

Actualités VIH

Pr Paul Loubet

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nîmes

Inserm U1047



17 Octobre 2024

Liens d'intérêts

- **Consultant, groupe experts, formation** : Gilead, MSD, ViiVHealthcare

Plan

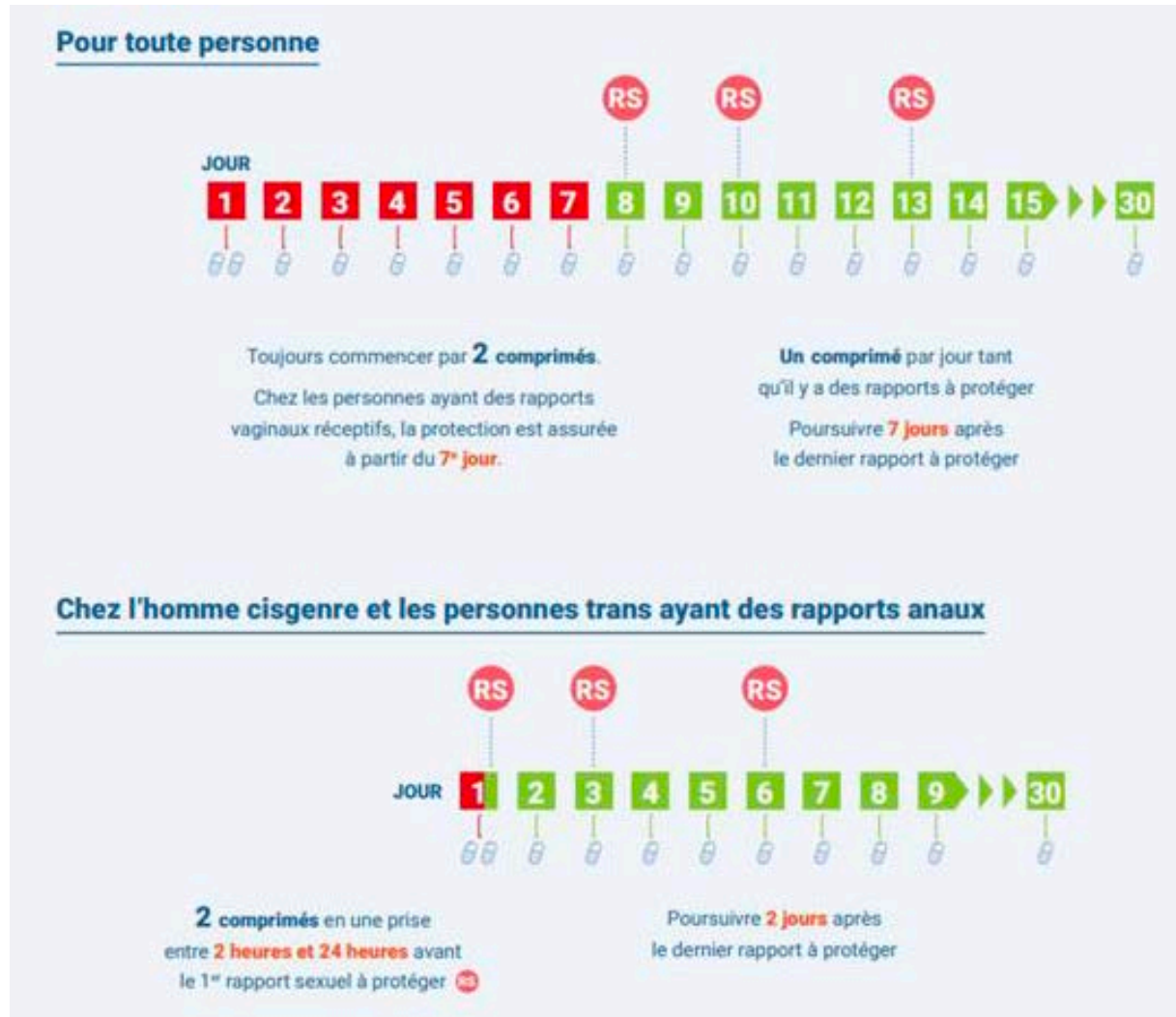
- 1) PreP
- 2) TPE
- 3) Traitement 1^{ère} ligne
- 4) Prise de poids et comorbidités
- 5) Allègement
- 6) CAB/RPV
- 7) Doravirine

PreP

PrEP : Elargir les indications

- ⇒ Les **HSH ou les personnes transgenres ayant plusieurs partenaires**, quelle que soit la manière dont ils ou elles définissent leur orientation sexuelle, rapportant des situations d'exposition au VIH présentes, passées ou futures
- ⇒ Les **usagers de produits psycho actifs injectables (dont « Slam) avec échanges de seringues**
- ⇒ Les femmes et les hommes **hétérosexuels** présentant :
 - **Un contexte de forte prévalence ou de forte exposition au VIH** : partenaire(s) originaires de pays à forte endémie, Partenaires multiples et/ou partenaires concomitants, Travailleurs du sexe ou sexe transactionnel, violences sexuelles, chemsex, partenaire avec CV détectable ou inconnu
 - **Des situations individuelles** peuvent orienter le praticien vers discussion : non utilisation du préservatif, atcd IST, IVG., TPE)

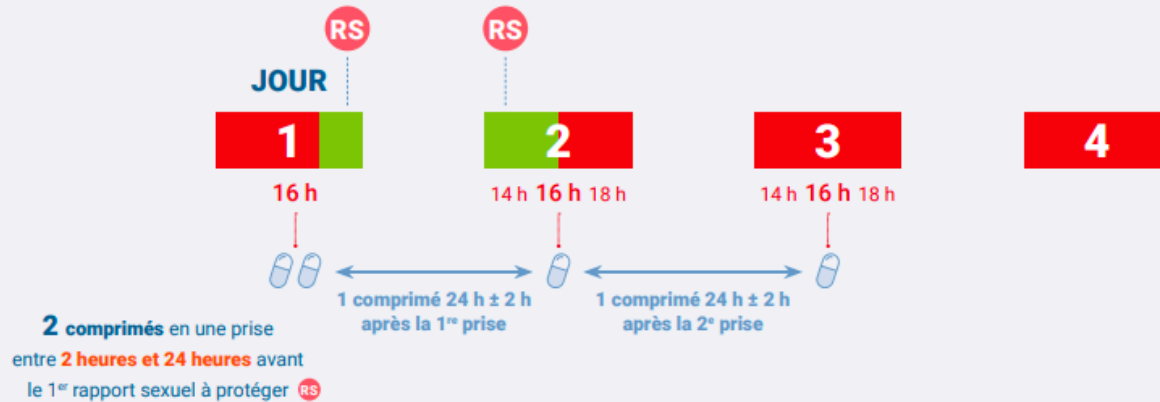
PrEP orale par TDF/FTC: schéma en prise continue



- Seul schéma possible chez les femmes cis
- Seul schéma possible si VHB+
- Dose de charge: 1^{re} prise de 2 cpés puis 1/j jusqu'à J7 chez les femmes

PrEP orale par TDF/FTC en prise discontinuée

Rapport(s) uniquement dans les 24 h suivant la première prise (ex. de 1^{re} prise à 16 h)



Poursuite des rapports au-delà de 24 h après la première prise



- HSH et trans ayant des rapports anaux exclusifs
- Pas si AgHBs+

PrEP injectable par CAB

⇒ En 2^e intention si :

- Contre-indication au TDF: DFG < 50 ml/min/1.73m²
- Intolérance au TDF/FTC
- Certaines populations vulnérables pour lesquelles la PrEP orale est mal adaptée

❓ ❓ ARN VIH avant de débiter et pour la surveillance de la PrEP sous CAB
M0, M1, M3, M5, M7 puis tous les 4 mois

Si arrêt, exposition prolongée (≈1 an) à des concentrations infra-thérapeutiques de CAB :
risque d'infection avec un virus résistant aux anti-intégrases

Contamination VIH sous PrEP

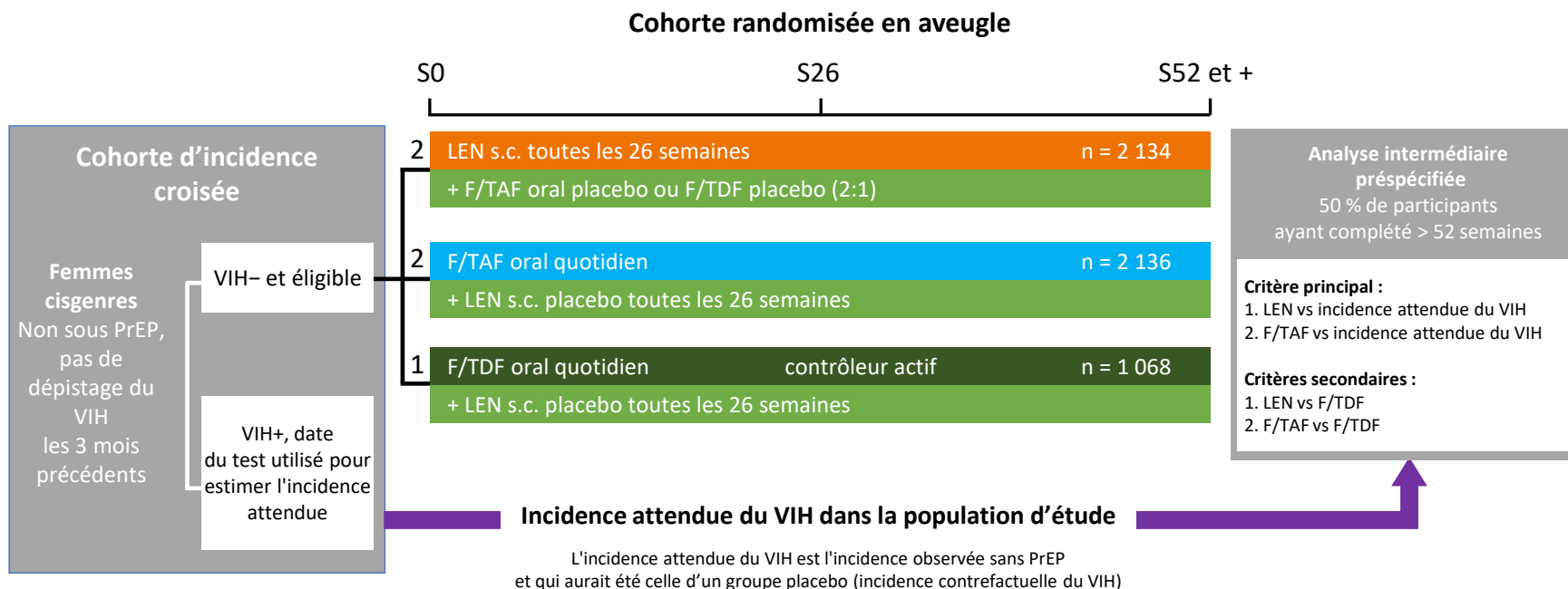
- ❓ ❓ Diagnostic parfois difficile : infection décapitée par la PrEP
 - Sérologie faiblement positive
 - ARN VIH faible ou négatif
- ⇒ Compléter par ADN VIH
- ⇒ Répéter les examens

En cas de séroconversion sous TDF/FTC: débiter DRV/r + DTG

En cas de séroconversion sous CAB: débiter TDF/FTC + DRV/r

Étude PURPOSE-1 : LEN × 2/an versus TAF/FTC quotidien chez les femmes cisgenres – Résultats intermédiaires (1)

Schéma de l'étude



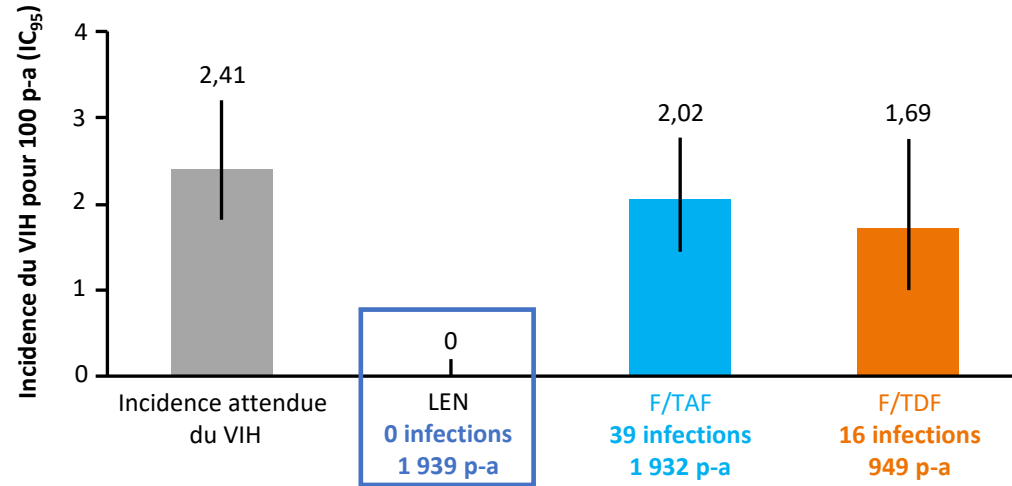
Étude PURPOSE-1 : LEN × 2/an versus TAF/FTC quotidien chez les femmes cisgenres – Résultats intermédiaires (1)

