

# TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL



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

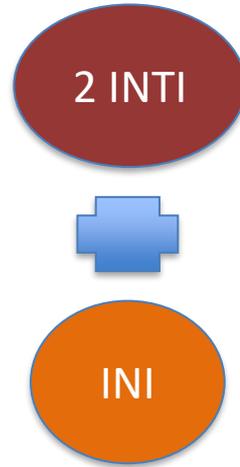




# Traitement antirétroviral

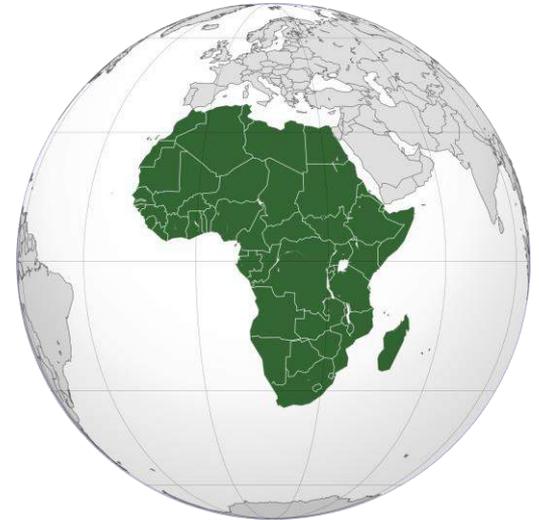


*Nouvelles molécules  
(cibles, formulation)*



L'allègement  
thérapeutique

AFRIQUE ???





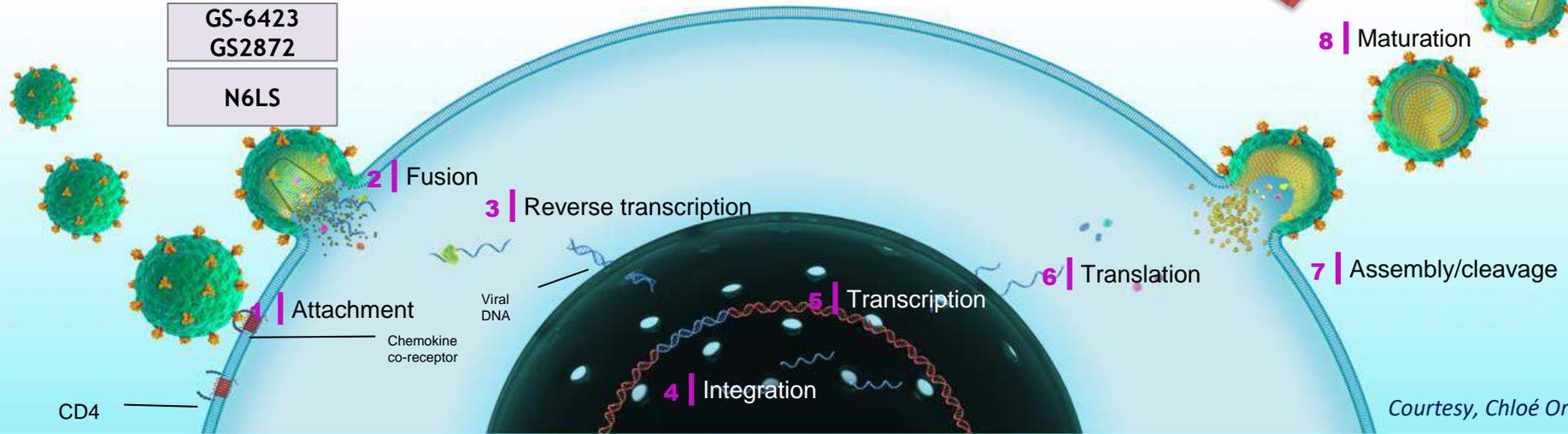
***Nouvelles molécules***  
***- Classes thérapeutiques***  
***- Formes injectables***



# Le pipeline VIH : Une recherche toujours active

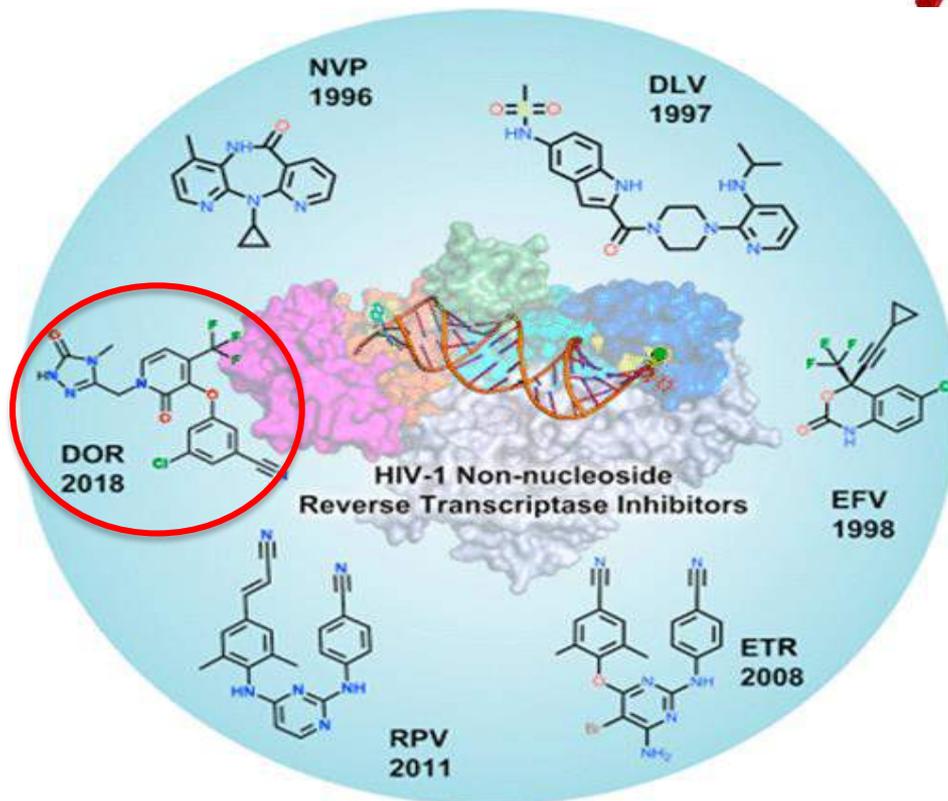


Entry fusion	bNAb	NRTI/NRTTI	NNRTI	Integrase inhibitor	Protease inhibitor	Capsid inhibitor	Maturation inhibitor	TLR 7 agonist
Albuvirtide	UB-421	IsoIatravir?	Doravirine Elsulfavirine	S-365598	GS-1156	Lenacapavir	GSK254	Dapivirine
	Leronlimab (PRO-140)	TAF implant	ACC007				GSK937	MIV 150 PC1005 gel
	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



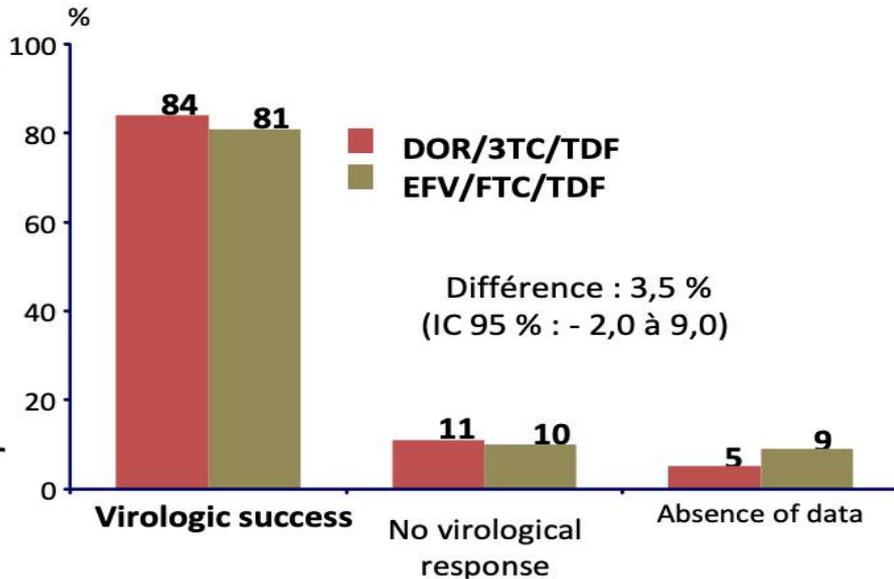
# Doravirine : Inhibiteur non nucléosidique RT



