

# ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le VIH

ACP  
VIH  
20 ANS

Laho Business Center  
5-9, rue Van Gogh  
75012 Paris

28 | 2023  
NOVEMBRE



Avec le soutien institutionnel de



Reynes Nov 2023

Sous la caution scientifique de



AGENCE CCC  
CONGRÈS COLLOQUES CONVENTIONS

# Déclaration de potentiels liens d'intérêts :

**Jacques REYNES**

Consultant, ou membre d'un conseil scientifique, ou intervenant dans un symposium, ou ayant bénéficié d'un soutien pour un déplacement d'un laboratoire pharmaceutique:

Gilead, Janssen, Moderna, MSD, Pfizer, Theratechnologies, ViiV Healthcare

Investigateur principal d'un essai de l'industrie pharmaceutique

Gilead, GSK- ViiV Healthcare, MSD

Parts sociales ou actions dans un laboratoire pharmaceutique:

Aucune

# Stratégie thérapeutique VIH - Actualités

Pr Jacques REYNES

[j-reynes@chu-montpellier.fr](mailto:j-reynes@chu-montpellier.fr)

. Centre d'Infectiologie André Bertrand, Hopital La Colombière

CHU Montpellier

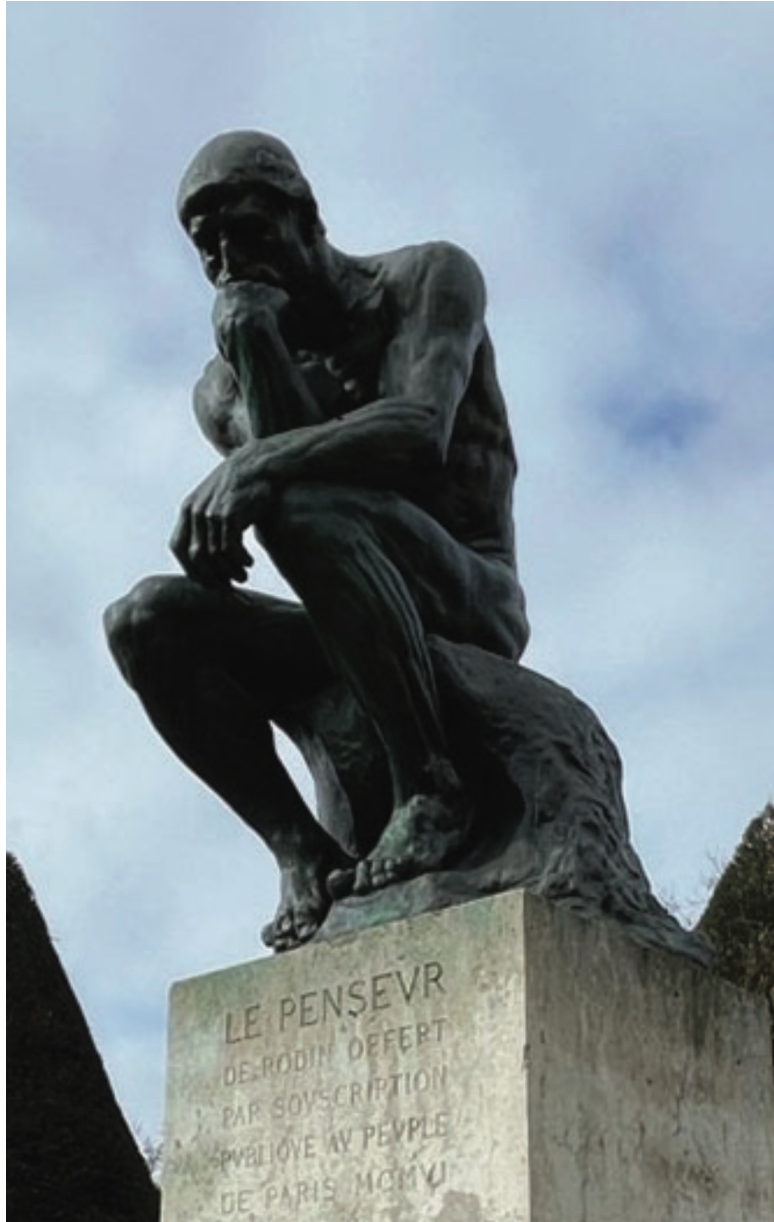
. Unité Mixte Internationale «TransVIHMI » (UMI IRD233, INSERM U1175, Université Montpellier)

Recherches translationnelles sur l'infection à VIH et les Maladies infectieuses



Reynes Nov 2023





Que faisons-nous?

Où allons-nous ?

# Stratégie d'Usage des Molécules Commercialisées

- Initiation
- Maintenance
- Echec virologique

## Molécules en évaluation

- Islatravir
- Lénacapavir
- bNABs
- inhibiteurs de maturation
- molécules en phase clinique précoce ½

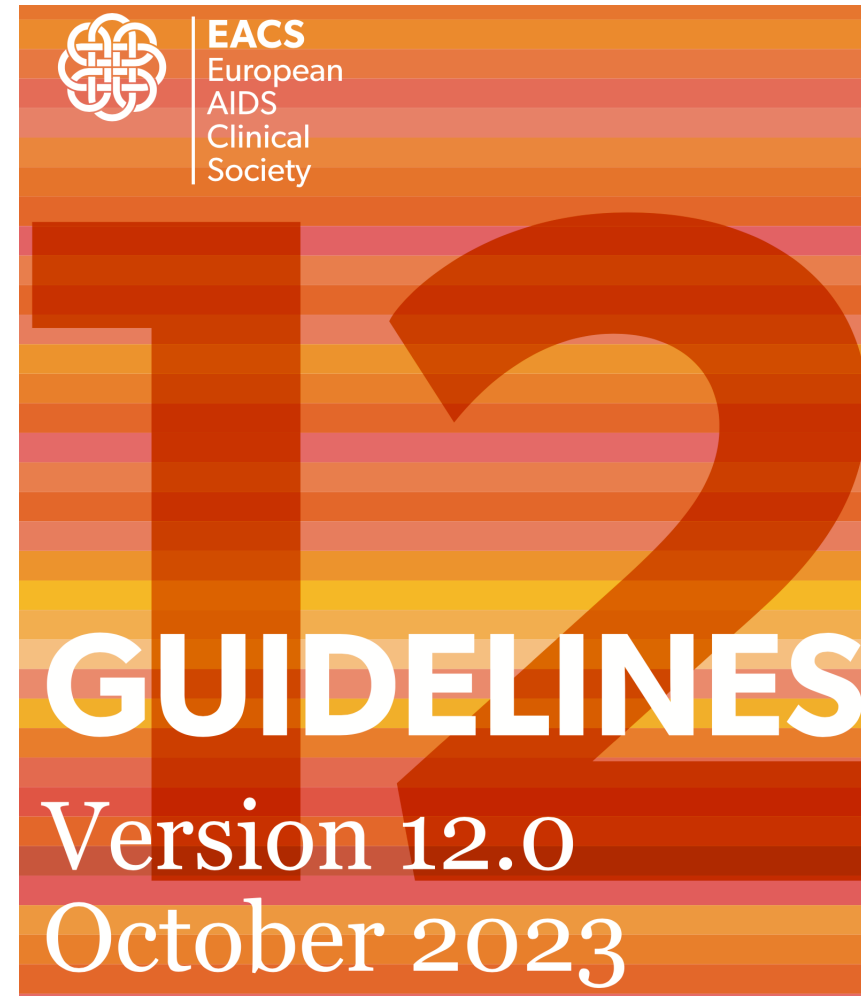
## Une nouvelle balance

# Recommandations Européennes



**EACS** European  
AIDS Clinical Society

EACS Guidelines 12.0



J. Reynes Nov 2023

EACS Guidelines. Version 12.0 October 2023

# Recommendations for Initiation of ART in Persons with Chronic Infection



**ART is recommended in all adult persons with HIV, irrespective of CD4 counts<sup>(1)</sup>**

ART is recommended irrespective of the CD4 count. In certain situations (i.e lower CD4 count or pregnancy), there is a greater urgency to start ART immediately

- In persons with OIs, ART initiation may have to be deferred, see page [134](#), for ART initiation in the presence of specific OIs. For ART initiation in persons with TB, see page [20](#)
- A possible exception to immediate start of ART might be HIV controllers, persons with high CD4 counts and HIV-VL < 200 copies/mL, although even in such persons ART initiation has been shown to increase CD4 count, decrease inflammation, lower the risk of clinical events and prevent HIV transmission
- Genotypic resistance testing is recommended prior to initiation of ART, ideally at the time of HIV diagnosis. Genotypic testing should not delay ART initiation (it may be re-adjusted after genotypic test results)

- If ART needs to be initiated before genotypic testing results are available, it is recommended to select a first-line regimen with a high barrier to resistance, preferably a second generation INSTI or alternatively a PI/b
- Whether rapid, possibly same-day ART start is proposed to newly diagnosed persons or postponed until complementary assessments depends on the setting and medical circumstances, medical indications to start ART more urgently and risk of loss from care. To reduce loss to follow-up between diagnosis and ART initiation, structural barriers delaying the process should be addressed

# Initial Combination Regimen for ART-naive Adults



- No Change

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
<b>1 NRTI + INSTI</b>		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)

J. Reynes Nov 2023



# Recommandations en initiation

	Groupe d'Experts « Morlat » Avril 2018	OMS 2021	DHHS mars 2023	EACS oct 2023
<b>2 INTI + INI</b>	TDF/FTC + DTG	TDF +(3TC ou FTC) +DTG	TAF/FTC ou TDF/XTC + DTG	TAF/FTC ou TDF/XTC + DTG
			TAF/FTC/BIC (hors grossesse)	TAF/FTC/BIC
	ABC/3TC/DTG (HLA-B* 5701 nég)		ABC/3TC/DTG (HLA-B* 5701 nég)	ABC/3TC/DTG (HLA-B* 5701 nég)
	TDF/FTC + RAL qd		TDFouTAF/FTC + RAL TDFouTAF/XTC+ EFV 400-600 (alternative)	TAF/FTC ou TDF/XTC + RAL qd ou bid
	TAF/FTC/EVG/c		TAF/FTC/EVG/c (alternative)	
<b>1 INTI + INI</b>			3TC/DTG (AgHBs neg, CV < 500 000 c/ml, geno)	XTC+ DTG , 3TC/DTG (AgHBs neg, CV < 500 000 c/ml, absence échec PrEP)
<b>2 INTI + NNRTI</b>			TDF/3TC/ DOR TAF/FTC ou TDF/XTC + DOR (alternative )	TDF/3TC/ DOR TAF/FTC ou TDF/XTC + DOR
	TDFouTAF/FTC/RPV (CD4>200, CV <100 000 c/ml)		TDFouTAF/FTC/RPV (CD4>200, CV < 100 000 c/ml, alternative)	TDF/FTC/RPV (CD4>200, CV < 100 000 c/ml, alternative, )
		TDF+3TC + EFV 400 mg (alternative)	TDF+3TC + EFV 400-600 mg (alternative)	TDF/FTC/EFV (alternative)
<b>2 INTI + IP/b</b>	TDF/TFC + DRV/r qd		TDFouTAF/XFC + DRV/b qd (alternative si PrEP CAB)	TDFouTAF/XFC + DRV/b qd (alternative)



# Primary HIV Infection (PHI)

## Treatment selection

- The person should preferably be recruited into a clinical trial or studies investigating HIV curative strategies
- Any use of PrEP or PEP should be identified and taken into account when choosing the initial regimen
- A drug resistance test is recommended in all cases as soon as possible after diagnosis.
- Therapy may have to start before the results of resistance testing become available. In such cases, preference should be given to starting a three drug regimen including preferably a second generation INSTI with high barrier to resistance (DTG or BIC) or a PI/b, in order to increase the barrier to resistance of the overall regimen. More than three active drugs are not needed.

A potential advantage for selecting DTG or BIC is the faster VL suppression. The benefit of combining PI/b with INSTI has not been shown.

It is recommended to select a first-line regimen with a high barrier to resistance, preferably a second generation INSTI or alternatively a PI/b plus TDF or TAF and XTC, and the regimen adjusted, if needed, once the resistance test becomes available and viral load suppression is achieved.



# Initial Combination Regimen for ART-naive Adults

Before selecting an ART regimen, it is critical to review:

- If a woman **wishes to conceive or is pregnant**: [Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy](#)
- If the person has an **opportunistic infection**: [Initiation of ART regimen in persons with opportunistic infections](#)
- If the person has **TB**: [Antiretroviral regimens in TB/HIV co-infection](#)
- If the person has potential **treatment limiting comorbidities**: [Comorbidity section, dose adjustment for renal and liver impairment](#)
- If the person is treated with **other medications**: [Drug-drug interactions](#)
- If the person has **Swallowing Difficulties**: [Administration of ARVs in persons with swallowing difficulties](#)
- If the person has **acquired HIV while on regular PrEP intake**: In this situation, change PrEP to a triple-drug ART regimen including a third drug with a high barrier to resistance (preferably, DTG, BIC or alternatively DRV/b) plus TDF/XTC without interrupting antiretrovirals. The danger of acute seroconversion syndrome and higher infectiousness would be arguments for immediate switch to triple therapy. ART should be adjusted if more extensive resistance is demonstrated by genotypic resistance analysis

# When to start ART in Persons with Opportunistic Infections (Ois)



	Initiation of ART	Comments
<b>General recommendation</b>	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
<b>TB meningitis</b>	<p>In persons with CD4 &lt; 50 cells/<math>\mu</math>L, ART should be initiated within the first 2 weeks after initiation of TB treatment, if close monitoring and optimal TB treatment can be ensured</p> <p>ART initiation should be delayed for 4 weeks in all other cases</p>	<p>Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment</p> <p>Where very close monitoring and optimal treatment are available, ART could be initiated early in selected cases</p>
<b>Cryptococcal meningitis</b>	Defer initiation of ART for at least 4 weeks	<p>Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment</p> <p>Where very close monitoring and optimal treatment are available, earlier ART start could be considered in selected cases</p>

## Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults

2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

JAMA. doi:10.1001/jama.2022.22246

Published online December 1, 2022.