Caractéristiques à l'inclusion

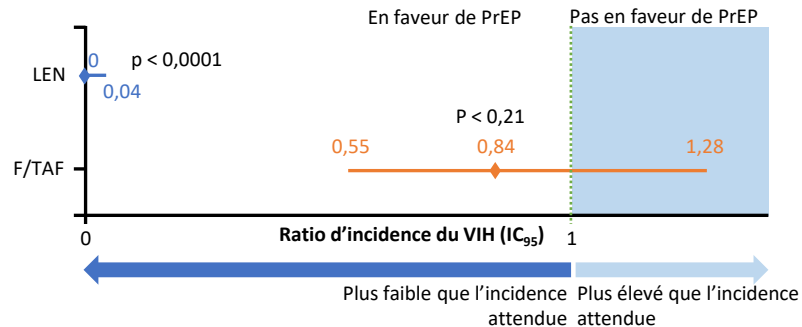
Caractéristiques	LEN (n = 2 138)	F/TAF (n = 2 137)	F/TDF (n = 1 070)
Âge, années, médiane (extrêmes)	21 (16-25)	21 (16-26)	21 (16-25)
Âge 16 < 18 ans, n (%)	56 (2,6)	45 (2,1)	23 (2,1)
Africaines, n (%)	2 135 (99,9)	2 136 (100)	1 068 (99,8)
Niveau le plus élevé du collège/université, n (%)	183 (8,6)	198 (9,3)	109 (10,2)
Statut marital, n (%)			
Mariée	26 (1,2)	30 (1,4)	17 (1,6)
Vivant avec son partenaire principal	148 (6,9)	132 (6,2)	73 (6,8)
IST, n (%)			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	520 (24,3)	562 (26,3)	263 (24,6)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	197 (9,2)	178 (8,3)	90 (8,4)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	154 (7,2)	165 (7,7)	82 (7,7)
Syphilis	57 (2,7)	63 (2,9)	29 (2,7)
ATCD de prise de PrEP, n (%)	143 (6,7)	121 (5,7)	71 (6,6)
ATCD de test VIH, n (%)	1 713 (80,1)	1 731 (81,0)	860 (80,4)
Temps médian depuis le dernier test VIH, mois (Q1, Q3)	6,8 (4,7-11,5)	6,6 (4,8-11,0)	6,5 (4,6-11,0)

Étude PURPOSE-1 : LEN × 2/an versus TAF/FTC quotidien chez les femmes cisgenres – Résultats intermédiaires (1)

Aucune infection à VIH chez les femmes cisgenres sous LEN

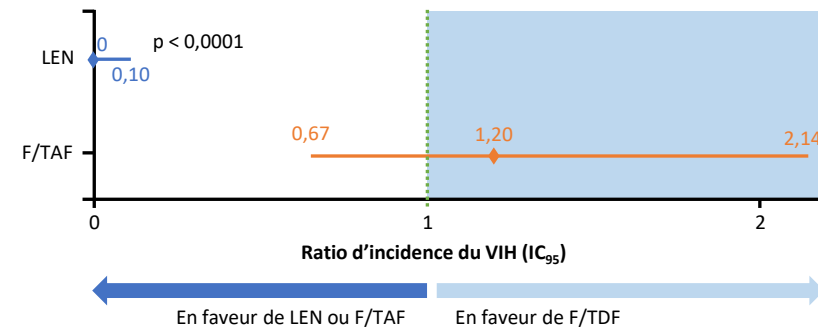


Critère principal : 100 % d'efficacité de LEN en PrEP



LEN est efficace à 100 % pour la PrEP ; F/TAF pas de différence par rapport à l'incidence attendue

Critère secondaire : LEN est supérieur à F/TDF



LEN a 100 % de supériorité sur F/TDF ; F/TAF n'est pas numériquement différent de T/TDF

TPE

TPE

- Indications : peu de changement
- Bilan initial : pas de changement

TPE: Bilan de suivi

Bilan de suivi: **1 seul bilan** dont le moment de réalisation varie selon les cas

AES sexuel:

- À S4 si enchainement TPE => PrEP
 - À S6 si pas de TPE et pas de risque hépatite
 - A S10 (6 sem après la fin du TPE) si TPE sans relais PrEP et pas de risque hépatite
 - A S12 si risque hépatite, avec ou sans TPE

AES sanguin:

- A S12 dans tous les cas

Prévention des IST

TPE

La doxycycline en prévention des IST bactériennes n'est pas recommandée après un accident d'exposition sexuelle.

Un dépistage des IST sera prescrit lors du bilan de suivi (cf. tableau « Bilan de suivi en cas d'accident d'exposition sexuelle »).

PrEP

Il n'est pas recommandé de mettre en œuvre un traitement post-exposition par doxycycline en prévention des IST bactériennes. Il est toutefois possible d'envisager sa prescription (prise unique par voie orale de 200 mg au plus tôt après un rapport sexuel sans préservatif, et jusqu'à 72 h après celui-ci, sans dépasser 3 prises par semaine), dans une démarche de décision partagée :

- Chez les HSH et femmes transgenres ayant un risque élevé (plus de 2 IST dans les 12 mois précédents) lorsque le dépistage ne permet pas de couvrir ce risque de façon satisfaisante,
- Au cas par cas, lorsque le dépistage ne permet pas de couvrir le risque de façon satisfaisante.

Traitements 1^{ère} ligne

Traitements de 1ère ligne VIH-1 (1ers choix)

Indication de traitement = Tous les patients
(sauf « HIV controllers » selon critères)

Privilégier les combinaisons
fixes en 1/jour

Associations préférentielles	
2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de l'intégrase (2 INTI / 1 INI)	
Abacavir/lamivudine/dolutégravir (ABC/3TC/DTG)	Contre-indiqué si HLA B*5701 positif Non recommandé en cas d'infection chronique par le VHB (Ag HBs + et/ou ADN VHB détectable), ou de contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc +) et de risque élevé de réactivation
Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (TAF/FTC/BIC)	
1 inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de l'intégrase (1 INTI / 1 INI)	
Lamivudine/dolutégravir (3TC/DTG)	Non recommandé en cas d'infection chronique par le VHB (Ag HBs + et/ou ADN VHB détectable), ou de contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc +) et de risque élevé de réactivation Non recommandé si lymphocytes T CD4 <200/μL (taux d'échec virologique plus important) Peu de données si ARN VIH plasmatique >500 000 copies/mL
2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (2 INTI / 1 INNTI)	
Fumarate de ténofovir disoproxil/lamivudine/doravirine (TDF/3TC/DOR)	Peu de données si ARN VIH-1 plasmatique >500 000 copies/mL

Prise de poids et comorbidités

Prise de Poids

- **Résultats finaux essai ADVANCE (Afrique du Sud) après 4 ans de suivi**
 - Patients naïfs randomisés pour TAF/FTC/DTG, TDF/FTC/DTG ou TDF/FTC/EFV en 1ère ligne

- **Prise de Poids moyenne**

- TAF/FTC/DTG = + 8.1 kgs (SD 7.1)
- TDF/FTC/DTG = + 5.9 kgs (SD 7.1)
- TDF/FTC/EFV = + 3.2 kgs (SD 8.1)

Facteurs associés à obésité :

DTG et TAF/DTG
 Sexe féminin,
 nadir CD4 bas et IMC inclusion élevé

Table 5. Predictors of Obesity by Weeks 96 and 192 by Cox Proportional Hazards Model

	Week 96 (n = 805)		Week 192 (n = 805)	
	Simple Regression	Multiple Regression	Simple Regression	Multiple Regression
Treatment arm				
TDF/FTC/EFV	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
TDF/FTC/DTG	1.58 (.94–2.65)	1.25 (.73–2.14)	1.61 (1.00–2.59)	1.41 (.86–2.30)
TAF/FTC/DTG	2.72 (1.69–4.38)	2.74 (1.68–4.47)	2.69 (1.73–4.18)	3.15 (2.00–4.98)
Age, y	1.02 (.99–1.04)	0.97 (.95–.99)	1.02 (1.00–1.04)	0.97 (.95–.99)
Female sex	4.80 (2.98–7.75)	1.95 (1.19–3.19)	4.74 (3.08–7.30)	1.93 (1.24–3.01)
Baseline CD4 category, cell/mm ³				
<100	1.92 (1.14–3.24)	6.92 (3.91–12.25)	1.70 (1.05–2.75)	6.64 (3.92–11.25)
100–200	1.48 (.90–2.44)	1.83 (1.11–3.02)	1.39 (.89–2.19)	1.79 (1.13–2.84)
>200–350	1.29 (.83–2.44)	1.56 (.98–2.48)	1.19 (.78–1.80)	1.49 (.98–2.28)
≥350	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
Baseline BMI	1.76 (1.62–1.91)	1.89 (1.72–2.08)	1.72 (1.60–1.85)	1.86 (1.71–2.02)

Augmentation PAS moyenne plus importante dans bras TAF/FTC/DTG vs TDF/FTC/EFV
 sans différence significative sur % Hypertension
 HTA traitée dès grade 1

Prise de Poids

Etude CASCADE, cohorte Europe + Canada

Evaluation de la prise de poids en fonction du traitement de 1ère ligne instauré dans les 12 mois de la séroconversion entre 2007 et 2022

5698 patients

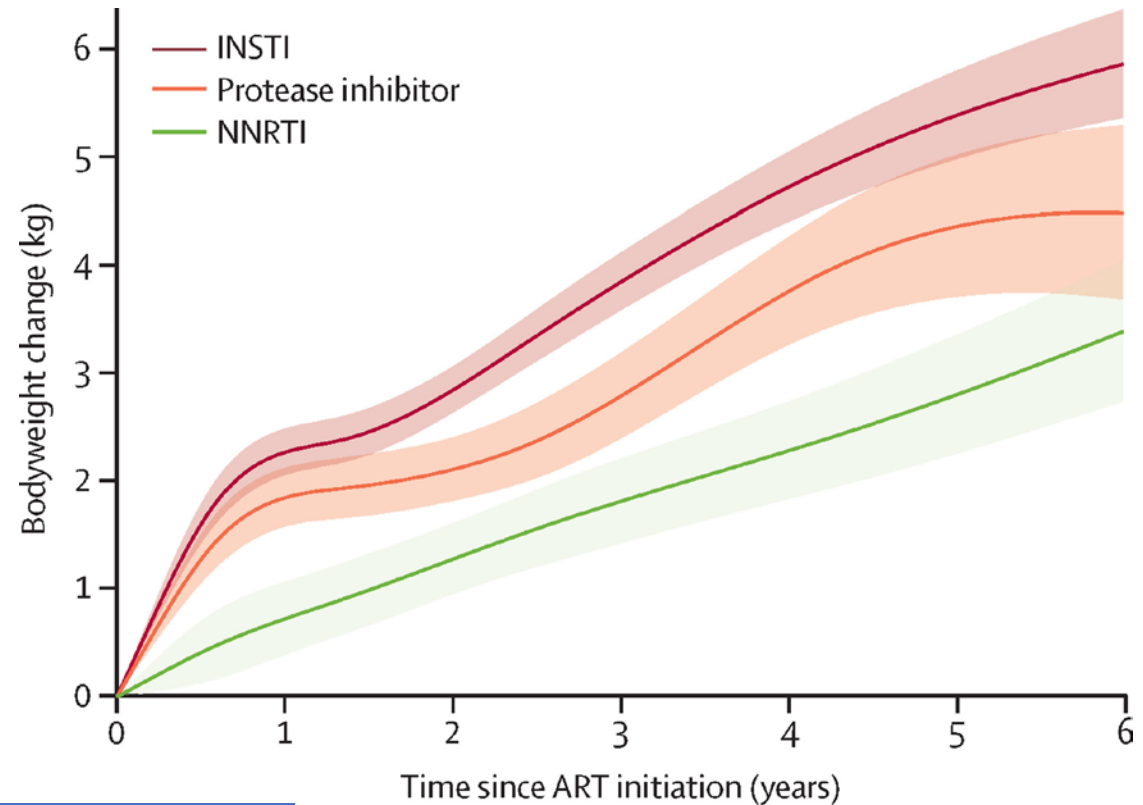
- 49% INI
- 31% IP
- 20% Non Nuc

Association TAF/INI :

prise de poids moyenne = 4.76 Kg

557% pris > 10% poids initial

38% pris > 5%



Facteurs associés à prise de poids :