## DRIVE AHEAD DOR vs EFV

680 patients naïfs

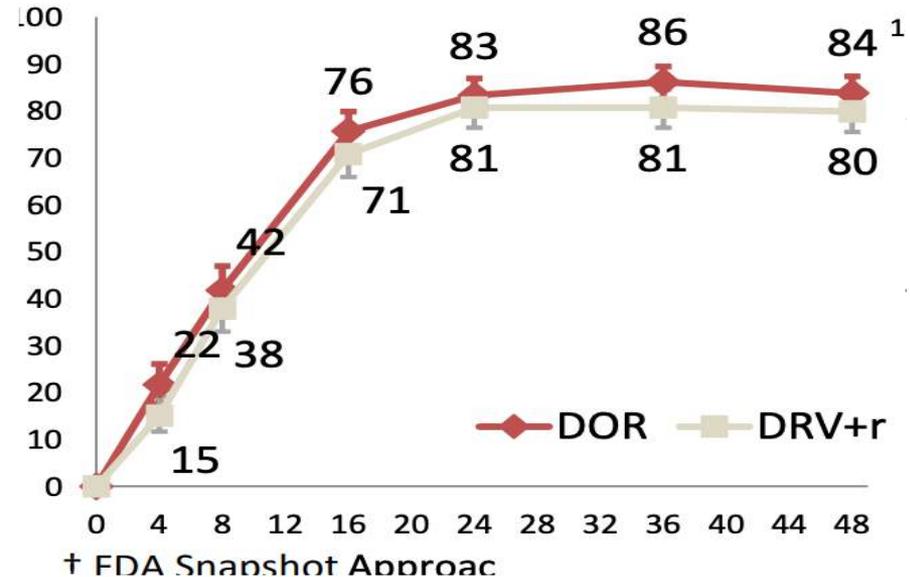
CV:4.4 log<sub>10</sub> CD4 : 435/mm<sup>3</sup>



## DRIVE FORWARD DOR vs DRV

766 patients naïfs

CV : 4.35 log<sub>10</sub> CD4 :435/mm<sup>3</sup>





# Doravirine

Inhibiteur non nucléosidique RT

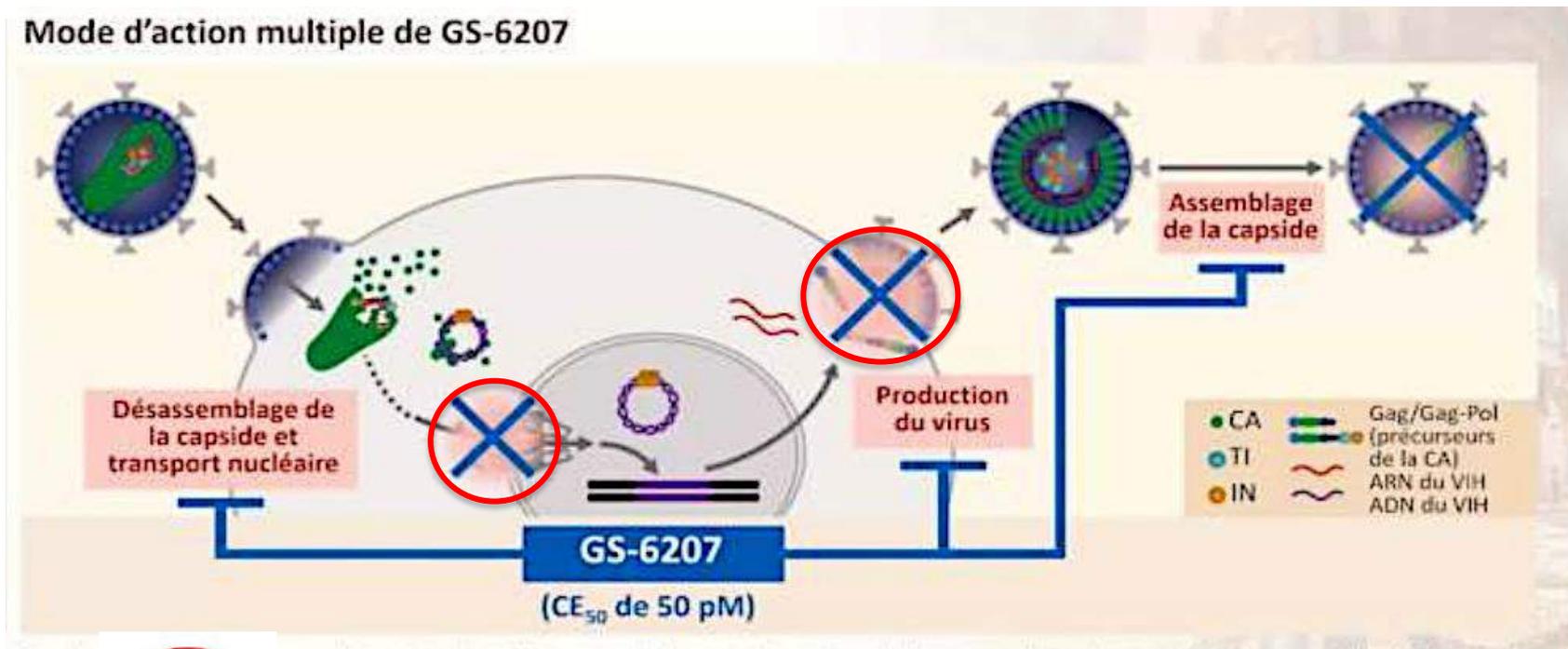


- INNRT 2<sup>ème</sup> ligne
- Actif sur les mutations les plus fréquentes (K103N, Y181C, G190A, E138K...)
- Une fois par jour
- Pas de contraintes alimentaires
- Peu d'interactions médicamenteuses +++
- Bonne tolérance >>> EFV SNC et lipides **(DRIVE-SHIFT)**