### **Recommended During Tuberculosis Treatment (in Alphabetical Order by Anchor Drug)**

- TXF/XTC is recommended with 1 of the following<sup>a</sup>:
  - Dolutegravir (50 mg twice daily) (evidence rating: B1a)
  - Efavirenz (600 mg) (evidence rating: A1a)
  - Raltegravir (800 mg twice daily) (evidence rating: B1a)
- A ritonavir-boosted PI regimen with TXF/XTC may be used only if it is not possible to use any of the above regimens. In that case, rifabutin (150 mg) should be substituted for rifampin (evidence rating: B11)
- Bictegravir, darunavir boosted with ritonavir or cobicistat, doravirine, EVG/COBI, long-acting cabotegravir plus rilpivirine, etravirine, and rilpivirine are not recommended with rifampin because of drug-drug interactions (evidence rating: A1a)
- DTG/3TC is not recommended with rifampin because of drug-drug interactions and inadequate data (evidence rating: B11)

# ARV et grossesse

JAMA | Special Communication

## Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults

2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

JAMA. doi:10.1001/jama.2022.22246

Published online December 1, 2022.

### Recommended During Pregnancy

- TAF/XTC plus dolutegravir (evidence rating: A1a), with TDF/XTC plus dolutegravir a suitable alternative if tenofovir alafenamide is not available (evidence rating: A1a)
- The following drugs may be used if dolutegravir is not an option:
  - Raltegravir (400 mg twice daily) (evidence rating: A1a)
  - Atazanavir plus ritonavir (evidence rating: B1a)
  - Darunavir plus ritonavir (evidence rating: B1a)
  - Rilpivirine (evidence rating: B1a)

### Not Recommended to Initiate During Pregnancy Because of Inadequate Data to Support Use (Evidence Rating: All for All)

- Bictegravir
- Doravirine
- Cabotegravir
- DTG/3TC
- DTG/RPV

If patient is already taking, and stable while taking, bictegravir- or doravirine-containing regimens or the 2-drug regimens DTG/3TC or DTG/RPV and wishes to continue, counsel patient about uncertainties regarding safety during pregnancy and monitor HIV RNA more frequently

### Should Not Be Used During Pregnancy Because of Inadequate Drug Levels

- Cobicistat-containing regimens (evidence rating: A1b)

## Human Immunodeficiency Virus–2 (HIV-2): A Summary of the Present Standard of Care and Treatment Options for Individuals Living with HIV-2 in Western Europe

Dirk Berzow,<sup>1,2</sup> Diane Descamps,<sup>3,4</sup> Martin Obermeier,<sup>2,5,6</sup> Charlotte Charpentier,<sup>3,4</sup> Rolf Kaiser,<sup>6,7,8,9</sup> Lutz Guertler,<sup>6,8,10</sup> Josef Eberle,<sup>6,8,10</sup> Annemarie Wensing,<sup>11,12</sup> Saleta Sierra,<sup>7</sup> Jean Ruelle,<sup>13</sup> Perpetua Gomes,<sup>14,15</sup> Kamal Mansinho,<sup>16</sup> Ninon Taylor,<sup>17,a</sup> Björn Jensen,<sup>9,18</sup> Matthias Döring,<sup>19</sup> Martin Stürmer,<sup>20</sup> Jürgen Rockstroh,<sup>11,21</sup> and Ricardo Camacho<sup>22</sup>

### Initiation traitement ARV recommandé chez

- Patients symptomatiques
- Patients asymptomatiques avec au moins un des critères suivants
  - CV détectable confirmée
  - CD4 > 500 /mm<sup>3</sup>
  - ou décroissance des CD4 > 30 /an
  - âge > 40 ans
  - ou présence de comorbidité(s)

**Table 1. Recommended Drugs for First- and Second-line Treatment of Persons Living With Human Immunodeficiency Virus–2**

Backbone Drugs, 2 NRTIs	Plus	Third Drug
TAF/TDF + FTC/3TC or ABC + 3TC		1 PI (DRV/r, DRV/c, LPV/r) or 1 INI (RAL, DTG <sup>a</sup> , EVG/c <sup>b</sup> , BIC <sup>c</sup> )

<sup>b</sup>EVG/c is not recommended for use during pregnancy because of substantially lower exposures of cobicistat and elvitegravir during the second and third trimesters.

<sup>c</sup>BIC is active against HIV-2 replication, but only in vitro data are available (Smith, 2019 [31]). BIC is recommended for the treatment of HIV-2, comparable to DTG (Gottlieb, 2018 [1]). BIC is not evaluated in pregnant women and women of childbearing potential.

INTI	
Abacavir (ABC)	Green
Emtricitabine (FTC)	Green
Lamivudine (3TC)	Green
Tenofovir (TDF)	Green
Zidovudine (AZT)	Green
MK-8591 (Islatravir)	Green

INNTI	
Efavirenz (EFV)	Red
Nevirapine (NVP)	Red
Etravirine (ETR)	Red
Rilpivirine (RPV)	Red
Doravirine (DOR)	Red

Inh de protéase	
Lopinavir (LPV)	Green
Atazanavir (ATV)	Red
Darunavir (DRV)	Green

Inh de l'intégrase	
Raltégravir (RAL)	Green
Dolutégravir (DTG)	Green
Elvitegravir (EVG)	Green
Bictégravir (BIC)	Green
Cabotégravir (CAB)	Green

Inh d'attachement	
Fostemsavir (FTR)	Red

Inh post-attachement	
Ibalizumab (IBA)	Green

Inhibiteur de CCR5	
Maraviroc (MVC)	Green

Inhibiteur de fusion	
Enfuvirtide (ENF)	Red

Inhibiteur de capsid	
Lénacapavir (LEN)	?

Inh de maturation	
GSK2388232	Red

# Stratégie d'Usage Molécules Commercialisées

- Initiation
- Maintenance
- Echecs

## Molécules en évaluation

- Islatravir
- Lénacapavir
- bNABs
- inhibiteurs de maturation
- molécules en phase clinique précoce 1/2





# Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons

## Dual therapies

In persons with suppression of HIV-VL < 50 copies/mL for the past 6 months these dual therapy strategies should only be given if there is

- a) no historical resistance and
- b) HBV immunity with anti-HBs antibodies (if non-immune provide HBV Vaccination, if isolated HBc antibodies see the section on [Treatment and Monitoring of Persons with HBV/HIV Co-infection](#) for details)

### Oral dual therapies supported by large randomized clinical trials or meta-analyses:

- DTG + RPV
- XTC + DTG
- XTC + DRV/b

In clinical trials, these strategies have not been associated with more virological rebounds than triple therapy. There were a few cases of resistance development on DTG + RPV and CAB + RPV

## Strategies not recommended

- a. Monotherapy
- b. Dual or triple NRTIs combinations
- c. Specific two-drug combination, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 unboosted PI, 1 NRTI + RAL, MVC + RAL, PI/b + MVC, ATV/b + RAL
- d. Intermittent therapy, sequential or prolonged treatment interruptions.  
In one open-label randomized study, 4 consecutive days a week of triple therapy was non inferior to 7 days a week, at 48 weeks in the context of close monitoring and counseling with visits every 3 months

## Long-acting intramuscular dual therapy CAB + RPV

- The use of oral lead-in (1 month) is optional
- Injections are administered every 2 months. In case of bridging, see the section on [Drug-Drug Interactions after Oral and Intramuscular Administration of CAB and RPV](#)

Initiation phase (start on day of last oral pills)	Continuation phase
Day 0: CAB 600 mg/ RPV 900 mg Month 1: CAB 600 mg/ RPV 900 mg	From month 2 onwards: CAB 600 mg/ RPV 900 mg every 2 months

The following baseline factors, when combined, are associated with risk of virologic failure and resistance:

- Archived RPV-associated mutations
- HIV subtype A6/A1
- BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>

# CAB RPV LA : Quel taux d'échecs virologiques et quel taux d'arrêts en vie réelle ?

Présentations EACS Oct 2023

Centres	Suivi médian (mois)	Effectif (n patients)	Echecs virologiques	Arrêts prématurés (hors échec viro)	« Echecs » viro :
Hôpital Saint Louis (Paris) <sup>1</sup>	15	72	1 (1,4%)	4 (5,6%) dont 2 EI	. Souvent précoces : M1-M5 . Souvent LLV: 50-200, parfois transitoires
Hôpital Bichat (Paris) <sup>2</sup>	12,7	126	5 (4%)	22 (17,4%) dont 6 EI	
Hôpitaux Tenon/Pitié-Salpêtrière/St Antoine (Paris) <sup>3</sup>	11	283	7 (2,5%)	19 (6,7%) dont 10 EI	<b>Motifs d'arrêts :</b> . Effet indésirable (dont d. site inj, tr neuro-psy) . Décision du patient . Grossesse . Non-observance . Perdu de vue . Décès non lié . Déménagement . Concentration plasmatique basse (RPV)
Cohorte française (23 centres) <sup>4</sup>	6,5	1134	14 (1,2%)	72 (6,3%) dont 25 EI	
Cohorte Suisse <sup>5</sup>	14	264	1 (0,4%)	7 (2,7%) dont 2 EI	
Cohorte Pays-Bas (Athena) <sup>6</sup>	8,4	588	5 (0,9%) (dont 3 blips)	53 (9%)	

<sup>1</sup> Rubenstein et al., <sup>2</sup> Ferré et al., <sup>3</sup> Seang et al., <sup>4</sup> Deschanvres, Allavena et al., <sup>5</sup> Ramirez et al., <sup>6</sup> Jongen et al.

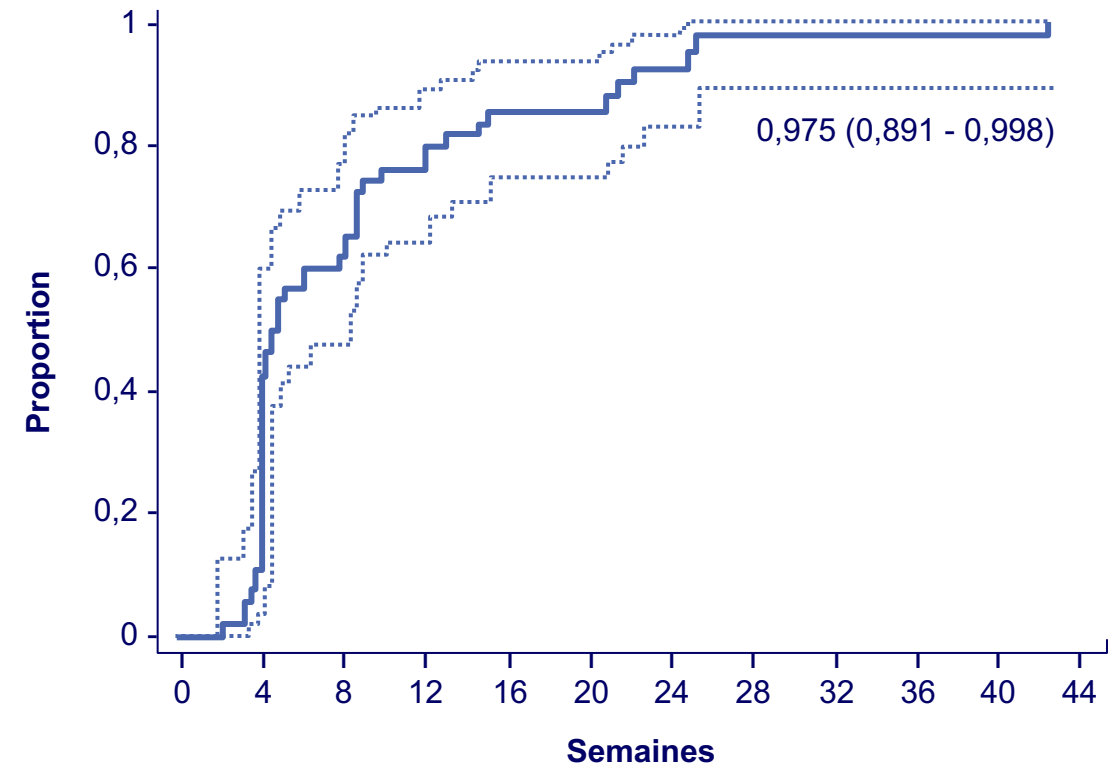
# CAB + RPV LA im dans la Clinique Ward 86 de San Francisco : un programme spécifique (1)

- **Programme de traitement ARV LA dans une population urbaine défavorisée** pouvant être virémique ou avec des difficultés d'observance
- **Critères d'inclusion**
  - Absence de mutation vis à vis de la RPV ou des INI
  - Acceptation expresse de venue toutes les 4 semaines pour administration CAB + RPV im q4s
  - Suivi rapproché
- **133 participants**, âge médian : 45 ans, hommes : 88 %, ayant débuté CAB + RPV im q4s entre juin 2021 et novembre 2022, non blancs : 68 %, domicile instable : 66 %, maladie mentale : 38 %, usagers de substance psychoactives : 33 %
  - 76 PVVIH en suppression virologique ( $CV < 30$  c/ml) sous ARV oraux ; médiane CD4 :  $616/\text{mm}^3$  (IQR : 395 - 818)
  - 57 PVVIH virémiques (majorité naïfs d'ARV) CV moyenne  $4,21 \log_{10}$  c/ml ; médiane CD4 :  $215/\text{mm}^3$  (IQR : 75 - 402)