Afrique Sub-saharienne

Sexe féminin,

Prise de Poids et HTA

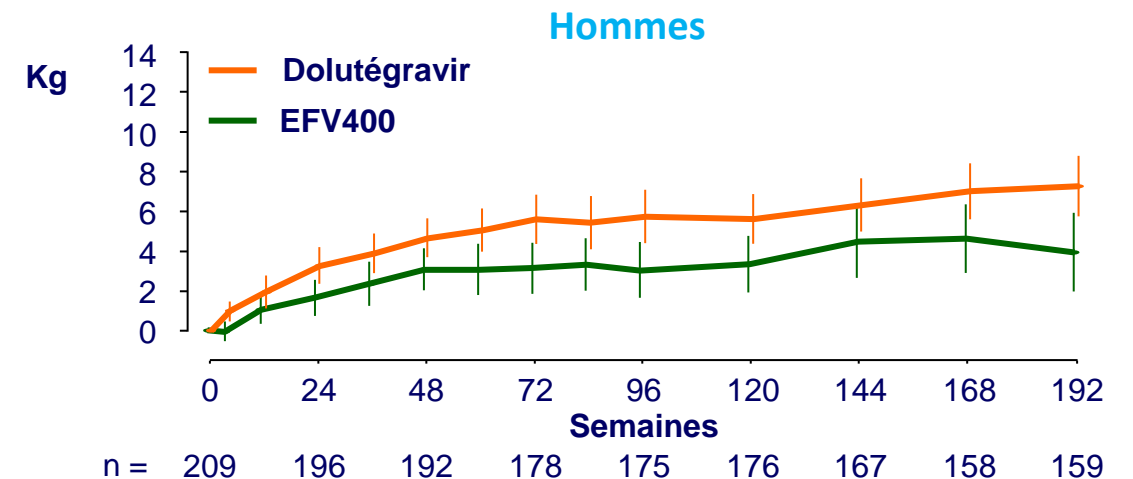
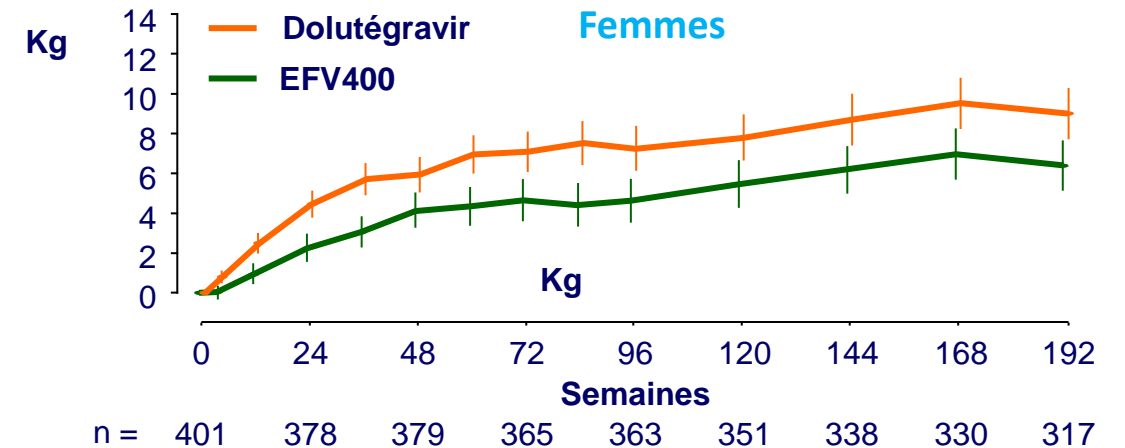
• Essai NAMSAL, Cameroun

- phase 3 randomisé, en ouvert, multicentrique
- TA mesurée à chaque visite
- HTA non traitée

Caractéristiques initiales

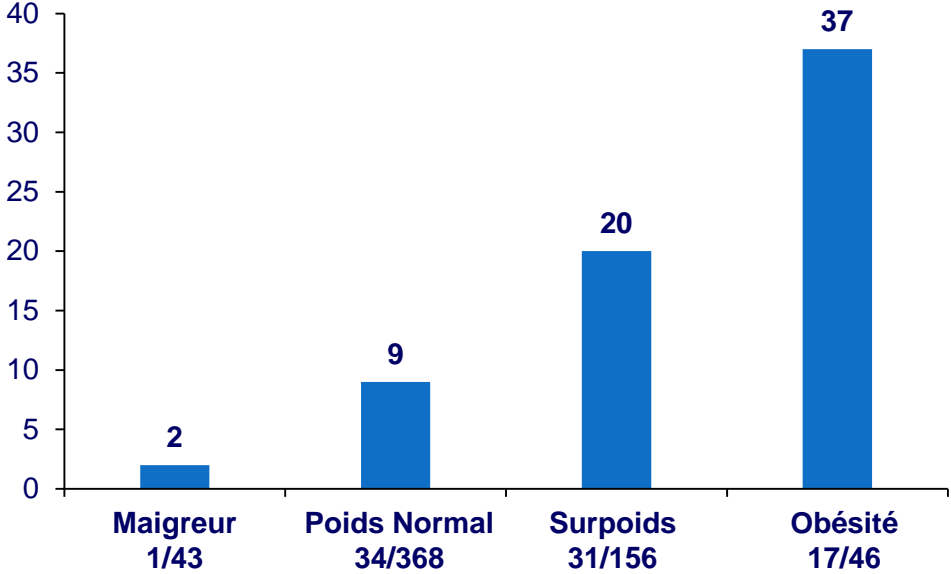
	TDF/FTC + DTG (n = 310)	TDF/FTC/EFV (n = 303)
Age médian (ans)	38	36
Femmes (%)	64 %	68 %
Noirs (%)	100 %	100 %
Poids (médiane, kg)	64	64
IMC (médian, kg/m ²)	23	23
CD4 (moyenne, /mm ³)	289	271
CV < 100 000 c/ml	103 (33 %)	103 (34 %)
CV 100 000-500 000 c/ml	114 (37 %)	105 (35 %)
CV > 500 000 c/ml	93 (30 %)	95 (31 %)

Gain de poids (kg) sur 192 semaines selon le groupe ARV et le sexe

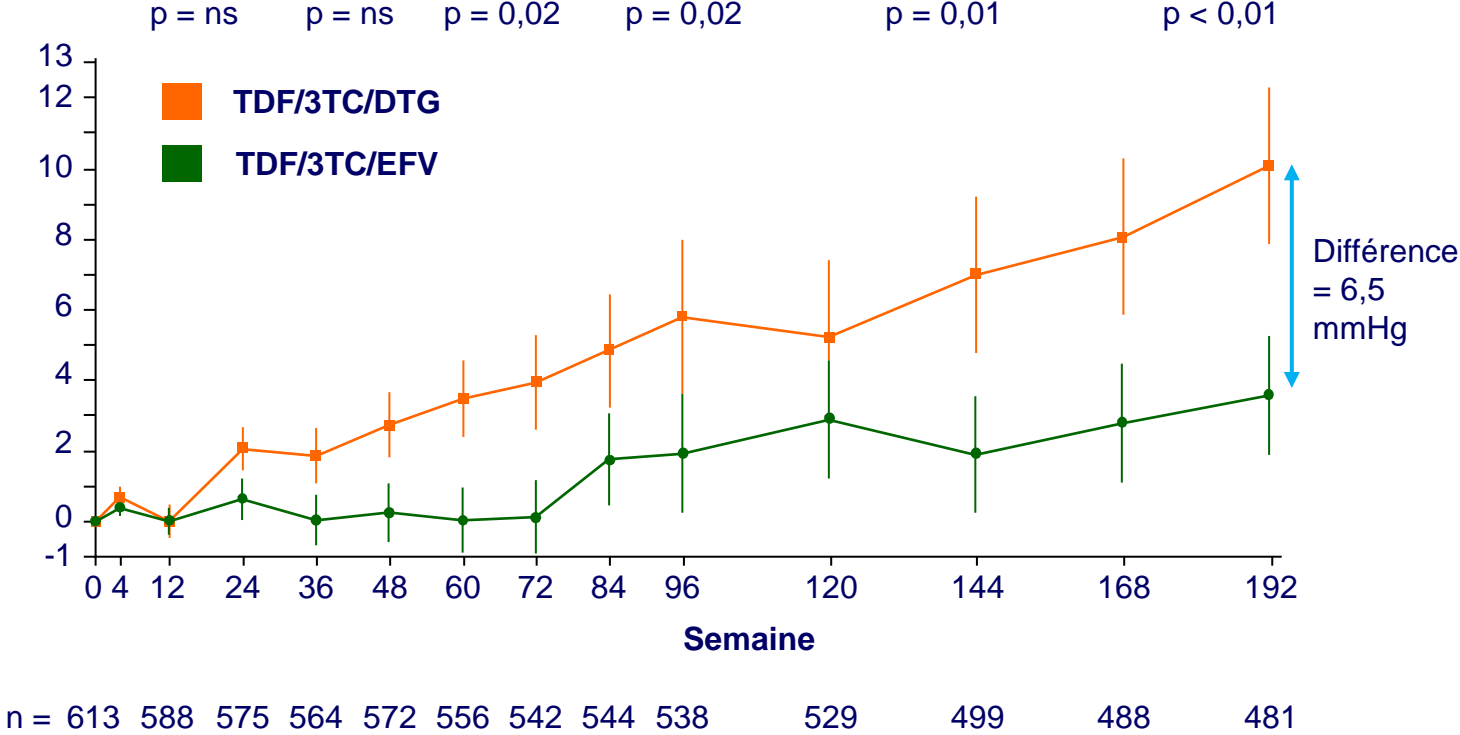


Prise de Poids et HTA

% de HTA grade 1
 (PAS \geq 140-150 mmHg et/ou PAD \geq 90-99 mmHg)
 à l'inclusion dans l'essai selon l'IMC initial

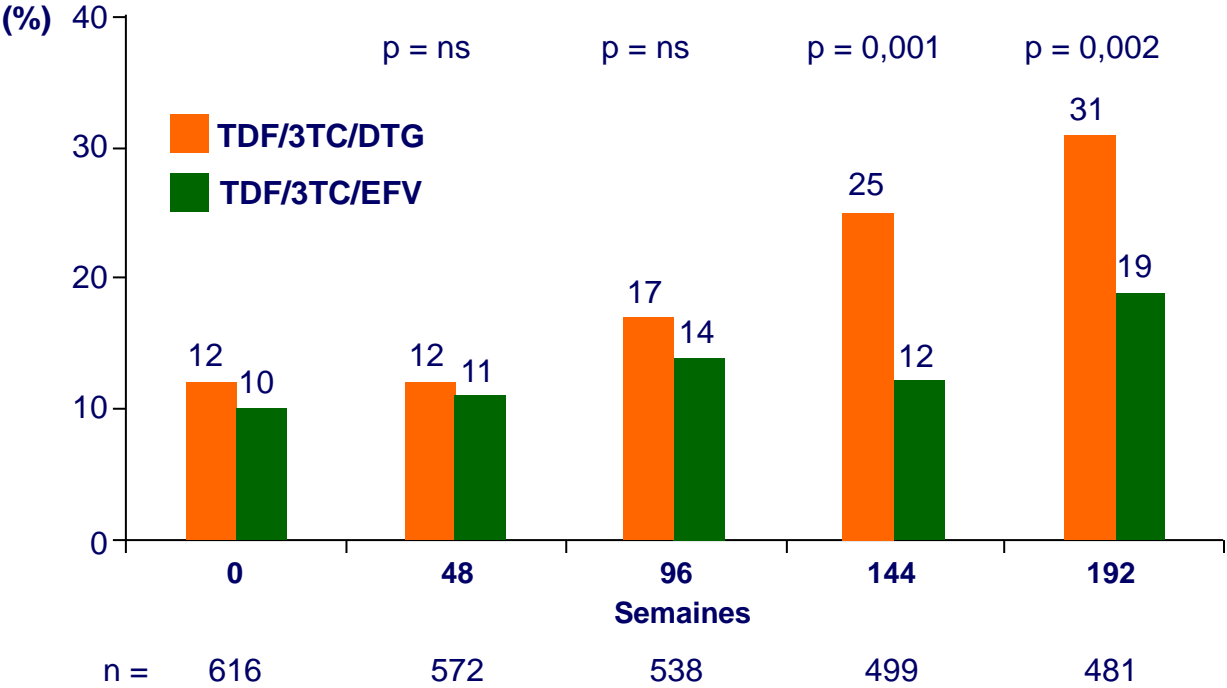


Evolution de la PA systolique (mm Hg) sur 192 semaines selon le groupe ARV



Prise de Poids et HTA

PAS > 140 ou PAD > 90 mm Hg sur 192 semaines



Différents niveaux d'HTA (gradation DAIDS) à S192

Grade, PAS / PAD (mm Hg)	TDF/3TC/DTG (n = 255)	TDF/3TC/EFV (n = 228)	p
Haut «normal» 130-139 / 85-89	30 (12 %)	32 (14 %)	0,02
Grade 1 140-159 / 90-99	46 (18 %)	29 (13 %)	0,002
Grade 2 160-179 / 100-109	20 (8 %)	14 (6 %)	0,016
Grade 3 > 180 / > 110	19 (7 %)	4 (2 %)	0,004

Prise de Poids et Diabète

- **Objectif** : comparer, dans des schémas avec INI ou des schémas sans INI, l'association entre IMC et risque de survenue d'un diabète
- **Méthode**
 - Analyse dans RESPOND, consortium de 19 cohortes observationnelles VIH en Europe/Australie
 - Inclusion des adultes sans diabète, avec des données disponibles initiales et de suivi (> 2) sur IMC
 - Diabète défini sur glycémie > 11,1 mol/l, ou HbA1c > 6,5 % ou traitement du diabète ou diagnostic clinique
 - Analyse multivariée (Régression de Poisson) avec ajustement sur covariables fixes et covariables actualisées au cours du temps
 - Kaplan-Meier sur l'incidence du diabète, parmi les utilisateurs d'INI ou pas, à partir du début d'usage de la classe d'ARV