# Le Lenacapavir : inhibiteur de la capside

**C'EST NOUVEAU!**

Mode d'action multiple de GS-6207

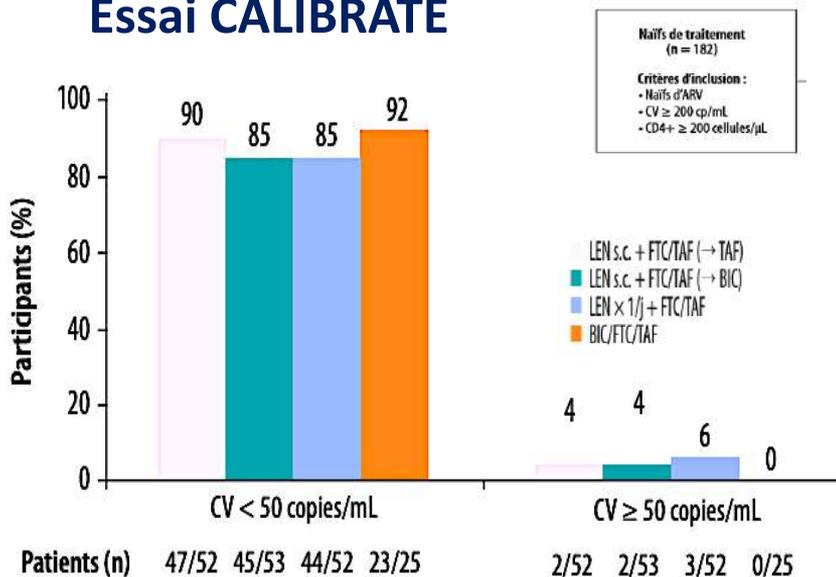


Oral pendant 8 jours puis des injections tous les 6 mois

# Le Lenacapavir : inhibiteur de la capside

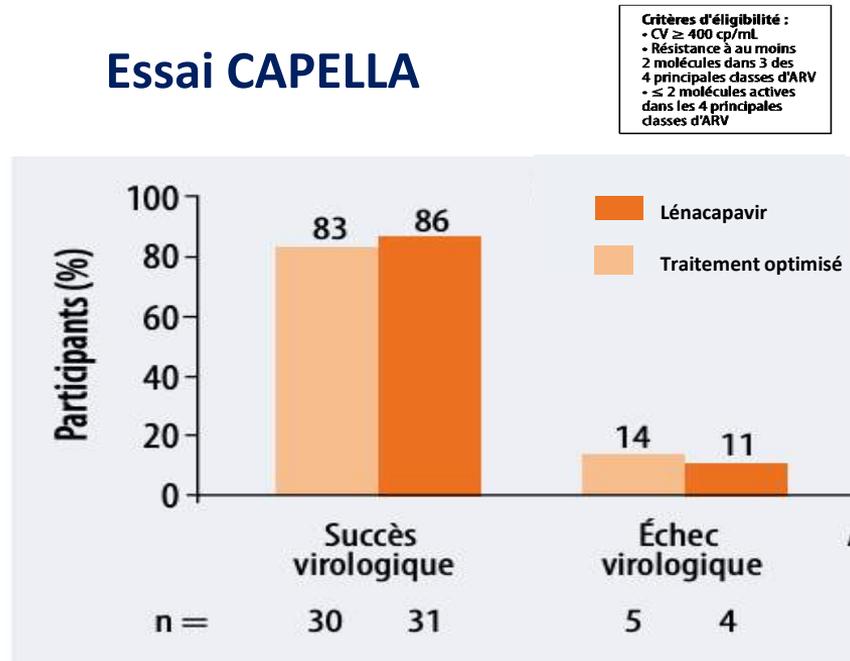


## Essai CALIBRATE



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

## Essai CAPELLA

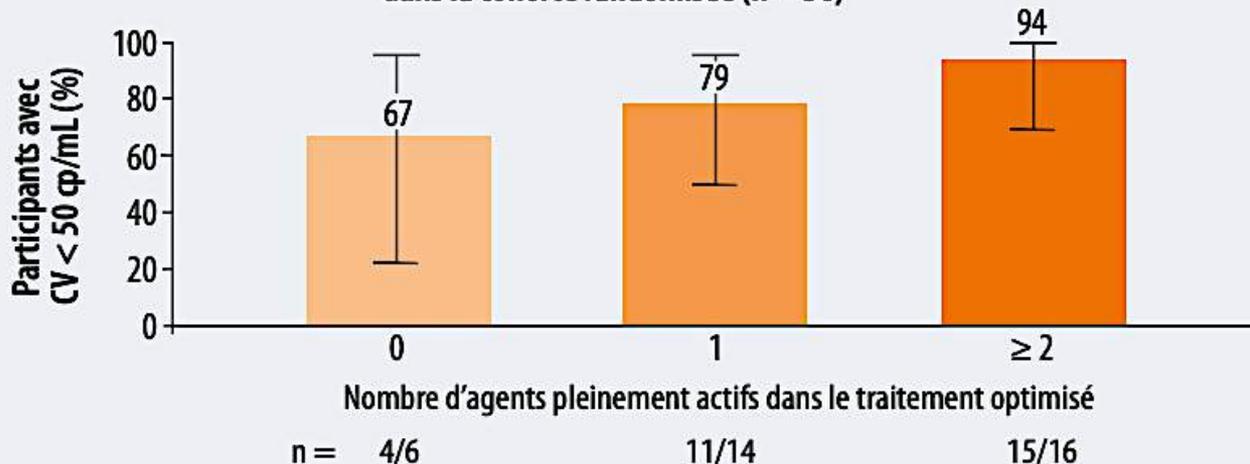


Lénacapavir LA chez les patients multirésistants (résultats à S52)

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



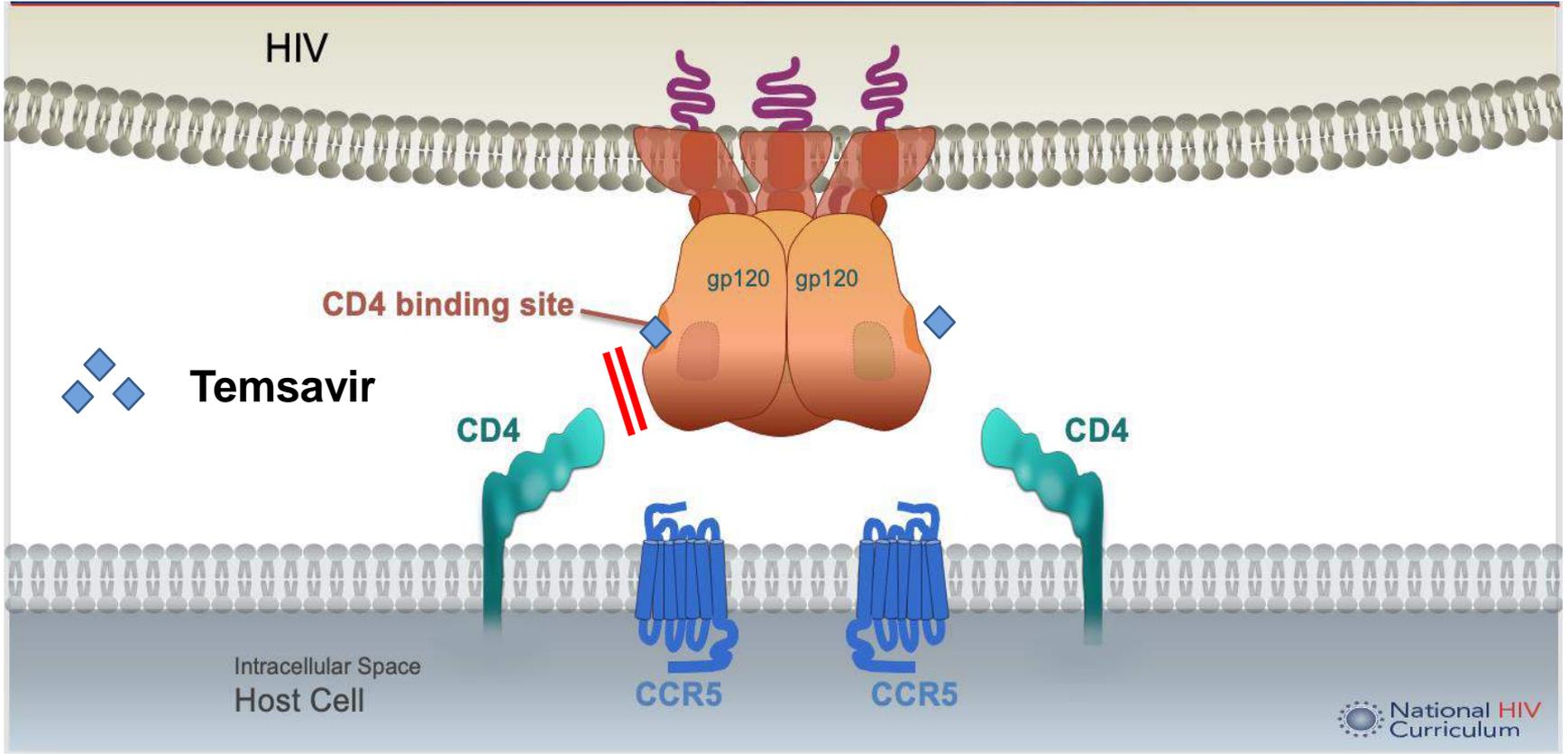
Efficacité en fonction du nombre de molécules actives dans le traitement associé optimisé à S52 dans la cohorte randomisée (n = 36)



