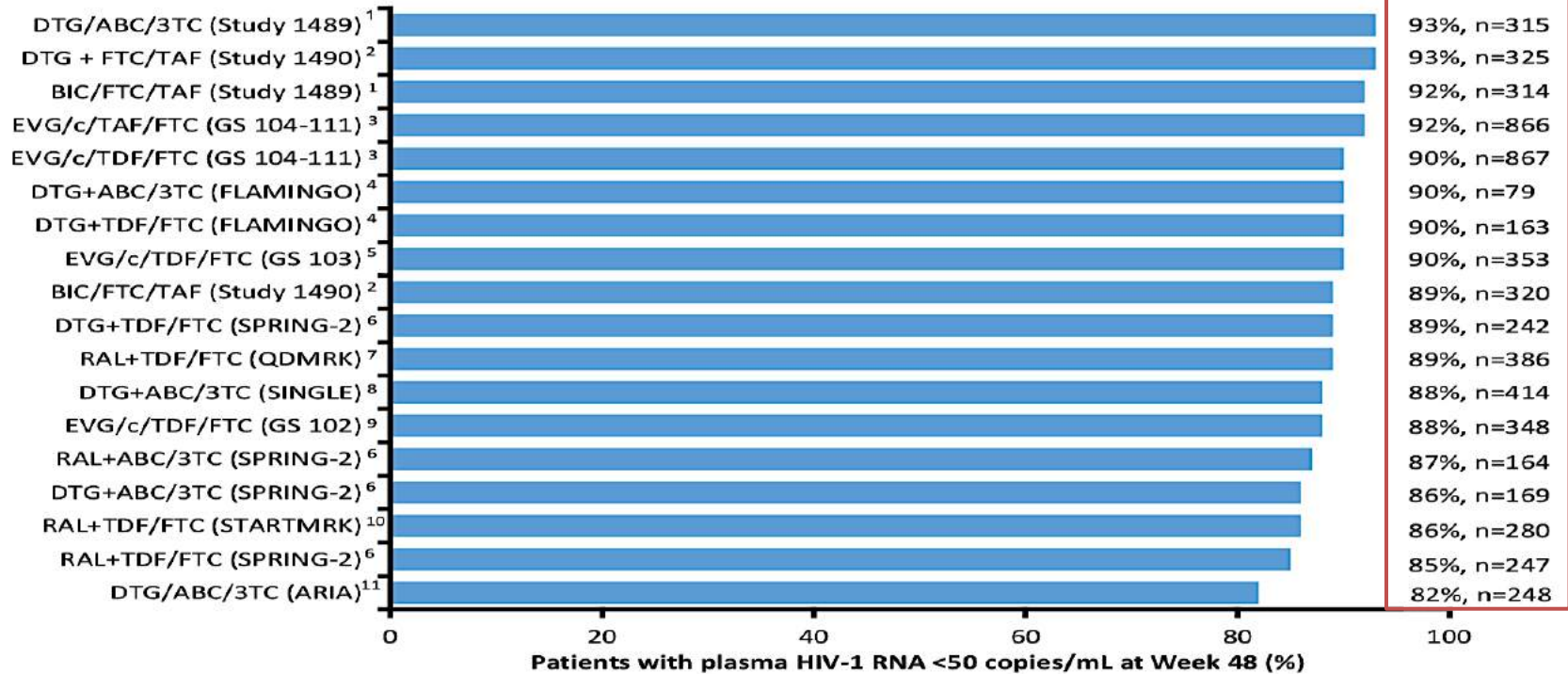


Regimen	Main requirements
Recommended regimens	
2 NRTIs + INSTI	
ABC/3TC + DTG <u>ABC/3TC/DTG</u>	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative
TAF/FTC/BIC	
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG	
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid	
1 NRTI + INSTI	
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure

Populations	Preferred first-line regimen	Alternative first-line regimen
Adults and adolescents	<u>TDF + 3TC (or FTC) + DTG^{a,b}</u>	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r TAF ^e + 3TC (or FTC) + DTG
Neonates	AZT (or ABC) + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP

DTG for infants and children older than four weeks and weighing at least 3 kg.