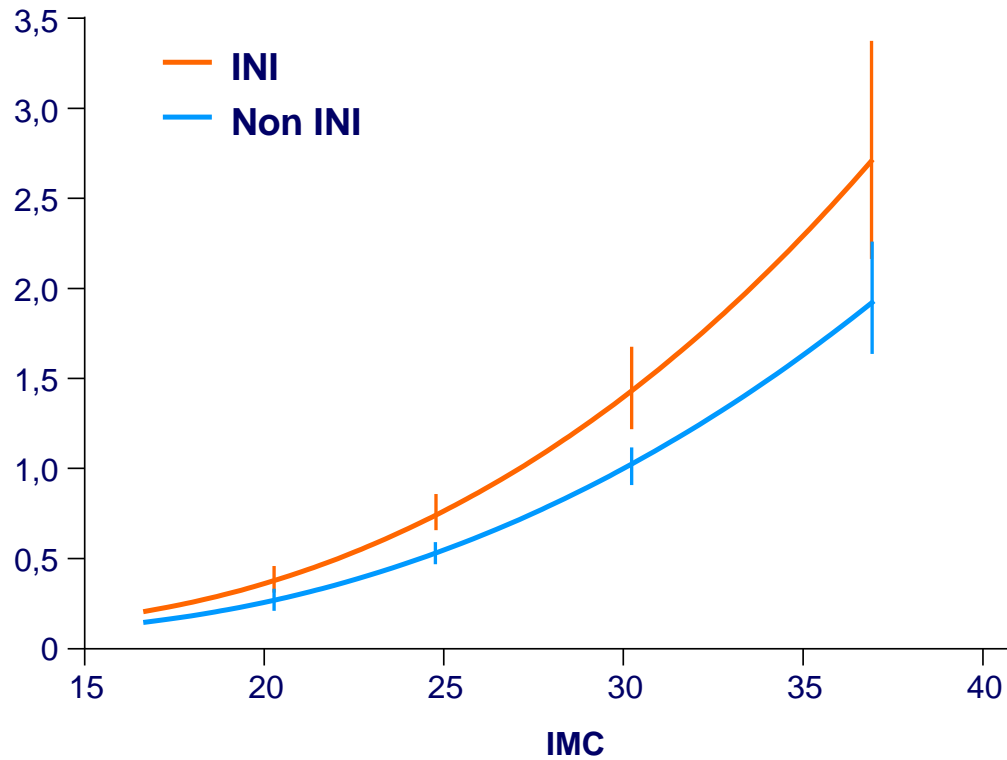
Caractéristiques des participants

	Total des participants	Participants diagnostiqués avec diabète n (%)
n, %	20 865 (100)	785 (3,8)
Age (ans), médiane (IQR)	45 (37-52)	50 (44-57)
Hommes, HSH, blancs, %	74 /45 /73	79 /39 /70
IMC (kg/m ²), médiane (IQR)	24 (22-26)	27 (23-30)

- Médiane de suivi : 4,8 ans (107 641 p-a)
- Incidence globale de diabète : 7,8/1000 personnes par an

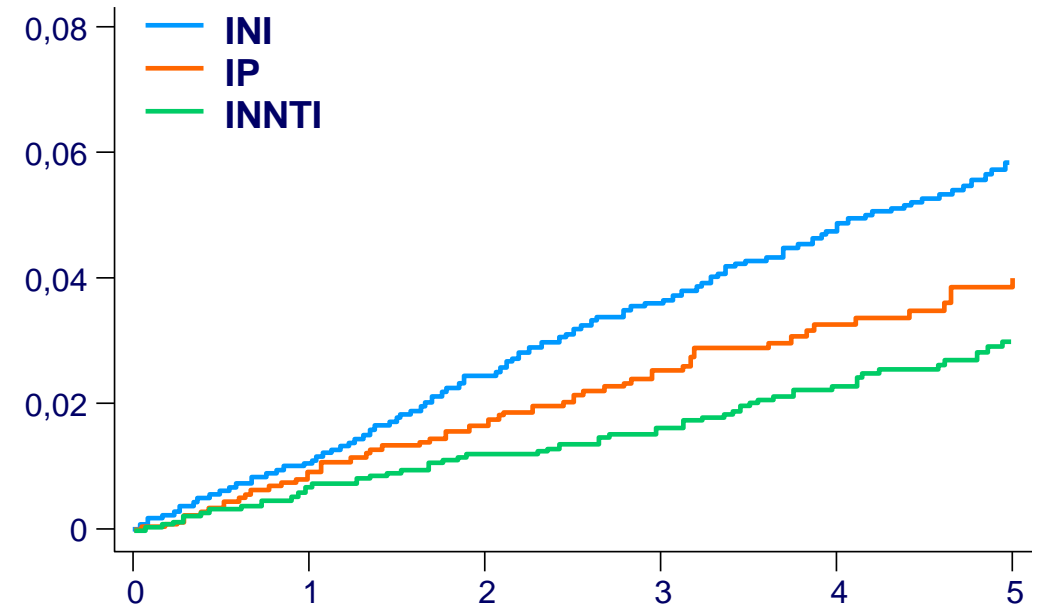
Prise de Poids et Diabète

Risque de diabète (incidence estimée par 1000 p-a, IC 95 %) selon IMC et usage INI



- Risque ajusté sur sexe, âge, mode acquisition VIH, ethnicité, CD4, HTA, usage TDF/TAF
- INI : DTG 60 %, RAL 12 %, autres 28 %

Incidence de diabète selon la classe d'ARV à partir de l'initiation de la classe

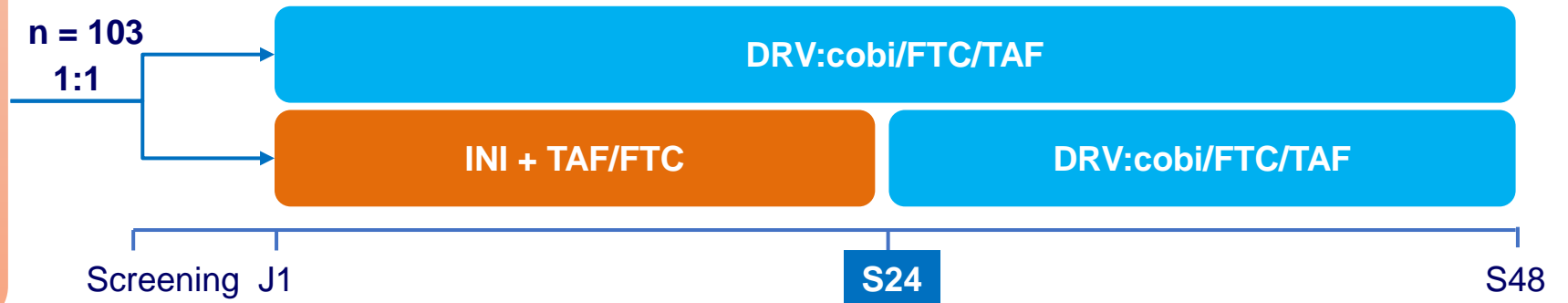


	Années de suivi					
	0	1	2	3	4	5
INI	11 390	8 472	6 329	4 322	2 355	970
IP	4 046	2 839	1 992	1 419	954	639
INNTI	4 818	3 854	3 029	2 354	1 795	1 236

Effet d'un switch vers IP boosté sur prise de poids dans contexte INI ?

- Essai DEFINE = prospectif, randomisé, en ouvert, USA

- Critères d'inclusion
 - VIH+ ≥ 18 ans
 - CV < 50 c/ml au screening
- Augmentation du poids ≥ 10 % au cours des 36 derniers mois sous INI + TAF/FTC
- Pas de modification des traitements concomitants pouvant affecter le poids au cours des 90 derniers jours



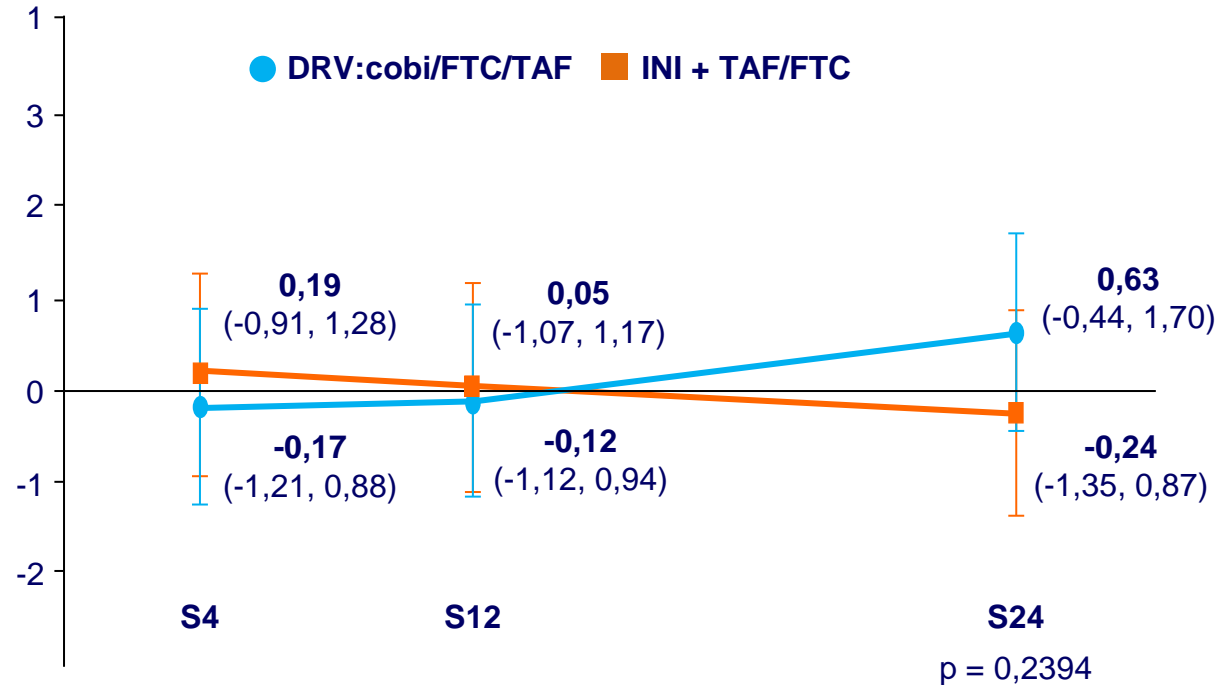
- Caractéristiques des participants

- 30 % femmes, 70 % hommes
- 61 % afro-américains
- Age médian : 45 ans
- IMC médian : 32,7 kg/m² ; prise de poids médiane sous traitement en cours à l'inclusion : 14,2 %
- INI à l'inclusion : BIC = 81 %, EVG/c = 12 %, DTG = 8 %

Effet d'un switch vers IP boosté sur prise de poids dans contexte INI ?

Critère de jugement principal (ITT)

Pourcentage moyen de modification du poids (kg) (IC 95 %)



Pas de différence de modification du poids entre les 2 bras y compris dans les différents sous-groupes : IMC \geq 30 kg/m², sexe, ethnicité

Résultats finaux à S48 : pas de différence de modification du poids au passage vers IP/boosté

Effet d'un switch vers Doravirine sur prise de poids dans contexte INI ?

