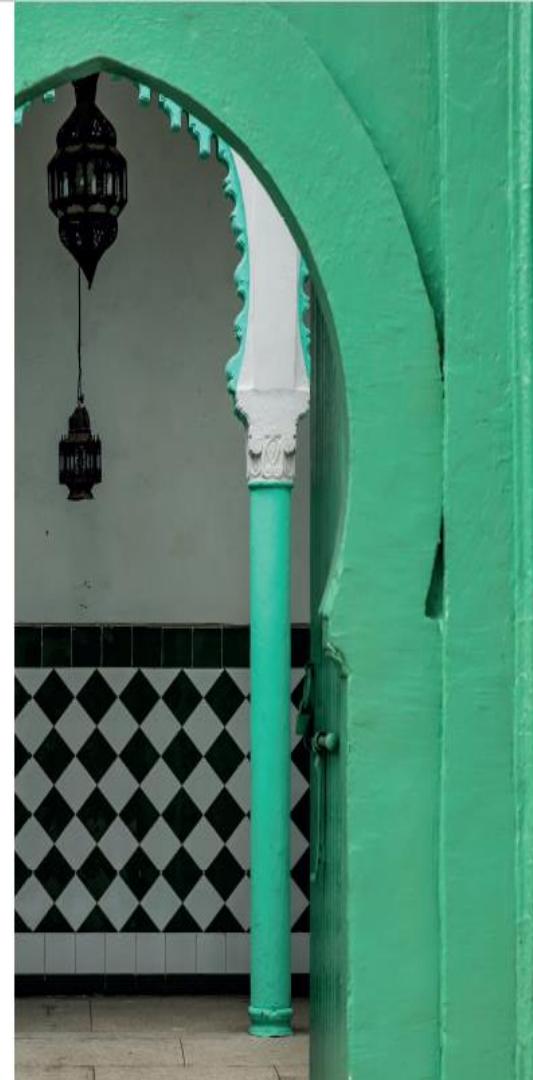
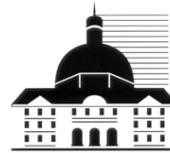


# Nouvelles Stratégies Thérapeutiques

Pr Christine Katlama

APHP  
Hôpital Pitié-Salpêtrière  
Sorbonne Université



# Trois décennies et plus..

## Traitements Anti-Rétroviraux

### *Evolution et révolutions*

- **1986** : AZT premier ARV
- **1994** : prévention par AZT de la transmission mère enfant ACTG 076/ANRS 024
- **1996** : trithérapie ; suppression virale ; survie ++
- **2006** : TASP HPTN052 /partners : prévention transmission d'un VIH+ à un VIH-
- **2015** : TAR universel
- **2016** : prophylaxie sexuelle (PrEP)



# Ce que nous avons appris..

---

- L humain est la seule source de transmission
- Les ARV permettent le contrôle du VIH
- Le contrôle maximal de la réPLICATION virale permet
  - De bloquer tous les phénomènes délétères du VIH
  - De prévenir la transmission d'un VIH+ à un(e) VIH
- La réPLICATION virale est toujours délétère
  - SANS TAR : progression et transmission
  - SOUS TAR : résistance et transmission

# Treatment as Prevention TasP: No contamination in serodifferent partners



## HPTN 052

96% reduced transmissions initially

93% reduction in final analysis:

- 8 transmissions in ART arm
  - 4 virological failures
  - 4 prior to suppression

## PARTNER 2

> 75,000 CLSI in 758 MSM  
serodifferent couples where HIV+  
partner on suppressive ART  
(VL<200)

= **ZERO transmission**

1. Cohen MS et al. N Engl J Med. 2011; 2.Cohen MS et al. IAS 2015 MOAC0106LB; 3. Eshleman SH et al. IAS 2015 MOAC0106LB; 4. Rodger A et al. *Risk of HIV transmission through condomless sex in gay couples with suppressive ART: the PARTNER2 study expanded results in gay men*. Lancet 2019

# L'indétectabilité pour tous

Gage de la non contagiosité

**Un message à diffuser largement au monde**

- Pour prévenir les dommages irréversibles de la réPLICATION
- Pour libérer la personne VIH du stress contagiosité
- Pour stopper la transmission entre individus
- Pour réduire la discrimination liée à la peur



**Une protection optimale pour soi et pour l'autre**



# Le statut d' « indétectable »

## *A maintenir à vie*

### Comment y arriver ?

- Être mis **sous ARV** et les prendre
- prendre les **bons ARV**
- Sous TAR le plus tot possible
  - plus basse est la CV
  - plus hauts sont les CD4
  - plus vite est atteinte la suppression virologique
    - meilleure est la reconstitution immune

### Comment le rester ?

- Le défi: un traitement à vie
- Plusieurs décennies de TAR
- Observance
- Education
- Empathie du milieu soignant /famille
- Discrimination / prof santé ++
- **Mettre le patient au cœur de son suivi**



# Le non contrôle de la réPLICATION virale

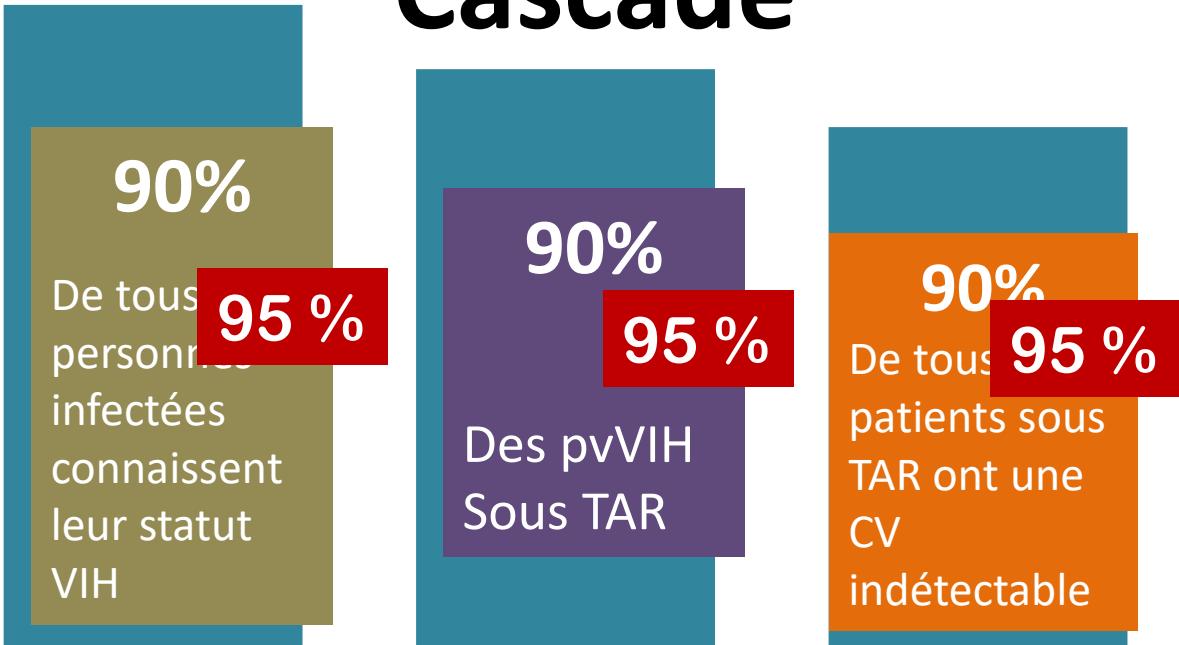
---

- **Un non sens virologique**  
*développement de la résistance*
- **Un non sens clinique**  
*progression clinique*
- **Un non sens immunologique**  
*une restauration compromise*
- **Un non sens sur le plan privé**  
*un risque élevé de transmission ; une vie sexuelle compromise*
- **Un non sens économique**  
*un investissement sans bénéfice*

Les interruptions de TAR et les ruptures de soins : **une catastrophe individuelle et collective**

# ONUSIDA : En 2020...

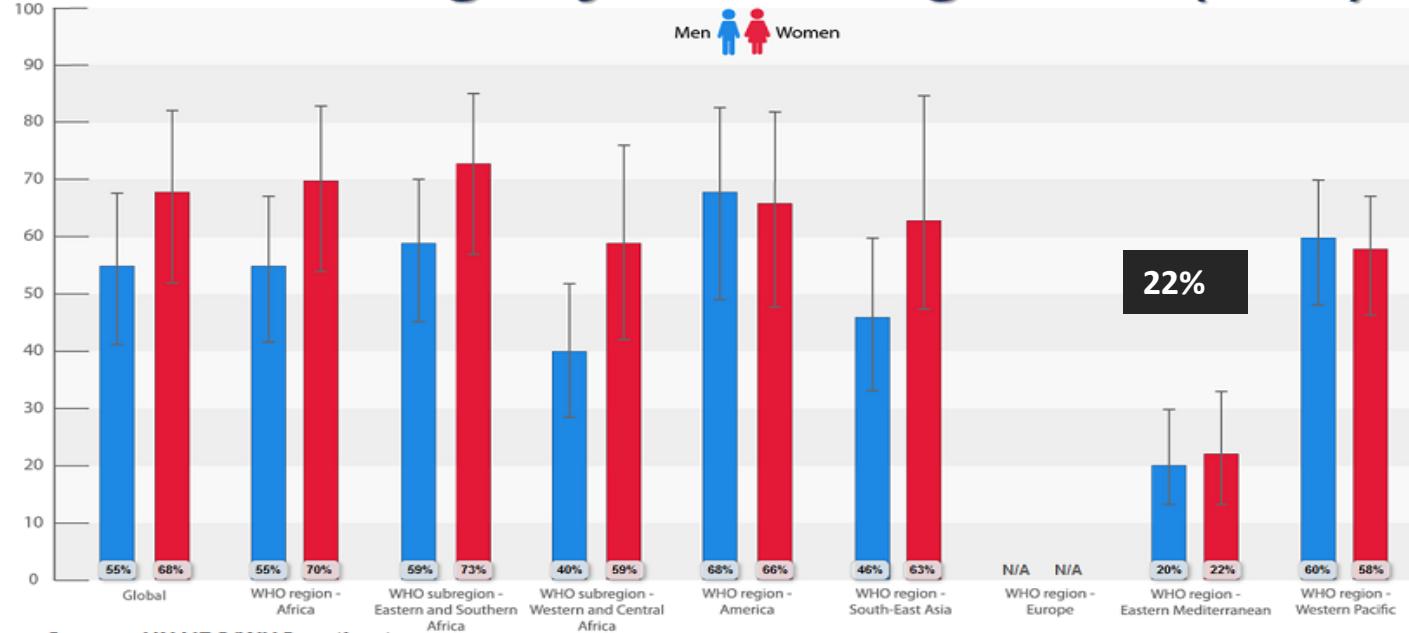
## Cascade



*Même avec ces objectifs réalisés  
seulement LES TROIS QUARTS 73% des PVVIH sont contrôlés*

# Il reste beaucoup à faire !

## ART coverage by sex among adults (2018)

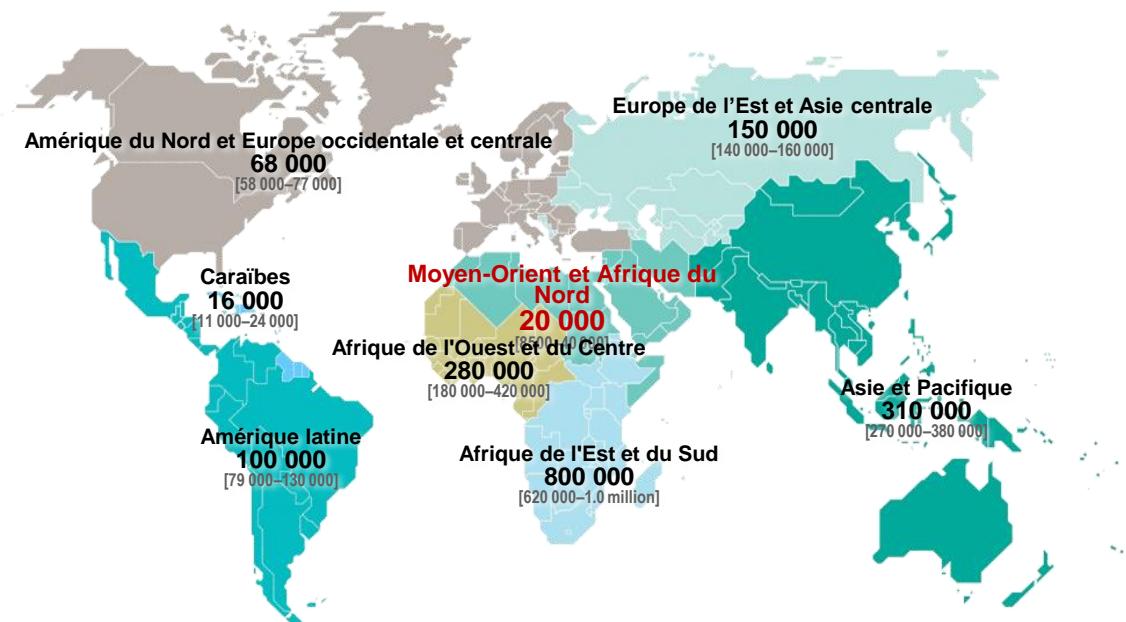


Source: UNAIDS/WHO estimates



World Health Organization

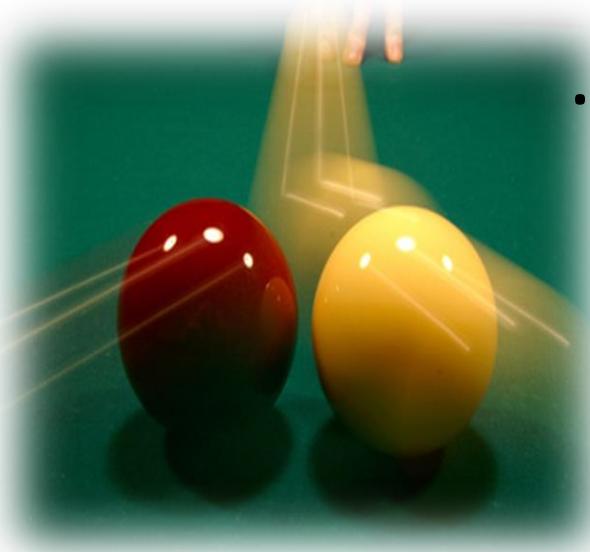
# 2018 Estimation du nombre d'infections nouvelles adultes et enfants



**Nouvelles infections : 1.7 million** [1.4 million–2.3 millions]

# Antiretroviral Drugs

- Pour VIH +: un contrôle efficace de la réplication virale
- Pour VIH - : une protection efficace contre la contamination



TASP /PrEP  
... a  
“*double hit*  
strategy to end  
HIV epidemics”

Quand  
débuter le  
traitement ?