Anti-intégrase **POUR TOUS**



Efficacité des Inhibiteurs de l'intégrase en 1^{ère} ligne

BIC/FTC/TAF : résultats à 5 ans chez les patients naïfs de traitement

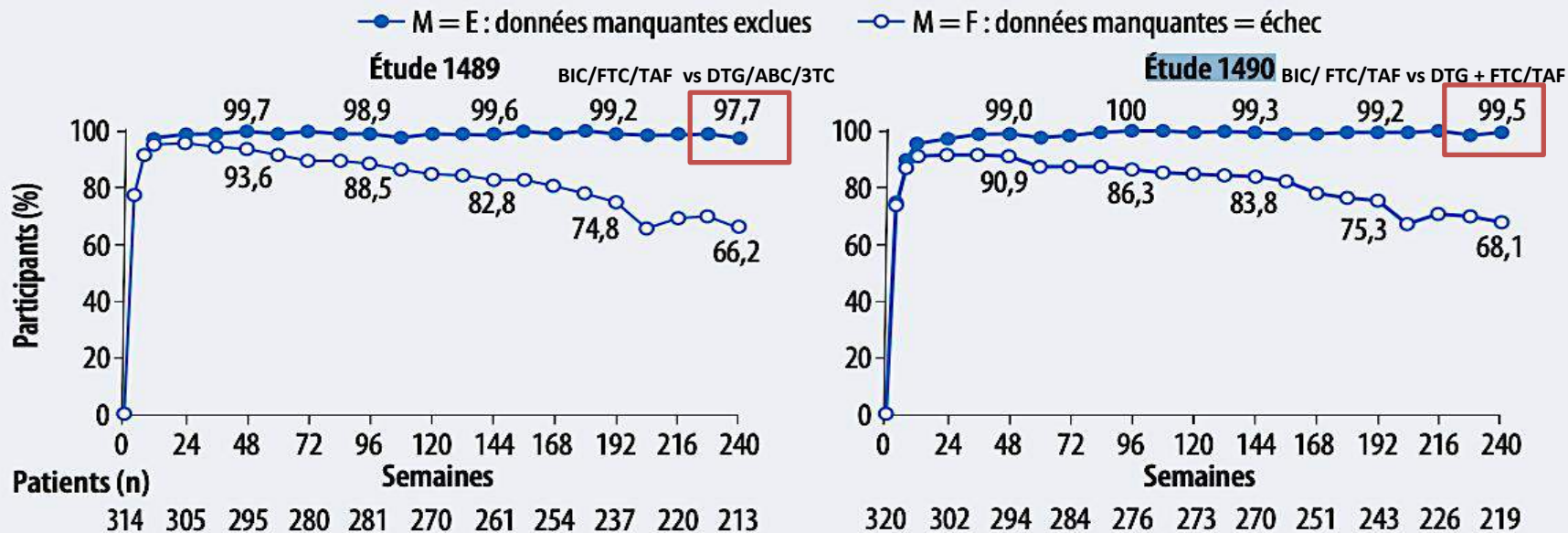
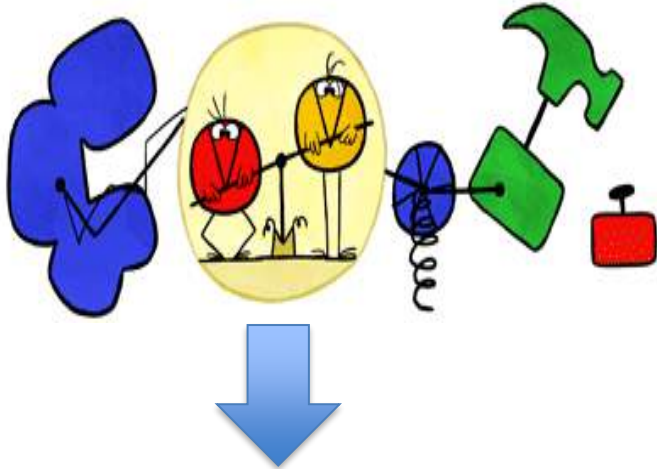


Figure 3. Résultats virologiques à S240 – CV < 50 copies/mL (FDA snapshot).