Pas de modification du poids à S48 dans les essais randomisés de switch vers **DOR/ISL** (100/0.75 mg) depuis bi/tri thérapie en ouvert (P017) ou depuis BIC/FTC/TAF en double aveugle (P018)

McComsey GA, IAS 2023, Abs. OAB0203

The ADDORE Study (NCT05477407)

- Pilot, open, single arm pathogenesis study
- Evaluate the impact on adipose tissue (AT) of a switch to **TDF/FTC/DOR** at week 48
- 20 patients with a body-weight gain under an INSTI-based regimen (RAL or DTG or BIC)
- **Primary outcome:** phenotype and alterations in adipose tissue (size of adipocytes, presence of beige adipocytes within the white adipose tissue) fibrosis

The Do It Study (A5391, NCT04636437)

- Multicenter, open-label, randomized trial ^{Wk 48} ↓
Virologically suppressed persons living with HIV and BMI ≥ 30 kg/m² on INSTI + XTC/TAF
→ **Switch to DOR, continue XTC/TAF**
→ **Switch to DOR and XTC/TDF**
→ **Continue INSTI + XTC/TAF**
XTC: 3TC or FTC

- **Primary outcome:** % change in body weight from baseline to Wk 48

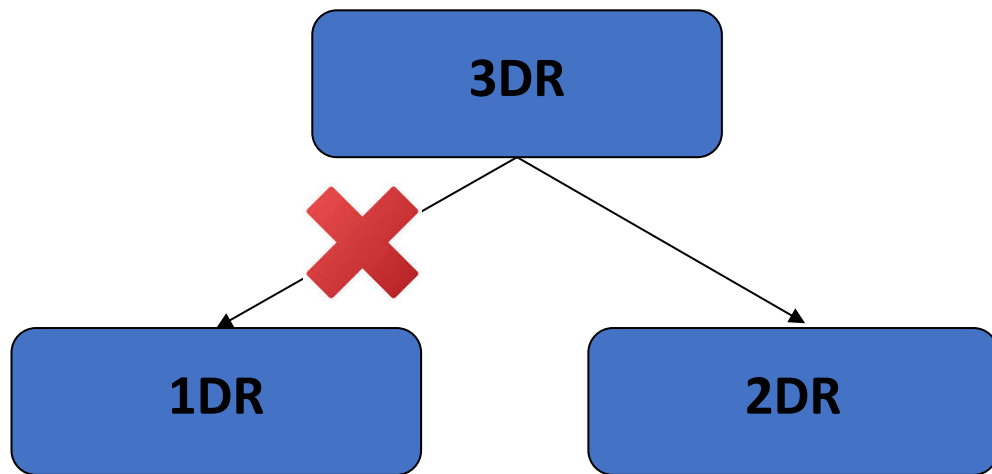
Prise de poids sous anti-intégrase : Synthèse

- Prise de poids sous anti-intégrase, particulièrement DTG > RAL > EVG/r
 - Pour Bictegravir, faible niveau de preuve, mais probablement similaire à DTG
 - Pour Cabotegravir ? Peu d'argument pour l'instant, mais données limitées
 - Majorée si INI associé à TAF (vs TDF)
- FDR prise de poids > 10% (analyse de Sax et al.) :
 - taux de CD4 < 200/mm³, Charge virale plasmatique > 100 000 copies/mL, IMC normal à l'initiation du traitement, le sexe féminin afro américain
- Moins important en switch, surtout dans les études européennes (FDR de prise de poids moindre)
- Tous les patients ne prennent du poids
 - Certains en perdent même
 - Par contre dans une méta-analyse d'étude de phase 3, 17% ont pris du poids > 10%
- A priori prise de masse grasse et masse maigre
- Impact sur le sd métabolique ? Diabète, etc...? probable
- Effet de l'arrêt des INI encore mal connu = études à venir en cours

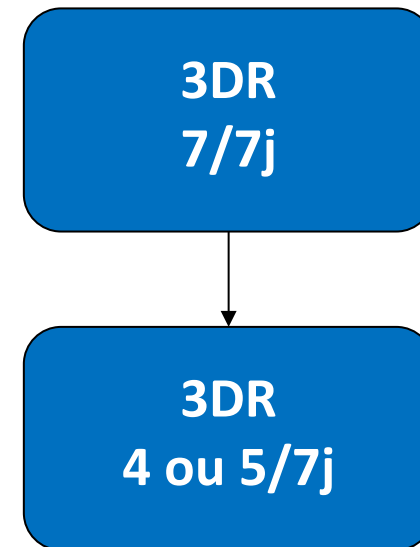
Allègement

Allègement = Diminution Exposition

Diminution du nombre d'ARV



Diminution de la fréquence

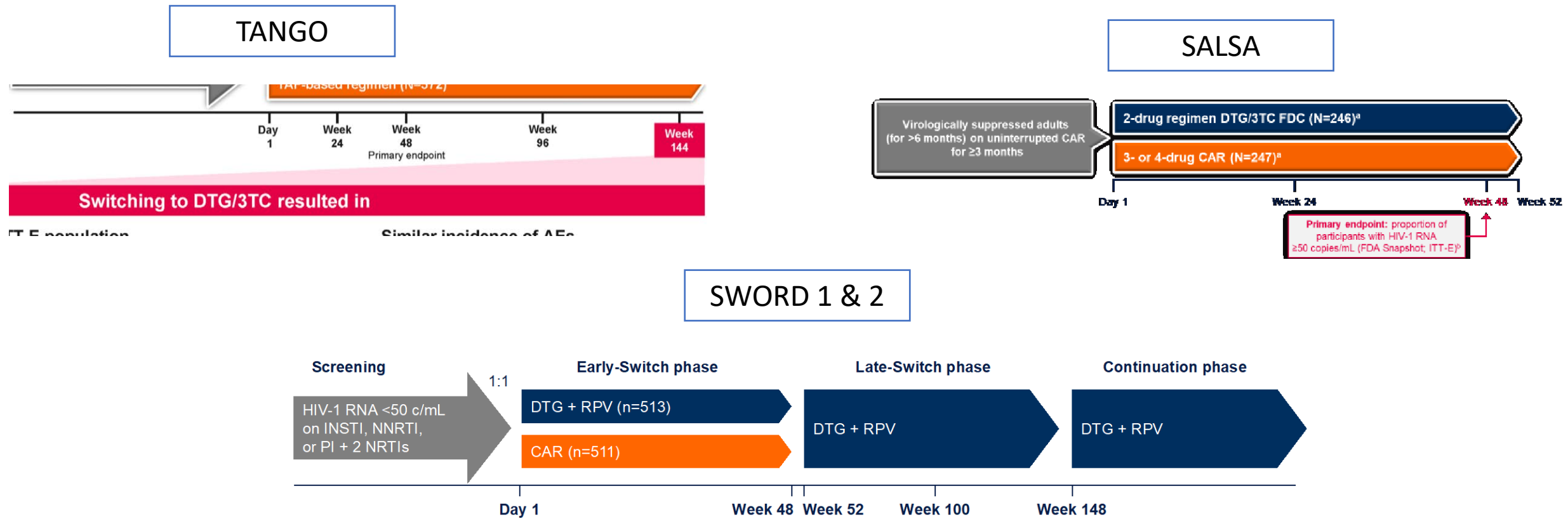


Prevention toxicité ?

Diminution du nombre d'ARV

Diminution nombre ARV : 3DR vers 2DR

2DR oraux vs 3DR oraux en maintenance



Osiyemi et al. Clin Infect Dis 2022 (PMID 35079789) ; Llibre et al. Clin Infect Dis 2023 (PMID 35235656)
 Van Wyk et al. J Acquir Immune Defic Syndr . 2020 (PMID 32675772)

Diminution nombre ARV : 3DR vers 2DR

2DR oraux en maintenance : Efficacité

Questions	Données
Durabilité du traitement ?	Oui, données à 4 ans pour DTG/3TC (Essai TANGO, Routy JP et al., HIV Drug Therapy 2022, abstr. M041) Oui, données à 3 ans pour DTG/RPV (Essai SWORD, van Wyk et al J Acquir Defic Syndr 2020)
Réplication résiduelle (ex: target not detected) ?	Pas de difference (Essai TANGO & SALSA, Osiyemi et al. Clin Infect Dis 2022 ; Libre et al. Clin Infect Dis 2023)
Fréquence des blips ?	Pas de difference (Essai TANGO & SALSA, Osiyemi et al. Clin Infect Dis 2022 ; Libre et al. Clin Infect Dis 2023)
Barrière de resistance ?	DTG/3TC : Pas de mutation de resistance à S196 (Essai TANGO, Routy et al. HIV Drug Therapy 2022) DTG/RPV : rares, 6 mutations (<1%) à S148 (Essai SWORD, van Wyk et al J Immune Defic Syndr 2020)
Inflammation ?	Pas de difference (Essai SWORD, Essai TANGO & SALSA)

Diminution nombre ARV : 3DR vers 2DR

2DR oraux en maintenance : Prévention toxicité

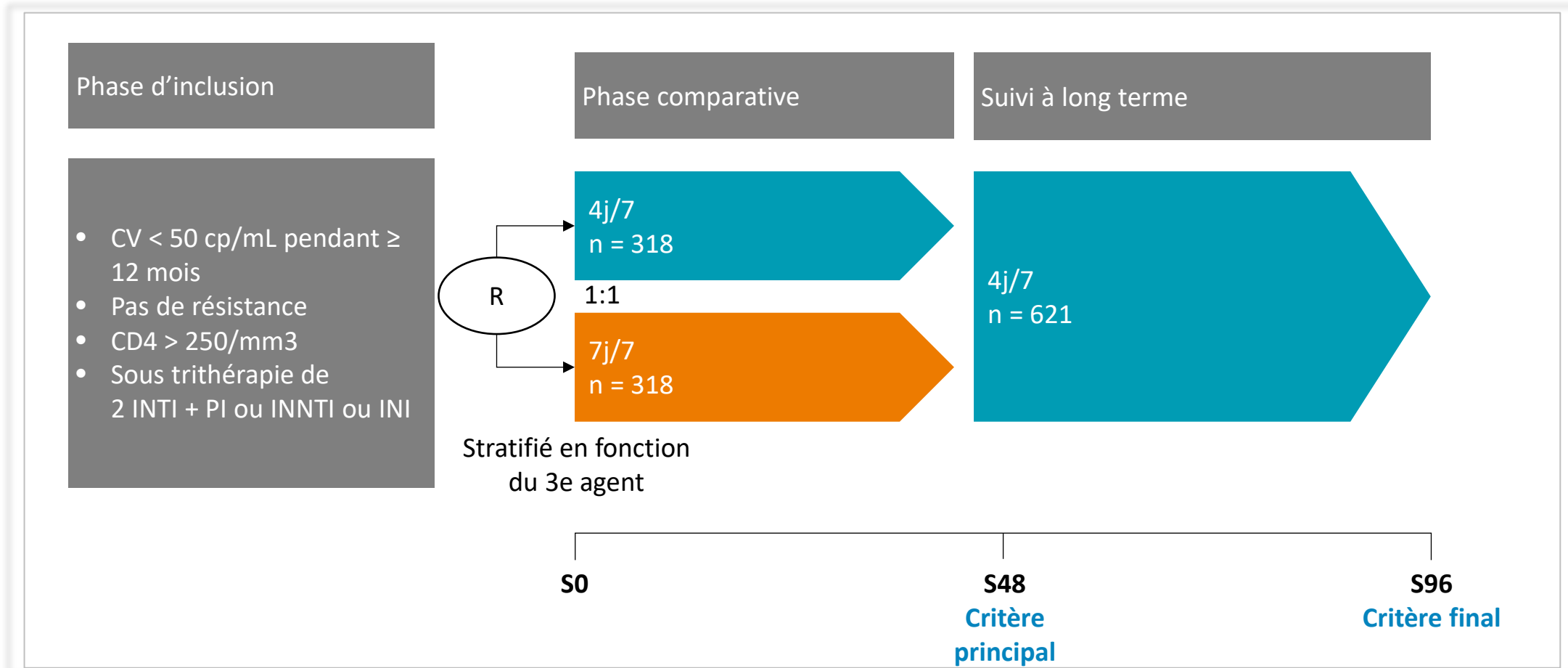
TANGO S144

Lipides en faveur DTG/3TC, pas de différence rein ni os

Diminution fréquence
administration ?

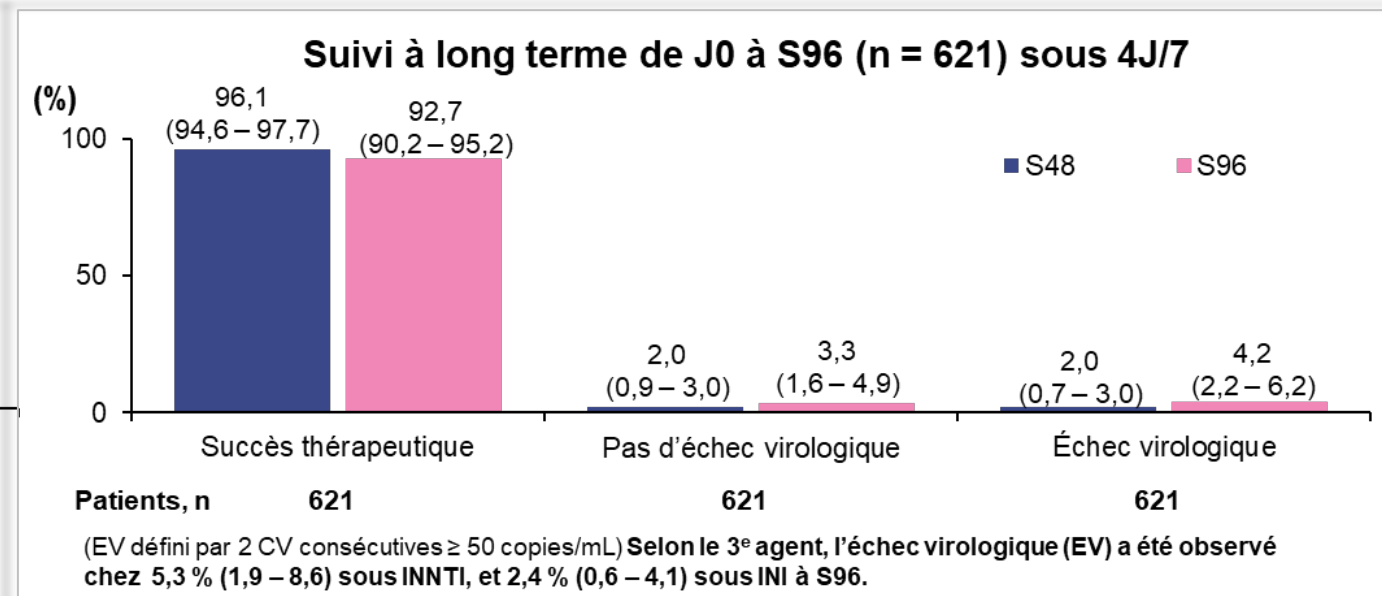
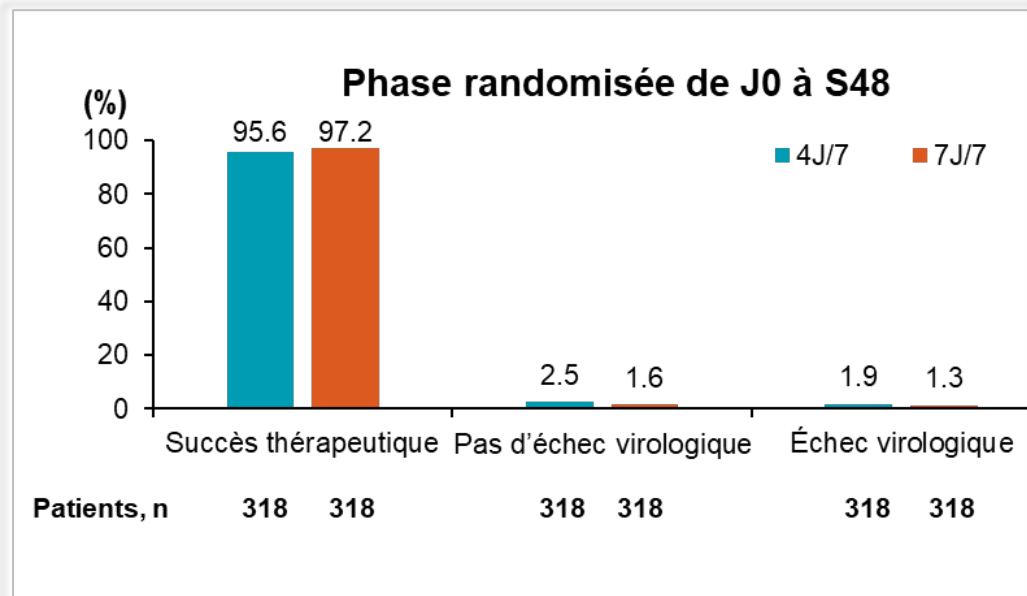
Diminution fréquence administration : 7/7 vers 4/7