# Quand débuter le traitement

START

## Un consensus universel

 International Antiviral Society - USA	<b>IAS-USA<sup>1</sup></b>	<i>Initier TAR dès que possible après le diagnostic. Initier même jour sauf si patient non prêt</i>
 DEPARTMENT OF HUMAN SERVICES - USA DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES	<b>DHHS<sup>2</sup></b>	<i>TAR pour tous ; quelque soit nb CD4 T Initier TAR dès que possible</i>
 World Health Organization	<b>OMS<sup>3</sup></b>	<i>Débuter ART chez tous indépendamment stade Clinique ou CD4. Prioriser si nécessaire infection VIH stade 3 ou 4) et adults aCD4 <math>\leq 350</math></i>
 <b>EACS</b> European AIDS Clinical Society	<b>EACS<sup>4</sup></b>	<i>TAR pour tous ; quelque soit nb CD4 T Initier TAR dès que possible; traitement immédiat dans certains cas</i>

1. Saag M et al, JAMA, 2018

2. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/10/initiation-of-antiretroviral-therapy>

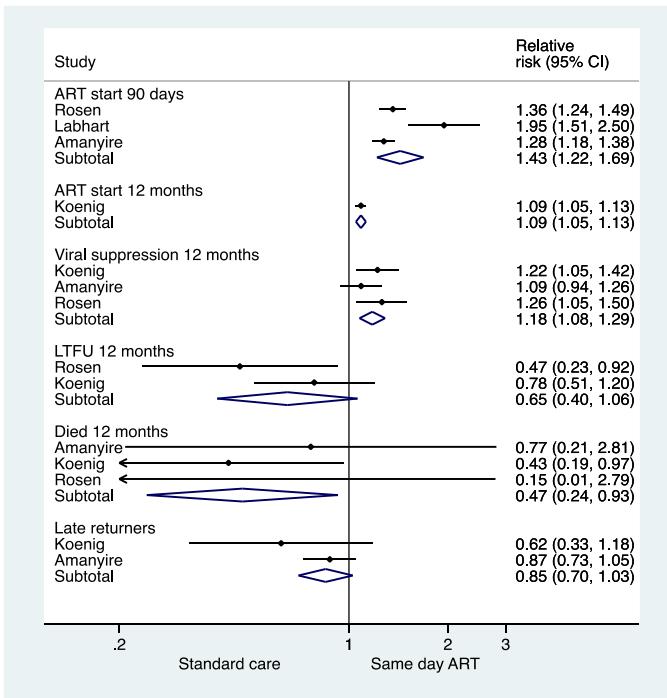
3. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf);

4. [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.1-english.pdf)

# Débuter tôt est primordial

## Meta-analysis

- ✓ Increased number of people starting ART within 90 days (Relative Effect 1.43)
- ✓ Increased viral suppression (Relative Effect of 1.18)
- ✓ Decreased Lost to FU Relative effect of 0.65
- ✓ Trend towards decreased mortality (relative effect of 0.47) and late return (relative effect of 0.85)

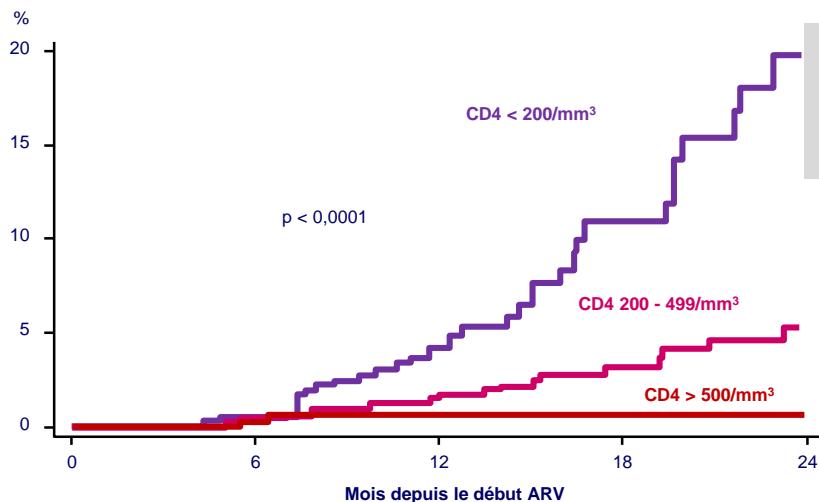


# Essai PopART

## L'initiation précoce protège de l'échec virologique

- Etude observationnelle
- 1 901 patients inclus dans l'essai PopART

Estimation par Kaplan-Meier des échecs virologiques confirmés  
(2 CV consécutives > 1000 c/ml) selon les CD4 à J0



Fatti G, CROI 2019, Abs. 512



**Question :** Quel bénéfice sur le suivi à 12 semaines et sur le contrôle virologique à 12 mois ?

**Où :** Lesotho rural

Temps accès centre soins

60 min ; marche ++ 50%

**Qui?**

278 patients 66% femmes

97% prêt à débuter

CD4 : 346 –417/mm<sup>3</sup>

**Intervention**

TAR proposé J0 Test VIH+

Soin standard/ centre

**En fait**

Initiation TAR dans les 3 mois

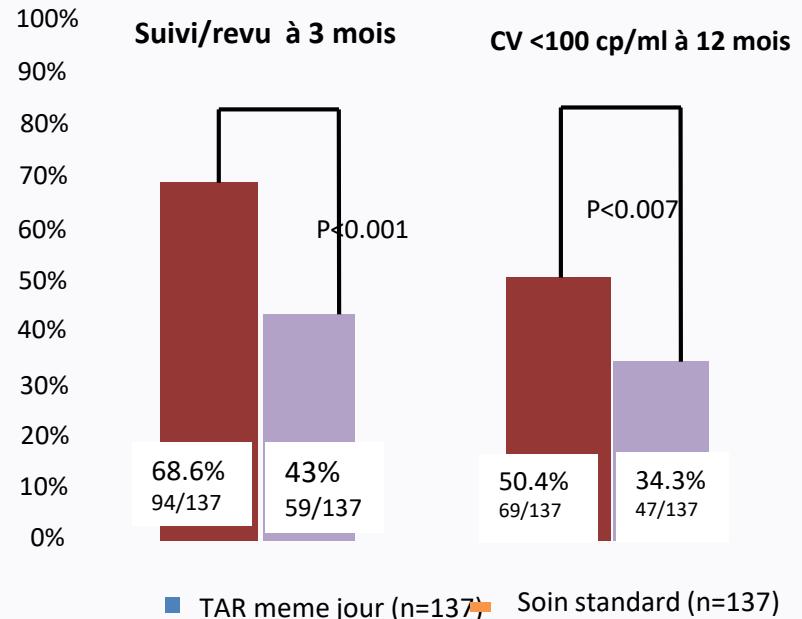
Même Jour : **68.6%**

Soin standard : **32 %**

**Perdus de vue à 12 mois**

Bras TAR même jour 8.8%

Contrôle 7.3%

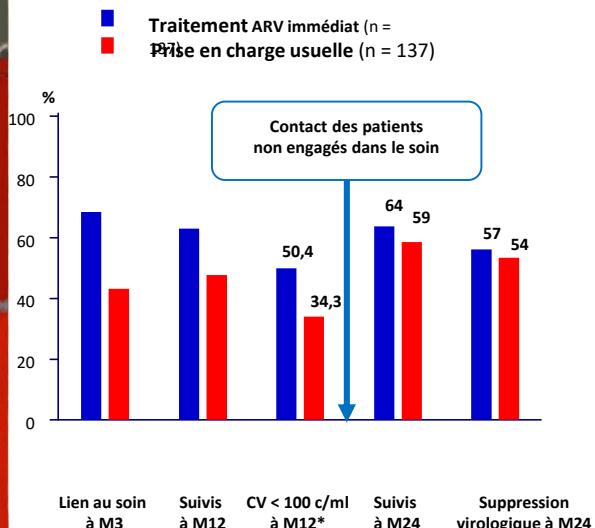


# CASCADE Lesotho

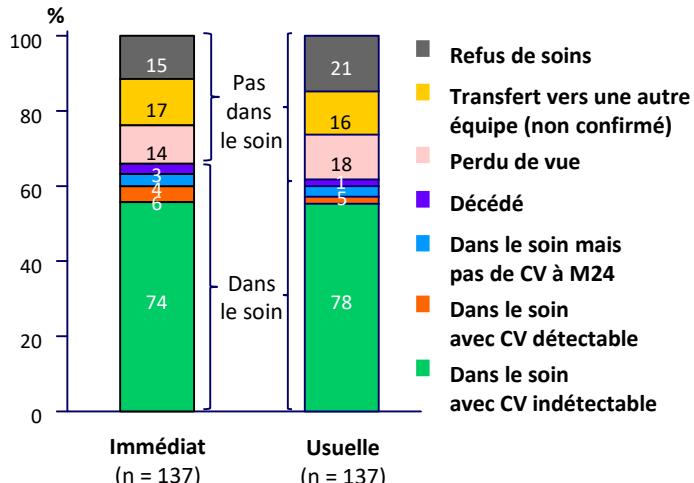
## Dépistage / traitement proposé à domicile M24



Cascade de soin des patients selon le bras de l'essai



Statut des patients à M24 selon le bras de l'essai



**Conclusion :** 12 mois après le rappel des personnes non engagées dans le soin à M12, plus de différence significative à M24 entre les deux stratégies  
**Les objectifs du 2<sup>ème</sup> 90 et du 3<sup>ème</sup> 90 sont loin d'être atteints dans les deux bras**

# Quelles nouveautés thérapeutiques ?

2



# Molécules Antiretrovirautes 2019

INTI	INNTI	Protease Inhibitors	Integrase Inhibitors	Others
TDF	Nevirapine	Lopinavir	Raltegravir	Maraviroc
TAF				
ABC	Efavirenz <sup>6</sup>	Atazanavir	Elvitegravir	Enfuvirtide
3TC/FTC	Rilpivirine	Darunavir	Dolutegravir	<i>Ibalizumab</i>
<i>Islatravir</i>	Etravirine		Bictegravir	
	Doravirine			

	Single	Tablet	regimen	3-DR	STR	
TDF/FTC/EF V Atripla <sup>R</sup>	TDF/FTC/RP V Eviplera <sup>R</sup>	TDF/FTC/EVG/ c Stribild <sup>R</sup>	TAF/FTC/EVG/ c Genvoya <sup>R</sup>	ABC/3TC/DTG Triumeq <sup>R</sup>	TAF/FTC/BI C Bictarvy <sup>R</sup>	DOT/TDF/3TC Delstrigo <sup>R</sup>



2-DR	2-DR
DTG/RPV Juluca <sup>R</sup>	DTG / 3TC Dovato <sup>R</sup>

# Bictégravir

un inhibiteur d'intégrase combiné à TAF/FTC

## Essai GS 1489

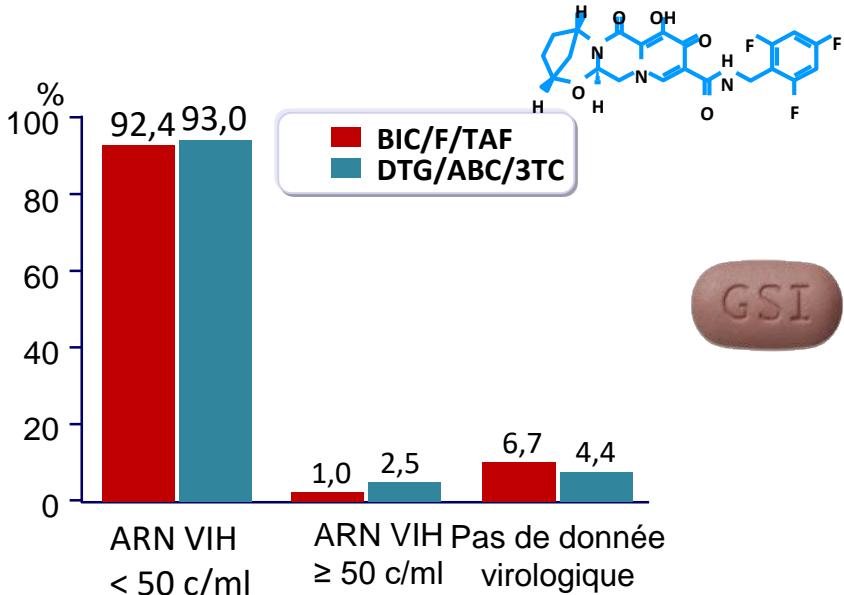
- Patients naïfs
- BIC/TAF/FTC n=314
- DTG/ABC/3TC n=315
- ARN VIH : 4.4 log<sub>10</sub>
- CD4: 450/mm<sup>3</sup>

Essai non infériorité

% ARN VIH < 50 c/ml  
*(borne inférieure de l'IC 95 % de la différence = -*

*12 %,*

Pas de différence tolérance clinique , osseuse , rénale



## ARN VIH < 50 c/ml (PP)

- BIC/F/TAF : 99,3 %
- DTG/ABC/3TC : 98,6 %

## Echec CV > 200 c/ml

BIC/FTC/TAF (1) ;DTG/3TC/ABC (4)  
aucune résistance détectée



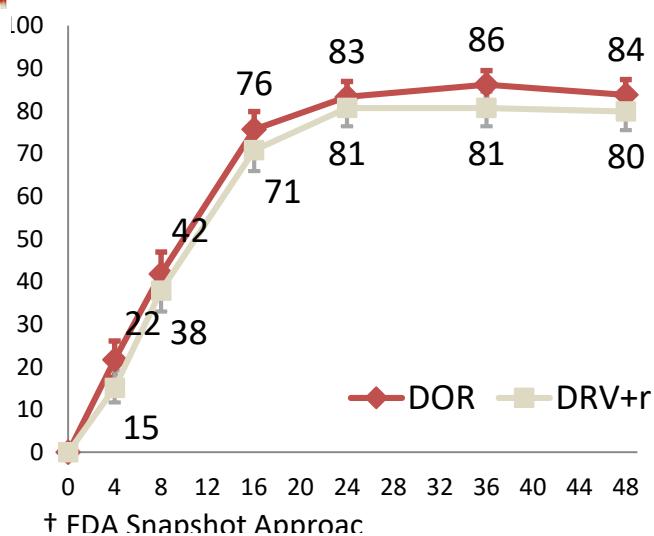
# Doravine

- NNRTI 2° génération
- actif sur les mutations les +fréquentes
- Une fois /jour; pas de contraintes alimentaires
- Pas d interactions médicamenteuses +++
- Tolerance >>> EFV SNC et lipides