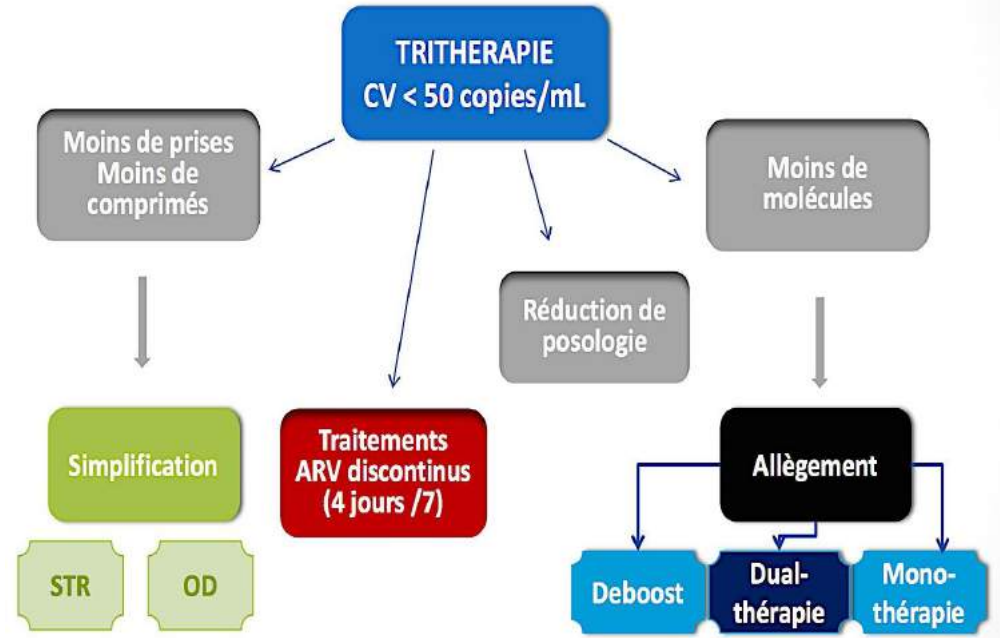


Allégement thérapeutique

Pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple ?



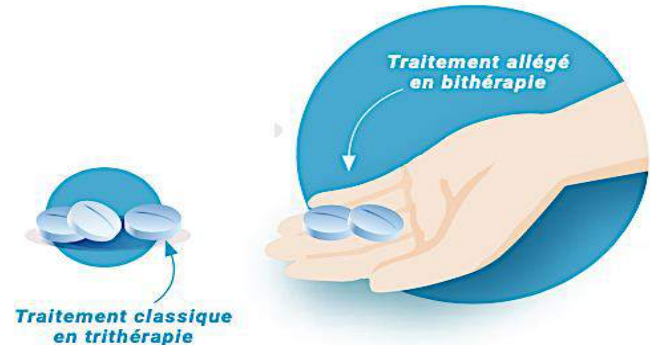
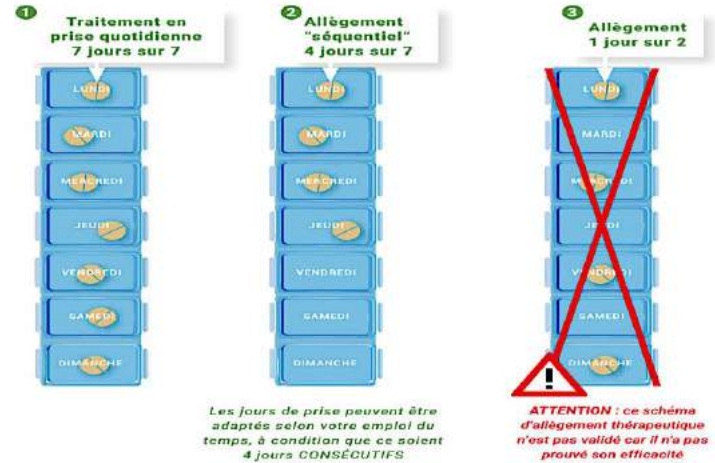
- Améliorer la qualité de vie
- Réduire la toxicité
- Maintien des classes
- Réduction du coût



