

# Le retour des Non-NUCs

Dr Paul Loubet

Service Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU Nîmes

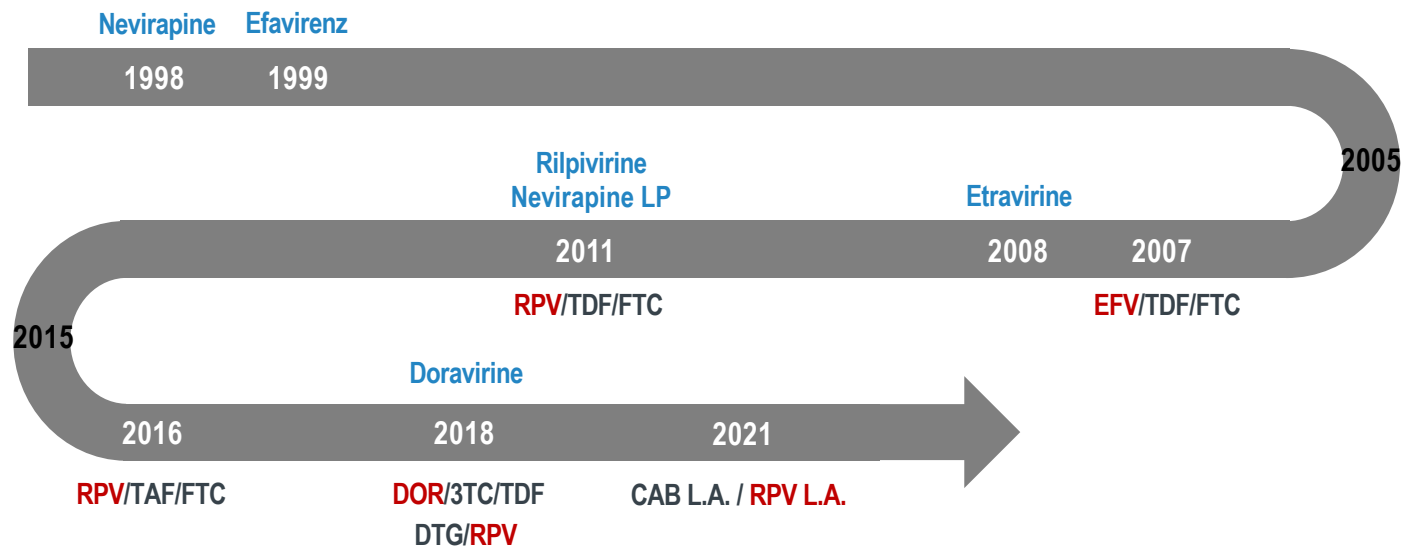
Inserm 1047



## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- **Intérêts financiers : Aucun**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles : Gilead, MSD, Janssen, ViiV**
- **Intérêts indirects : prise en charge congrès (Gilead, MSD, ViiV)**

# Evolution de la classe des Non-NUCs



# Quelle place dans les recommandations en 2022 ?

## EACS 2021 Initiation chez le patient naïf

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)
<b>Alternative regimens</b>		
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bedtime or 2 hours before dinner	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0)
TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on gastric pH increasing agents With food	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VIII (RPV: HIV-2)
<b>2 NRTIs + PI/r or PIIc</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c	With food	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IX (DRV/r: cardiovascular risk) X (Boosted regimens and drug-drug interactions)

## EACS 2021 Changement chez le patient contrôlé

### 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

- no historical resistance and
- HBV immunity or if non-immune concomitant HBV Vaccination

**Dual therapies supported by large randomized clinical trials or meta-analyses:**

DTG + RPV

XTC + DTG

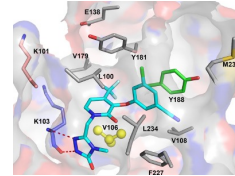
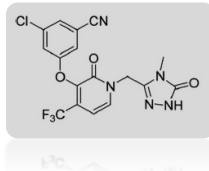
XTC + DRV/b