## DRIVE FORWARD DOR vs DRV

766 patients naïfs

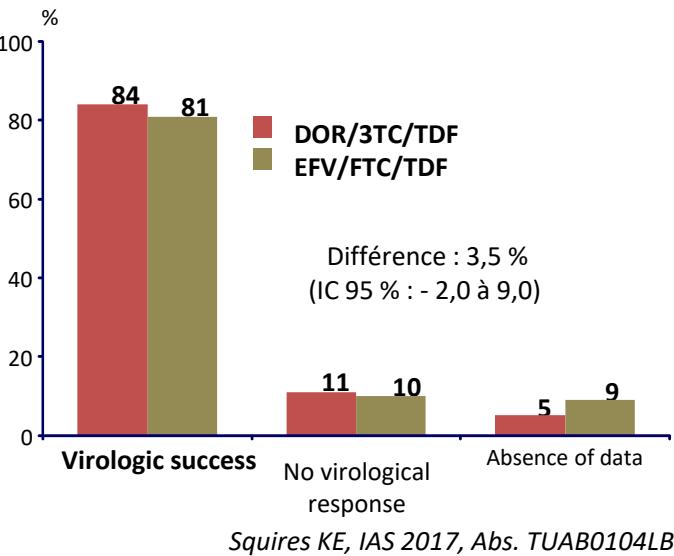
CV :  $4.35 \log_{10}$  CD4 : 435/mm<sup>3</sup>



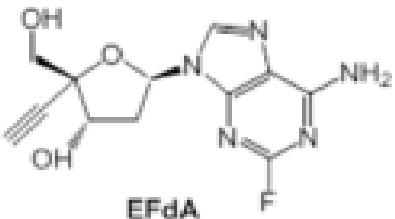
## DRIVE AHEAD DOR vs EFV

680 patients naïfs

CV:  $4.4 \log_{10}$  CD4 : 435/mm<sup>3</sup>

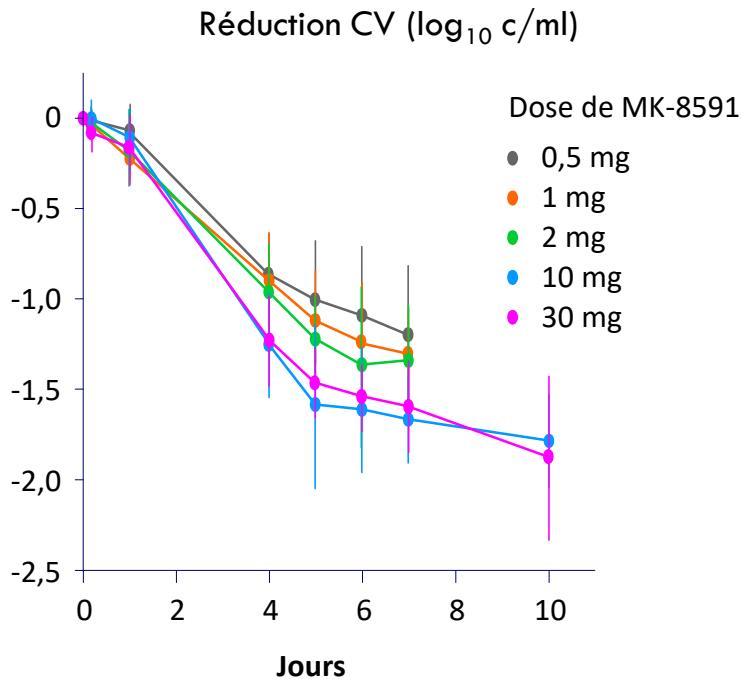


# Islatravir EfDA MK-8591



- Inhibiteur de transcription et de translocation NRTI
- 4 Ethynil fluoro de oxyadenosine
- Fluor : favorise liposolubilité et C intracellulaire
- **Puissant antirétroviral ++**
- $\text{IC}_{50}$  : 1.5nM soit 0.01 pmol
- Pas d interactions attendues
- Demi vie longue +++  
120 h c/o sujets sains
- Des concentrations élevées tractus génital
- **Un profil pardonnant au plan PK ; objectif traitement et prévention**

Dose unique MK-8591 n=30

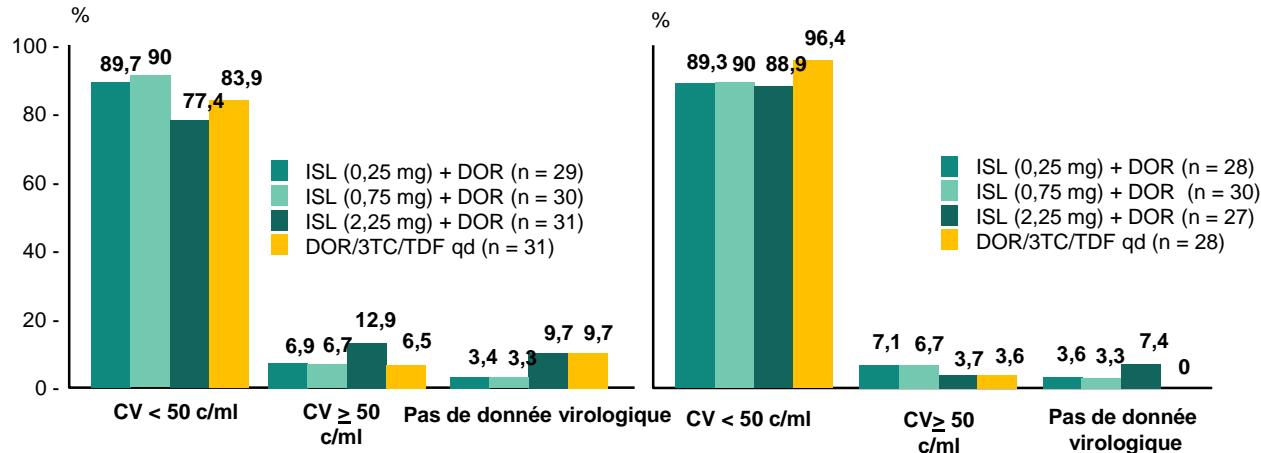


# Islatravir and doravirine DRIVE

Phase 2 MK-8591 011

S48

S24 DOR+ISL 2<sup>ème</sup> phase (snapshot)



- **5 rebonds** entre 50 et 200 c/ml (2 dans bras 0,25 mg, 2 dans bras 0,75 mg, 1 dans bras TDF) mais tous avec CV de confirmation < 80 c/ml
- **Arrêts pour événement indésirable** : 2 dans le bras ISL 2,25 mg (diarrhée/vomissements après J200, réactivation VHB) et 1 dans le bras DOR/3TC/TDF (aggravation de syndrome de QT long congénital)

# Ibalizumab (Trogarzo<sup>R</sup>)

- Ac monoclonal humanisé
- Inhibiteur entrée VIH via CD4
- Actif sur souches X4 et R5
- Approuvé US multi R
- Pas d interactions avec ARV
- Actifs sur VIH resistant

## Etude TMB-301

J0-J7 : Failing regimen

J7-J14: IBA 2000mg IV

J14-J21: ajout TAR optimise

J21 : IBA 800 mg / 2 sem

## 40 patients en échec avec multi R

CV: 35 000 cp/ml CD4: 73/mm3

### • Efficacité J14

- ↘ CV > 0,5 log<sub>10</sub> c/ml : 83 %
- ↘ CV > 1 log<sub>10</sub> c/ml : 60 %
- réduction CV : - 1,1 log<sub>10</sub> c/ml

### • Efficacité virologique à S24

- Réduction CV : - 1,6 log<sub>10</sub> c/ml
- ↘ CV > 1 log<sub>10</sub> c/ml : 55 %
- ↘ CV > 2 log<sub>10</sub> c/ml : 48 %
- CV < 50 c/ml : 43 %

### Efficacité virologique S48/S96

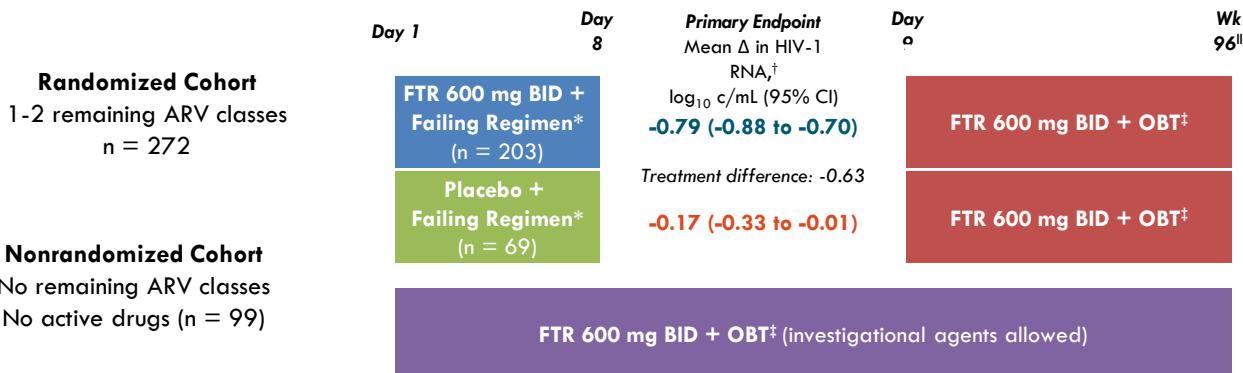
Réduction CV : - 2,9 log<sub>10</sub> c/ml

CV < 50 c/ml : 67 %

# Fostemsavir : BRIGHTE

## Patients en échec avec multirésistance

- Prodrogue temsavir
- Inhibiteur attachement bloquant entrée du virus dans CD4+ T-cells via fixation sur HIV gp120 [1,2]
- Absence de résistance croisée avec autres inhibiteurs entrée



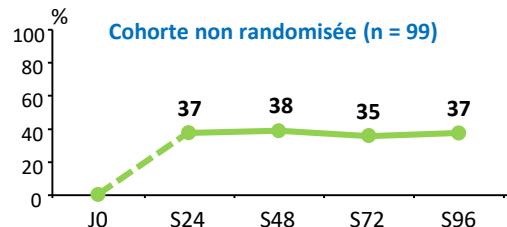
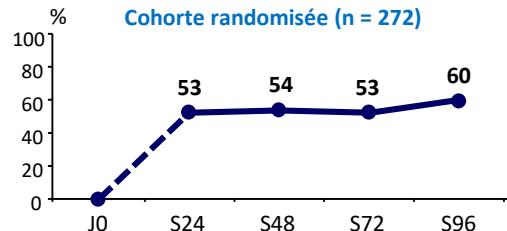
\*Blinded. <sup>†</sup>Day 8 adjusted by Day 1. <sup>‡</sup>Open label. <sup>§</sup>No evidence of resistance; patient eligible for, tolerant of, willing to receive the ARV. <sup>||</sup>Measured from start of open-label treatment. Study conducted until another option, rollover study, or approved ARV available.

# Fostemsavir

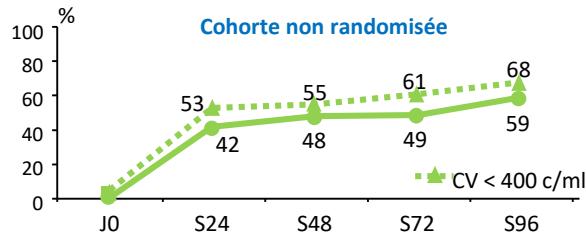
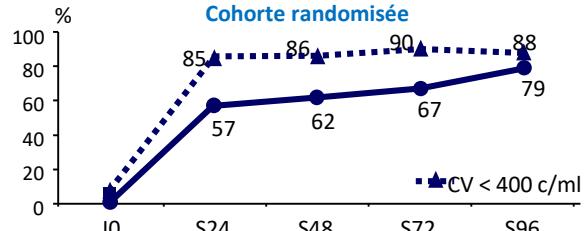
## BRIGHTE : patients en échec virologique S96

### Réponse virologique ( $CV < 40 \text{ c/ml}$ )

Analyse ITT-E snapshot  
(modification TO pour manque d'efficacité = échec)



Analyse ITT-E snapshot  
(modification TO initial pour non efficacité autorisée)

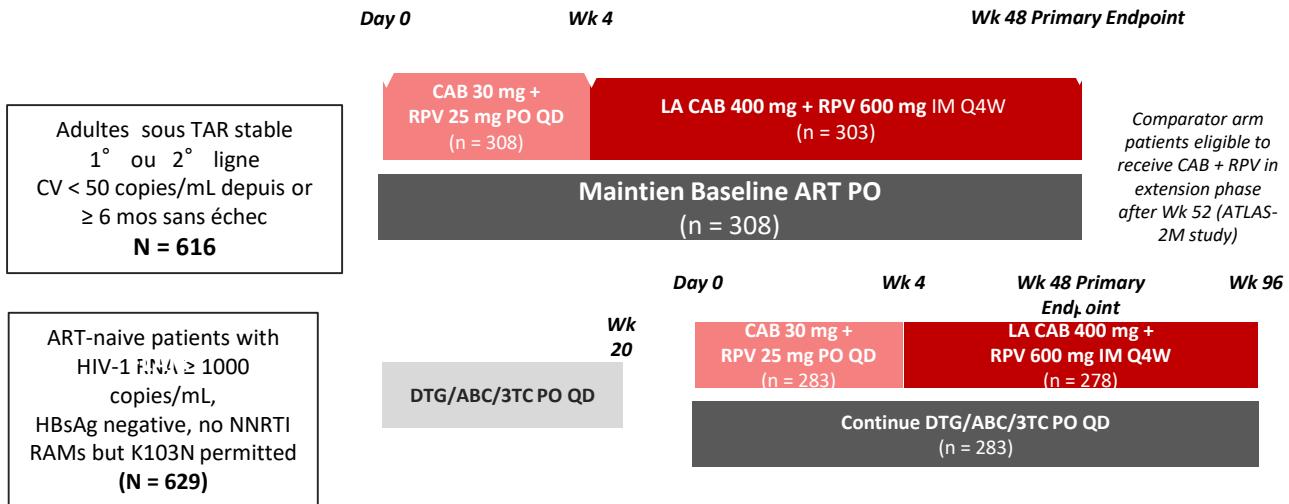


Les 15 participants ayant reçu dans le TO initial l'ibalizumab, le taux de réponse ( $CV < 40 \text{ c/ml}$ ) à S96 est de 33%. [AS 2019, Abs. MOAB0102](#)