Allégement thérapeutique



- Le traitement d'induction associé à une **CV durablement indétectable** et une restauration immunitaire
- **Durée** > 1 an
- **Pas de blips** les 12 derniers mois
- **Molécules efficaces**
- Patient **observant**, « **éduqué** »
- Attention à la **co-infection VHB**

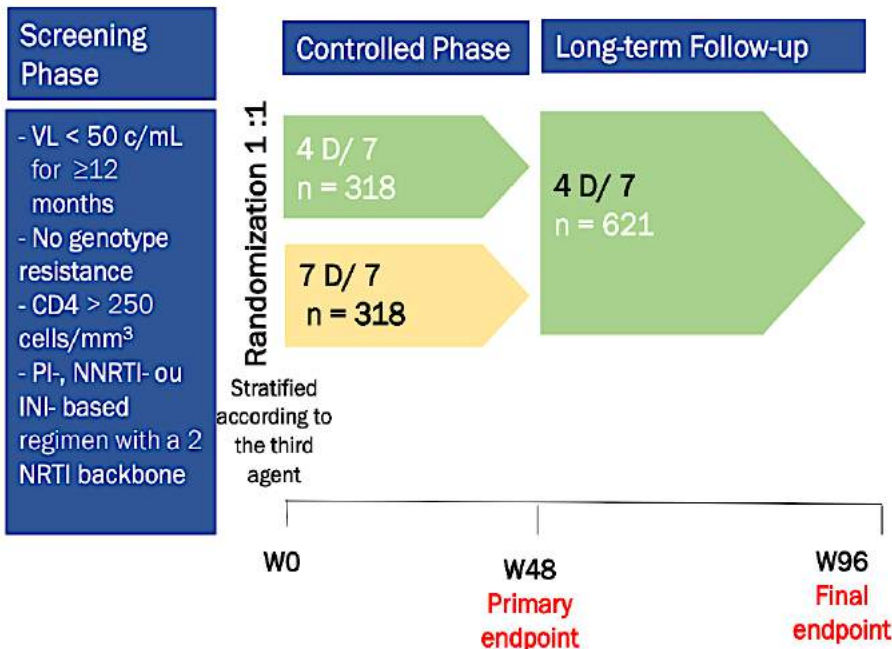


**Traitements
ARV discontinus
(4 jours /7)**

QUATUOR



Etude de switch : Traitement 4 jours sur 7



Baseline Characteristics	Total 4/7 Days n=621
Age, year, median (IQR)	49 (41 - 55)
Male sex, n (%)	525 (84.5)
CD4 at screening (cells/mm ³), median (IQR)	692 (532 - 884)
Duration on ARV, year, median (IQR)	6.9 (4.0 - 12.4)
Duration of virological suppression (<50 c/mL), year, median (IQR)	5.8 (3.4 - 9.7)
Baseline NRTI , n (%)	
- TDF-TAF/FTC	452 (72.8)
- ABC/3TC	169 (27.2)
Baseline third agent class , n (%)	
- INI (DTG/EVG/RAL)	300 (48.3)
- NNRTI (RPV/EFV/ETR)	286 (46.1)
- PI (DRV/ATV/LPV)	35 (5.6)

Traitements
ARV discontinus
(4 jours /7)