Long-acting CAB + RPV bi-monthly injections

# DORAVIRINE

# Doravirine : un non-NUC de 2<sup>ème</sup> génération

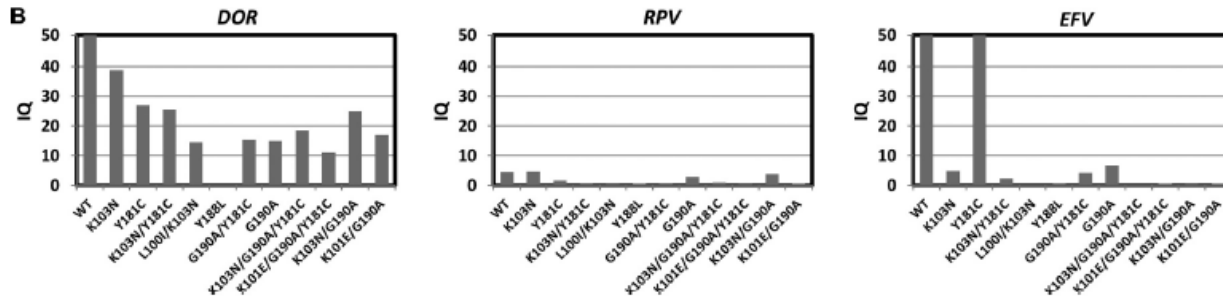
- Profil d'interaction unique et donc de résistance distinct de celui des autres INNTIs



- 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 2<sup>ème</sup> génération

## ANRS - AC 43: RESISTANCE GROUP GENOTYPE INTERPRETATION: NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

	Mutations associated with resistance	Mutations associated with « possible resistance »
ETR	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least 3 among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11]</li> <li>E138K [12, 13]</li> <li>Y181C/I/V [5, 6]</li> <li>H221Y [12,16]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 mutations among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L [4, 7, 8, 9, 10, 11]</li> <li>E138A/G/Q/R/S [5, 6, 7, 8]</li> </ul>
RPV	<ul style="list-style-type: none"> <li>K101E/P [9, 13]</li> <li>E138A/G/K/Q/R/S [12, 13, 14]</li> <li>V179L [9]</li> <li>Y181C/I/V [13]</li> <li>Y188L [9]</li> <li>F227C [9]</li> <li>H221Y [13]</li> <li>M230I/L/V [9]</li> <li>L100I + K103N/S [9, 15]</li> <li>L100I + K103R + V179D [15]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A98G [22]</li> </ul>
DOR	<ul style="list-style-type: none"> <li>V106A/M [17, 18, 19, 20 ,21]</li> <li>Y188L</li> <li>G190E/S [21]</li> <li>M230L</li> <li>L100I + K103N [17, 19]</li> <li>K103N + Y181C</li> <li>K103N + P225H</li> <li>F227C [21]</li> <li>At least 4 among: A98G, L100I, K101E, V106I, E138K, , Y181C/V, G190A or H221Y [23]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least 2 among: A98G, L100I, K101E, V106I, E138K, Y181C/V, G190A or H221Y [23]</li> </ul>

# Doravirine : un non-NUC de 2<sup>ème</sup> 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

Wang JAC 2021  
iraboschi J, et al. Clin Infect Dis. 2021  
Banti E Infect Dis Now. 2021