# CAB + RPV LA im dans la Clinique Ward 86 de San Francisco : un programme spécifique (2)

- **Après une médiane de 26 semaines de traitement CAB + RPV ; 97,5 % de suppression virologique**
  - Suppression virologique maintenue chez les 76 PVVIH avirémiques à l'inclusion
  - Seulement 2 échecs précoces chez les 57 patients virémiques à l'inclusion
- **Echec virologique 1**
  - J0 virus sensible
  - Réduction de la CV < 2 log<sub>10</sub> c/ml à la visite 1 (CV à J0 : 214 540 c/ml → CV à S4 : 39 293 c/ml)
  - Emergence des mutations INNTI : Y181C et L100I
- **Echec virologique 2**
  - J0 mutation T97A dans intégrase
  - Réduction de la CV < 2 log<sub>10</sub> c/ml à la visite 1 (CV à J0 : 137 134 → CV à S4 : 4 371 c/ml)
  - Emergence des mutations E138K et R263K

Courbe de Kaplan Meier de probabilité de suppression virologique (CV < 30 c/ml (n = 57))



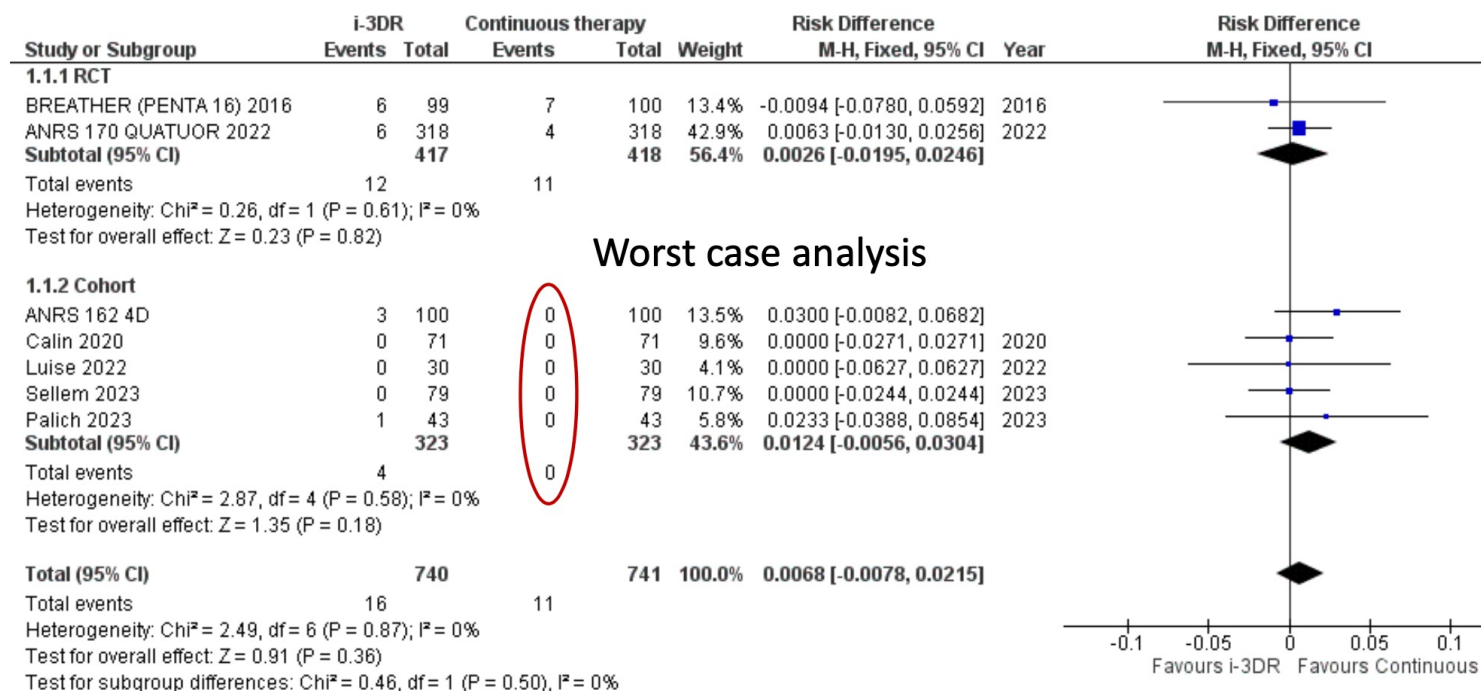
# Intermittent three-drug regimens (i-3DR) as maintenance ART: a meta-analysis including individual participant data

- **Population:** PWH with HIV-RNA < 50cp/mL
- **Intervention:** 4 or 5/7 intermittent 3-drug regimens
- **Control:** 7/7 3-drug regimens; Single imputation of worst-case scenario if no control
- **Outcome:** HIV-RNA > 50 cp/mL by FDA snapshot algorithm (VF)

**Table 1.** Characteristics of included studies

Study	Country	Design	i-3DR	Schedule	n
Turkova 2016	UK	RCT	EFV-based	5/7-d	99
de Truchis 2018	France	Cohort	bPI or NNRTI	4/7-d	100
Calin 2020	France	Cohort	bPI or NNRTI	4 or 5/7-d	73
Luise 2021	Italy	Cohort	RPV-based	4/7-d	30
Landman 2022	France	RCT	Diverse	4/7-d	318
Sellem 2023	France	Cohort	BIC-based	4 or 5/7-d	85
Palich 2023	France	Cohort	DOR-based	4 or 5/7-d	53

**Figure 2.** Meta-analysis of HIV-RNA > 50 cp/mL with i-3DR vs continuous ARV at W48



**Conclusion:** i-3DR is associated with high virological efficacy at week 48 and meets 4% margin for HIV-RNA > 50 cp/mL for non-inferiority compared with continuous therapy. Using INSTI-2G-based i-3DR and low proviral DNA were associated with better virological outcomes.

# Intermittent three-drug regimens (i-3DR) as maintenance ART: a meta-analysis including individual participant data

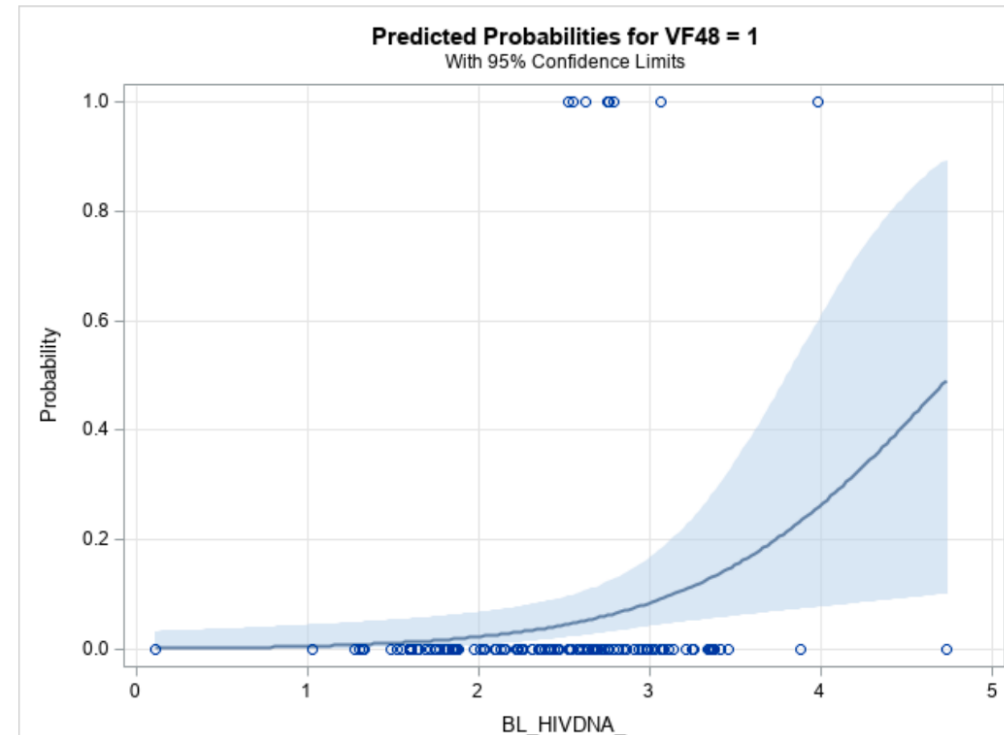
**Table 2.** Factors associated with HIV-RNA>50 cp/mL with i-3DR at W48

	n	No VF	VF	p-value
Age, mean (SD)	651	49 (11)	45 (9)	0.21
Gender	651			
Men		525 (81)	7 (70)	0.33
Women		116 (18)	3 (30)	
Baseline CD4 cells	630	719 (281)	727 (297)	0.93
Nadir CD4 cells	615	299 (192)	241 (150)	0.35
Baseline HIV-DNA	169	2.23 (0.66)	2.88 (0.48)	<b>0.007</b>
ARV combination	651			
BIC or DTG-Based		191 (30)	0	<b>0.04</b>
Other		451 (70)	10 (100)	

**Conclusion:** i-3DR is associated with high virological efficacy at week 48 and meets 4% margin for HIV-RNA>50 cp/mL for non-inferiority compared with continuous therapy. Using INSTI-2G-based i-3DR and low proviral DNA were associated with better virological outcomes.

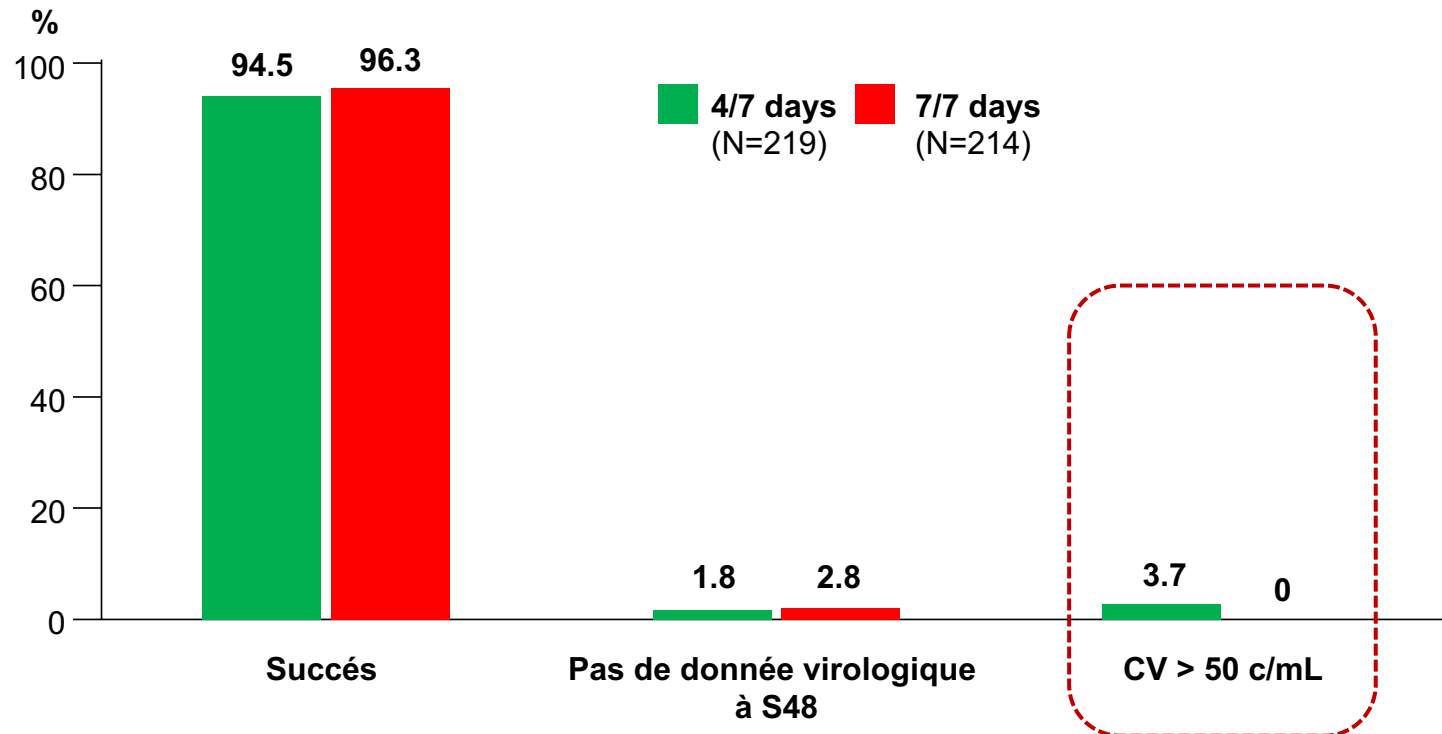
J. Reynes Nov 2023

**Figure 3.** Probability of HIV-RNA>50 by HIV-DNA at baseline

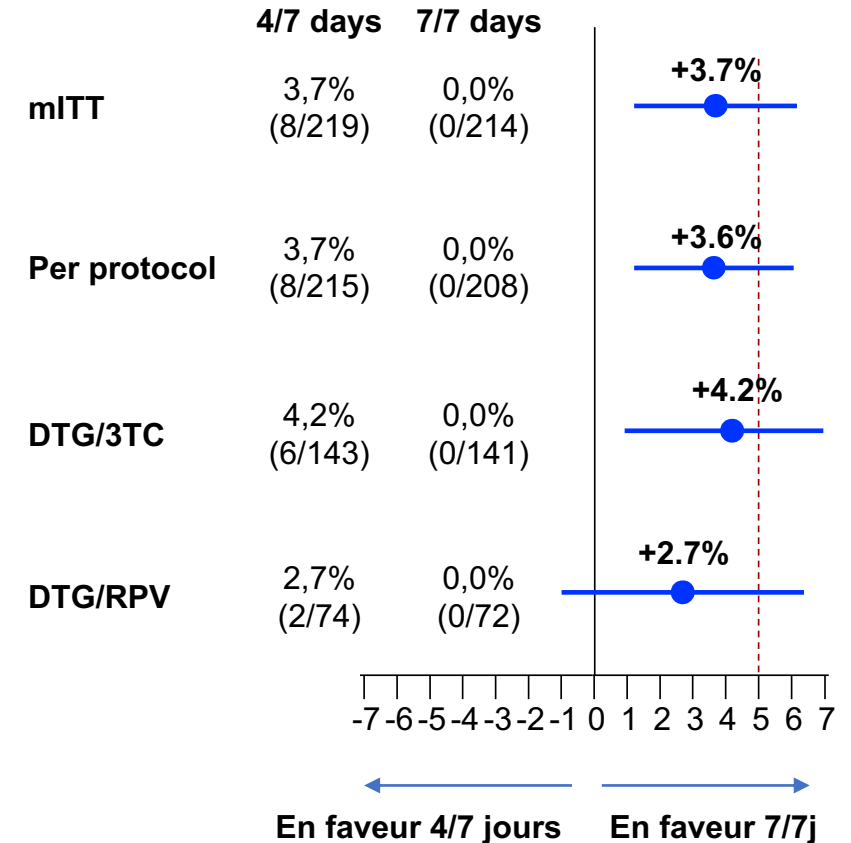


# DUETTO: bithérapie 4 jours consécutifs/7 en maintenance (Essai ANRS 177)

- **Essai randomisé** de non infériorité, ouvert, multicentrique
- Adultes avec CV < 50c/mL depuis plus de 12 mois, sans résistance documentée à bithérapie en cours (DTG/3TC, DTG/RPV)
- Randomisation 1:1 4j/7 vs 7j/7, avec stratification sur bithérapie en cours
- **Critère principal** : % échec à S48 (mITT, Snapshot), marge de non-infériorité: 5%