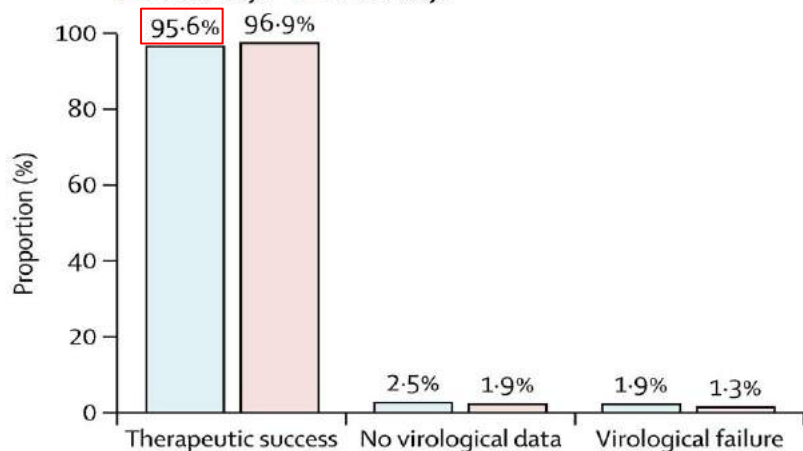
QUATUOR



Etude de switch : Traitement 4 jours sur 7

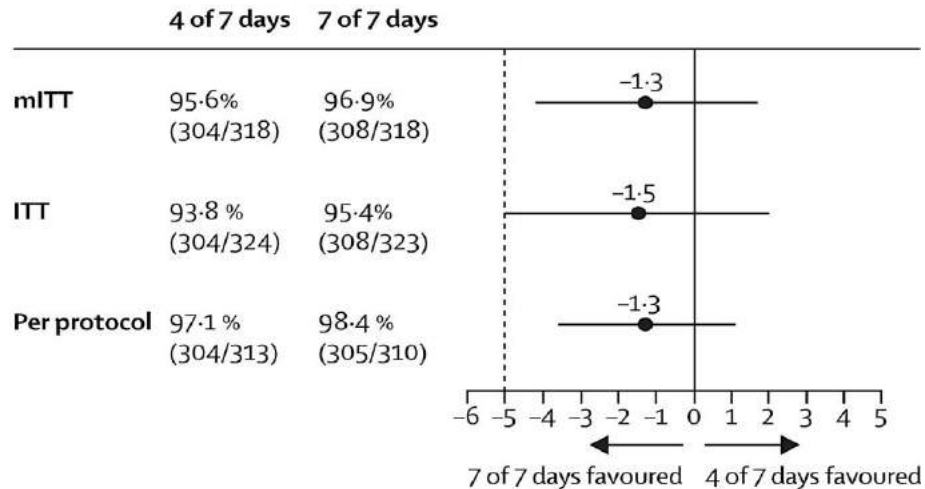
A Primary endpoint (FDA snapshot method)

4 of 7 days 7 of 7 days



	4 of 7 days	7 of 7 days	4 of 7 days	7 of 7 days	4 of 7 days	7 of 7 days
Number success	304	308	310	312	312	314
Number failure	14	10	8	6	6	4
Number at risk	318	318	318	318	318	318

B Therapeutic success (FDA snapshot method)