**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



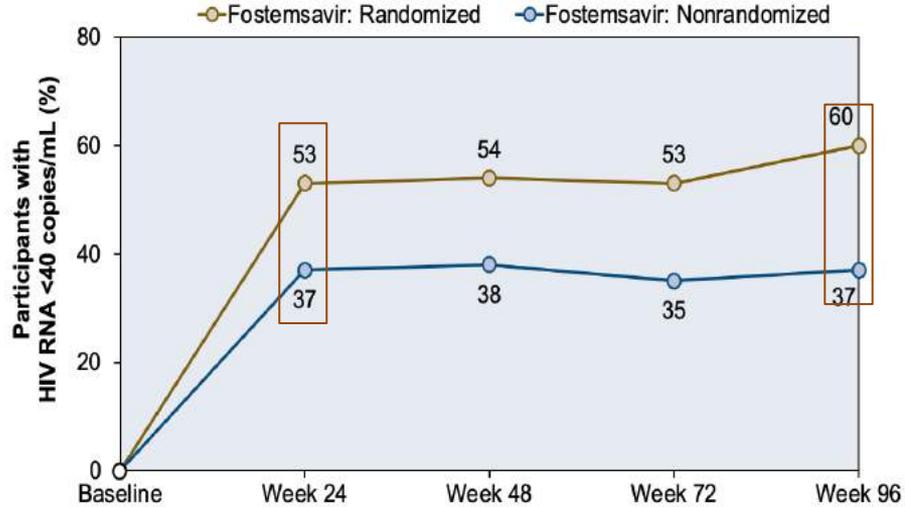
**BRIGHTE Study (S48)** Phase III Multi-expérimentés, multi-résistants

Study Design: BRIGHTE	Baseline Characteristics	Randomized (n = 272)	Non-Randomized (n = 99)
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Type</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Essai phase 3, randomisé, multicentrique, placebo contrôlé non infériorité évaluant un traitement de sauvagerie avec le fostemsavir</li> </ul> </li> <li><b>Critères d'inclusion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients pré-traités</li> <li>- Echec de traitement</li> <li>- CV HIV RNA &gt;400 copies/mL</li> <li>- Multirésistance aux ARV</li> </ul> </li> </ul>	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 <sup>3</sup> , 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

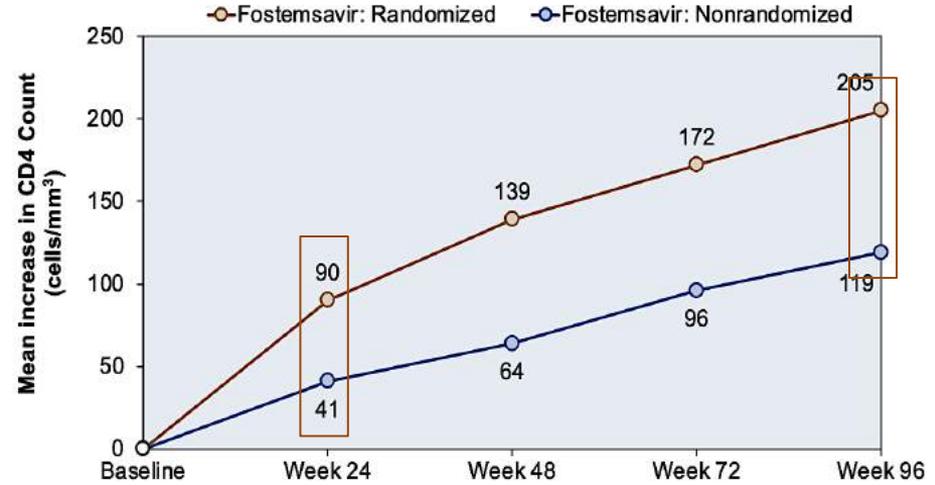
# Le Fostemsavir : Inhibiteur de l'attachement



## 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**

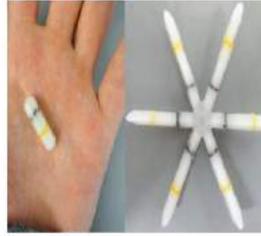
**BAISSE DU TAUX DE CD4**



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



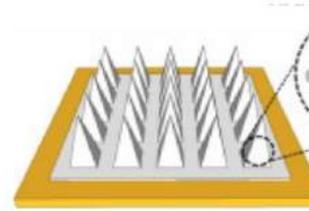
Les injectables LA



Les comprimés LA



Les implants LA



MICROARRAY PATCH

Les patch LA



Les anneaux vaginaux

Islatravir	 ORAL	Albuvirtide	Islatravir	
Lenacapavir		MI 254	bNabs	MI 934
			Lenacapavir	
		Elsulfavirine		

# Formes injectables

## Cabotégravir + Rilpivirine Longue durée d'action



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

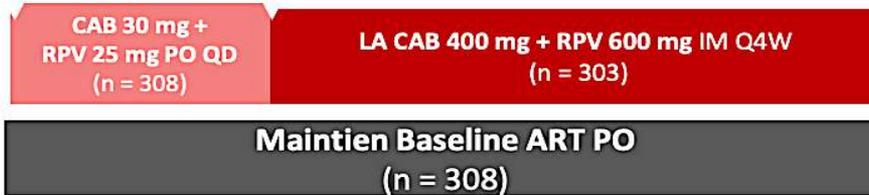
### ATLAS

Adultes sous TAR stable  
1<sup>o</sup> ou 2<sup>o</sup> 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)**

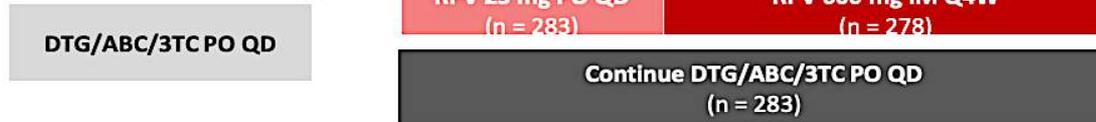
Wk  
20

Day 0

Wk 4

Wk 48 Primary  
Endpoint

Wk 96

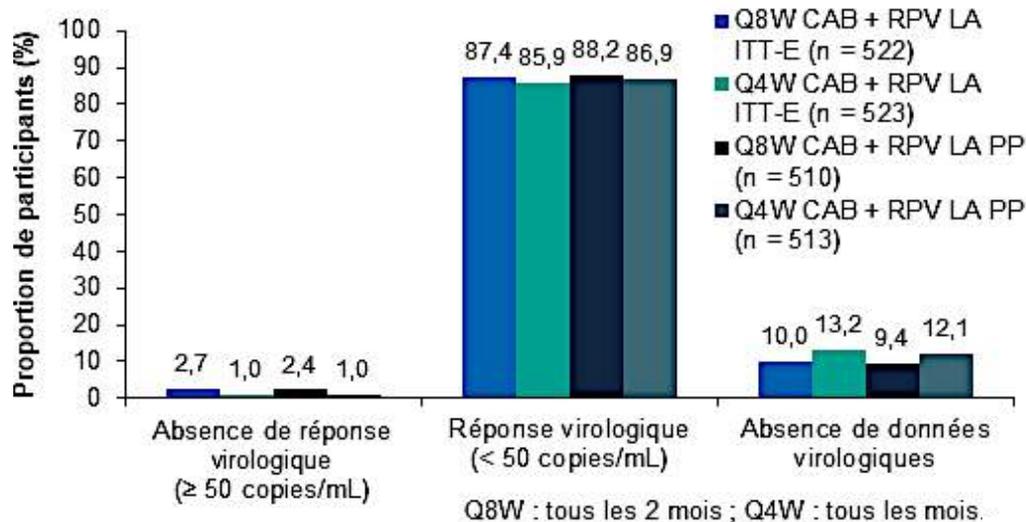


- Primary endpoint for both trials: HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Wk 48 by FDA Snapshot in ITT-E