## Différences Echecs Virologiques



**Blips** : plus fréquents dans bras 4j/7 (p=0,0037)  
 25 blips (22 patients: 10%),  
 vs 8 blips (7 patients : 3,3%)

# DUETTO: description des 8 échecs virologiques dans bras 4/7 jours

Participant	Traitement ARV à l'inclusion	Visite et CV à l'échec	Concentrations ARV adéquates	Mutations de résistance avant l'inclusion (sur génotype cumulé ARN ou ADN)	Mutations de résistance à l'échec	Passage à 7 j/7	Modification du traitement	CV < 50 cp/mL à S48
1*	DTG + 3TC (4/7 jours)	S4 VL1 = 482 VL2 : pas de nouveau test	oui	Résistance au 3TC M184V (génotypes ARN historiques en 2002 et 2011) et M184I (à l'inclusion sur génotype ADN)	Résistance au 3TC M184V	oui (7/7 jours)	DOR + DTG	oui
2*	DTG + 3TC (4/7 jours)	S8 VL1 = 51 VL2 = 107	oui	Résistance au 3TC M184V (à l'inclusion sur génotype ADN)	ARN non amplifié, pas de mutation sur le génotype ADN	oui (7/7 jours)	non	oui
3*	DTG + RPV (4/7 jours)	S24 VL1 = 68 VL2 = 111	oui	Résistance à la RPV Y181C (génotypes ARN historiques en 2002 et 2011)	Résistance à la RPV RT K103N, Y181C, H221Y ; intégrase non amplifié (génotype ARN) Transcriptase inverse Y181C (génotype ADN)	oui (7/7 jours)	DTG + 3TC	oui
4**	DTG + 3TC (4/7 jours)	S16 VL1 = 877 VL2 = 739	non	M230I (à l'inclusion sur génotype ADN)	M184I, M230I (génotype ADN)	oui (7/7 jours)	non	oui
5**	DTG + 3TC (4/7 jours)	S36 VL1 = 101 VL2 = 211	non	M230I (à l'inclusion sur génotype ADN)	Résistance au DTG R263K	oui (7/7 jours)	non	oui
6	DTG + 3TC (4/7 jours)	S16 VL1 = 1 247 VL2 = 439	oui	non	Résistance au 3TC M184V (ARN et ADN)	oui	CAB + RPV (injectable)	oui
7	DTG + RPV (4/7 jours)	S16 VL1 = 62 VL2 = 80	oui	non	ARN non amplifié	oui (7/7 jours)	non	oui
8	DTG + 3TC (4/7 jours)	S36 VL1 = 71 VL2 = 76	oui	non	ARN non amplifié, pas de mutation sur le génotype ADN	oui (7/7 jours)	non	oui

3 inclusions à tort

2 inobservances

- **“Conclusion:** Despite high virological success (> 94%), commonly used oral dual therapies, taken 4-days-a-week failed to achieve non-inferiority in terms of virological failure compared with daily use”



# Stratégie d'Usage Molécules Commercialisées

- Initiation
- Maintenance
- Echecs

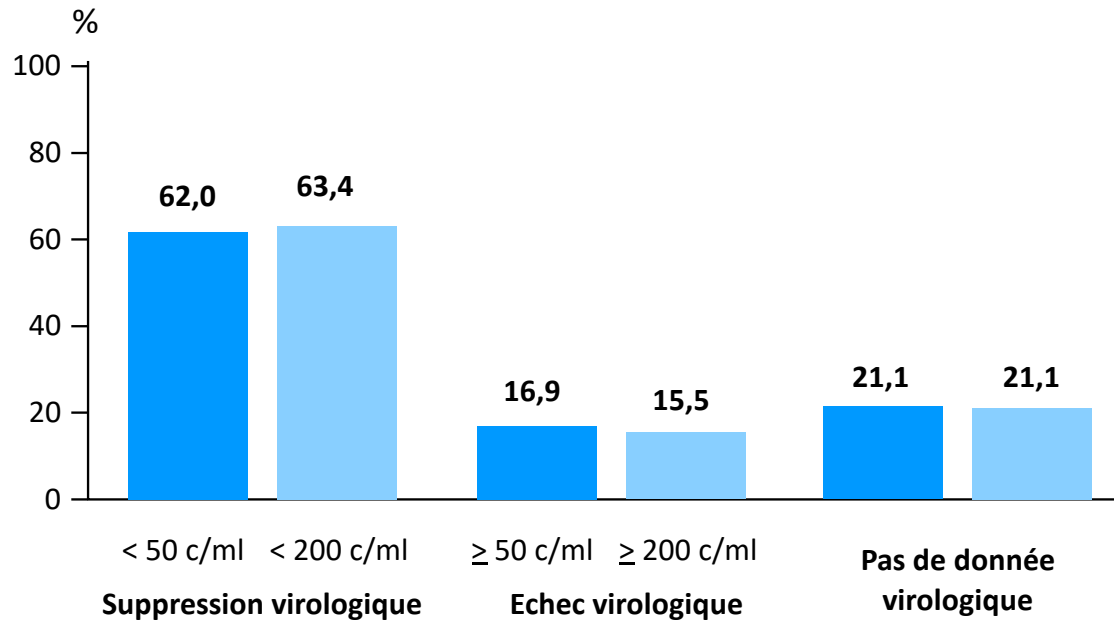
## Molécules en évaluation

- Islatravir
- Lénacapavir
- bNABs
- inhibiteurs de maturation
- molécules en phase clinique précoce 1/2

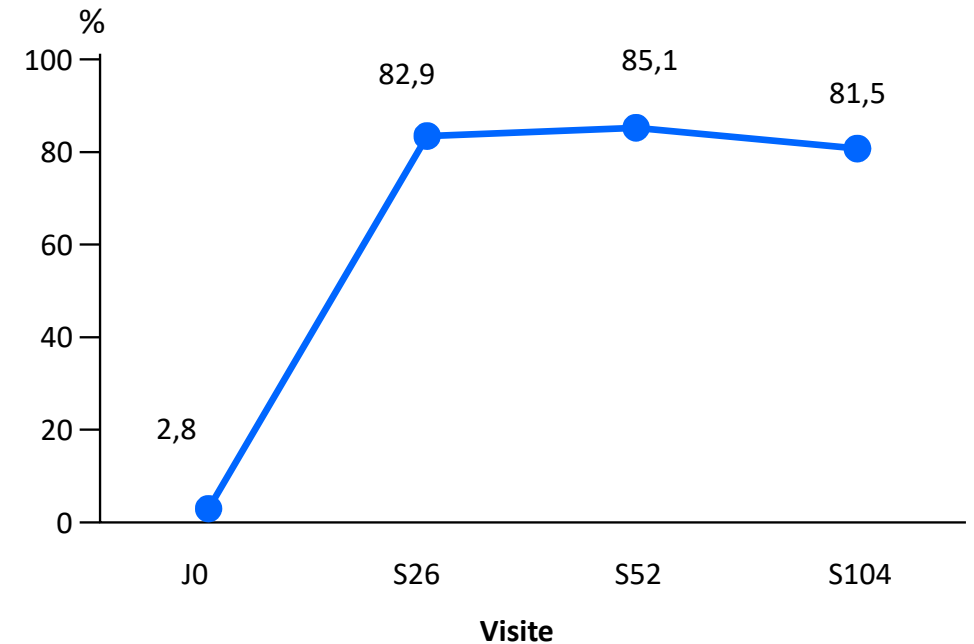
# Essai CAPELLA : lenacapavir sc chez les multiprétraités multirésistants – Résultats à S104

- **Caractéristiques des patients à l'inclusion, médiane ou % (n = 72)**
  - Ancienneté VIH : 24 ans, nombre d'ARV reçus : 11
  - CV : 4,5 log<sub>10</sub> c/ml, CD4 : 150/mm<sup>3</sup>
  - % résistance documentée à ≥ 2 ARV dans la classe : INTI : 99 %, INNTI : 97 %, IP : 81 %, INI : 69 %
  - Nombre d'ARV pleinement actifs dans TO : 0 ARV : 17 %, 1 ARV : 36 %, et 2 ARV : 47 %

## Résultats (analyse snapshot) à S104

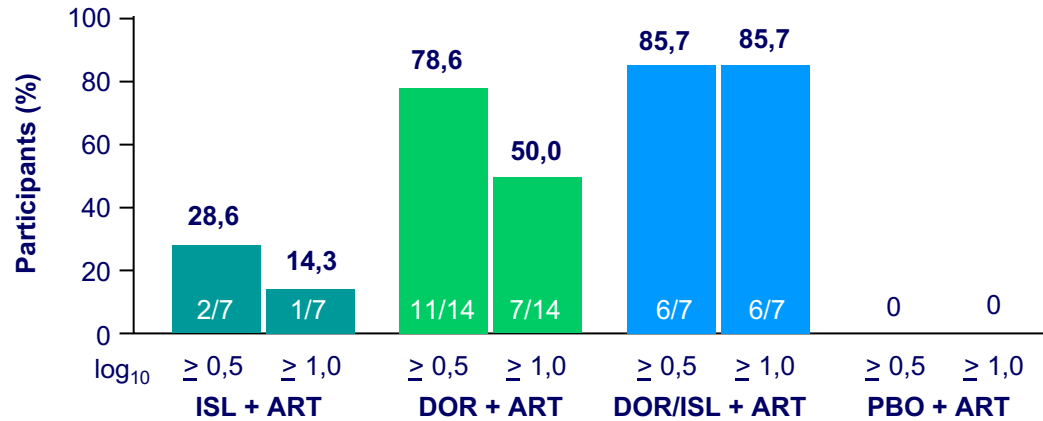


## CV < 50 c/ml (analyse, données manquantes = exclues)

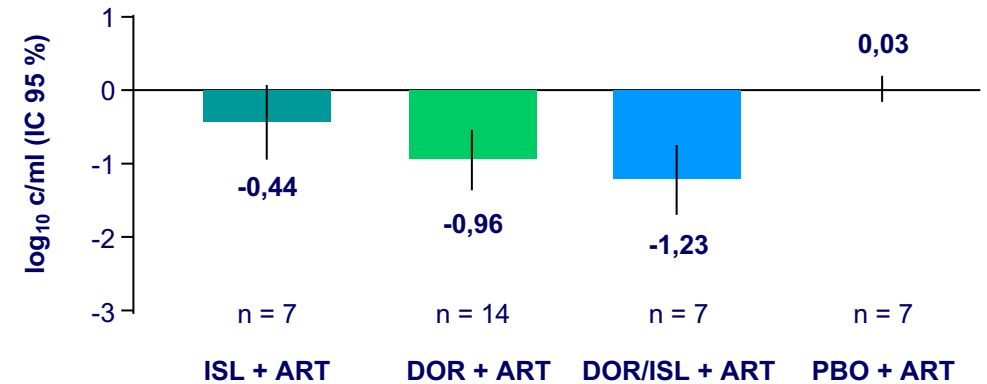


# DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) qd en situation d'échec virologique : résultats S49 de l'essai de phase 3 P019

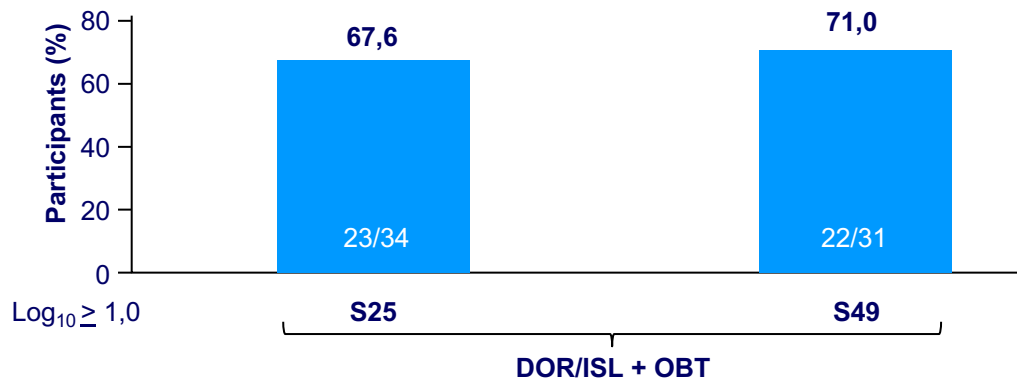
**% de diminution de CV > 0,5 et > 1 log entre J1 et J8**