Allègement
moléculaire

Allègement thérapeutique **Bithérapies innovantes**



Initiation

IP /3TC

LOPI/3TC GARDEL
DRV /3TC ANDES

INI + IP

RAL/DRV NEAT-01
LPV/RAL Progress

DTG/3TC

PADDLE
ACTG 5353
GEMINI

Long terme

IP /3TC

- LOPI/3TC
- DRV /3TC
- ATV/r /3TC

INI +NNRTI

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

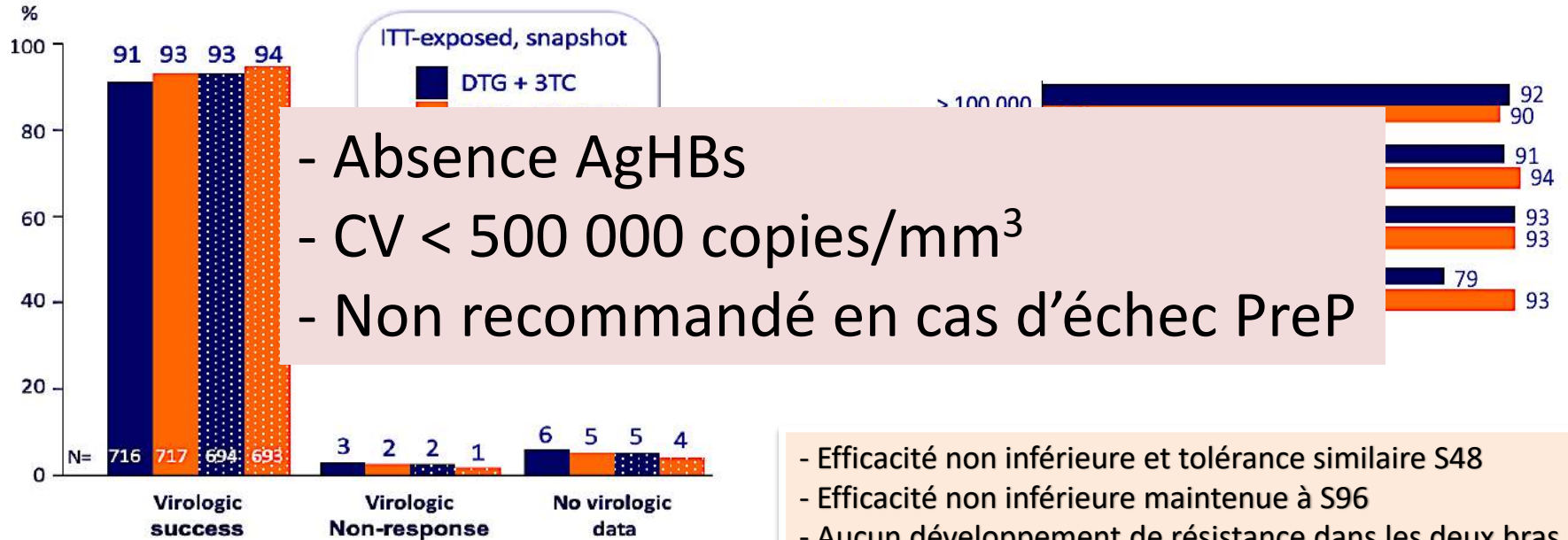
DTG +3TC

Lamidol TANGO

Bithérapie en initiation : une option possible



GEMINI 1 & 2 : DTG + 3TC



Bithérapie en initiation : une option possible



 **AIDS 2022**
29 July – 2 August

ANDES: DRV/r + 3TC

Wk 48
primary endpoint

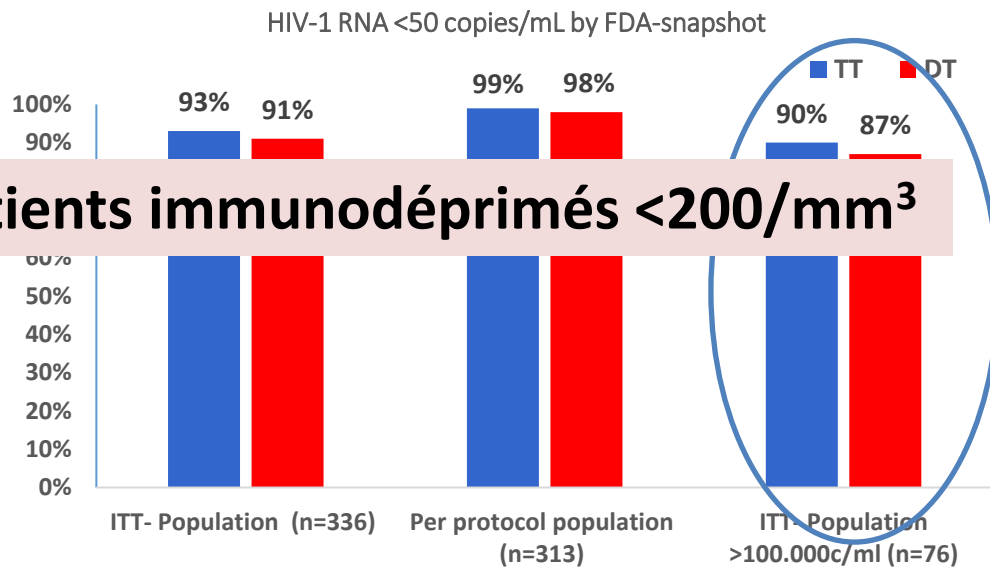
Stratified by screening
HIV-1 RNA
(\leq or $>100,000$ copies/mL)

Triple Therapy:
DRV /r 800/100mg QD, FDC
+

Dual Therapy:
800 DRV/r 100 mg QD, FDC
+
3TC 300 mg QD
(n=171)

AR
>
No IAS-USA defined
NRTI or PI resistance
at screening*
HB(s)Ag negative
(N=336)*

- Peu de données sur les patients immunodéprimés $<200/mm^3$



(difference -3.7%
[CI95%: (-15.7;+ 8.4%)]
p= 0.13)



AFRIQUE ???