Essai QUATUOR (ANRS-170)



Diminution fréquence administration : 7/7 vers 4/7

Essai QUATUOR* (ANRS-170)



Non-infériorité de la stratégie 4j/7 vs 7j/7 à S48 à S96 faible nombre d'échecs notamment sous INI

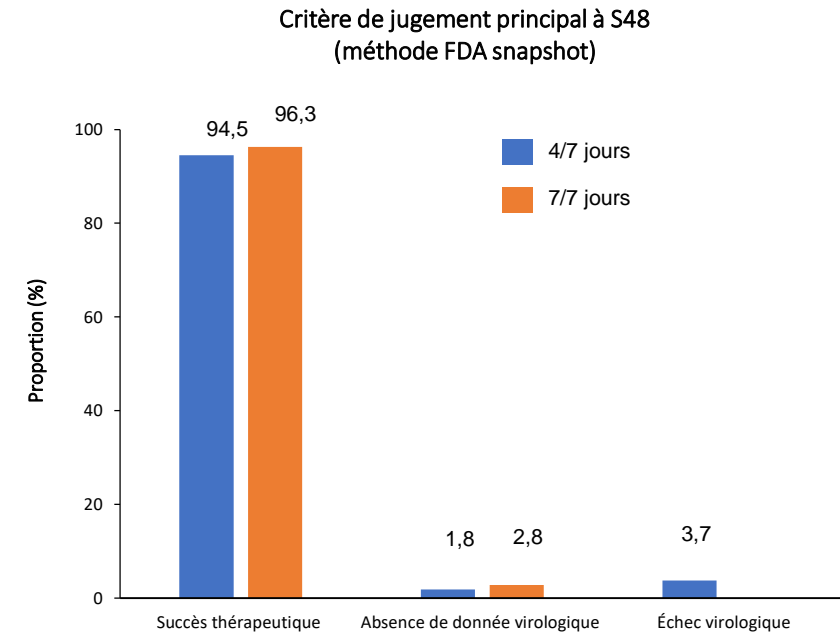
Diminution nombre ARV et
fréquence ?

Essai DUETTO (ANRS-177) : bithérapie 7/7 vs 4/7

- Essai contrôlé, randomisé de non infériorité
- 433 participants en succès virologique, sous traitement en moyenne depuis 12 ans, présentant une charge virale contrôlée depuis neuf ans en moyenne, recevant une bithérapie (DTG/3TC ou DTG/RPV ou DRV/r/3TC)
- Randomisation en deux groupes : 4/7 vs 7/7 jours

• Résultats S48 : **non-infériorité non atteinte**

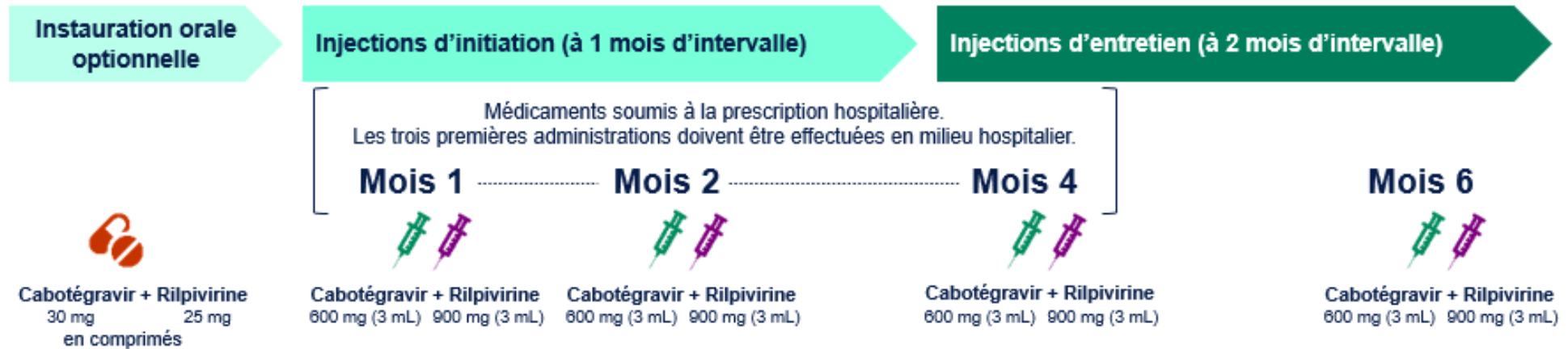
- Charge virale indétectable
 - **94.5% en 4/7 vs 96.3% en 7/7**
- Echec virologique (2 CV > 50 copies en 1 mois)
 - **8/219 (3.7%) en 4/7 vs 0 en 7/7**



Nombre (succès)	207	206	215	208	211	214
Nombre (échec)	12	8	4	6	8	0
Nombre à risque	219	214	219	214	219	214

CAB/RPV

CAB + RPV « Long acting »



	CAB LA ^{1,4,5}	RPV LA ^{3,4,5}
Classe d'ARV	INI	INNTI
LDA suspension (t½)	200 mg/mL (5,6–11,5 sem)	300 mg/mL (13–28 sem)
Dose – tous les 2 mois	600 mg (3 mL)	900 mg (3 mL)

1. Trezza C, et al. *Curr Opin HIV AIDS* 2015;10:239–45, 2. Ford SL, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5472–7; 3. RCP Edurant EMA, Nov 2021, 4. RCP Vocabria et Rekambys EMA nov 2021. Poster 2495; 5. Margolis DA, et al. *Lancet* 2017;390:1499–510

Etude COMBINE-2 C2C, Europe

Study population and design

COMBINE-2 C2C is an observational, 5-year, prospective, single-arm, multi-national, multi-center cohort study in Europe (N=472)^{1,2}

Inclusion criteria: People living with HIV aged ≥18 years old, HIV-1 RNA <50 c/mL at initiation, no present or past evidence of resistance to, and no prior VF with INIs/NNRTIs^{1,2}

/ Male: 89%

/ White Caucasian: 69%

/ Median CD4⁺ T-cell

count at initiation: 722 cells/mm³

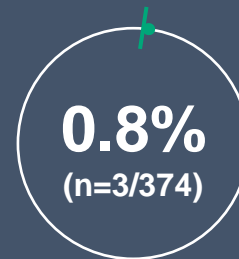
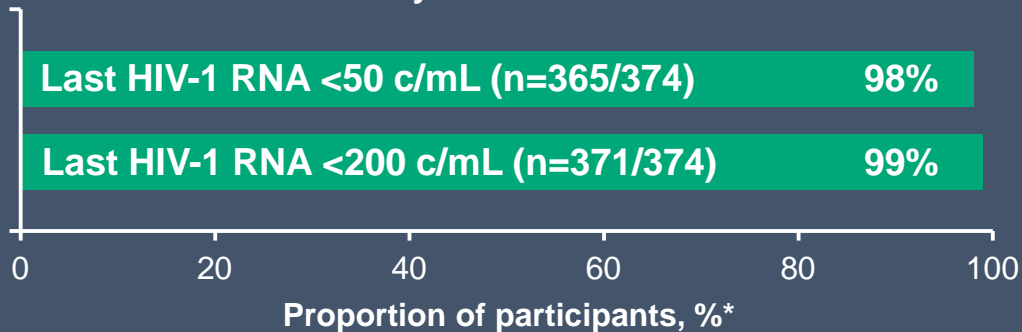
/ Viral subtype A1: 1%

/ Median BL BMI: 24.7 kg/m²

Effectiveness¹

Median (IQR) duration of follow-up: 3.0 (2.8–7.1) months

On treatment analysis



on CAB + RPV LA
experienced CVF[†]

No RAMs at BL or failure, n=2
NNRTI resistance at failure, n=1[‡]

Adherence and discontinuation¹

98% of people living with HIV (n=462/472) received their injections within the ±7-day dosing window

Rate of CAB + RPV LA treatment discontinuation was low (4%, n=19/472)
12 continue to be followed within the study and 7 have either moved, decided to discontinue, or were lost to follow-up

98% of evaluable individuals maintained virologic suppression and 98% of all study participants were adherent to injections



Etude BEYOND, USA

Study population and design

BEYOND is an observational, 2-year, multi-center study in the US (N=308)*

Inclusion criteria: People with HIV aged ≥ 18 years old, and no prior CAB + RPV LA experience

/ Black or African American: 39% / Q1M, 52% and Q2M, 48% / 38% on BIC/FTC/TAF at BL

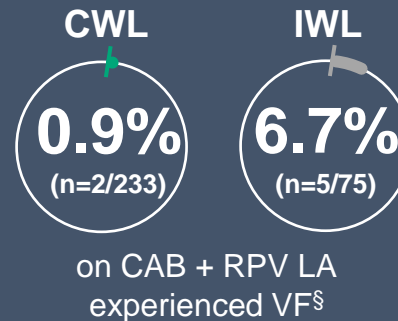
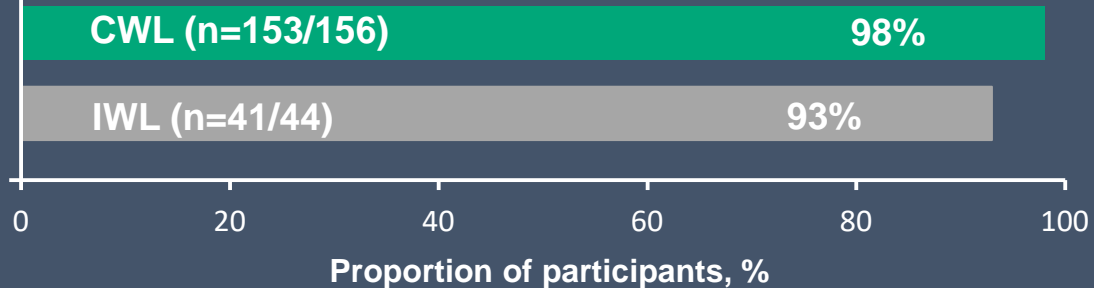
Data collection and stratification

Data were stratified and analyzed according to treatment usage type:

1. Consistent with label (CWL)
2. Inconsistent with label (IWL)[†]

Effectiveness at Month 12

On-treatment analysis



on CAB + RPV LA experienced VF[§]

Resistance testing was conducted in three participants (all IWL) at the time of or after discontinuation; all developed treatment-emergent INI and/or NNRTI resistance mutations[‡]

Safety, tolerability, and adherence

CAB + RPV LA was well tolerated, with a low rate of drug-related AEs (4% excluding ISRs) and ISRs (10%) through Month 12

13% of people living with HIV (n=40/308) discontinued CAB + RPV LA (CWL, n=27; IWL, n=13)^{||}

91% of injections in the CWL group were administered within the ± 7 -day dosing window