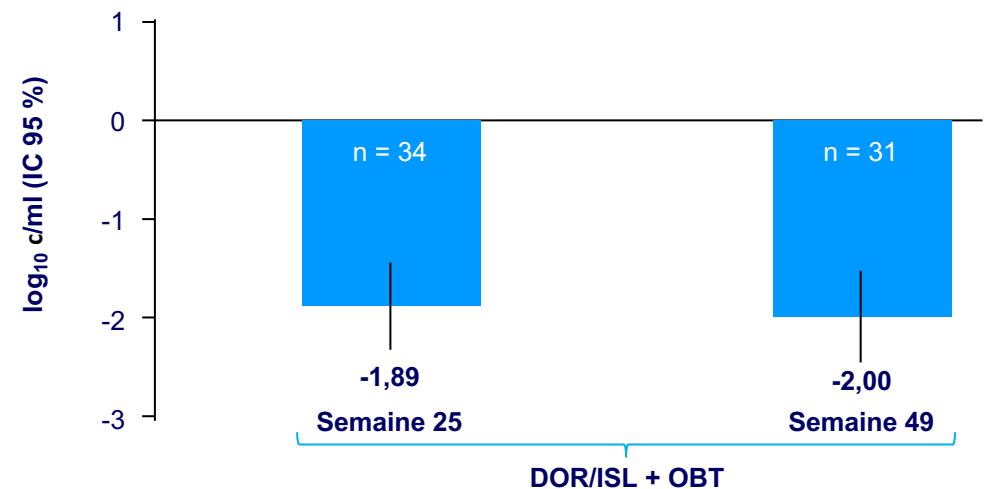
**Diminution moyenne de CV entre J1 et J8**



**% de diminution de CV > 1 log de J8 à S25 et S49**



**Diminution moyenne de CV entre J8 et S25 et S49**



- Evolution moyenne des CD4
  - entre J8 et S25 (n = 30) : + 50 /mm<sup>3</sup>
  - entre J8 et S49 (n = 30) : + 87 /mm<sup>3</sup>

# Stratégie d'Usage Molécules Commercialisées

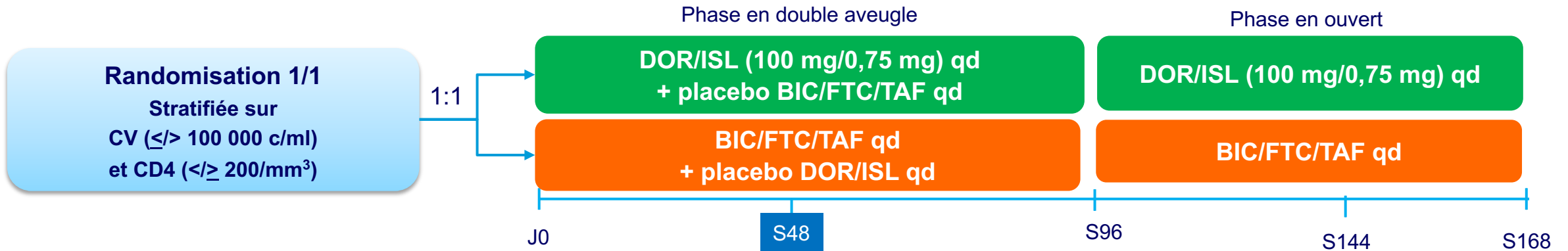
- Initiation
- Maintenance
- Echecs

## Molécules en évaluation

- Islatravir
- Lénacapavir
- bNABs
- inhibiteurs de maturation
- molécules en phase clinique précoce 1/2

# DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48

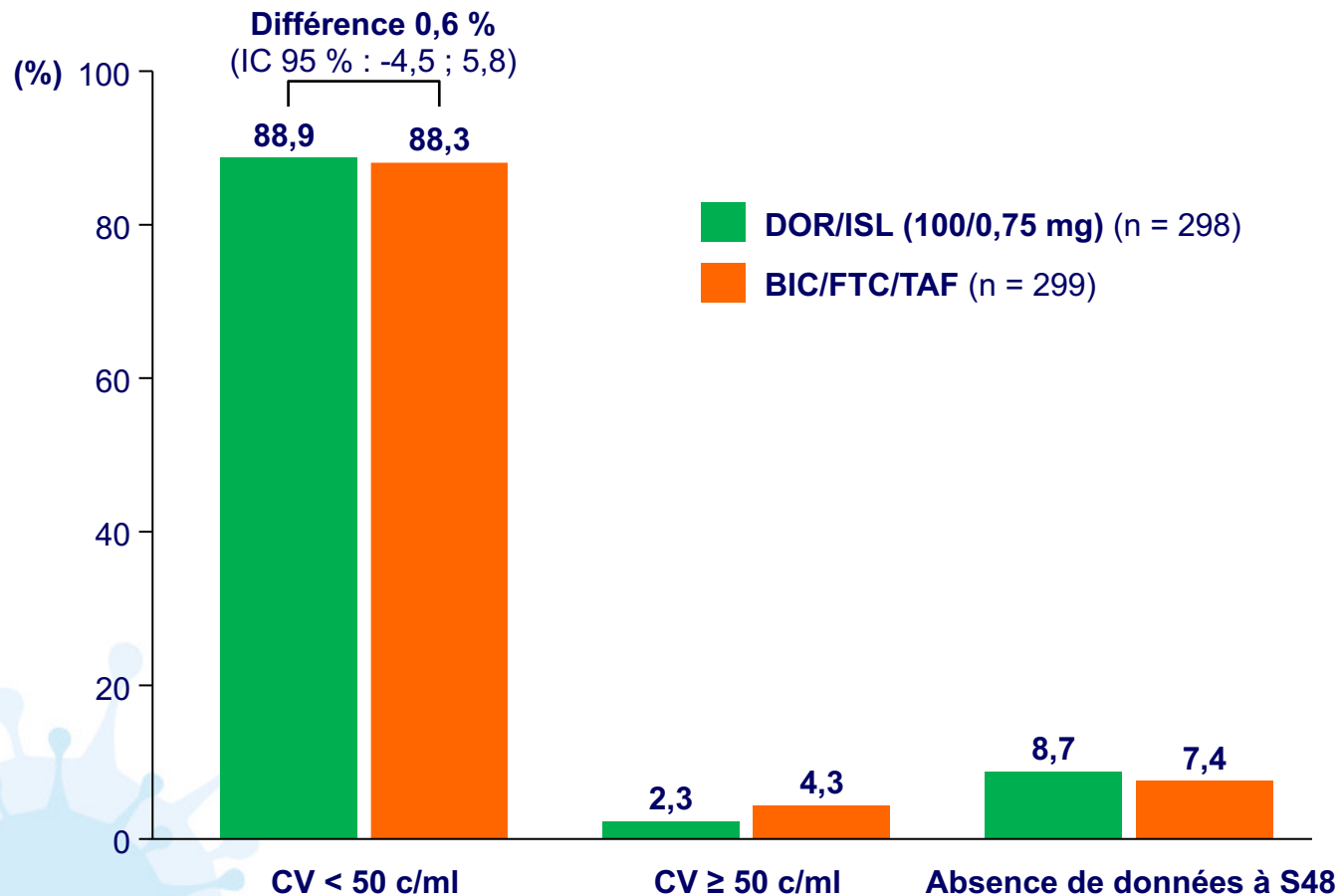
- **Essai international** MK8591A-020, randomisé, de phase 3, de non infériorité, en double aveugle sur les 96 premières semaines, en initiation de traitement, comparant DOR/ISL (100 mg/0,75 mg) qd et BIC/FTC/TAF qd
- **Participants** adultes VIH-1, naïfs d'ARV, CV  $\geq$  500 c/ml au screening, sans résistance virologique ni hépatite active



- **Critère principal de jugement**
  - % CV  $<$  50 c/ml à S48 (snapshot), borne de non infériorité : 10 %
- **Inclusions**
  - 680 inclusions prévues mais interruption liée au constat dans d'autres essais de baisse des lymphocytes et CD4
  - **597 participants randomisés et traités**
  - **Caractéristiques à l'inclusion** : âge moyen : 35 ans, femmes : 25 %, noirs/afro-américains : 29 %, asiatiques : 6 %, médiane CD4 : 365/mm<sup>3</sup>, CD4  $<$  200/mm<sup>3</sup> : 20 %, CV médiane : 25 000 c/ml, CV  $>$  100 000 c/ml : 19 %

# DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48

## CV < 50 c/ml à S48, Snapshot



## Echecs virologiques (CV confirmée > 200 c/ml)

- **DOR/ISL : 1 échec virologique**
  - CV à l'inclusion > 1 million c/ml
  - Réponse incomplète à S24
  - Mutations de R pour INNTI (V106A, P225H) et INTI (M184I) ; phénotype DOR R
  - Inobservance (taux ISL à S24 < seuil de détection)
- **BIC/FTC/TAF : 4 échecs virologiques**
  - 2 rebonds à S8 et S36 et 2 réponses incomplètes à S24 et S36
  - Pas de mutations de R et phénotypes S pour les 3 patients analysables

## Evolution moyenne des CD4 à S48

- **DOR/ISL : + 182 /mm<sup>3</sup>**
- **BIC/FTC/TAF : + 234 /mm<sup>3</sup>**

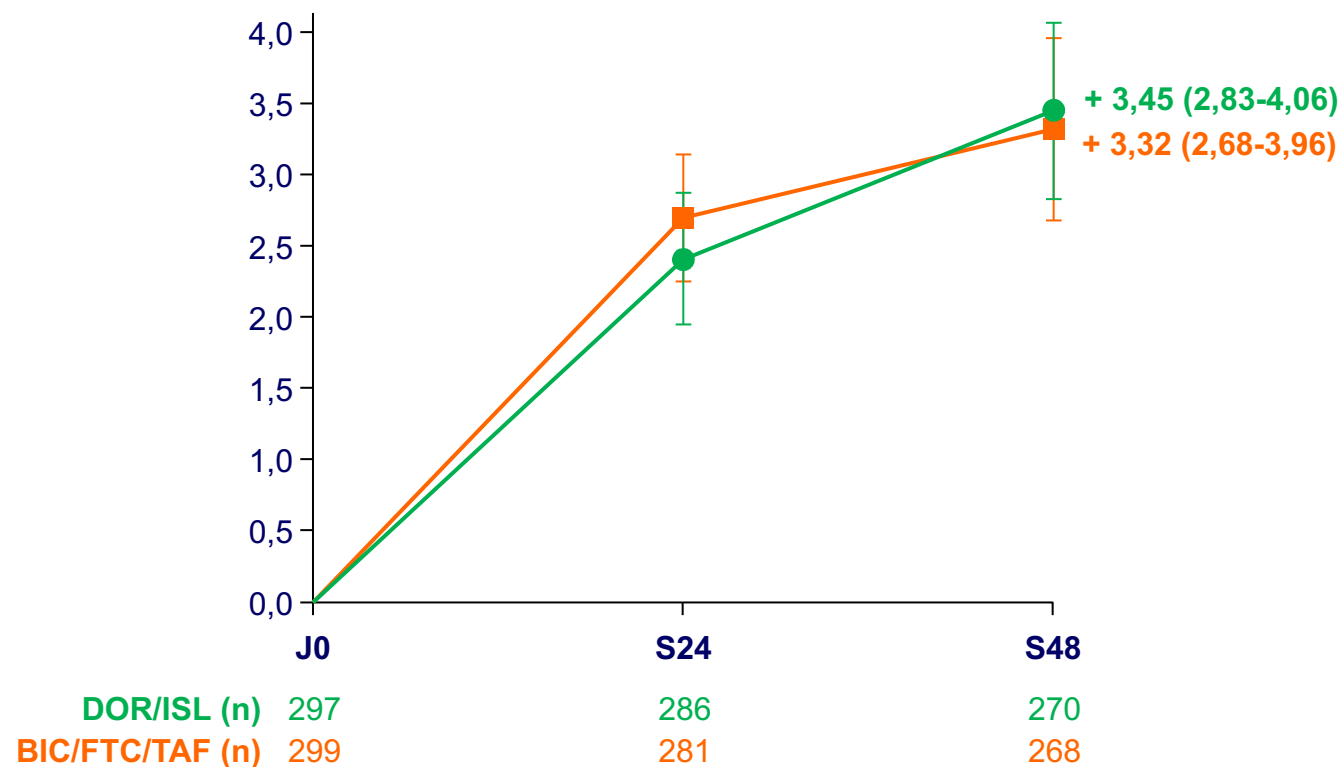
# DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48

## Evénements indésirables sur 48 semaines, n (%)

	DOR/ISL (n = 298)	BIC/FTC/TAF (n = 299)
EI liés au traitement	78 (26 %)	75 (25 %)
Toxicité grade 3-4	29 (10 %)	34 (11 %)
EI entraînant arrêt	22 (7,4 %)	10 (3,3 %)
Baisse des CD4 ou lymphocytes totaux requérant arrêt selon protocole	16 (5,4 %)	6 (2,0 %)
COVID-19	41 (13,8 %)	49 (16,4 %)