# Cabotegravir/Rilpivirine IM ATLAS et FLAIR

## CAB + RPV Long-Acting IM mensuel vs 3-DR prise quotidienne

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

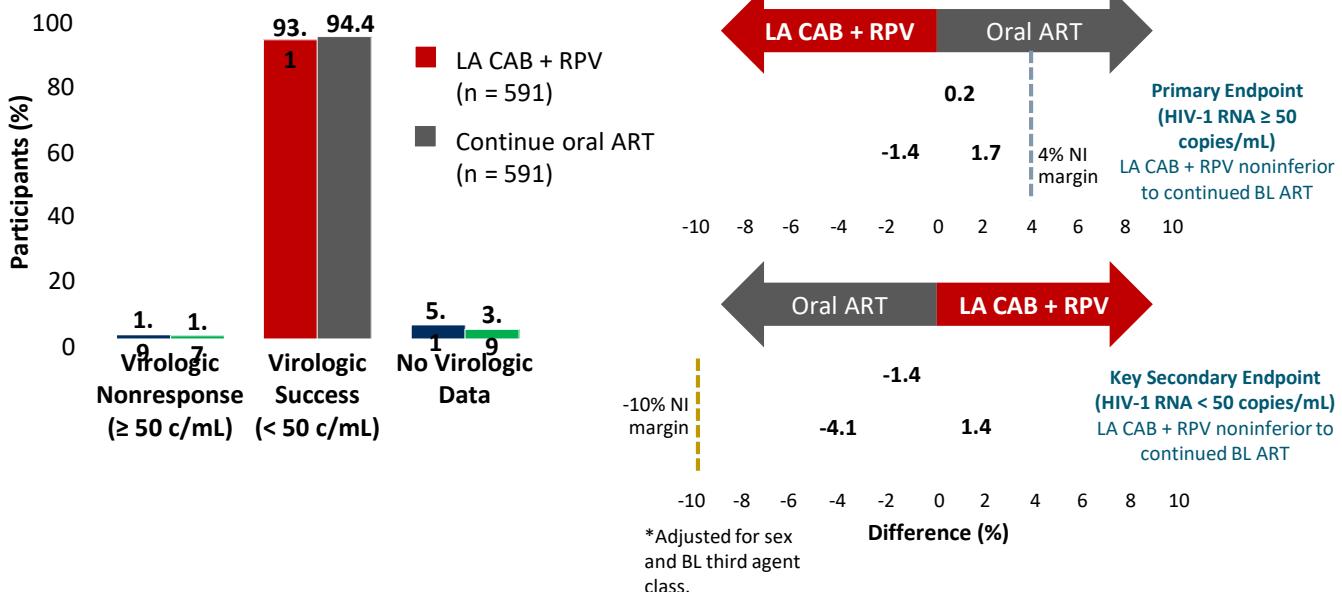


- Primary endpoint for both trials: HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Wk 48 by FDA Snapshot in ITT-E

# Cabotegravir/rilpivirine ATLAS and FLAIR

CAB + RPV IM vs Oral quotidien 3-DRT Three-Drug ART

## Efficacité à S48



# Quelles stratégies initier ?

*Recommendations*

2



# What ART to start with ?

## *Recommended and preferred regimen*

### *International guidelines*

*All have INI as preferred 1st option*

GUIDELINES	NRTI	NNRTI	INSTI	PI
<b>EACS</b> 2018	TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC*	RPV**	DTG RAL EVG	DRV/c or /r
<b>DHHS</b> 2019	TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC*	–	DTG BIC	–
<b>IAS USA</b> 2018	TAF/FTC ABC/3TC*	–	DTG BIC	–
<b>WHO</b> 2019	TDF/XTC		DTG	–

*Recommended in certain clinical situations DHSS 2019*

- 2NRTI+NNRTI **TDF/FTC/ DOR/** ou EFV ou RPV
- **DTG/3TC** when NRTI use not optimal
- Boosted PI+2 NRTI : prefer DRV

# Recommendations Juillet 2019

## Schémas antirétroviraux de 1<sup>ère</sup> ligne

Population	Préférés	Alternatives	Autres possibilités (situations particulières)
Adultes Ados	<b>TDF+3TC/FTC + DTG</b>	TDF/3TC + EFV 400 mg	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV 600 mg ZDV + 3TC + EFV 600 mg TDF + 3TC (ou FTC) + IP/r TDF + 3TC (ou FTC) + RAL TAF + 3TC (ou FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG
Enfants	<b>ABC + 3TC + DTG</b>	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL TAF + 3TC (ou FTC) + DTG	ABC + 3TC + EFV (ou NVP) ZDV + 3TC + EFV (ou NVP) ZDV + 3TC + LPV/r (ou RAL)
Nouveau-nés	<b>ZDV + 3TC + RAL</b>	ZDV + 3TC + NVP	ZDV + 3TC + LPV/r

# Pourquoi le choix des INI en 1<sup>°</sup>ligne ?

	DTG Dolutegravir	RAL Raltegravir	EVG Elvitegravir/c	BIC Bictegravir
<b>Efficacité</b> <sup>1-6</sup>	✓ ✓	✓	✓	✓
<b>UNIPRISE Quot</b>	✓	✓	✓	✓
<b>STR</b>	✓		✓	✓
<b>Barrière génétique résistance</b> <sup>1-6</sup>	✓			✓
<b>Interactions medic minimales</b>	✓	✓		✓
<b>Tolerance</b>		✓	✓	
<b>Etudes chez femmes</b> <sup>7-9</sup>	✓		✓	(✓)

1. SINGLE study: Walmsley S et al. NEJM 2013; 2. SPRING-2 study: Raffi F et al. Lancet 2013. 3. FLAMINGO study. Molina JM et al. Lancet HIV 2015; 4. GS-1490. Sax PE et al. Lancet 2017; 5. GS 1489: Gallant J et al. Lancet 2017; 6. GS 1490: Sax P et al. Lancet 2017; 7. ARIA study: Orrell C et al. Lancet HIV 2017; 8. WAVES study: Squires K et al. Lancet HIV 2016; 9. Kityo C, et al. CROI 2018. Boston, MA. Poster 500

# DAWNING : DTG vs LPV/r + 2 INTI en 2<sup>ème</sup> ligne

- Essai de phase 3, en ouvert, international (13 pays à ressources intermédiaires ou faibles)

- Adultes VIH+
- En échec virologique sous 2 INTI + INNTI
- Randomisation stratifiée sur :
  - CV ≤ ou > 100 000 c/ml
  - Nombre d'INTI actifs (2 ou < 2)

DTG + 2 INTI n = 312

LPV/r + 2 INTI (n = 312)

Caractéristiques à l'inclusion vis-à-vis des INTI

	DTG + 2 INTI (n = 312)	LPV/r + 2 INTI (n = 312)		DTG + 2 INTI (n = 312)	LPV/r + 2 INTI (n = 312)
INTI choisi en 2 <sup>ème</sup> ligne, %					
<b>Mutation sur TI, %</b>			ZDV+ 3TC	42	39
M184V/I isolée	90%	89	TDF + 3TC ou FTC	41	43
M184V/I + ≥ 1 autre mutation TI	25%	27	TDF + ZDV, autre	12, 5	13, 5
	59%	54			
K65R, K70E	30, 11	29, 12	<b>Sensibilité génotypique, %</b>		
TAMs	23%	24	(Stanford) 2 INTI actifs	20	21

# DAWNING:

## Réponse virologique selon profil de R et 3TC/FTC

HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48 in ITT-E Analysis, % (n/N)

### Overall

- M184V/I\* present
  - Use of 3TC or FTC
  - No use of 3TC or FTC
- No M184V/I

	DTG + 2 NRTIs n= 312	LPV/RTV + 2 NRTIs n=312	Treatment Difference, %
<b>Overall</b>	<b>84%</b>	<b>70%</b>	<b>13.8</b>
▪ M184V/I* present	84%	72%	12.1
• Use of 3TC or FTC	85%	72%	12.6
• No use of 3TC or FTC	80%	71%	9.1
▪ No M184V/I	80%	62%	18.7

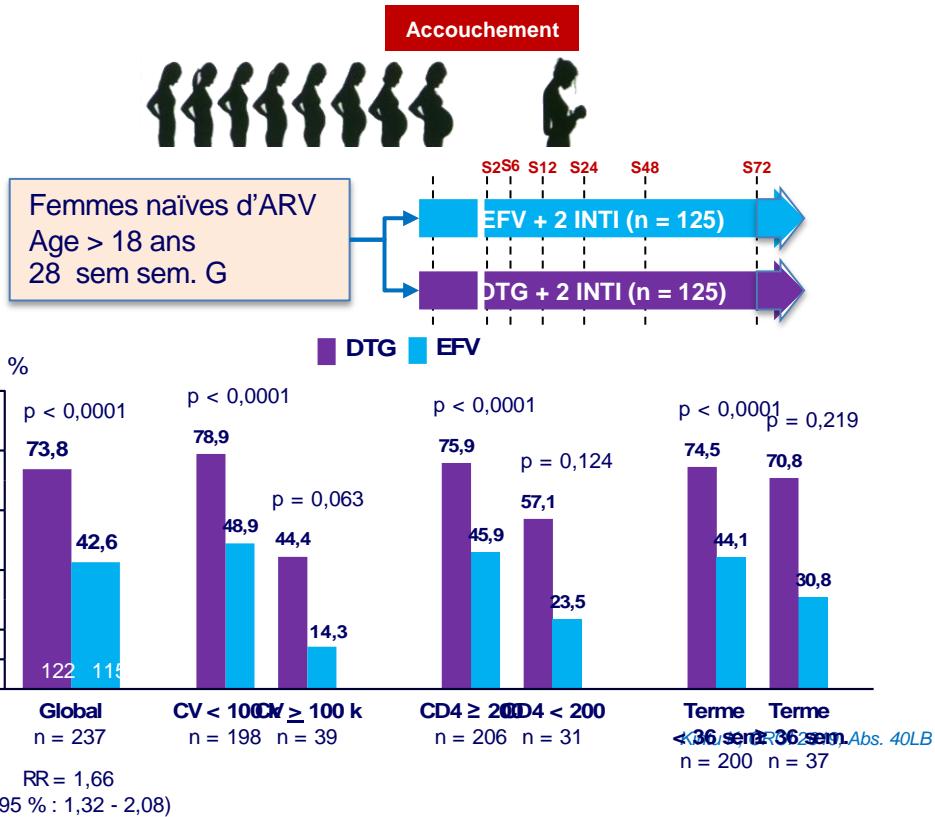
### 3TC or FTC use

▪ M184V/I only	82% (47/57)	68 (44/65)	14.8
▪ M184V/I + ≥ 1 NRTI RAM	86% (140/163)	74 (108/145)	11.4
▪ M184V/I + ≥ 1 TAM	90 (54/60)	72 (46/64)	18.1
▪ M184V/I + K65R	85 (23/27)	68 (15/22)	17.0

# DolPHIN-2 : DTG vs EFV initié en fin de grossesse

## Rapidité d' action virologique DTG

- Essai randomisé,  
DTG vs EFV
- % CV<50 à Acc
- 256 femmes
- 28 ans
- CD4 : 450 : mm<sup>3</sup> :
- CV: 4.4 log
- Med : 31 sem gross

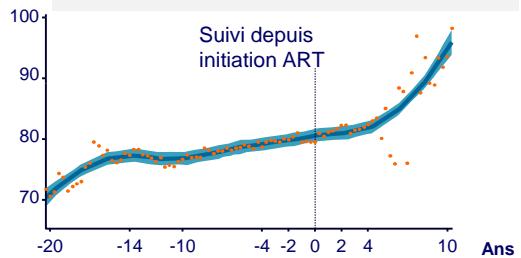


Nulle molécule  
n'est parfaite

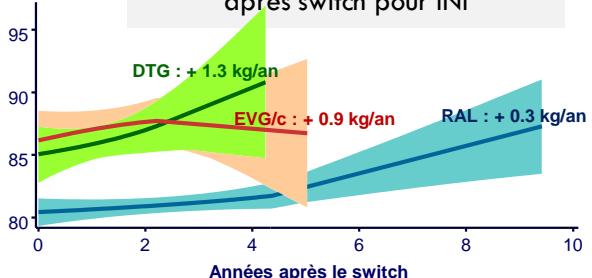


# Prise de poids après switch pour INI : cohorte ACTG

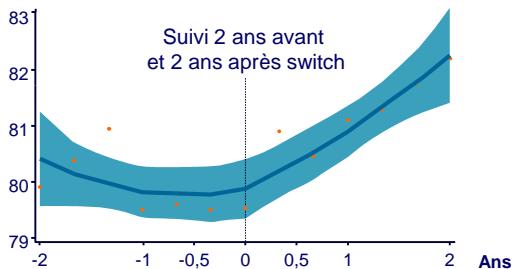
Evolution du poids (kg) prédict avant/après switch pour INI



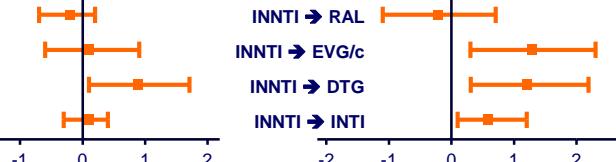
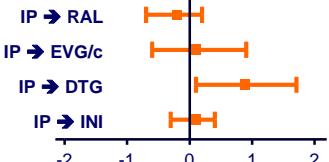
Evolution du poids (kg) prédict après switch pour INI



Suivi 2 ans avant et 2 ans après switch



Déférence (IC 95 %) annuelle de modification du poids (kg) après switch pour INI



# NAMSAL and ADVANCE:

## Prise de poids et obésité en initiation de TAR

	NAMSAL			ADVANCE			
	DTG+ TDF/3TC n = 293	EFV +3TC/TDF n = 278)	P Value	DTG + FTC/TAF n=351	DTG + FTC/TDF n=351	EFV/ FTC/TDF n=351	P Value
Δ moyen poids, kg							
▪ S 48	+5	+3	< .001	+6	+3	+1	
▪ S 96	NA	NA		+8	+5	+2	< .001
Δ moyen BMI à S48	+1.7	+1.2	< .001	NR	NR	NR	
Survenue Surpoids (BMI 25-29.9), %							
▪ S48	16	17	NS	23	14	9	
▪ S 96	NA	NA		25	13	11	NS
Survenue obésité (BMI ≥ 30), %							
▪ Wk 48	12	5	< .01	14	7	6	
▪ Wk 96	NA	NA		19	8	4	< .01

# Innovations stratégiques

3



# Individualiser le TAR en réduisant l'exposition ARV

## Transition éco-medicamenteuse



### Contexte

- Initiation **plus précoce** : CD4 + élevés et CV plus basse
- Molécules récentes **plus puissantes et plus robustes**
- Traitement suppressif pendant des décennies
- Préserver le capital moléculaire de chaque patient

### Défis

- Réduire le poids des molécules
- En maintenant la **suppression virale à vie**
- Maintenir simplicité du TAR
- Minimiser / prévenir toxicité
- S'adapter aux comorbidités
- S'affranchir des interactions
- Optimiser les coûts

### Le dogme

- Indétectabilité de la CV
- Et non le nb de molécules pour l'atteindre

Pourquoi donner plus de produits si on peut faire aussi bien avec moins ?