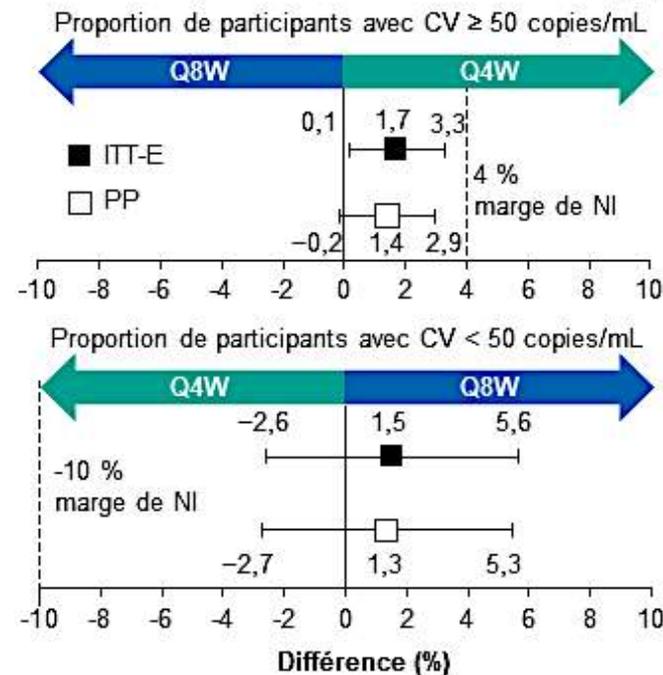


# Étude ATLAS 2-M : CAB LA + RPV tous les 2 mois – résultats à S152 (2)

## 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 083<sup>1</sup>

- 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 084<sup>2</sup>

- 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

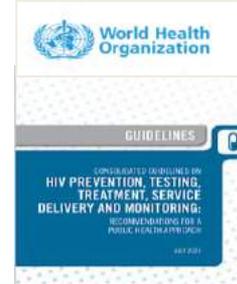
POUR TOUS





# Anti-intégrase

## POUR TOUS

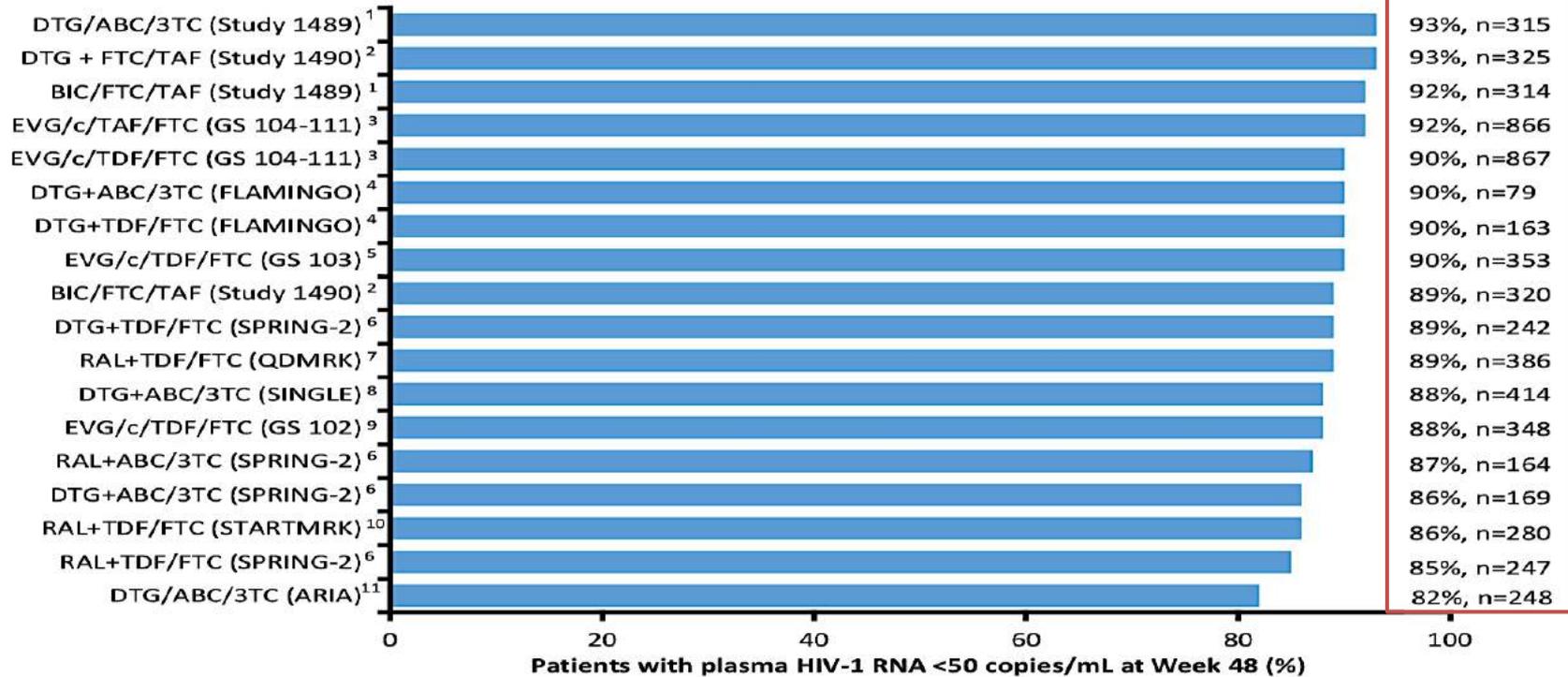


Regimen	Main requirements
<b>Recommended regimens</b>	
<b>2 NRTIs + INSTI</b>	
ABC/3TC + DTG <u>ABC/3TC/DTG</u>	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative
TAF/FTC/BIC	
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG	
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid	
<b>1 NRTI + INSTI</b>	
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL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