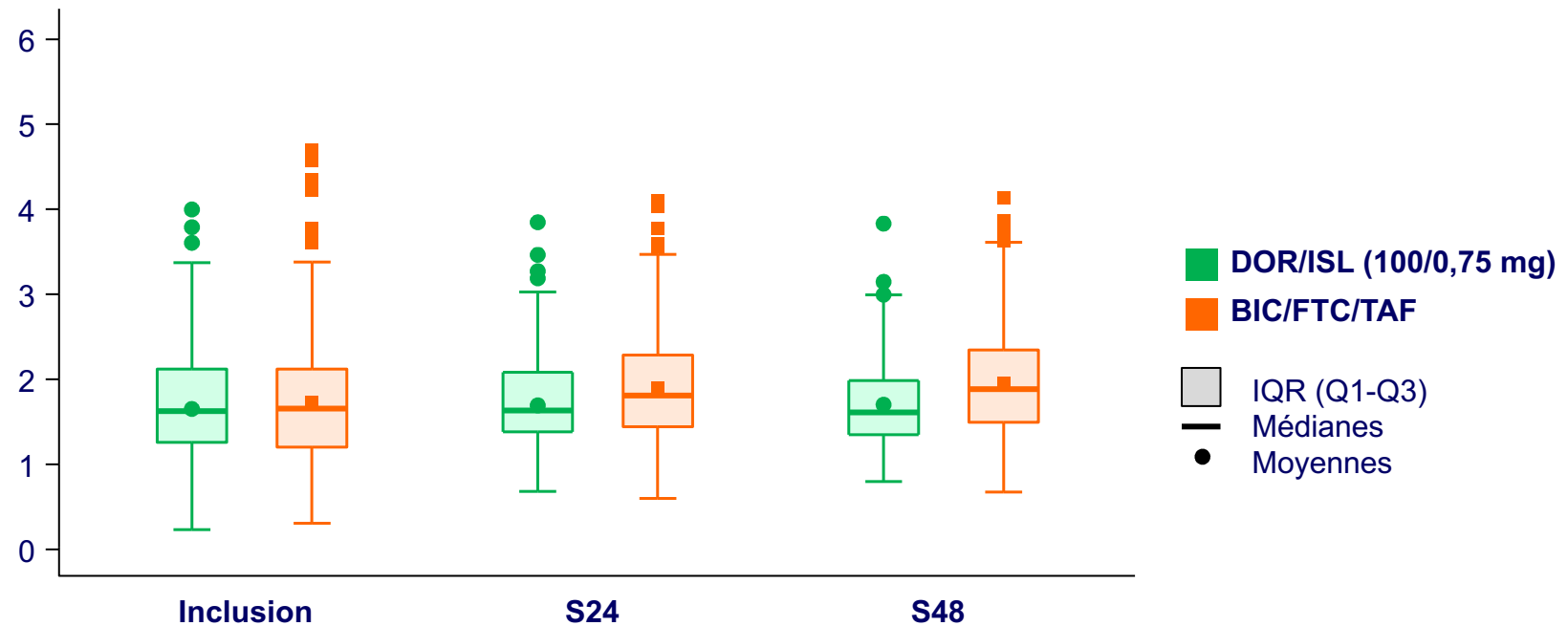
- Arrêts pour EI plus fréquents dans le groupe DOR/ISL (7,4 % vs 3,3 %) du fait des arrêts pour baisse des CD4 ou des lymphocytes totaux

## Evolution moyenne du poids (kg, IC 95 %) sur 48 semaines



# DOR/ISL (100 mg/0,75 mg qd) vs BIC/FTC/TAF en initiation de traitement - Résultats à S48 (4)

## Valeurs des lymphocytes totaux à l'inclusion, à S24 et S48



	Inclusion		S24		S48	
n	291	296	270	266	253	254
Moyenne (10 <sup>9</sup> /l)	1,72	1,77	1,77	1,92	1,72	2,00
Evolution moyenne (10 <sup>9</sup> /l)	-	-	+ 0,02	+ 0,16	+ 0,01	+ 0,21

Différence -0,20  
IC 95 % : -0,30 ; 0,10



# Islatravir et baisse des lymphocytes dans différents essais

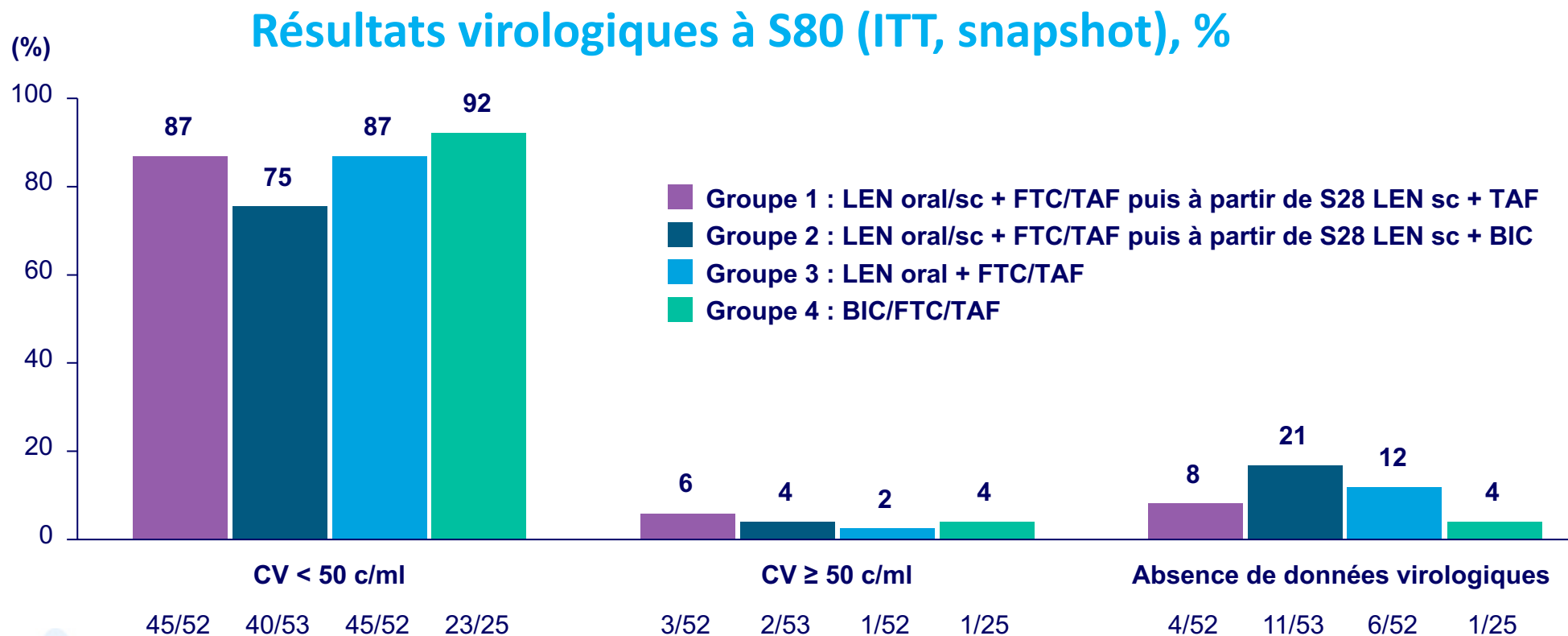
- **La diminution des lymphocytes totaux et CD4** constatée sous ISL est
  - Dose-dépendante 20 mg qs 60 mg et 120 mg qm > 0,75 mg qd
  - Progressive, avec plateau entre S48 et S72 avec 0,75 mg qd
  - Réversible après l'interruption de l'ISL avec remontée lente (complète en 2 à 12 mois)
- **Le mécanisme évoqué de ces baisses est celui d'une accumulation de ISL-TP dans les lymphocytes avec des taux supra-thérapeutiques conduisant à une apoptose, sans relation avec une toxicité mitochondriale**
- **Conséquences sur le développement de ISL**
  - Interruption pour PrEP 60 mg qm
  - Reprise du développement à doses plus faibles
    - 0,25 mg qd associé à DOR 100 mg qd
    - 2 mg qs associé à LEN 300 mg qs

# Stratégie d'Usage Molécules Commercialisées

- Initiation
- Maintenance
- Echecs

## Molécules en évaluation

- Islatravir
- Lénacapavir
- bNABs
- inhibiteurs de maturation
- molécules en phase clinique précoce 1/2



- **Evolution moyenne des CD4 sur 80 semaines**  
3 groupes avec LEN : + 256/mm<sup>3</sup> vs groupe BIC/FTC/TAF : + 260/mm<sup>3</sup>

# Essais bithérapies orales QD (phases 2/3 en cours ou proches)

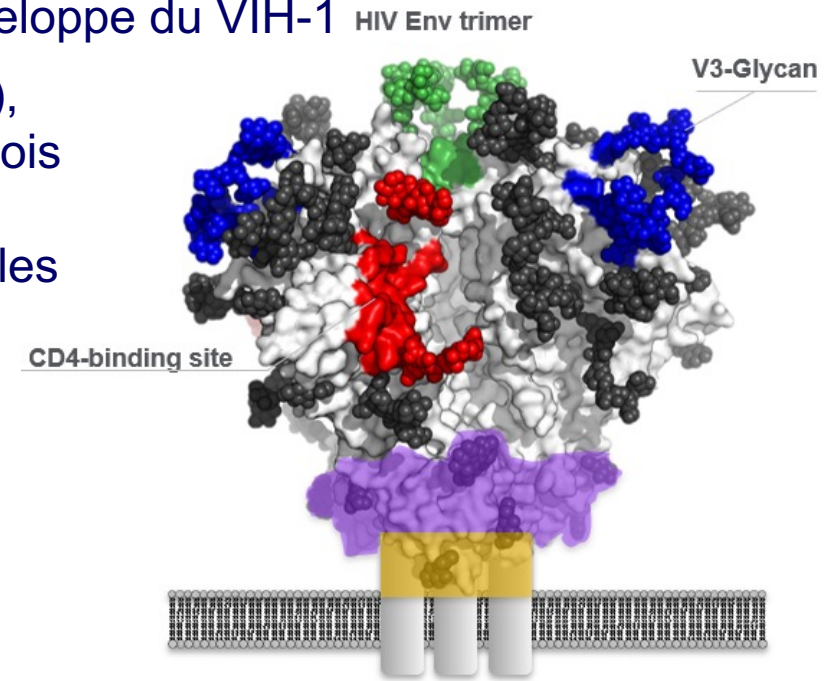
- ISL 0,25 mg / DOR 100 mg nouveau programme avec nouvelle dose ISL
  - 1 étude PVVIH naifs d'ARV (2 phases)
  - 2 études PVVIH virologiquement contrôlés (pas en Europe)
- LEN 25 ou 50 mg/ BIC 50 ou 75 mg
  - ARTISTRY 1: PVVIH virologiquement contrôlés avec régime ARV complexe
  - ARTISTRY 2

# Essais bithérapies orales QW (phases ½)

- LENACAPAVIR
  - + ISLATRAVIR (Phase 2) 2 mg
  - + INSTI oral (phase 1)
  - + NNRTI oral (phase 1)

# Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423) et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (1)

- Teropavimab (TAB, GS-5423, 3BNC117-LS) et zinlirvimab (ZAB, GS-2872, 10-1074-LS) sont des anticorps neutralisant à large spectre (bNAbs) dirigés respectivement contre le site de liaison du CD4 de la gp120 et un épitope de la boucle V3 de l'enveloppe du VIH-1
- Ces bNAbs ont été modifiés pour augmenter leur demi-vie (60 à 80 jours), pour permettre une thérapie Long Acting administrable tous les 6 mois
- Environ 50 % des souches virales de sous-type B sont hautement sensibles aux 2 bNAbs avec des concentrations inhibitrices 90 % ( $CI_{90}$ ) < 2 mg/l



- L'association de ces 2 bNAbs à l'inhibiteur de capsid LEN pourrait constituer une thérapie LA administrable tous les 6 mois

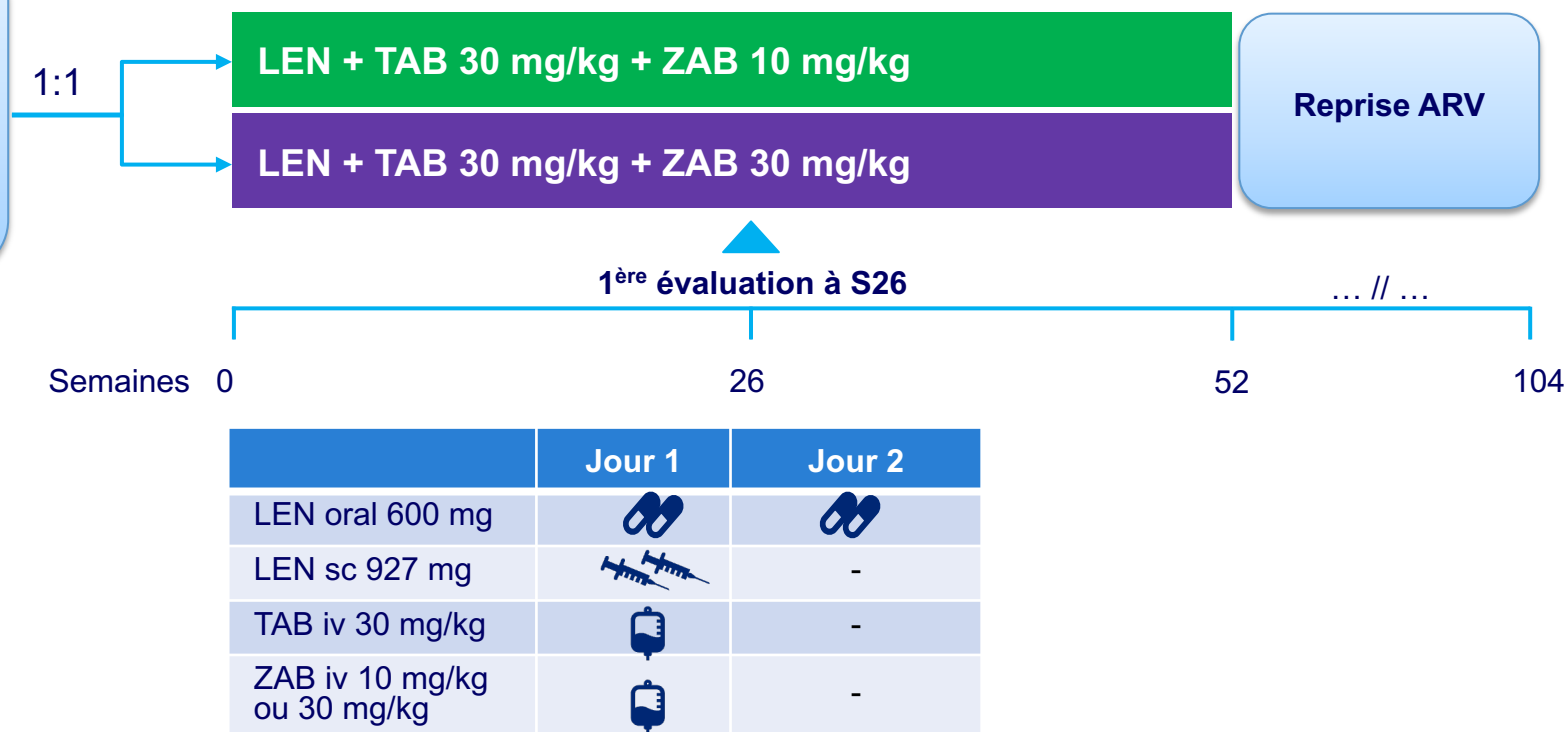
# Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423) et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (2)