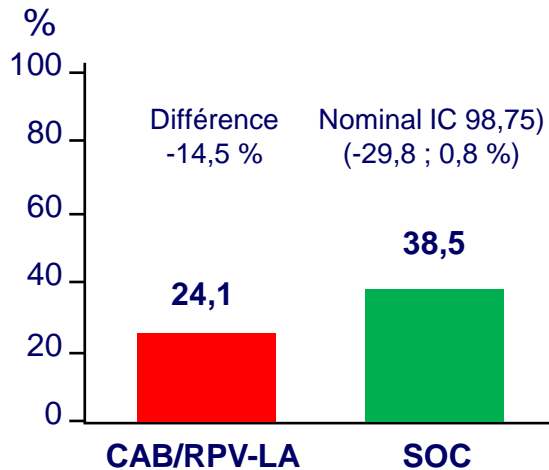
CAB + RPV LA demonstrated to be highly effective for the maintenance of virologic suppression in diverse people with HIV from the US, with >90% of injections administered on time

CAB/RPV LA q4s chez les patients en difficulté d'observance : LATITUDE (ACTG A5359)

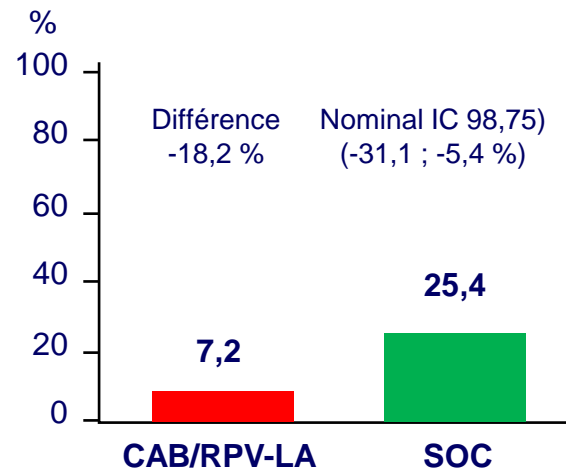
- Essai randomisé en ouvert
- Patients avec difficultés observance, remis sous ARV po x 24 sem. avec incitation financière
- 294 randomisés CAB/RPV LA Q4S ou SOC po (12% CV > 200 c/ml)

Résultats de l'analyse intermédiaire

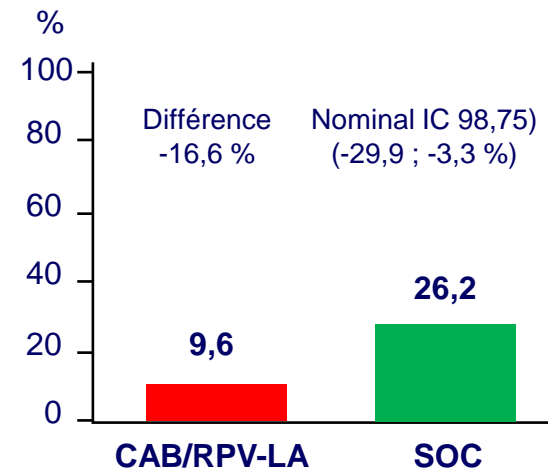
Critère principal : échec du traitement



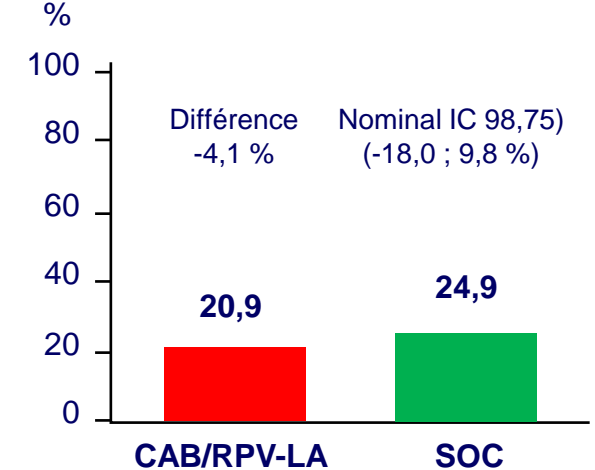
Echec virologique



Echec lié au traitement



Arrêt définitif du traitement



Nb participants											
Echec	5	28		6	28		6	28			
Arrêt de Trt	23	19					3	1		25	30

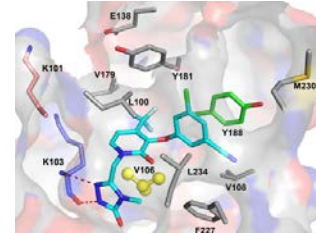
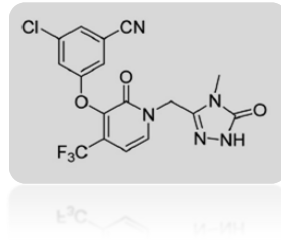
CAB + RPV chez les patients en échec ?

- Données limitées
 - WARD 86 HIV Clinic SF ¹ : 133 patients dont 57 avec CV non contrôlée, suivi 8 mois
 - Jackson, Mississippi ² : 12 patients non observants (CV > 5 log sous ARV), suivi 1-17 mois
- Injections mensuelles au moins les premiers mois
- Supervision étroite IDE/pharmaciens, visites mensuelles
- Nécessité études plus larges chez des patients réellement en échec malgré remise sous ARV, renforcement éducation thérapeutique et bien sûr sans R à CAB et RPV

Doravirine

Doravirine : un non-NUC de 2ème génération

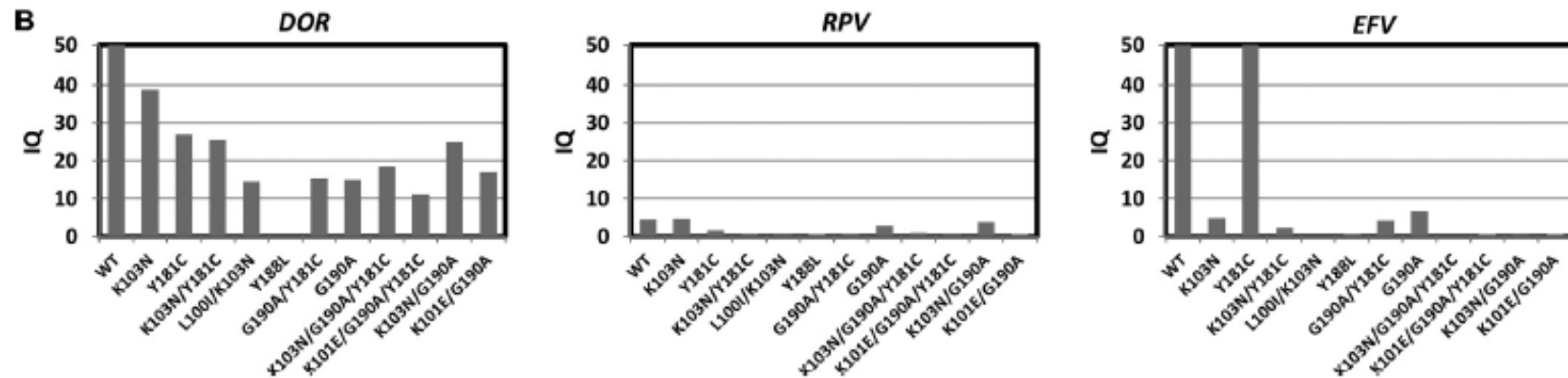
- Profil d'interaction unique et donc de résistance distinct de celui des autres INNTIs



- L'activité antivirale de DOR n'est pas inhibée en présence des mutations les plus fréquentes des INNTIs (K103N, Y181C, G190A, E138K)

Quotient Inhibiteur de la doravirine > 10 sur les principales mutations aux INNTIs à l'exception de la Y188L

$$QI = C_{\min} / CI_{50}$$



Doravirine : un non-NUC de 2ème génération

- **PK/PD**

- Fixation protéines plasmatiques 76 %
- **Bonne diffusion dans les compartiments** (LCR, les sécrétions cervico-vaginales et le liquide séminal)
- **Pas de contrainte alimentaire**
- Substrat du CYP3A4 mais ni inducteur, ni inhibiteur significatif
- **Pas d'interaction avec les IPP**
- Après interruption, **maintien de la concentration plasmatique de DOR au-dessus de la CI50 et de la CI90 pendant 72h**

- **2 formulations disponibles :**

- STR : DOR 100mg / 3TC 300mg / TDF 245mg
- DOR 100mg

Doravirine : Quelle place dans la vraie vie ?

International multicenter retrospective observational study (France, UK, Belgium, Spain, Netherlands) : The DREW Study

Naïve or switching PLHIV (<50cp/ml) on Doravirin combined with 2 NRTIs for more than 1 year, with no history of virological failure on NNRTIs or genotypic resistance to DOR.

Baseline: 394 pts, 75% male, mean age 45, 41% white European, 84% STR DOR.

-63 pts naïve (16%)

-331 pts switched (84%): Treatment before switch NNRTI 42%, INSTI 41%, 17% PI.

Reason for switch: 44% AE, 11% DDI. 5% with prior virological failure.

Results: Outcomes

FDA Snapshot at 48 weeks n (%), (95% CI)	Overall N=394	Treatment naïve N=63	Stable Switch N=331
HIV RNA <50 copies/mL	357 (90.6) (87.3 - 93.3)	55 (87.3) (76.5 - 94.4)	302 (91.2) (87.7 - 94.1)
HIV RNA ≥50 copies/mL	13 (3.3) (1.8 - 5.6)	1 (1.6) (0.0 - 8.5)	12 (3.6) (1.9 - 6.2)
Discontinuation due adverse events	4 (1.0) (0.3 - 2.6)	0 (0.0) (0.0 - 5.7)	4 (1.2) (0.3 - 3.1)
Discontinuation for other reasons	9 (2.3) (1.0 - 4.3)	2 (3.2) (0.4 - 11.0)	7 (2.1) (0.8 - 4.3)
On study but missing data in the window	11 (2.8) (1.4 - 4.9)	5 (7.9) (2.6 - 17.6)	6 (1.8) (0.7 - 3.9)

Multivariable analysis showed only **History of Prior Virological Failure** to be associated with HIV RNA ≥ 50 cp/ml after 48 weeks on DOR-containing regimen. [HR (95% CI): 3.55 (1.15-10.95, p=0.027)]

Results

90.6% virological success FDA snapshot at week 48,

3.3% with CV >50cp/ml

7 pts confirmed virological failure (CV >200cp/ml 2 times, or CV >200cp/ml and treatment discontinuation)

Doravirine : Quelle place dans la vraie vie ?

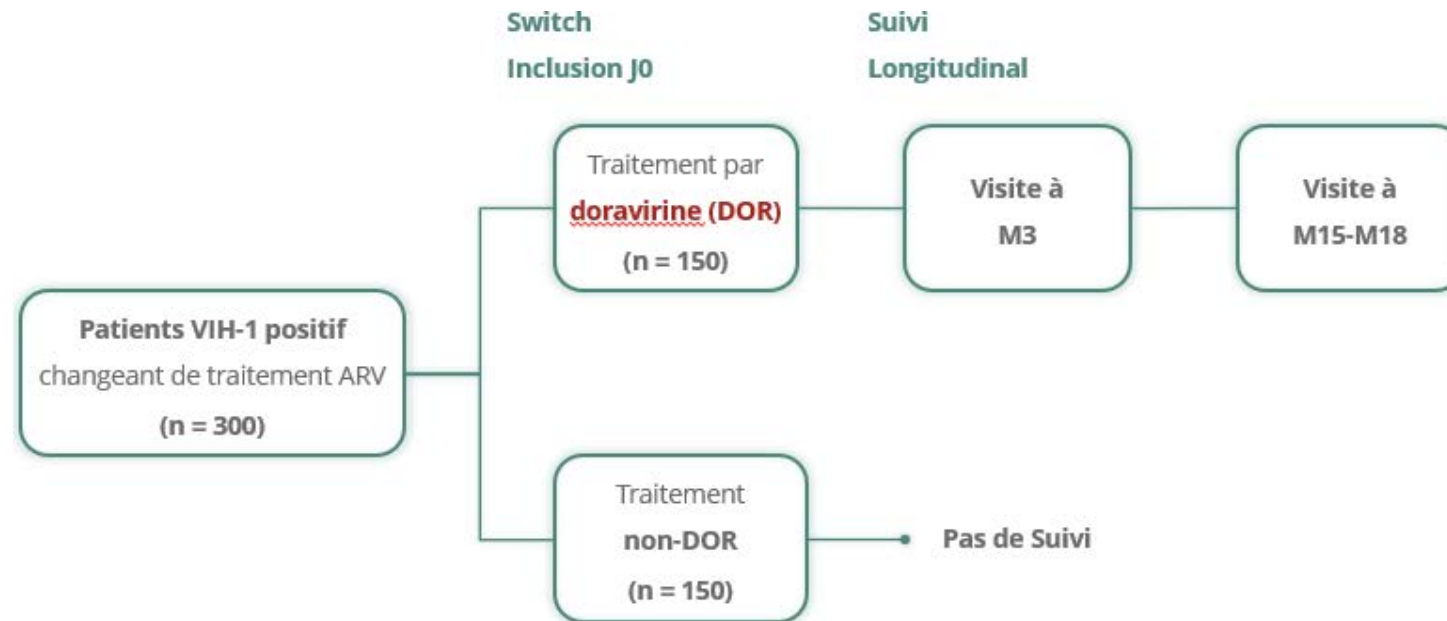
Etude observationnelle multicentrique prospective française évaluant les raisons de switch & le suivi du maintien d'un régime à base de Doravirine chez les PVVIH contrôlés



Objectifs de l'étude

1. Objectif principal : Exploration des raisons de switch à J0 (simplification, intolérance, DDI, coût...)
2. Principaux objectifs secondaires: Description chez les patients qui « switchent » à J0 pour un traitement à base de Doravirine de l'efficacité (M3), de la persistance du traitement (M15-18), de l'évolution qualité de vie (J0, M15-18) et de la satisfaction au traitement (J0, M3, M15-18)

Design de l'étude



Doravirine : Quelle place dans la vraie vie ?