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

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

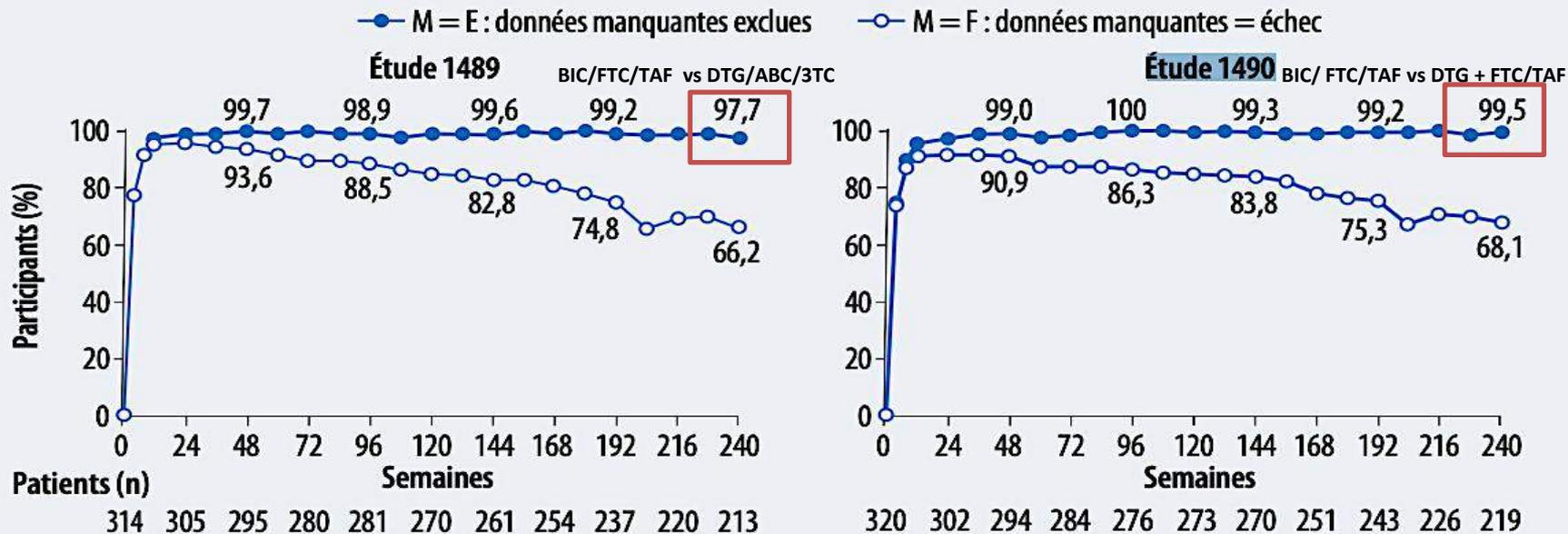
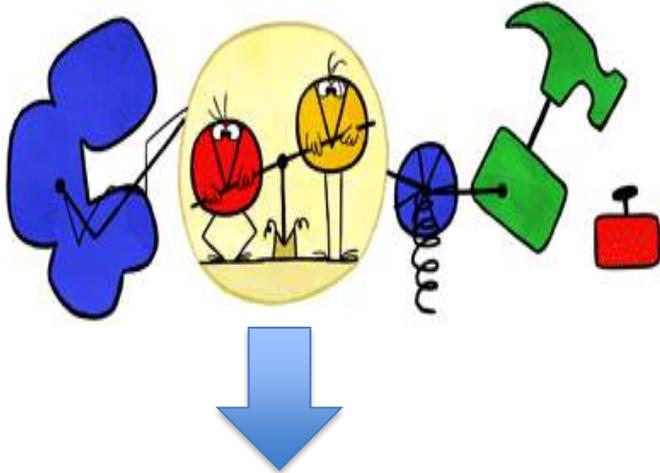


Figure 3. Résultats virologiques à S240 – CV < 50 copies/mL (FDA snapshot).

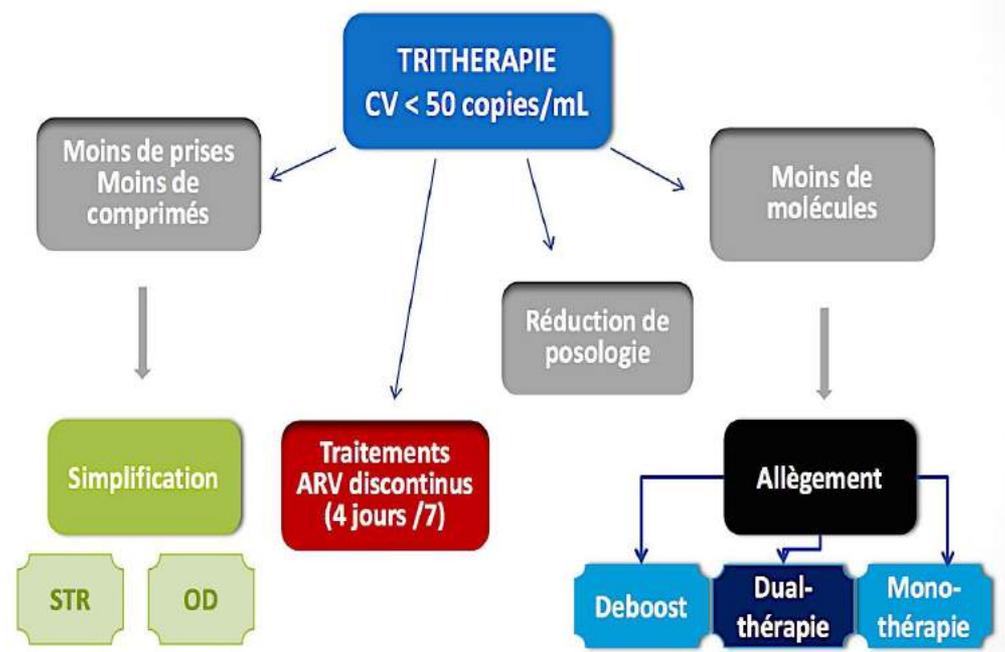


# Allégement thérapeutique

Pourquoi faire compliqué quand on peut faire simple ?



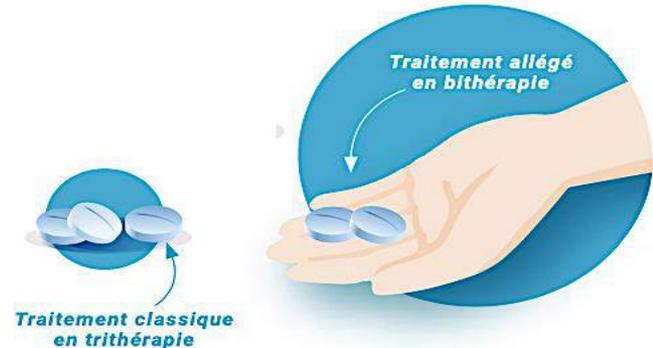
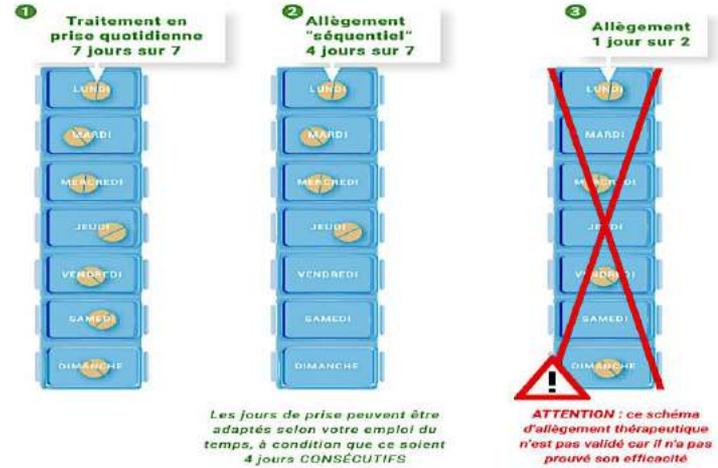
- Améliorer la qualité de vie
- Réduire la toxicité
- Maintien des classes
- Réduction du coût