- Essai de phase 1b évaluant une trithérapie LA associant LEN + TAB + ZAB avec randomisation sur dose ZAB

## Critères principaux d'inclusion

- Adultes VIH-1+
- Suppression virologique  $\geq 18$  mois
- Sensibilité virale aux bNAbs TAB et ZAB\*
- Nadir CD4  $\geq 350/\text{mm}^3$
- CD4 à l'inclusion  $\geq 500/\text{mm}^3$

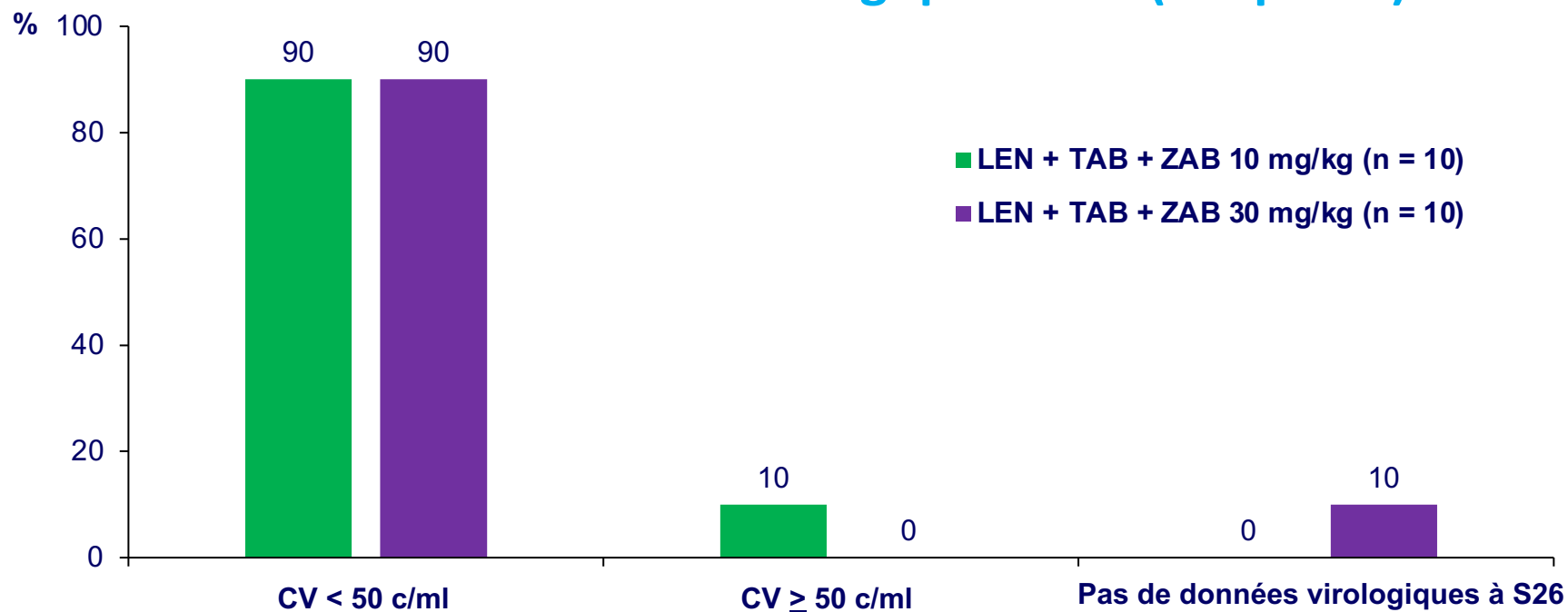
\*Sensibilité définie comme  $\text{CI}_{90} \leq 2 \text{ mg/l}$  pour chaque bNAbs (PhenoSense mAb DNA assay - Monogram Biosciences)



- 124 participants screenés, 79 exclus pour critère de sensibilité aux bNAbs
- 21 participants randomisés : 18 hommes, 3 femmes, poids médian : 90,2 kg (extrêmes : 58,9 - 150 kg), IMC médian : 30,2, CD4 médiane :  $909/\text{mm}^3$ , durée ARV médiane : 2,6 ans

# Lenacapavir (LEN) associé aux bNAbs teropavimab (TAB, GS-5423)<sup>63</sup> et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (3)

## Efficacité virologique à S26 (Snapshot)

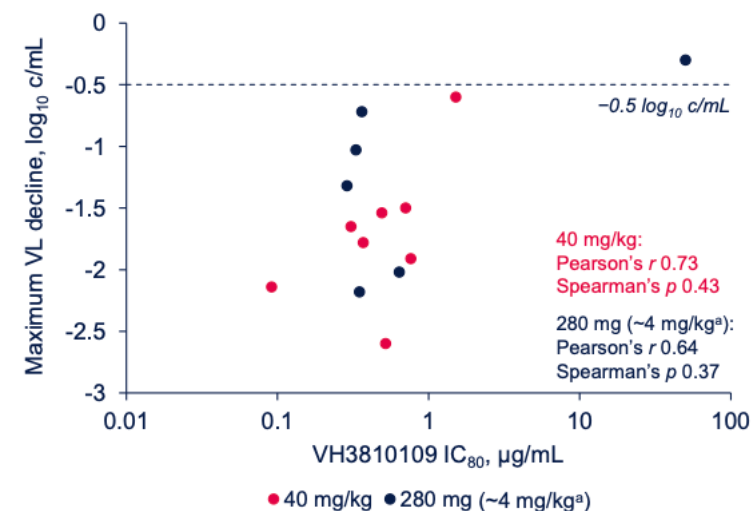
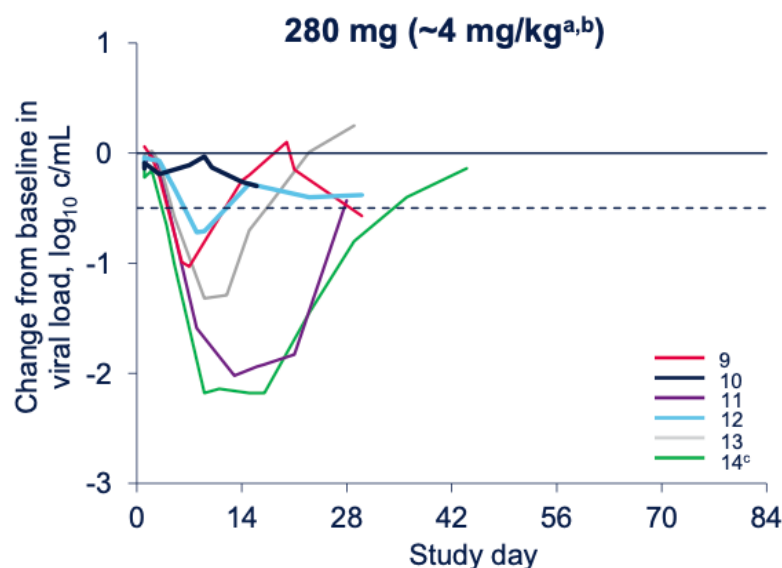
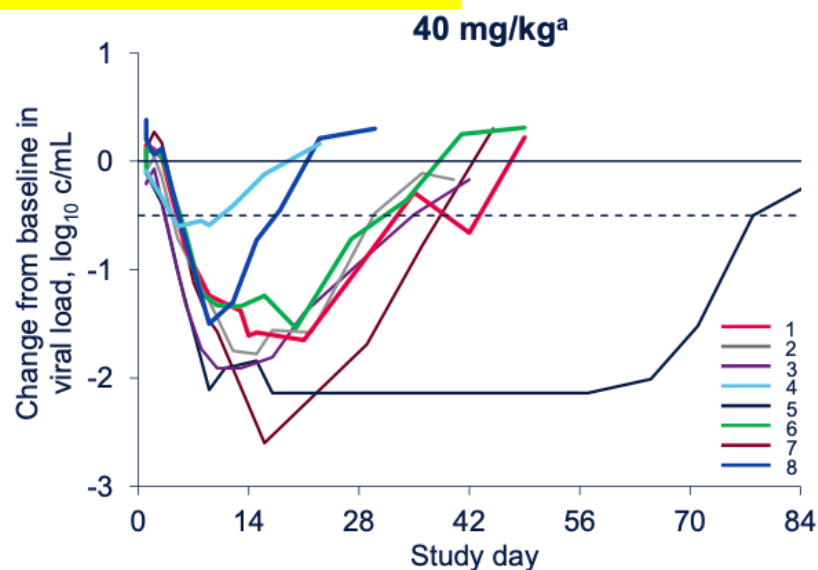


- 18 sur 20 participants ayant reçu le traitement initial complet ont maintenu la suppression virologique
  - 1 participant sorti sur décision personnelle à S12 avec CV < 50 c/ml
  - 1 participant a un rebond virologique confirmé à S16 (155 c/ml puis 534 c/ml) avec échec des tests de résistance
- Etude PK : concentrations thérapeutiques de LEN, TAB et ZAB correctes sur 26 semaines
- **Conclusion** : la trithérapie LEN + TAB + ZAB semble pouvoir constituer un traitement de maintenance administrable tous les 6 mois dans une population sélectionnée (essai Phase 2 devant débuter en mai 2023)

# Essai BANNER : essai de phase 2a du bNAb VH3810109 (N6LS) chez des patients naïfs d'ARV

**N6LS** est un bNAb de la classe de VRC01 ciblant le « CD4 binding site » au niveau de la glycoprotéine d'enveloppe  
**N6LS** est plus efficace que VRC01, neutralisant plus de 98 % des souches virales sur un panel de 181 pseudovirus  
**LS** correspond à la mutation M428L/N434S introduite sur l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde (région constante) pour allonger la demi-vie ( $T_{1/2}$  sérique de 40 jours)

## Perfusion unique de VH3810109



- **13/14 patients répondeurs (le seul non répondeur était dans le groupe 280 mg ( $IC_{80} > 50 \mu\text{g/ml}$ )**
  - Médiane de baisse de CV : -1,72 log<sub>10</sub> c/ml (extrêmes = -0,60, -2,60)
  - Temps médian entre perfusion iv et nadir de CV : 16 j (extrêmes = 5-21)
  - Temps médian du rebond virologique parmi les répondeurs : 35 j (extrêmes = 12-78)
- **Tolérance** Aucun EI  $\geq$  grade 3
  - RSI = 2 dans le groupe 40 mg/kg, grade 1



**A Study to Investigate the Virologic Efficacy and Safety of **VH3810109** + Cabotegravir Compared to Standard of Care (SOC) in Male and Female Adults Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV) (EMBRACE)**

ClinicalTrials.gov ID  NCT05996471

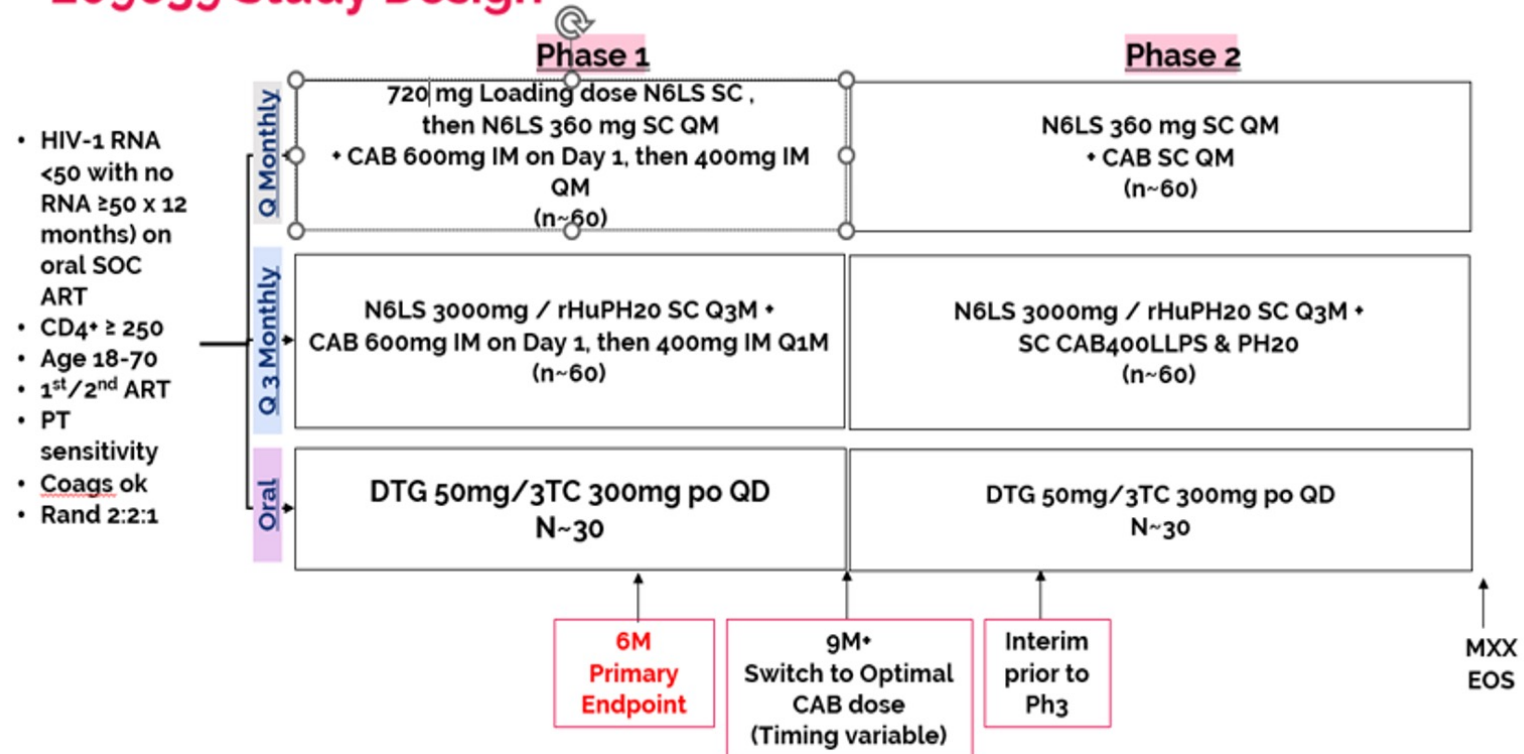
Sponsor  ViiV Healthcare

**Bithérapie N6LS + CAB**

- N6LS SC avec (Q3M) ou sans (QM) hyaluronidase (rHuPH20)
- CAB IM puis SC

- ✓ **N6LS bNAb** (phase IIB) :VH3810109 2 DR Combination for Stable **Switch**.
- ✓ **150 HIV-infected** adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 c/mL) on their first or second oral ART regimen