# Vers des stratégies d'allègement



Réduction dose

Bithérapie

Traitements  
Intermittents

- ZERO réPLICATION
- Réduire l'exposition cumulée aux ARV
- Epargner le capital ARV

# Traitements ARV allégés

## Réduction Dose en 3-DR

- **Dosage reduction**

La plupart des ARV ont été développés aux plus hauts dosages

### Reducire toxicité

- EFV 400 mg

*OMS guidelines 2019*

Darunavir

- 600 or 400 mg

### 3-DR dose reduction

Efavirenz 400 mg

Encore *WHO Mexico*

Darunavir/r 400/100 mg

*Darulight ANRS*

*WHHRI 052*

Darunavir/r 600/100 mg

**Important to prevent toxicity ; to maintain a class and minimize AE; reduce cost**

# Alléger le traitement antirétroviral

## *Des 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**

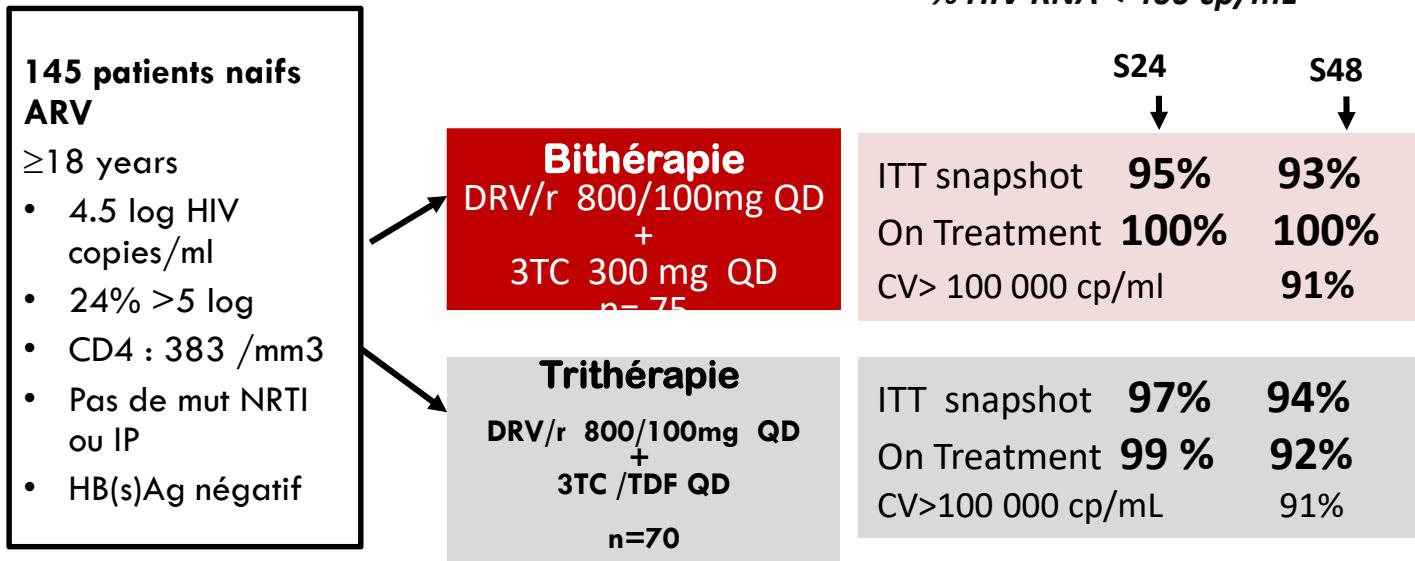
Lamidol TANGO

# Bithérapie en initiation

## DRV/r+3TC vs TDF/FTC+DRV/r

Etude ouverte Phase 4, randomisée Critère efficacité S 48

% HIV RNA < 400 cp/mL



**DTG + RPV SWORD-1 et SWORD-2**

- 2 essais RCT

DTG/RPV : 511 pts

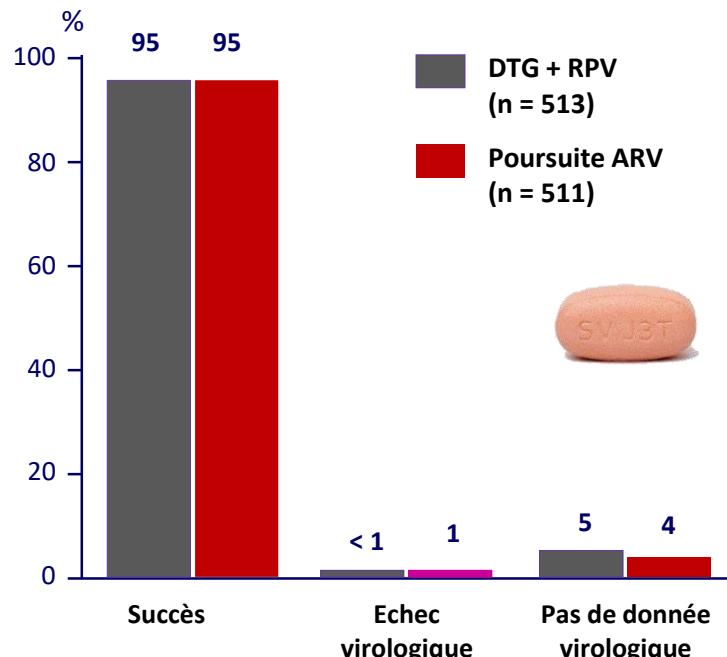
Poursuite ARV : 513 pts

- CD4: 611 /mm<sup>3</sup>

- TAR

TDF : 75% NNRTI:54%

IP: 26%INI:20%



**Différence ajustée (IC 95 %) DTG + RPV vs poursuite ARV en cours**

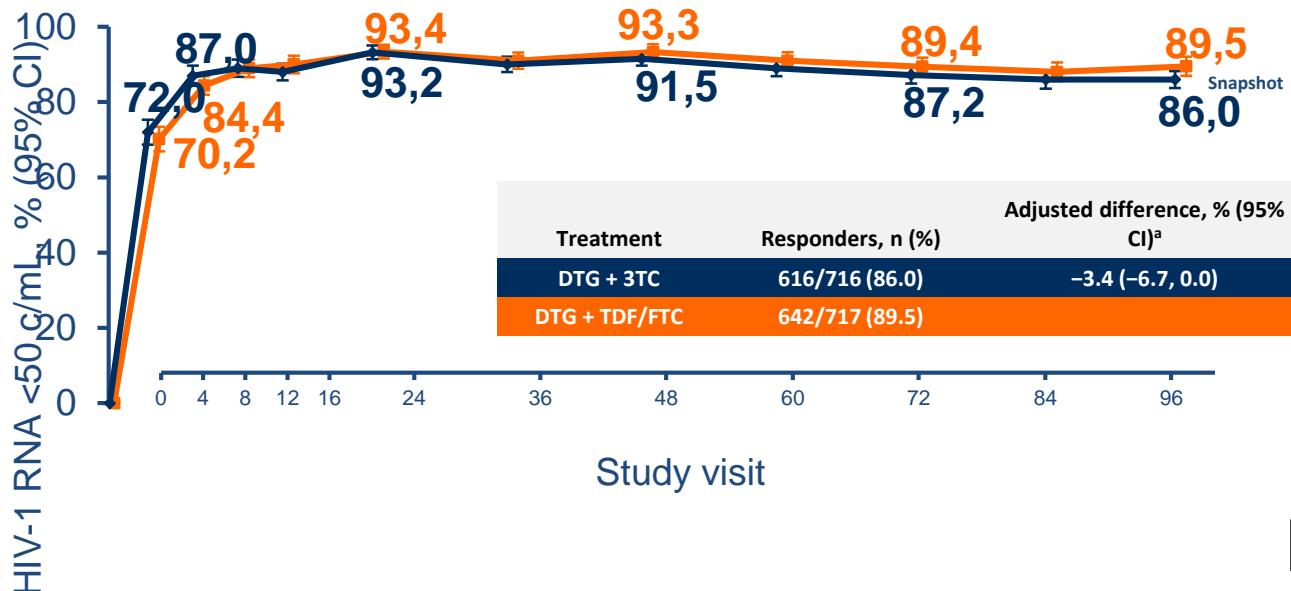
- SWORD-1 (508 patients) : - 0,6 (- 4,3 à + 3,0)
- SWORD-2 (516 patients) : + 0,2 (- 3,9 à + 4,2)

1 seul cas resistance K101K  
Sensible RPV

DTG/3TC

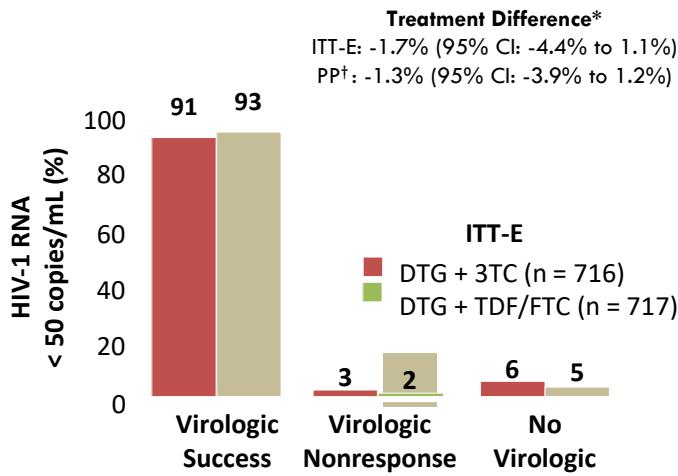
# GEMINI Dual Therapy in naive patients

## DTG/3TC vs DTG/TDF/FTC



Non-inferiority criteria were met for GEMINI-1, GEMINI-2, and the pooled analysis

# GEMINI DTG + 3TC Noninferior to DTG + TDF/FTC in Treatment-Naive Patients at Wk 48



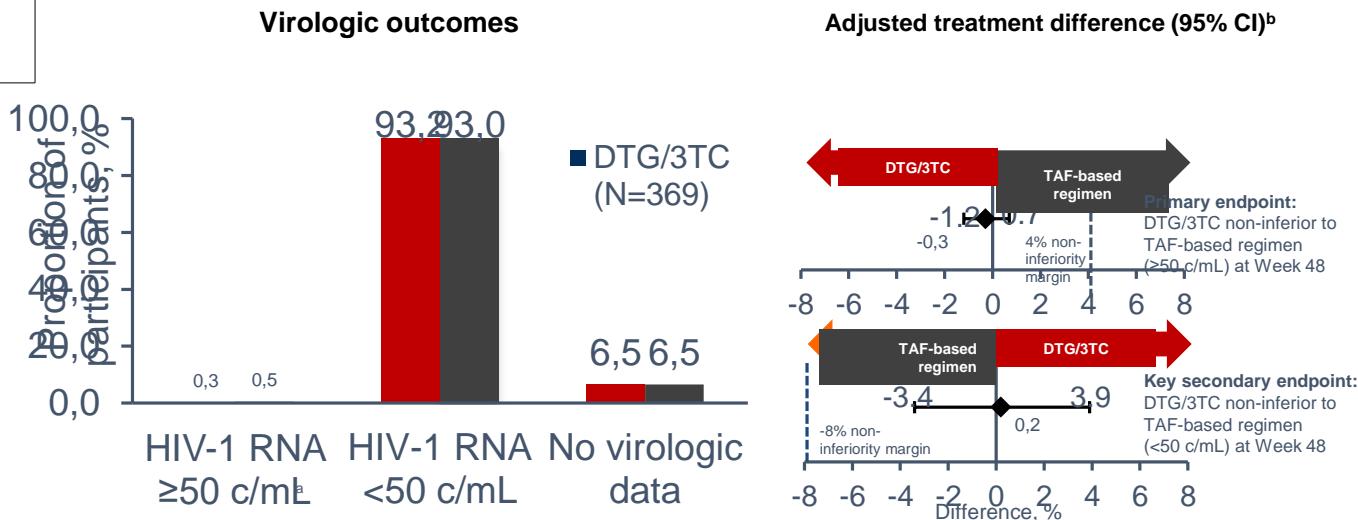
- 6 Confirmed VF with DTG + 3TC:
- 4 Confirmed VF with DTG + TDF/FTC
- **No treatment-emergent INSTI or NRTI mutations in patients with VF in either arm**
- Bone and kidney safety markers more favorable with DTG + 3TC vs DTG + TDF/FTC

\*Adjusted for HIV-1 RNA ( $\leq$  vs  $>$  100,000 copies/mL), CD4 cell count ( $\leq$  vs  $>$  200 cells/mm $^3$ ), and study (GEMINI-1 vs GEMINI-2). †PP = the ITT-E population excluding significant protocol violations.

DTG + 3TC was noninferior vs 3-drug therapy,  
no resistance in either arm

# TANGO DTG/3TC Switch study

DTG/3TC is non inferior to TAF-based regimen at Week 48



0/352 participants in the DTG/3TC group and 2/358 participants in the TAF-based regimen group had HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48