# 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**

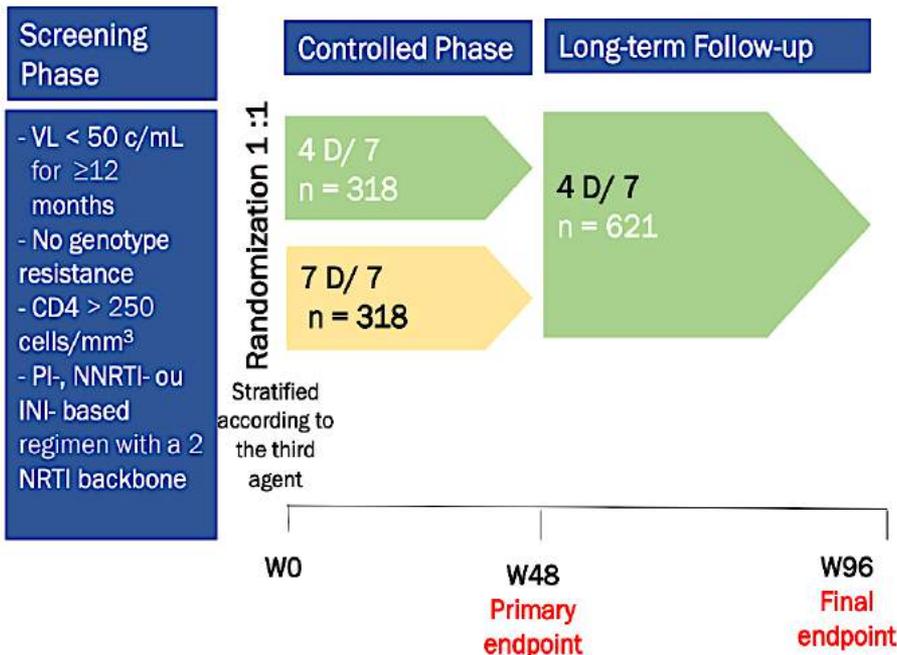


**Traitements  
ARV discontinus  
(4 jours /7)**

# 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 <sup>3</sup> ), 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)

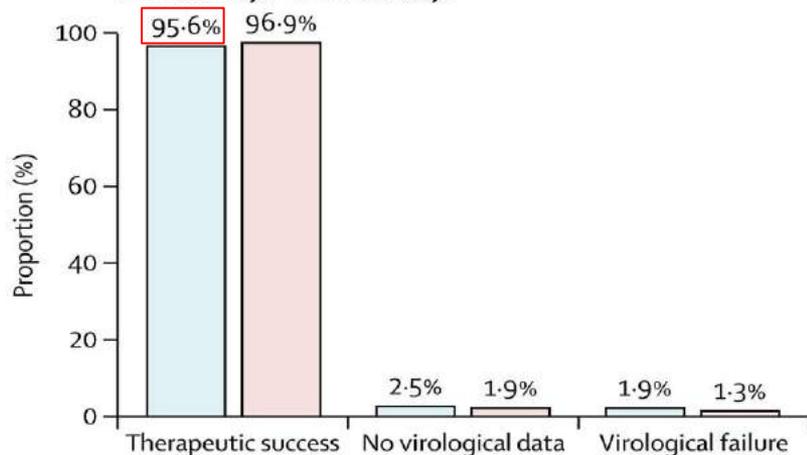
# QUATUOR



## Etude de switch : Traitement 4 jours sur 7

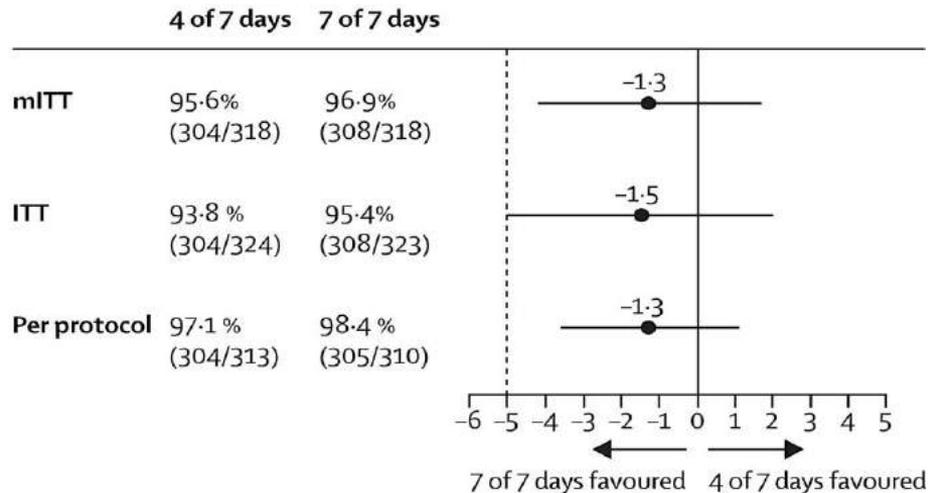
**A Primary endpoint (FDA snapshot method)**