**209639 Study Design**



# Phase 1 / 2 (PK, Doses, POC), LA, Oral ou Parentéral

## INNTI

- **MK 8507** ou ? LA oral (QW?)
- **GS-5894** LA oral

## NRTTI

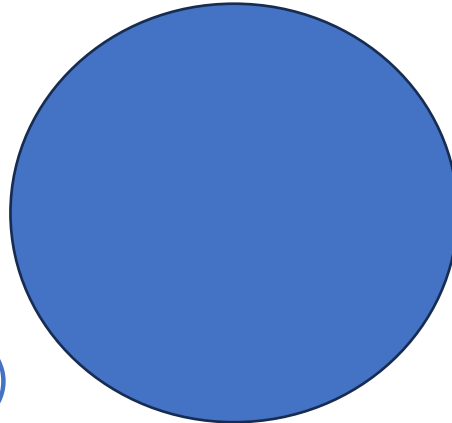
- **ISL** oral phase 3 (qd 0,25mg, qw 2mg)
- **MK 8527** LA oral (PrEP QM?)

## bNABs

- **GSK3810109** (N6LS)
- **GS-2872** (ZAB) + **GS-5423** (TAB)

## MATURATION Inh

- **GSK3739937** (VH-937) Per Os (QW) SC ou IM



## CAPSID Inh

- **LEN** oral et SC
- **GS-4182** (LEN prodrug) LA oral (QW , peut-etre QM)
- **VH-280** et **VH-489** SC (Q3M)

## INSTI

- **CAB** new
- **VH-184** 3<sup>ème</sup> gén (S-365598)
- **GS-6212** LA inj (Q3M)
- **GS-1720** LA oral (QW)

Une nouvelle balance pour de nouveaux enjeux ?

# VIH, ARV, poids, senescence, conséquences métaboliques et cardio-vasculaires

## Integrase strand-transfer inhibitor use and cardiovascular events in adults with HIV: an emulation of target trials in the HIV-CAUSAL Collaboration and the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration

Lancet HIV 2023; 10: e723–32

Sophia M Rein, Sara Lodi, Roger W Logan, Giota Touloumi, Anastasia Antoniadou, Linda Wittkop, Fabrice Bonnet, Ard van Sighem, Marc van der Valk, Peter Reiss, Marina B Klein, James Young, Inmaculada Jarrin, Antonella d'Arminio Monforte, Alessandro Tavelli, Laurence Meyer, Laurent Tran, Michael J Gill, Raynell Lang, Bernard Surial, Andreas D Haas, Amy C Justice, Christopher T Rentsch, Andrew Phillips, Caroline A Sabin, Jose M Miro, Adam Trickey, Suzanne M Ingle, Jonathan A C Sterne, Miguel A Hernán, on behalf of the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration and the HIV-CAUSAL Collaboration

JAMA Network | **Open**

Original Investigation | Cardiology

### Use of Tenofovir Alafenamide Fumarate for HIV Pre-Exposure Prophylaxis and Incidence of Hypertension and Initiation of Statins

Adovich S. Rivera, MD, PhD; Katherine J. Pak, MS; Matthew T. Mefford, PhD; Rulin C. Hechter, MD, PhD

September 11, 2023

The **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** of **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 24, 2023

VOL. 389 NO. 8

### Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection

Steven K. Grinspoon, M.D., Kathleen V. Fitch, M.S.N., Markella V. Zanni, M.D., Carl J. Fichtenbaum, M.D., Triin Umbleja, M.S., Judith A. Aberg, M.D., Edgar T. Overton, M.D., Carlos D. Malvestutto, M.D., M.P.H., Gerald S. Bloomfield, M.D., M.P.H., Judith S. Currier, M.D., Esteban Martinez, M.D., Ph.D., Jhoanna C. Roa, M.D., Marissa R. Diggs, B.A., Evelynne S. Fulda, B.A., Kayla Paradis, M.B.A., Stephen D. Wiviott, M.D., Borek Foldyna, M.D., Sara E. Looby, Ph.D., Patrice Desvigne-Nickens, M.D., Beverly Alston-Smith, M.D., Jorge Leon-Cruz, M.S., Sara McCallum, M.P.H., Udo Hoffmann, M.D., M.P.H., Michael T. Lu, M.D., M.P.H., Heather J. Ribaldo, Ph.D., and Pamela S. Douglas, M.D., for the REPRIEVE Investigators\*

Reynes Nov 2023

Lancet Healthy Longev 2023;  
4: e211–18




## Epigenetic ageing accelerates before antiretroviral therapy and decelerates after viral suppression in people with HIV in Switzerland: a longitudinal study over 17 years

Isabella C Schoepf\*, Andrés Esteban-Cantos\*, Christian W Thorball\*, Berta Rodés, Peter Reiss, Javier Rodríguez-Centeno, Carlotta Riebenschalm, Dominique L Braun, Catia Marzolini, Marco Seneghini, Enos Bernasconi, Matthias Cavassini, Hélène Buvelot, Maria Christine Thurnheer, Roger D Kouyos, Jacques Fellay, Huldrych F Günthard, José R Arribas\*, Bruno Ledergerber\*, Philip E Tarr\*, and the Swiss HIV Cohort Study

J Antimicrob Chemother 2023; 78: 2315–2322  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkad237> Advance Access publication 3 August 2023

Journal of  
**Antimicrobial  
Chemotherapy**

### Blood telomere length gain in people living with HIV switching to dolutegravir plus lamivudine versus continuing triple regimen: a longitudinal, prospective, matched, controlled study

Francesca Lombardi <sup>1\*</sup>, Alessia Sanfilippo<sup>2</sup>, Massimiliano Fabbiani <sup>3</sup>, Alberto Borghetti<sup>1</sup>, Arturo Ciccullo <sup>4</sup>, Enrica Tamburrini<sup>1,2</sup> and Simona Di Giambenedetto<sup>1,2</sup>

### Long-term persistence of transcriptionally active 'defective' HIV-1 proviruses: implications for persistent immune activation during antiretroviral therapy

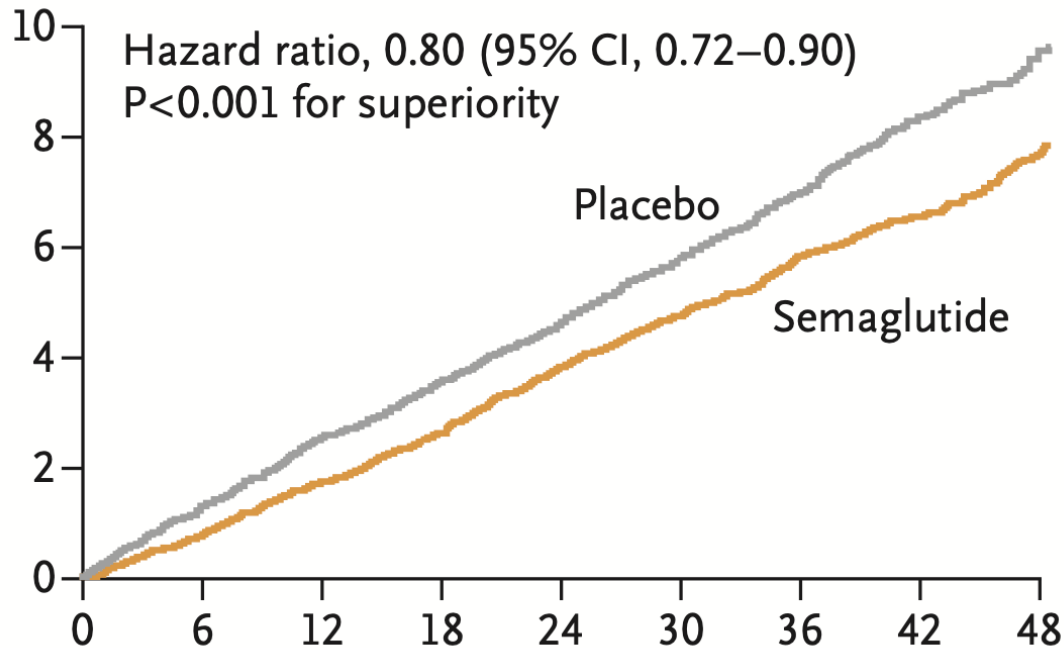
Kanal Singh<sup>a</sup>, Ven Natarajan<sup>b</sup>, Robin Dewar<sup>b</sup>, Adam Rupert<sup>b</sup>, Yuden Badralmaa<sup>b</sup>, Tracey Zhai<sup>a</sup>, Nicole Winchester<sup>a</sup>, Francesca Scrimieri<sup>b</sup>, Mindy Smith<sup>a</sup>, Ivery Davis<sup>b</sup>, Perrine Lallemand<sup>b</sup>, Aude Giglietti<sup>a</sup>, Jack Hensien<sup>a</sup>, Thomas Buerkert<sup>a</sup>, Bruktawit Goshu<sup>a</sup>, Catherine A. Rehm<sup>c</sup>, Zonghui Hu<sup>d</sup>, H. Clifford Lane<sup>a</sup> and Hiromi Imamichi<sup>a</sup>

AIDS 2023, 37:2119–2130

# Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes

A. Michael Lincoff, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Helen M. Colhoun, M.D., John Deanfield, M.D., Scott S. Emerson, M.D., Ph.D., Sille Esbjerg, M.Sc., Søren Hardt-Lindberg, M.D., Ph.D., G. Kees Hovingh, M.D., Ph.D., Steven E. Kahn, M.B., Ch.B., Robert F. Kushner, M.D., Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., Tugce K. Oral, M.D., Marie M. Michelsen, M.D., Ph.D., Jorge Plutzky, M.D., Christoffer W. Tornøe, Ph.D., and Donna H. Ryan, M.D., for the SELECT Trial Investigators\*

## Primary Cardiovascular Composite End Point

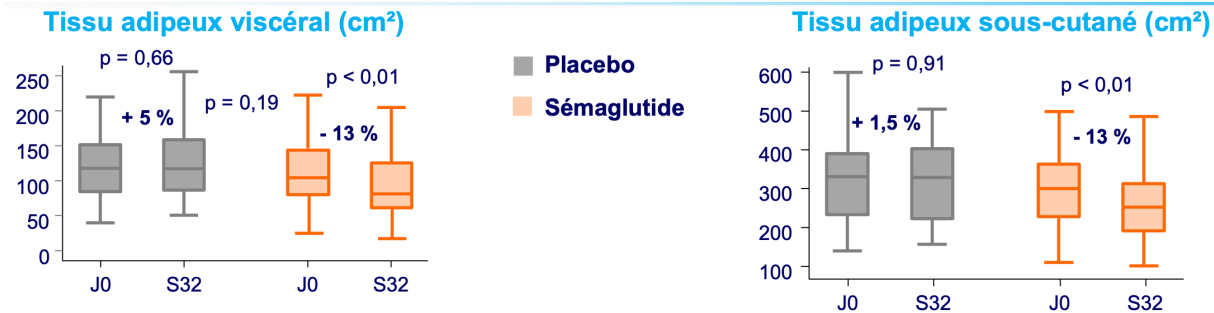


IDWeek 2023

# Weight-Loss Drug Effective in People With HIV, But May Worsen Muscle Loss and Lipoatrophy



Grace McComsey



# Conclusion: perspectives multiples et variées

- Hors PrEP où perspectives larges des monothérapies LA
- Hors Cure/Rémission avec immunothérapies
- Tendance forte sur bithérapies 7j/7 ou trithérapies 4-5 j/7
  
- Tendance forte sur Long Acting et Ultra LA
- En évaluation Phase 1/2 Nouvelles Formulations, Molécules et Classes
- A l'horizon 2030, moitié des traitements ARV
  - Soit hebdomadaire oral
  - Soit trimestriel-semestriel SC
  
- Données métaboliques vont-elles orienter la thérapeutique?