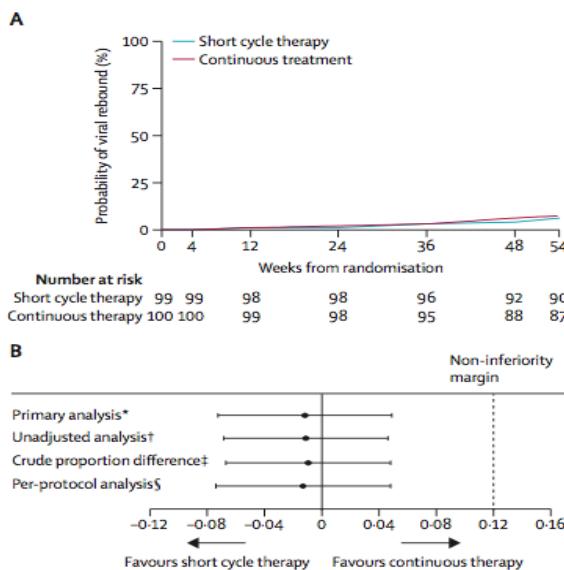
*No resistance*

# Intermittent 3-DR regimen

## BREATHER Etude rando.pilote

199 enfants /ados TAR: 2NRT/EFV

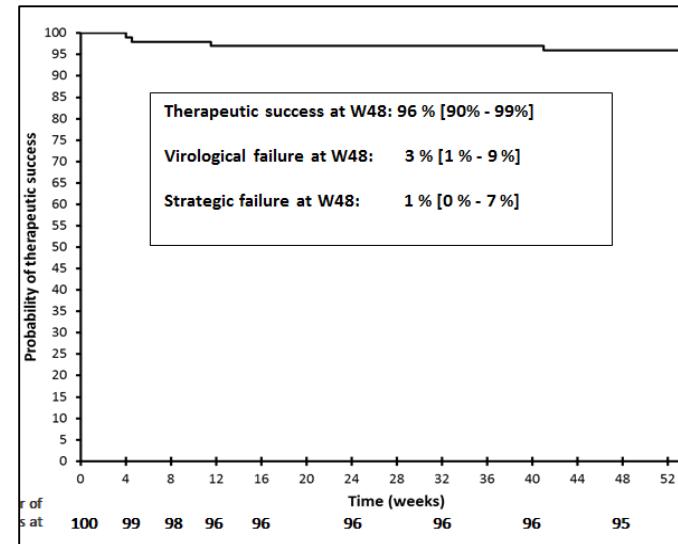
**TAR 5 JOURS /7**



## Etude 4D ANRS 162

Etude pilote 100 patients contrôlés

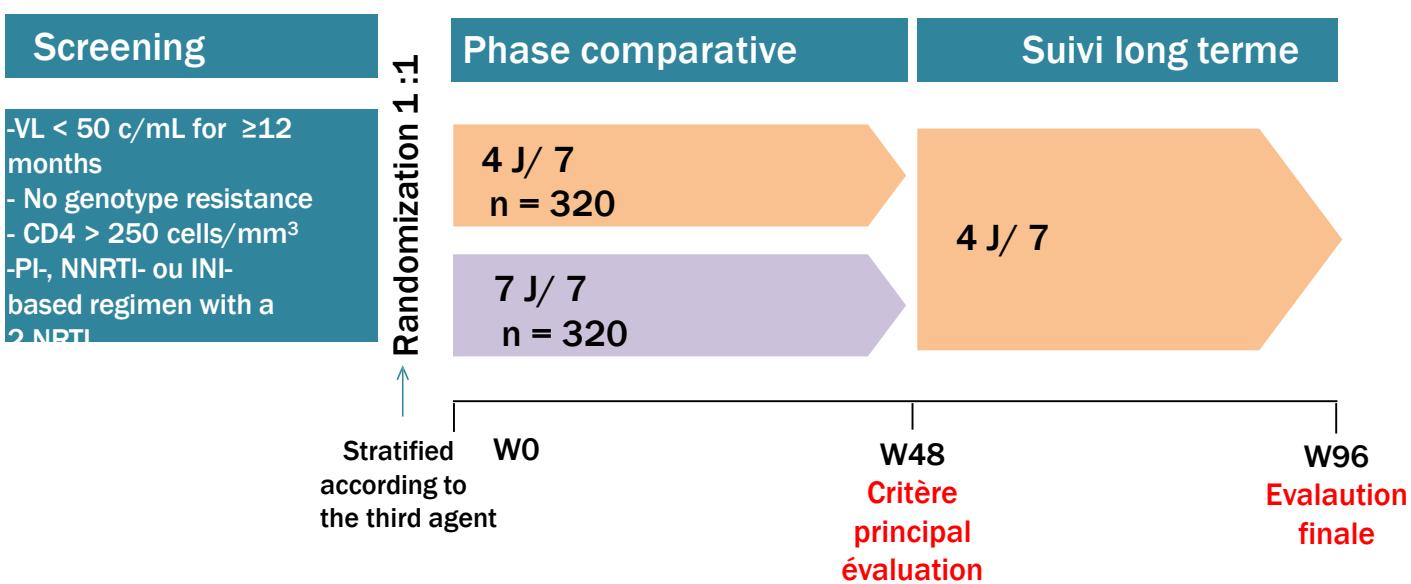
**TAR 4 JOURS /7**



Succès 96% ; 3 échecs ; pas de Résistance

# QUATUOR Etude de switch

## Traitement 4jours sur 7



### Caractéristiques patients baseline

640 Patients ; 5 ans VS; CD4: 690 /mm<sup>3</sup>

INI : 48% INNTI : 47%

# ART reduced regimen in real life

## Experience of Pitié Salpêtrière

Drug reduced regimen

33% in 2017  
36% in 2018

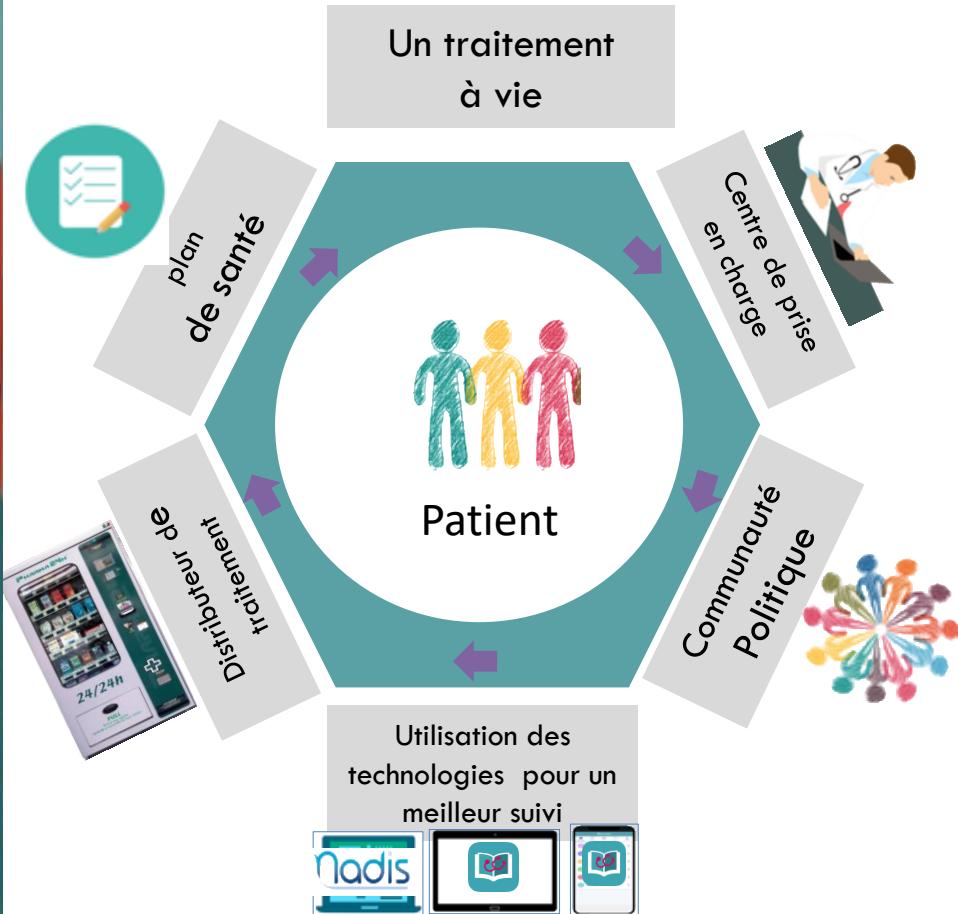
suppressive ART in 2017/2018

3480 patients with VL<50 cp/mL



ART	2017 n	%	2018 n	%
	n= 2941 pts		n= 3 480 pts	
<b>Triple therapy</b>	<b>2026</b>	<b>69%</b>	<b>2407</b>	<b>69,2%</b>
<b>7 days /7</b>	<b>1938</b>	<b>66%</b>	<b>2187</b>	<b>62,8%</b>
<b>Intermittent</b>	<b>88</b>	<b>3%</b>	<b>220</b>	<b>6,4%</b>
<b>4 days /w</b>	<b>72</b>	<b>2,4%</b>	<b>137</b>	<b>3,9%</b>
<b>5 days /w</b>	<b>16</b>	<b>0,6%</b>	<b>83</b>	<b>2,4%</b>
<b>Dual therapy</b>	<b>713</b>	<b>24%</b>	<b>874</b>	<b>25%</b>
<b>Monotherapy</b>	<b>161</b>	<b>6%</b>	<b>149</b>	<b>4,3%</b>
<b>Multitherapy</b>	<b>41</b>	<b>1,4%</b>	<b>50</b>	<b>1,4%</b>

# Optimiser le suivi des patients



Adapter  
Différencier  
Impliquer  
Innover  
Moderniser

- Soins ARV
- Patients
- Jeunes
- Société civile
- Politiques

# Le future du traitement ARV

- Le dogme est la suppression virologique
- La charge virale ne peut etre séparée de la distribution de ARV
- L indétectabilité = une liberte un devoir un dû
- Les ARV : le seul moyen de stopper les VIH
- Durer : le défi ultime
- Diminuer exposition ARV \*
- Molécules longue demi vie
  - Long-acting oral/sem implants
  - Long-acting injectables\*
- Immune based therapies
  - BnAB : neutralizing AB

# Mettre fin à l'épidémie

---

- **Une mission DEPISTER**  
proposer à toutes les Pop Clés d'un dépistage/prise en charge en « sécurité
- 
- **Une attitude :**  
**TRAITER** Traitement ARV pour tous  
**PREVENIR** / Prévention combinée
- **Un dogme : Charge Virale indétectable**
- **Un défi : durer**  
Pas de cure ni de rémission;  
Toute interruption du TAR = rebond CV  
*Traitemen<sup>t</sup> suppressif à vie +++*

**TESTS MOLECULES CHARGE VIRALE**



# VIH AFRAVIH<sup>2020</sup> HÉPATITES SANTÉ SEXUELLE

10<sup>e</sup> Conférence  
Internationale  
Francophone

DAKAR

19-22 avril 2020

## Ce que nous savons ..

- L humain est la seule source de la transmission humaine
- Les ARV permettent le contrôle du VIH
- Le **contrôle maximal** de la réPLICATION virale permet
  - De bloquer tous les phénomènes délétères du VIH
  - De prévenir la transmission d'un VIH+ à un(e) VIH
- La **réPLICATION virale** est toujours délétère
  - SANS TAR : progression et transmission
  - SOUS TAR : résistance et transmission

## Ce que nous devons mettre en œuvre

- **REDUIRE LA MASSE VIRALE Circulante**  
Traitement antirétroviral
- **DEPISTER toutes les personnes répliquant le VIH**
- **CONTROLER LE VIH de tous les patients sous TAR**



## Pour conclure

- Les traitements antirétroviraux de demain feront une place plus grande à l'adaptation du TAR en fonction du patient et de son statut.  
Les Bithérapies d'ARV robustes sont prometteuses.
- La recherche clinique /médicamenteuse est entrée dans une ère du « vivre longtemps avec ».
- La formation des PvVIH à la gestion de leur santé sera un élément déterminant pour maintenir une suppression virale pendant des décennies.
- Le Défi : faire évoluer les humains pour que cessent stigmatisation et discrimination sociale culturelle religieuse

# Le non contrôle de la réPLICATION virale

---

- **Un Echec virologique**  
*developpement de la résistance*
- **Un Echec clinique**  
*progression clinique*
- **Un Echec immunologique**  
*une restauration compromise*
- **Un Echec sur le plan personnel /transmission rivé**  
*un risque élevé de transmission ; une vie sexuelle compromise*
- **Un Echec de santé publique ; echec économique**  
*un investissement sans bénéfice*

Les interruptions de TAR et les ruptures de soins : **une catastrophe individuelle et collective**

# Oui ...Mais les patients sont diagnostiqués tard..

## Late presenters

---

- **Information santé sexuelle**
- **Campagne de dépistage**

Mais en expliquant le bénéfice du TAR ++ Vie normale

AUTOTESTS +++

Donner à la société civile , en particulier jeune et connectée des endroits où parler sexualité, prévention et dépistage

- **Sensibiliser corps soignant**

- occasion manquée de dépistage
- Accueil
- **Patients suivis /PDV** Role majeur biologiste / pharmacien

# Quand Traitement immédiat ?

---

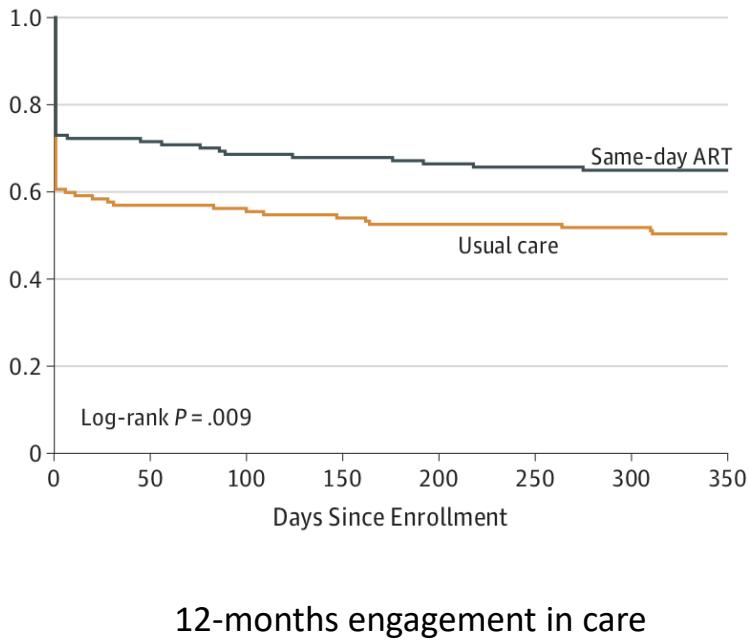
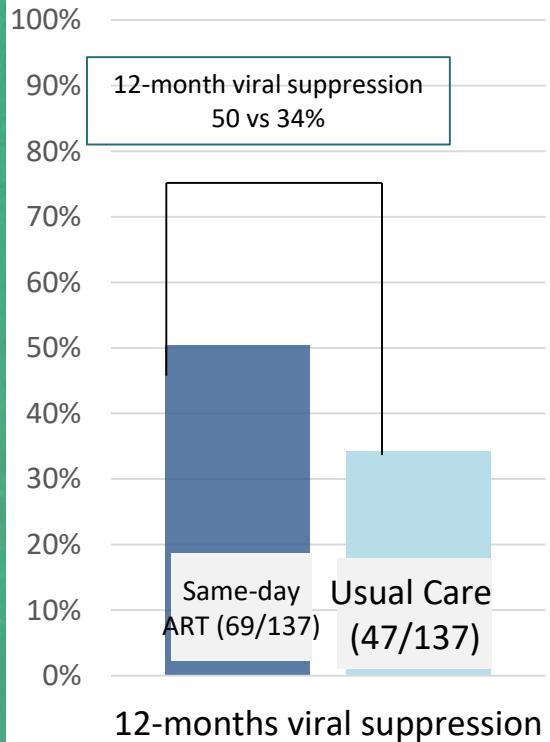
## Oui

- Reduction de la progression clinique
- Augmentation de l engagement dans le soin et suivi
- Réduction stress liée
- Diminue risque transmission

## Délai possible ?

- IO
- Nécessité de RCP dans une situation ( IR resistance )
- Renforcer l adhesion au TAR l observance

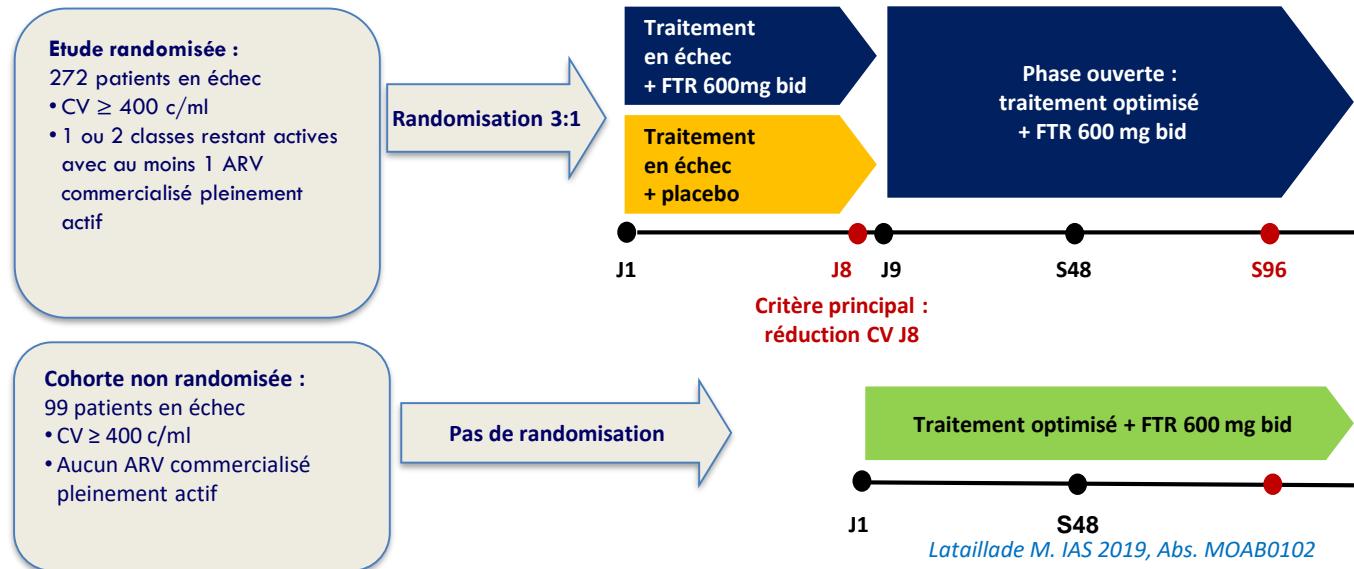
# CASCADE: Traitement ARV même jour vs standard experience au Lesotho