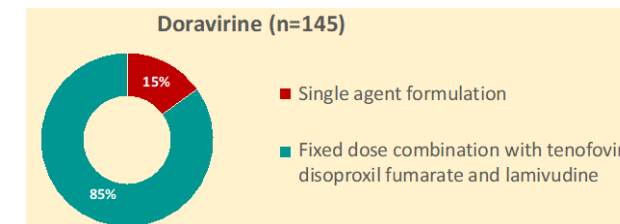
297 patients dans 15 centres en France



moyen : 51,5 ans (23 à 88 ans)



209 hommes (70%)



Indice de Masse Corporelle (IMC)	DOR (n=146)	Non-DOR (n=151)	Total (n=297)
< 30 kg/m ²	108 (76%)	128 (90%)	236 (83%)
≥ 30 kg/m ²	35 (24%)	15 (10%)	50 (17%)

Raisons du switch	DOR (n=146)	Non-DOR (n=151)	Total (n=297)
Simplification	50 (34%)	98 (65%)	148 (50%)
Tolérance	48 (33%)	21 (14%)	69 (23%)

Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2023 ?

- Etude **DORAVIR** multicentrique rétrospective
- Patient recevant DOR entre 2020 et 2022
- 579 patients, 68% hommes
- 9% naïfs ; 91% pré-traités (77% switch, 14% échec)

Characteristic	All (N=579)	Naïve (N=51)	Switch (N=446)	Failure (N=82)
	N	N	N	N
Doravirine co-treatment	579	51	446	82
3TC+TDF	403 (69.6)	40 (78.4)	298 (66.8)	65 (79.3)
3TC+ABC	33 (5.7)	3 (5.9)	27 (6.0)	3 (3.7)
DTG	68 (11.8)	1 (2.0)	58 (13.0)	9 (11.0)
RAL	54 (9.3)	0 (0.0)	52 (11.7)	2 (2.4)
Other	21 (3.6)	7 (13.7)	11 (2.5)	3 (3.6)

Virological success

- | | | | | |
|------------------|-----------|-------------|--------------|---------------|
| • At M3 : | All 88.1% | Naïve 72.5% | Switch 93.3% | Failure 65.8% |
| • At M6 : | All 85.2% | Naïve 90.2% | Switch 88.6% | Failure 63.4% |

Facteurs associés à échec viro à M6 (analyse multivariée)

- Sous type CRF02
- GSS Doravirine (ANRS) faible (0-1.5)
- Passage à DOR pour échec virologique
- Mutation Y181C

Characteristic	Virological failure (VF)		Univariate analysis			Multivariate analysis		
	No n/N (%) or median (IQR)	Yes n/N (%) or median (IQR)	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
<i>NNRTI mutations at baseline</i>								
A98G	8/14 (57.1)	6/14 (42.9)	4.313	1.456-12.778	0.0084	1.931	0.494-7.550	0.3441
A98S	27/33 (81.2)	6/33 (18.2)	1.222	0.488-3.060	0.6682			
K101E	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	2.735	0.245-30.512	0.4137			
K103N	32/37 (86.5)	5/37 (13.5)	0.838	0.317-2.218	0.7221			
V106I	9/12 (75.0)	3/12 (25.0)	1.840	0.487-6.945	0.3685			
V108I	14/16 (87.5)	2/16 (12.5)	0.770	0.172-3.452	0.7325			
E138A	16/21 (76.2)	5/21 (23.8)	1.741	0.620-4.892	0.2928			
E138K	10/12 (83.3)	2/12 (16.7)	1.088	0.234-5.056	0.9148			
V179D	3/5 (60.0)	2/5 (40.0)	3.658	0.602-22.242	0.1590			
V179E	4/6 (66.7)	2/6 (33.3)	2.738	0.493-15.197	0.2495			
Y181C	14/22 (63.6)	8/22 (36.4)	3.305	1.340-8.154	0.0095	3.345	1.060-10.557	0.0394
G190A	8/10 (80.0)	2/10 (20.0)	1.357	0.283-6.505	0.7029			
M230I	16/19 (84.2)	3/19 (15.8)	1.000	0.285-3.511	1.0000			

Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2023 ?

Retrospective observational study (Sept 2019 – May 2022)

100% (87/87) of patients maintained virological suppression at week 48

Virologically suppressed (VS) patients (HIV-RNA ≤ 50 cp/mL) who switched to DOR (2DR or 3DR) with past NNRTI RAM (on RNA or DNA genotype).

Resistance to DOR and other NNRTI was interpreted using the latest ANRS algorithm. GSS was calculated for each patient from cumulative HIV-RNA and HIV-DNA resistance genotypes before and at the switch.

The main outcome was the proportion of patients who maintained a VS at Week 48 (W48).

Patient characteristics (N=87)

Median age: 59; male: 67%; duration of ART: 23 years; duration of undetectability: 7 years

. 60% were receiving 3DR, mostly TDF/FTC/DOR ; 40% received a 2DR: DOR+RAL (20%) and DOR+DTG (20%)

26.4% had RAM-DOR conferring intermediate (10.3%) or complete (16.1%) resistance, EFV (50.6%), NVP (49.4%), ETR (40.2%), RPV (54%)

Most DOR resistances were common NNRTI resistances: K103N, Y181C and/or G190A/E

The median time since last NNRTI-RAM detection was 12 years (5-17).

The impact of NNRTI RAM on the effectiveness of DOR appears to be reduced. Whether archived NNRTI mutations were still present in HIV-DNA at time of DOR switch is under investigation.

Table 4: Virological characteristics of patients having DOR RAM at the past

Patient	Past NNRTI RAM	Genotype interpretation to DOR	DOR containing regimen*	Cumulative GSS (past RNA/DNA genotypes)	Time since the last detection of NNRTI RAM (years)	GSS at switch (DNA genotype ± 3 months of the switch)
1	E138G+Y181C+H221Y	I	DOR/TDF/3TC	0,5	15,35	ND
2	Y181C+H221Y	I	DOR+DTG/3TC	1,5	0,02	1,5
3	K103R+Y181C+G190A	I	DOR + DTG	1,5	7,77	2
4	K101E+K103N+Y181C+G190A	I	DOR + DTG	1,5	6,73	2
5	L100H+E138A+Y181C+G190A	I	DOR + RAL	1,5	19,06	2
6	Y181C+H221Y	I	DOR/TDF/3TC	1,5	11,60	2
7	Y181C+H221Y	I	DOR/TDF/3TC	1,5	13,52	2
8	K101E+G190A	I	DOR + RAL	1,5	12,16	ND
9	K101E+Y181C	I	DOR+ DRV/r + MVC	2,5	17,32	3
10	L100H+K103N	R	DOR/TDF/3TC	0,5	18,48	1,5
11	E138A+Y181C+M230L	R	DOR + ABC/3TC	0,5	8,04	3
12	K103N+Y181C+H221Y	R	DOR/TDF/3TC	1	0,00	1
13	K103N+Y181C+H221Y+M230L	R	DOR + DTG	1	16,16	2
14	L100H+K103N	R	DOR + DTG	1	17,67	2
15	Y188L	R	DOR + DTG	1	0,08	2
16	L100H+K103N	R	DOR + DTG	1	19,02	2
17	V179D+G190A+H221Y	R	DOR/TDF/3TC	1	15,77	2
18	K103N+Y181C	R	DOR + DTG/3TC	1	19,95	2
19	L100H+K103N	R	DOR+ 3TC+ MVC	1	1,83	2
20	E138K+G190E	R	DOR/TDF/3TC	1	0,01	3
21	Y181C+G190A+H221Y	R	DOR + DTG	1	4,76	ND
22	V106A	R	DOR/TDF/3TC	2	4,39	3
23	K103N+Y181C	R	DOR/TDF/3TC	2	18,38	ND

R= resistance , S= sensitive, I= possible resistance 56

Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2023 ?

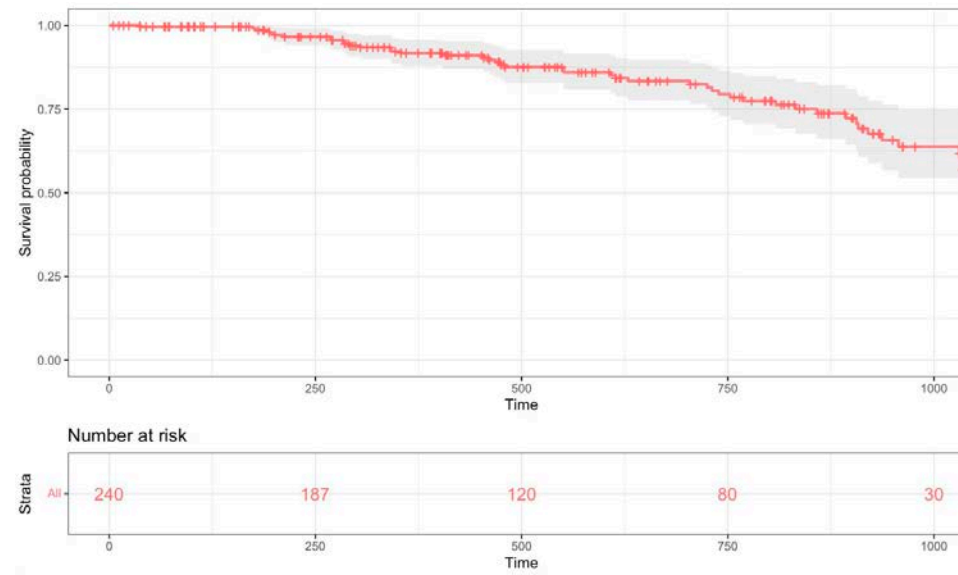
2DR (DOR/3TC)

- Etude rétrospective, 5 hôpitaux
Dat'AIDS
- Patients initiation DOR/3TC entre
2019 et 2021
- 50 patients, 68% hommes, médiane
âge 58 ans, médiane ARV 20 ans
(48% sous 3DR NNRTI, 24% 3DR
INSTI), médiane contrôle viro 14 ans
- Raisons du switch : prévention tox,
EI ARV, DDI
- 1 échec virologique à W18
(sans résistance à baseline).
Pas émergence résistance
- 3 arrêts : troubles digestifs
(2), neuropsy (1)
- Pas changement CD4/CD8,
augmentation significative
CD4 (+51/mm³)

Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2023 ?

DOR/DTG

- Retrospective study, Dat'AIDS
- DOR/DTG initiation between 2018 and 2022
- 240 patients, 70% male, median age 60, median ARV 22 years (54% 2DR, 33% 3DR) (45% DTG based regimen, 3% DOR based regimen),
 - Reasons for switch: Treatment simplification (43%), AE (20%), DDI (13%)



Follow-up:

○ Median follow-up: 403 days (IQR 155-736)

○ No difference of CD4 rate between start and end of follow-up

Outcomes:

4 (2%) virological failure:
Max VL: 172, 244, 601, 9790
Switch (n=2) to:
1) atazanavir/r+DTG
2) DTG/3TC+DOR

39 (16%) switch for other reasons

7 (3%) deaths

Bithérapie dolutégravir + doravirine : étude DoDo à 3 ans

- **Analyse descriptive** de 106 PVVIH ayant débuté l'association DTG + DOR dans 8 centres allemands et autrichiens
- **Profil des 106 patients à l'initiation de DTG + DOR**
 - Âge médian de 58 ans, 77 % hommes
 - Lourdemment prétraités (médiane ARV : 21 ans, médiane lignes ARV antérieures : 6)
 - Mutations de résistance documentées à INTI = 50 %, INNTI = 29 %, IP = 39 %, INI = 2 %
 - CV < 50 c/ml = 95 % ; 74 - 759 c/ml = 4 % ; 160 000 c/ml = 1
 - Raison du switch vers DTG + DOR : interactions médicamenteuses (IPP) = 38 %, problème de tolérance du traitement antérieur = 26 %, réduction du risque cardiovasculaire = 20 %
- **Devenir après un suivi médian de 3 ans**
 - Pas d'échec virologique
 - Dosages plasmatiques des ARV (chez 36 patients) : variabilité interindividuelle (surtout pour DTG)
 - 13 arrêts de la bithérapie (12 %)
 - Persistance d'événements indésirables subjectifs = 5
 - Passage à traitement LA injectable = 2
 - Persistance de virémie faible niveau (CV < 100 c/ml) = 2 (renforcement par DTG/3TC + DOR)
 - Mutation DOR V106A à l'inclusion = 1 (passage à DTG/3TC)
 - Switch pour DTG/RPV après arrêt IPP = 1
 - Décision patient ou médecin = 2