**L'allègement
thérapeutique**

Afrique : Quoi de neuf

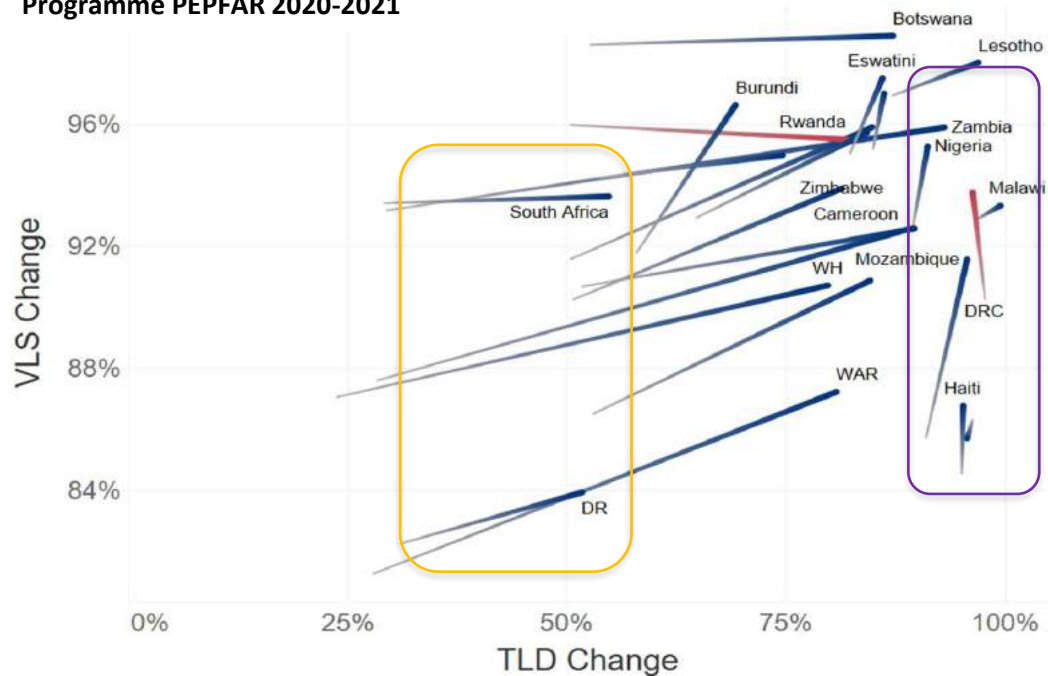


Anti-intégrase

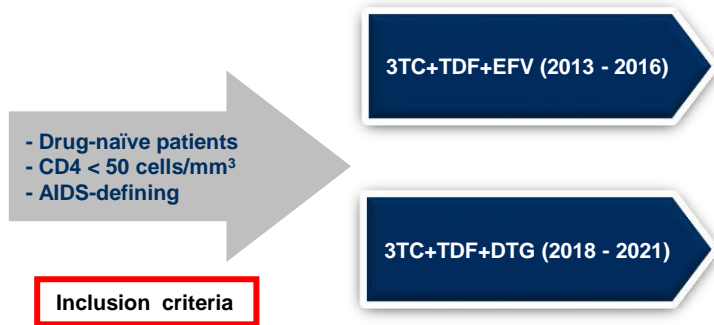
**POUR
TOUS**

Le changement des recommandations de l'OMS a conduit à une augmentation quasi universelle du taux de suppression virologique

Usage du TLD (ténofovir, lamivudine et dolutegravir)
et taux de suppression virologique (VLS)
Programme PEPFAR 2020-2021