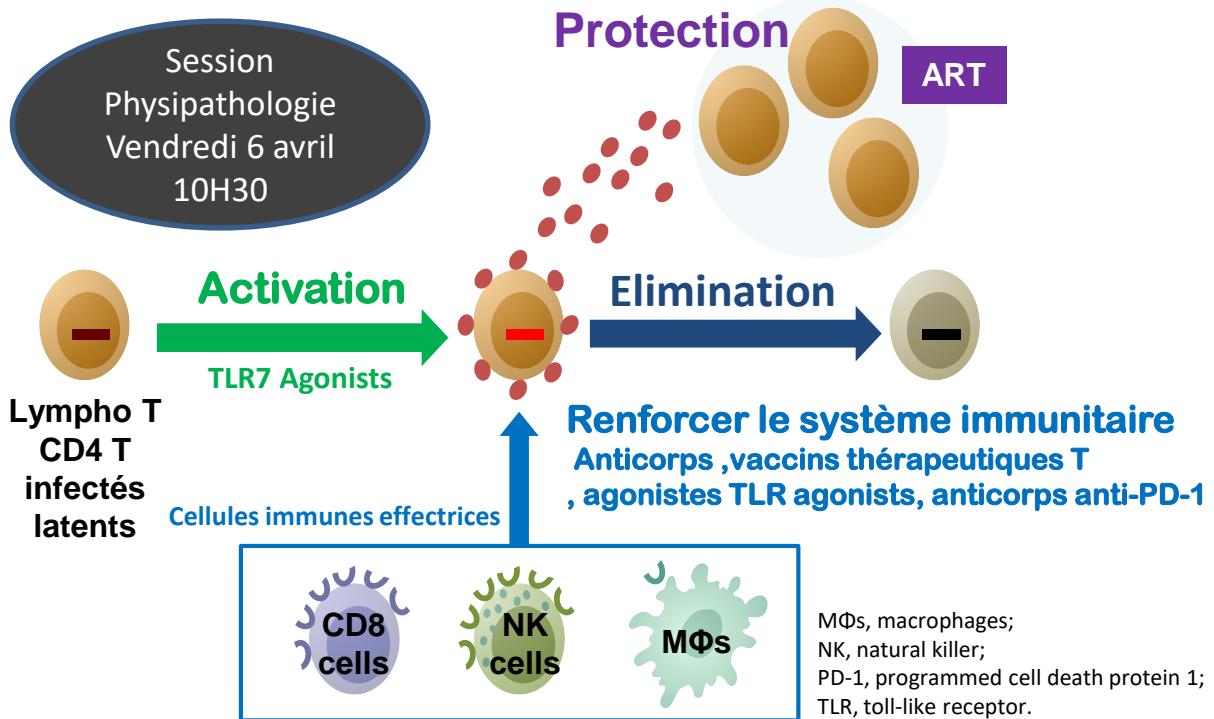
# Fostemsavir

## BRIGHTE : patients en échec virologique S96 (1)

- **Fostemsavir (FTR)** : prodrogue métabolisée en temsavir (TMR) qui agit en se liant à la gp120 de l'enveloppe virale, empêchant ainsi l'attachement du virus au récepteur CD4
- **BRIGHTE** : essai de phase 3 évaluant le FTR per os chez des patients en échec, lourdement prétraités et avec une souche VIH-1 multirésistante



# Stratégies Immunothérapie



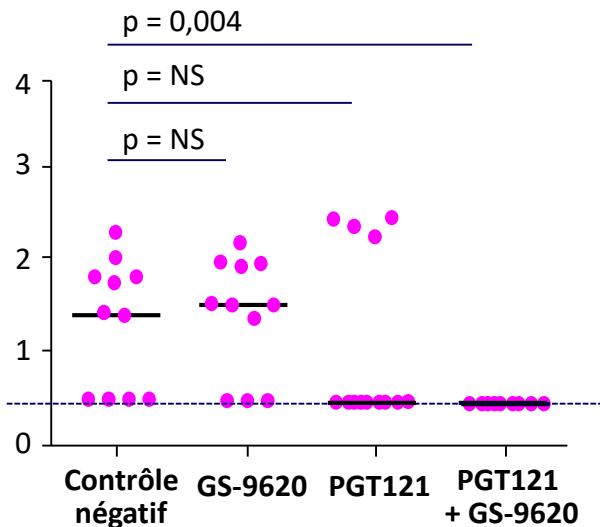
Cible → Combiner les différentes approches

# Immunothérapies combinées

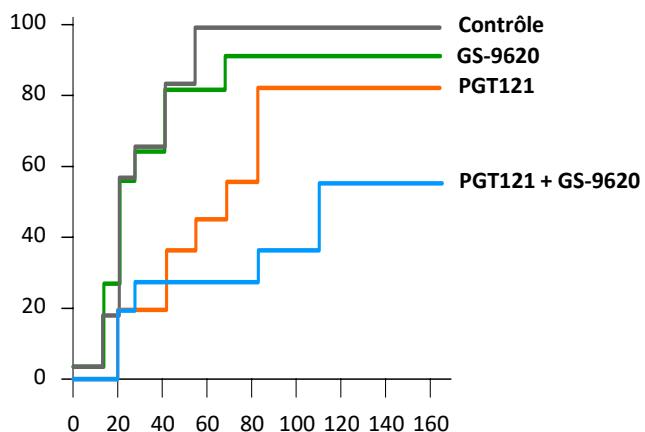
Anticorps neutralisants et agoniste TLR7

*Etude chez le macaque*

Quantité d'ADN viral  
dans les ganglions ( $\log_{10}$  c/cellules)



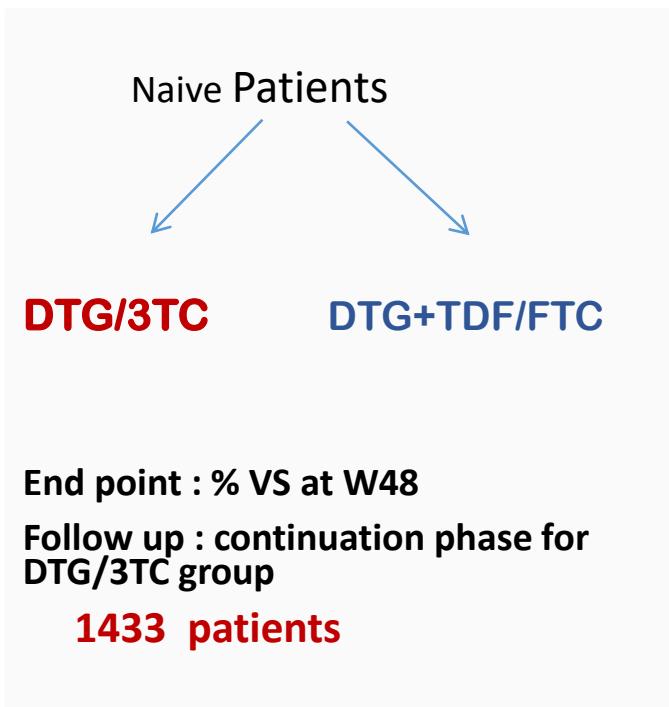
Délai du rebond virologique



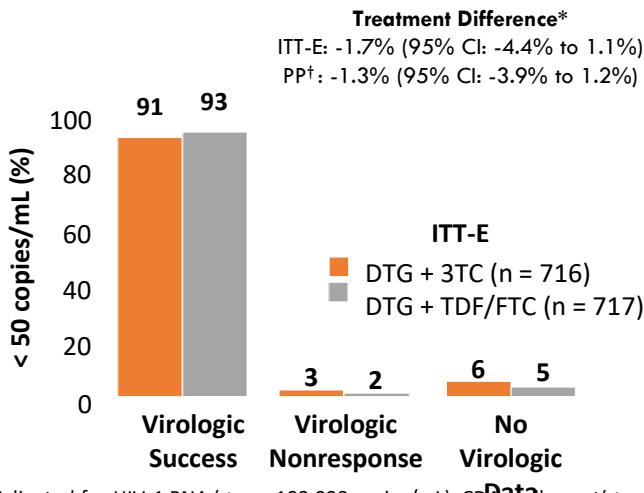
5 singes sur 11 sans rebond de CV; pic CV au rebond plus bas

# Dual Therapy in naive patients initiation DTG/3TC vs DTG/TDF/FTC GEMINI 1 &2

- **1433 naive patients**
- HIV RNA  
1000-500 000 cp/ml
- CD4 > 200/mm<sup>3</sup>
- PrEP ou PEP allowed if >1 month
- no HBV infection
- Med VL : 4.45 log HIV RNA  
% > 100 000 : 20%
- CD4 : 427 :mm<sup>3</sup>



## GEMINI-1&2: DTG + 3TC Noninferior to DTG + TDF/FTC in Treatment-Naive Patients at Wk 48



- No treatment-emergent INSTI or NRTI mutations in patients with VF in either arm
- Confirmed VF with DTG + 3TC: n = 6
- Confirmed VF with DTG + TDF/FTC: n = 4
- Bone and kidney safety markers more favorable with DTG + 3TC vs DTG + TDF/FTC

DTG + 3TC was noninferior vs 3-drug therapy,  
no resistance in either arm

# Alléger en bithérapie chez des patients en succès virologique

## PI + 3TC

OLE<sup>1</sup> : LPV/3TC

SALT<sup>2</sup>: ATV/FTC

DUAL<sup>3</sup>: DRV/3TC

## PI + INI

NEAT 01 RAL/DRV<sup>1</sup>

SPARE<sup>2</sup>

HARNESS<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Arribas JR. *Lancet Infect Dis* 2015; 2015; 15:785-92

<sup>2</sup> Perez-Molina JA. *Lancet Infect Dis* 2015;15:775-84

<sup>3</sup> Pulido F, *HIV Drug Therapy* 2016

<sup>1</sup> Raffi F. *Lancet* 2014;384:1942-51

<sup>2</sup> Nishihima Plos One 2013

<sup>3</sup> Van Lunzen J. *JAIDS* 2016;71:538-43

## DTG + 3TC

LAMIDOL<sup>1</sup>

GEMINI (I)<sup>2</sup>

DOLULAM<sup>3</sup>

## INI + NNRTI

LATTE CABO/RPV<sup>1</sup>

ETRAL RAL/ETR<sup>2</sup>

SWORD DTG/RPV<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Joly V, *CROI* 2017, Abs. 458

<sup>2</sup> En cours

<sup>3</sup> Reynes J, *HIV* 2016, Abs. P080

<sup>1</sup> Margolis DA. *AIDS* 2016, Durban, Abs. THAB0206LB

<sup>2</sup> Katlama C et Al *IAS Paris* 2017 abstract MOPEB0314

<sup>3</sup> Libre JM. *CROI* 2017, Abs. 44LB

# Switch to Dual Therapy PI + 3TC

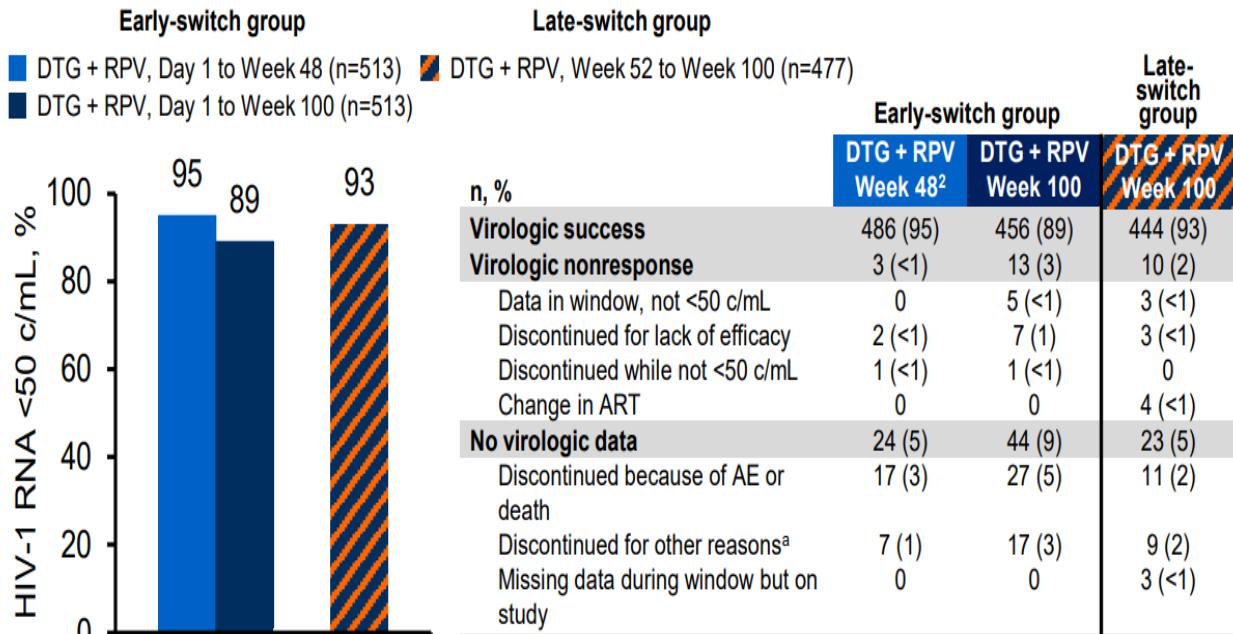
- OLE : LPV/3TC
- SALT : ATV/3TC
- ATLAS : ATV/3TC
- DUAL : DRV/3TC
- Gardel long term  
LPV+3TC

- Effectif ; Robuste
- Pas de résistance
- Accessible Qd R à NNRTI/INI
- Check for HBV
- Cout raisonnable

Arribas JR. Lancet Infect Dis 2015; 2015; 15:785-92

<sup>2</sup> Perez-Molina JA. Lancet Infect Dis 2015;15:775-84

<sup>3</sup> Pulido F, HIV Drug Therapy 2016

**DTG + RPV SWORD-1 et SWORD-2 Long terme****HIV-1 RNA <50 c/mL (FDA Snapshot) at Week 48 and Week 100**

• 1. Libre et al. Lancet. 2018;391:839-849.