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

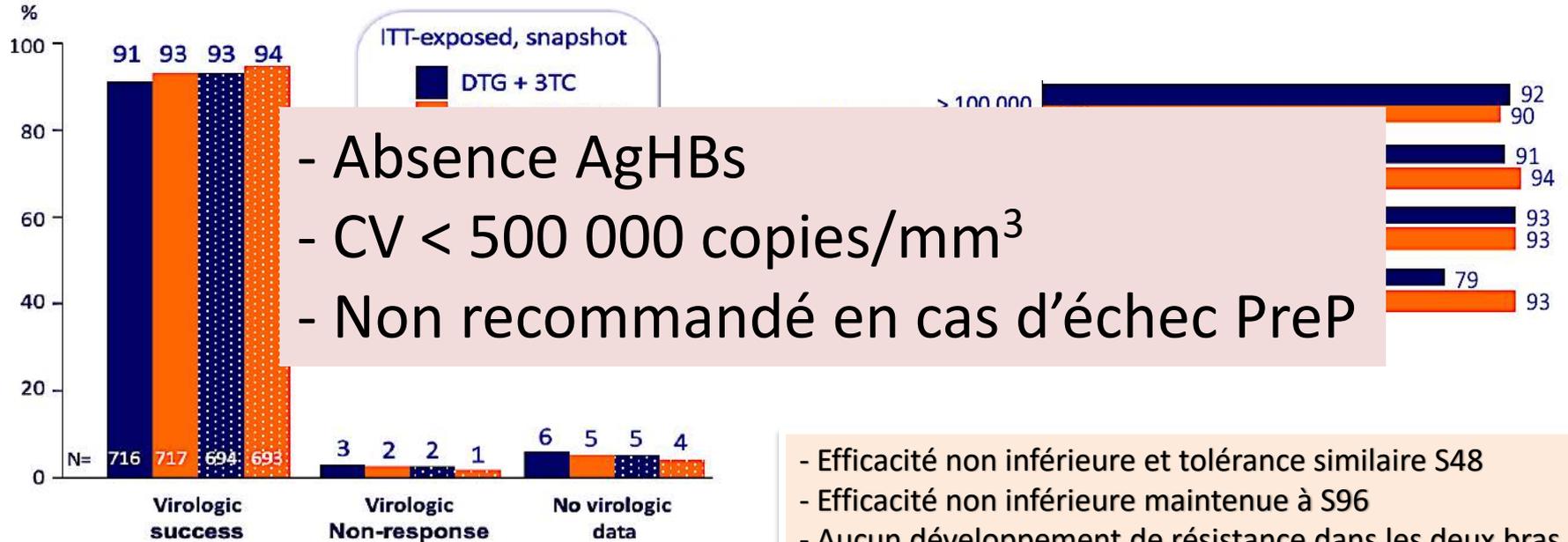
### **DTG +3TC**

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

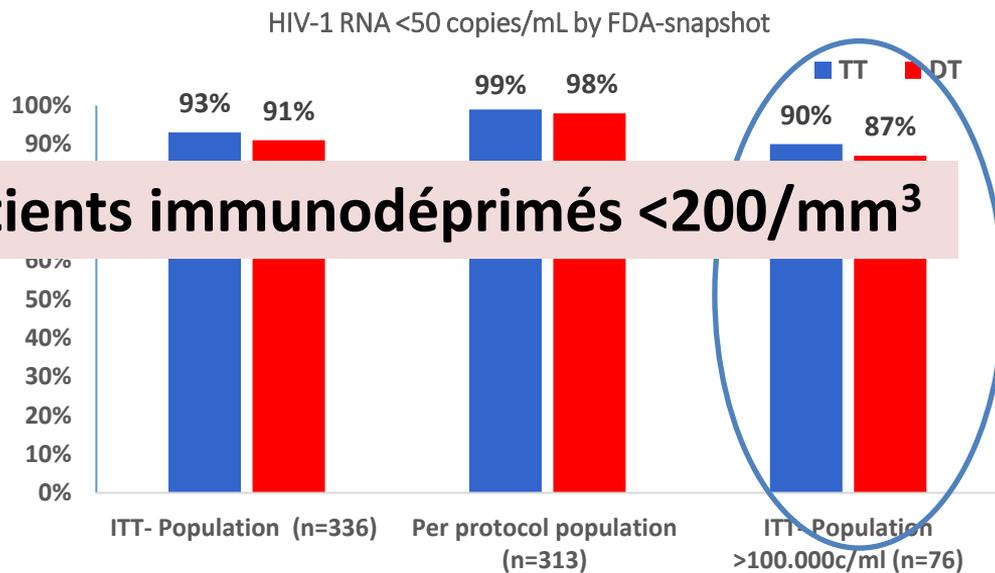
Stratified by screening  
HIV-1 RNA  
( $\leq$  or  $>100,000$  copies/mL)

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

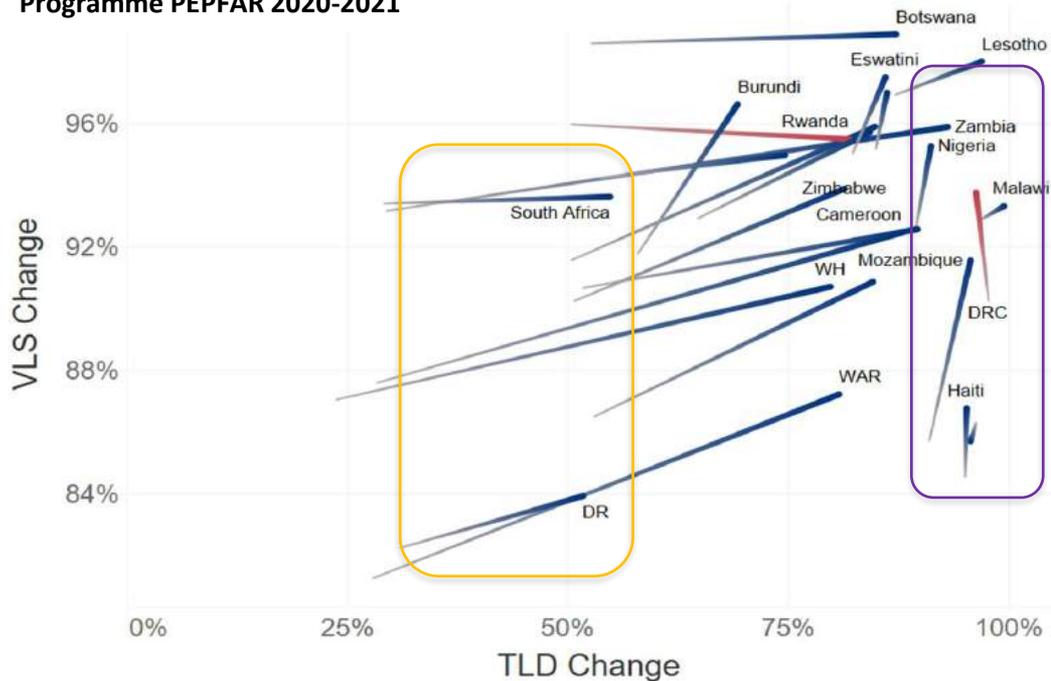


## Anti-intégrase

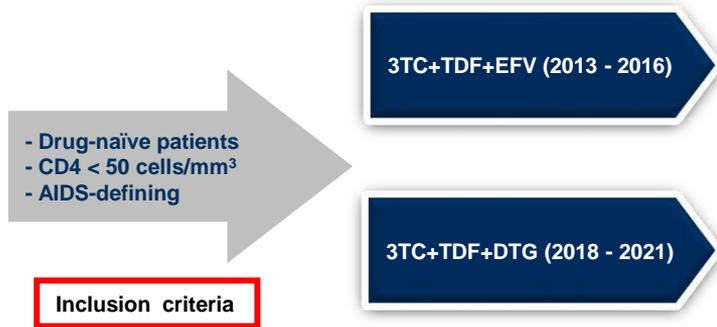
**POUR  
TOUS**

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	%
<b>Viral load &lt; 200 copies/mL*</b>	68	<b>73,9</b>	44	<b>47,8</b>	112	60,9
<b>Viral load &lt;50 copies/mL*</b>	60	<b>65.2</b>	42	<b>45.7</b>	102	55.4
<b>Deaths</b>	9	9,8	12	13,0	21	11,4
<b>ART modification*</b>	1	<b>1,1</b>	16	<b>17,4</b>	17	9,2
<b>Lost to follow-up</b>	12	10,9	15	15,2	24	13,0
<b>CD4&gt;200 cells/mm<sup>3</sup> **</b>	41	<b>44.6</b>	27	<b>29.3</b>	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/mm<sup>3</sup>
- 25 % Faible mortalité



# Dolutégravir et prise pondérale

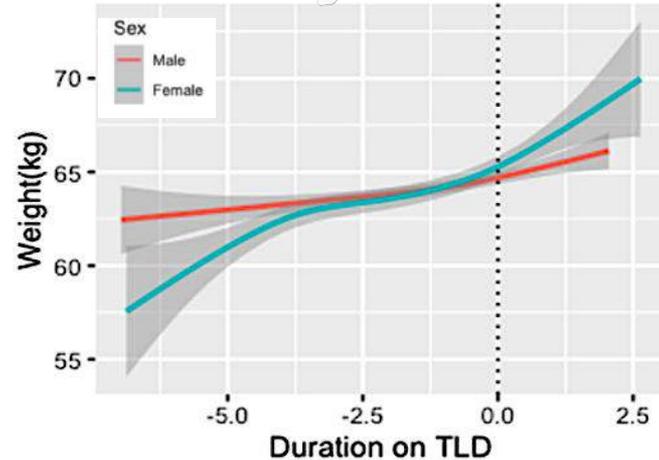
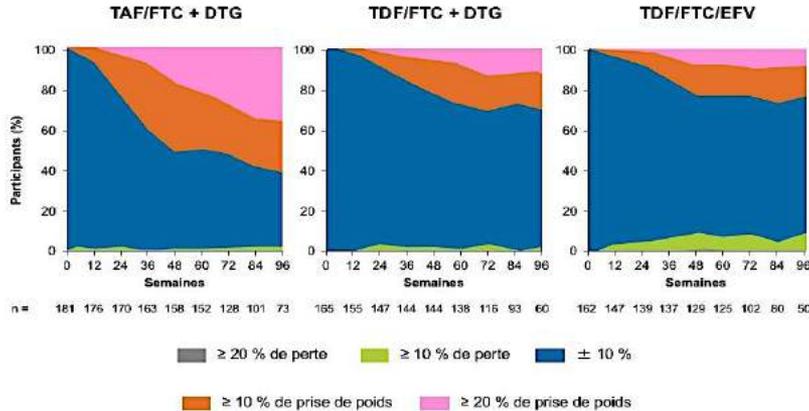


## Essai ADVANCE : Résultats S192

Prise poids +8,9 kg  
Obésité 29%

+5,8 kg  
21%

+3,3 kg  
15%



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

[Esber AL et al. JIAS 2022]

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



# 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!