Dolutégravir versus Efavirenz chez les patients au stade de SIDA



Outcomes	Treatment group				Total	
	DTG		EFV			
	N	%	N	%	N	%
Viral load < 200 copies/mL*	68	73,9	44	47,8	112	60,9
Viral load <50 copies/mL*	60	65.2	42	45.7	102	55.4
Deaths	9	9,8	12	13,0	21	11,4
ART modification*	1	1,1	16	17,4	17	9,2
Lost to follow-up	12	10,9	15	15,2	24	13,0
CD4>200 cells/mm³ **	41	44.6	27	29.3	68	36.9

- Taux plus élevés de suppression virale S24, S48
- Moins d'interruptions/changements de TTT dus EI
- Proportion plus élevée de patients CD4 >200/mm³
- 25 % Faible mortalité



Dolutégravir et prise pondérale



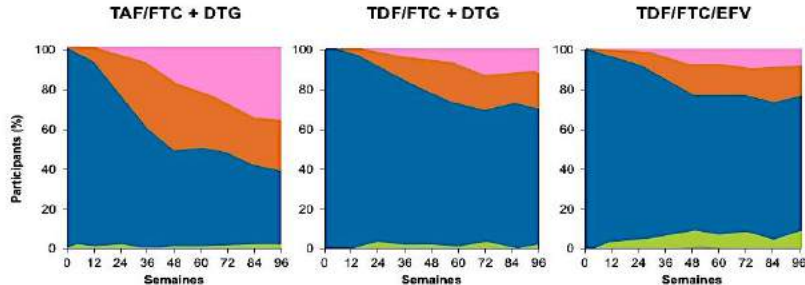
Essai ADVANCE : Résultats S192



Prise poids +8,9 kg
Obésité 29%

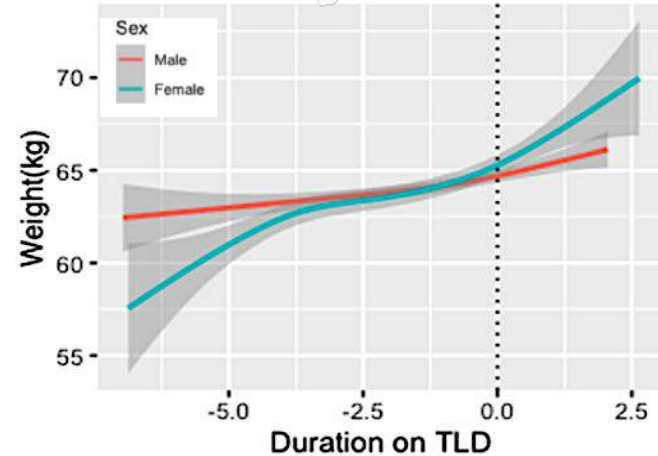
+5,8 kg
21%

+3,3 kg
15%



n = 181 176 170 163 158 152 128 101 73 165 155 147 144 138 116 93 60 162 147 139 137 129 125 102 80 50

■ ≥ 20 % de perte ■ ≥ 10 % de perte ■ ± 10 %
■ ≥ 10 % de prise de poids ■ ≥ 20 % de prise de poids



- **Prise pondérale DTG, TAF +++**
- **Femme > Homme**
- **Début du switch**

[Hill A et al., abstr. MOAX01, AIDS,2019]

[Esber AL et al. JIAS 2022]



Afrique : Quoi de neuf



Dolutégravir : le même costume pour tous ?



- **Etudes prospectives**
 - **Alternatives INNRT**
 - Efavirenz 400 mg
 - Doravirine
 - **Place des bithérapies**
 - DTG + 3TC → atteinte rénale
 - **Schémas intermittent ??**
 - **Formes injectables :**
 - Populations clés : MS
 - adolescents
- **Etude MOCHA**



Conclusion



- **Avancées thérapeutiques +++**
- **Impact des nouveautés thérapeutiques**
 - Qualité de vie
 - Espoir
- **Afrique**
 - Place des nouvelles molécules, stratégies
 - Essais cliniques



Merci de votre
attention!