• <sup>a</sup>Other reasons for discontinuation while treated with DTG + RPV were lost to follow-up, n=3; protocol deviation, n=5 (prohibited medication use, n=3; pregnancy, n=2); withdrawal of consent, n=18 (participant relocated, n=5; travel burden, n=2; other, n=9); and investigator discretion, n=2.

# DTG + RPV SWORD-1 et SWORD-2

- 2 essais RCT

DTG/RPV : 511 pts

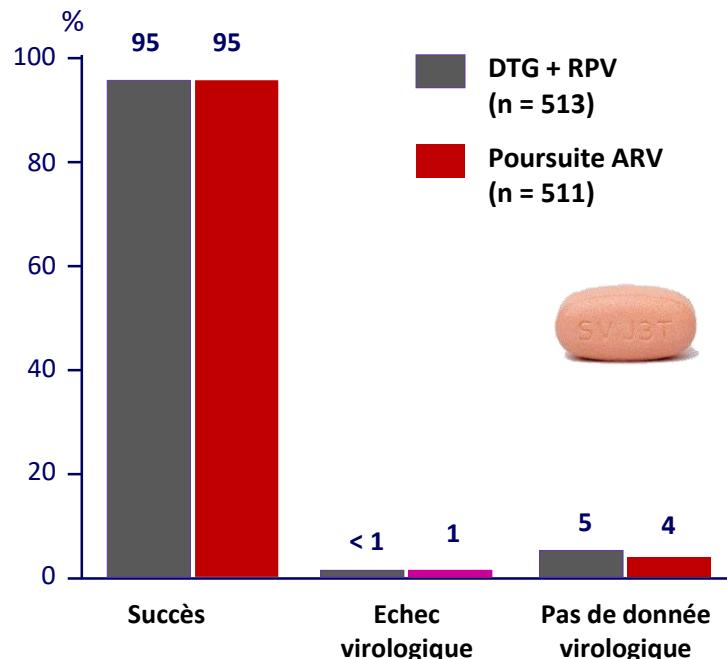
Poursuite ARV : 513 pts

- CD4: 611 /mm<sup>3</sup>

- TAR

TDF : 75% NNRTI:54%

IP: 26%INI:20%



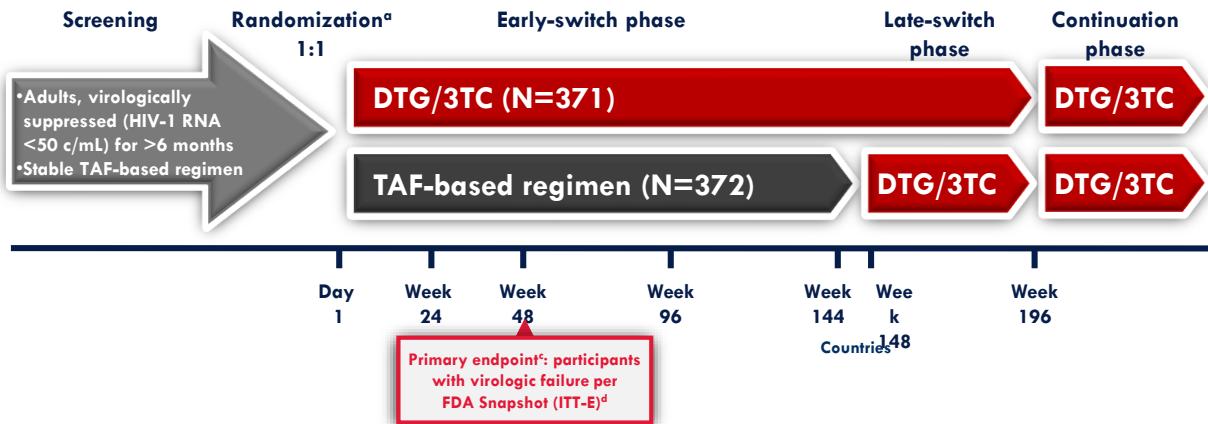
**Différence ajustée (IC 95 %) DTG + RPV vs poursuite ARV en cours**

- SWORD-1 (508 patients) : - 0,6 (- 4,3 à + 3,0)
- SWORD-2 (516 patients) : + 0,2 (- 3,9 à + 4,2)

1 seul cas resistance K101K  
Sensible RPV

# Dual therapy switch DTG/3TC TANGO

Randomized, open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority study



<sup>a</sup>Stratified by baseline third agent class (PI, INI, or NNRTI). <sup>b</sup>Participants with initial TDF treatment who switched to TAF ≥3 months before screening, with no changes to other drugs in their regimen, were also eligible. <sup>c</sup>4% non-inferiority margin. <sup>d</sup>Includes participants who changed a background therapy component or discontinued study treatment for lack of efficacy before Week 48, or who had HIV-1 RNA ≥50 c/mL in the 48-week window.

# *Dual therapy switch*

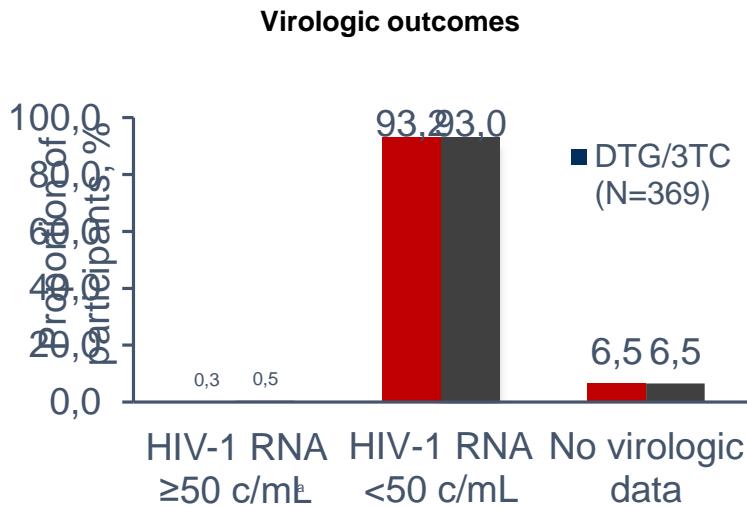
## DTG/3TC **TANGO**

### Baseline characteristics

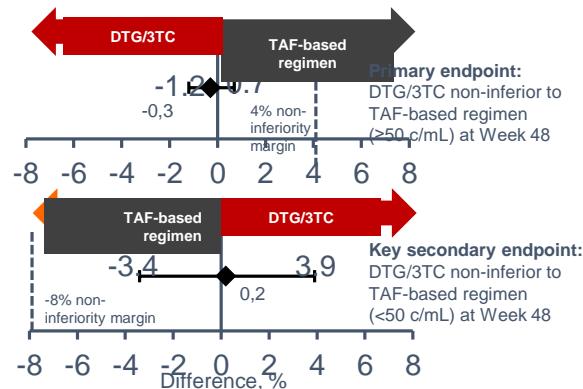
Characteristic, n (%)	DTG/3TC (N=369)	TAF-based regimen (N=372)
<b>Median CD4+ cell count (range), cells/mm<sup>3</sup></b>	<b>682.0 (133-1904)</b>	720.0 (119-1810)
<b>CD4+ cell count, cells/mm<sup>3</sup></b>		
<350	<b>35 (9)</b>	30 (8)
≥350	<b>334 (91)</b>	342 (92)
<b>Baseline third agent class</b>		
INI	<b>289 (78)</b>	296 (80)
EVG/c	<b>243 (66)</b>	249 (67)
NNRTI	<b>51 (14)</b>	48 (13)
RPV	<b>43 (12)</b>	45 (12)
PI	<b>29 (8)</b>	28 (8)
bDRV	<b>25 (7)</b>	27 (7)
<b>Duration of ART before Day 1, median (range),</b>	<b>33.8 (7.1-201.2)</b>	<b>35.1 (7.0-160.8)</b>

# TANGO DTG/3TC Switch study

DTG/3TC is non inferior to TAF-based regimen at Week 48



Adjusted treatment difference (95% CI)<sup>b</sup>



0/352 participants in the DTG/3TC group and 2/358 participants in the TAF-based regimen group had HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48 (adjusted difference, -0.6; 95% CI, -1.3 to 0.2)<sup>b</sup>

# DTG/3TC TANGO Switch study

*No virologic withdrawals with DTG/3TC through W48*

n (%)	DTG/3TC n=369	TAF-based regimen n=372)
<b>Confirmed virologic withdrawal (CVW)<sup>a</sup></b>	0	1 (<1) <sup>b</sup>
<b>resistance at failure<sup>c</sup></b>	0	0

<sup>a</sup>One assessment with HIV-1 RNA ≥200 c/mL after Day 1 with an immediately prior HIV-1 RNA ≥50 c/mL.

<sup>b</sup>Treatment interrupted before suspected virologic withdrawal (VL, 38,042 c/mL) and resumed 3 weeks before VL retest (297 c/mL).

<sup>c</sup>Plasma HIV-1 RNA resistance genotype at failure is compared with baseline PBMC pro-viral resistance genotype.  
WEA0403LB; Mexico City, Mexico. Slides WEAB0403LB.

# DTG/3TC TANGO Switch study

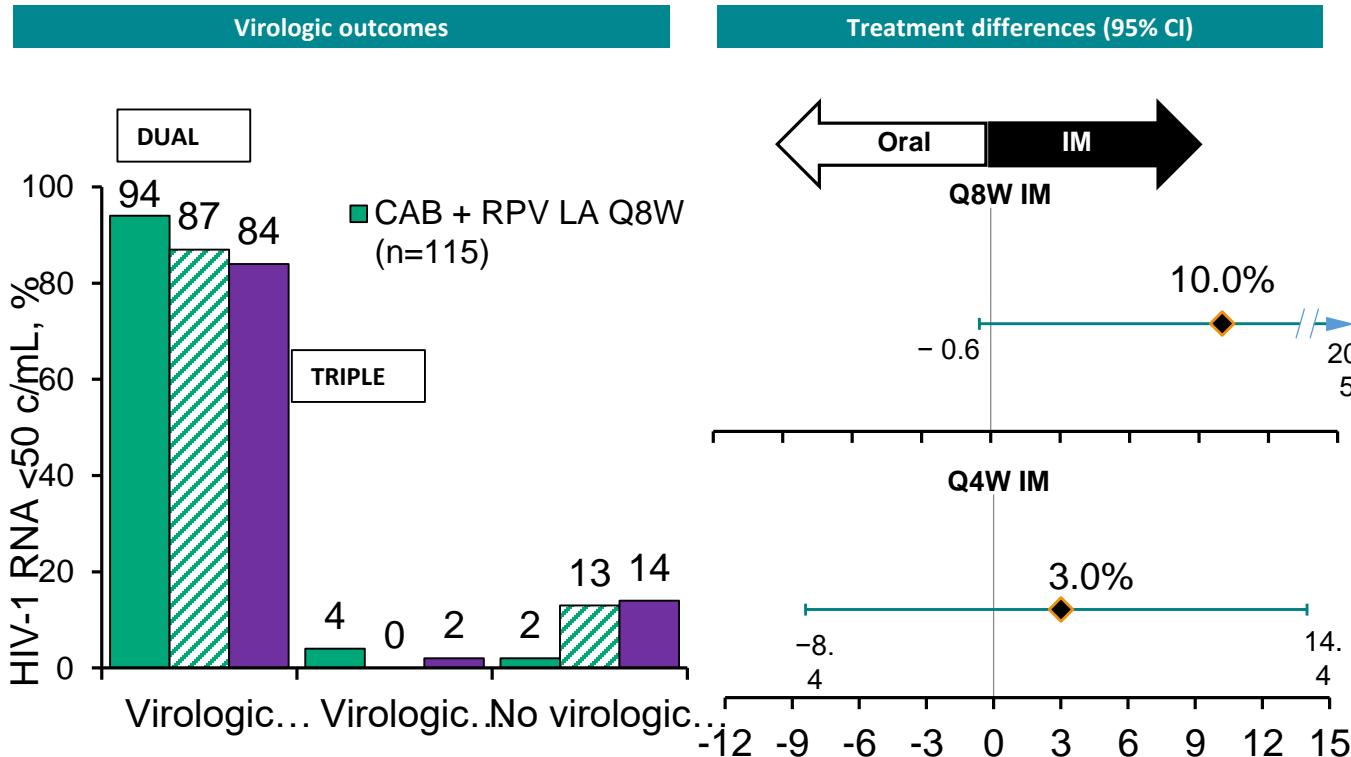
## Adverse events

n (%)	DTG/3TC (N=369)	TAF-based regimen (N=371)
<b>Any AE</b>	295 (80)	292 (79)
Nasopharyngitis	43 (12)	41 (11)
Upper respiratory tract infection	31 (8)	32 (9)
Diarrhea	30 (8)	26 (7)
Headache	24 (7)	17 (5)
Syphilis	24 (7)	13 (4)
Back pain	21 (6)	28 (8)
Fatigue	20 (5)	3 (1)
Bronchitis	8 (2)	20 (5)
Switch 2		
<b>Any drug-related Grade 2-5 AE</b>	17 (6)	3 (<1)
<b>Drug-related Grade 2-5 AEs occurring in ≥0.5%<sup>a</sup></b>		
Insomnia	4 (1)	0
Constipation	2 (1)	1 (<1)
Flatulence	2 (1)	0
Headache	2 (1)	0
<b>AEs leading to withdrawal from the study</b>	13 (4) <sup>b</sup>	2 (1)
<b>Any SAE<sup>c</sup></b>	21 (6) <sup>b</sup>	16 (4)

- At Week 48, a similar mean increase from baseline in weight of 0.8 kg was observed in both treatment groups
- Increased weight was reported as an AE in 3 (1%) participants treated with DTG/3TC and in 6 (2%) treated with a TAF-based regimen

# LATTE-2 Week 96 HIV-1 RNA <50 c/mL

## - ITT-ME (Snapshot)



# Molécules ARV en développement

Entry inhibitors	Monoclonal antibodies (mAb)	NRTIs/NtRTIs ('nukes')	NNRTIs ('non-nukes')	Integrase inhibitors	Protease inhibitors	Capsid inhibitors	Maturation inhibitors	Unique/unknown MoA
Fostemsavir (GSK-934; FTR)	UB-421 (CD4 receptor)	Islatravir (MK-8591)	Elsulfavirine (VM1500)	Cabotegravir-LAI (GSK-744; CAB)	GS-P11	GS-CA1	GSK2838232	MK-8507
Cenicriviroc (TBR-652; CVC)	PRO-140 (CCR5 receptor)	GS-9131	Rilpivirine-LAI (TMC278; RPV)	MK-2048			ABX464	
Sifuvirtide (FS-0101)	Ibalizumab (TMB-355)		Dapivirine (TMC120; DPV)					LEDGINS
Albuvirtide (FB006M; ABT)	VRC01		PC-1005 (MIV-150/zinc acetate)					
	VRC01-LS							