# Doravirine : données efficacité

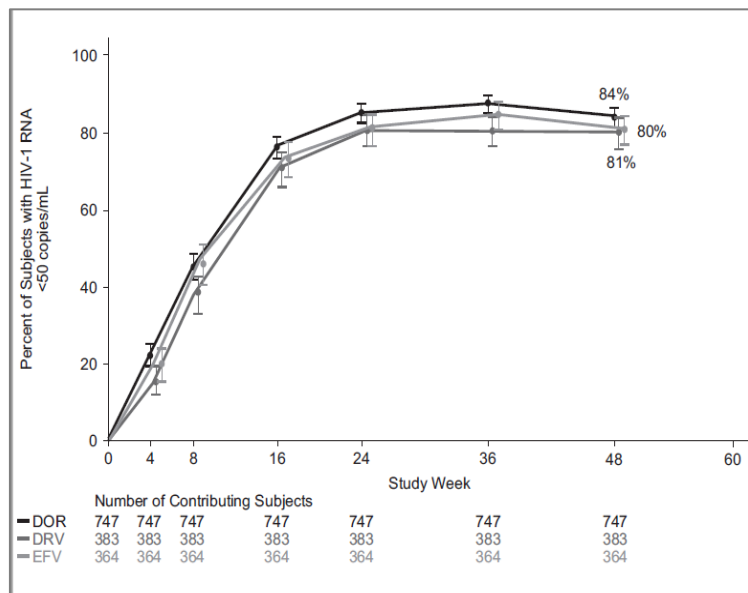
## Patients naïfs

Analyse « poolée » des deux études pivots de phases III à S48

Drive-Ahead : DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Drive-Forward : DOR + 2 INTIs vs. DRV/r + 2 INTIs

Proportion de patients avec ARN VIH-1 <50 copies/mL à S48



**Non-infériorité de la doravirine à S48**  
Quelle que soit CV à BL  
(< ou > 100 000)

# Doravirine : données efficacité

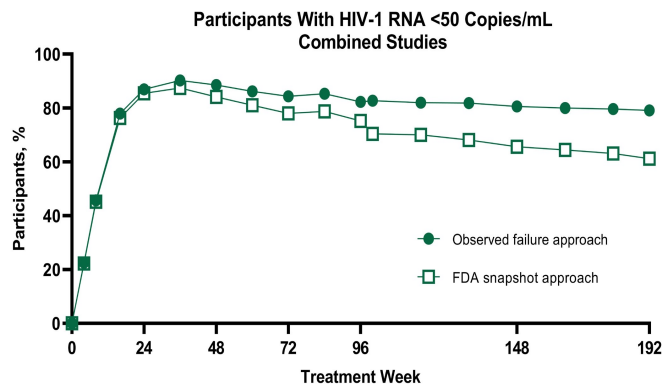
## Patients naïfs

Analyse « poolée » des deux études pivots de phases III à **S192 (Passage à DOR à S96)**

Drive-Ahead : DOR/3TC/TDF vs. EFV/FTC/TDF

Drive-Forward : DOR + 2 INTIs vs. DRV/r + 2 INTIs

### Proportion de patients avec ARN VIH-1 <50 copies/mL à S192



Observed failure approach, n/N = 638/734 628/710 578/686 559/679 490/608 457/578

FDA snapshot approach, n/N = 638/747 628/747 578/741 559/743 490/747 457/747

**A 4 ans**, indélectabilité maintenue chez **79,1%** (Observed Failure) et **61,2%** (FDA snapshot) des patients naïfs ayant initié un régime à base de DOR

### Profil de résistance à S192

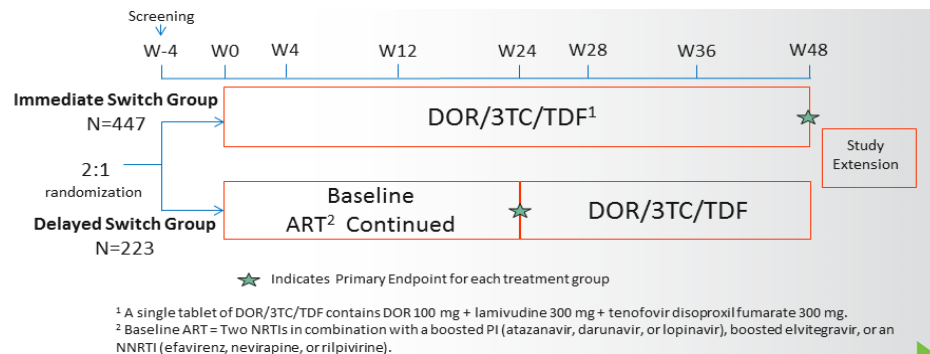
	DRIVE-FORWARD (DOR + 2 NRTIs) & DRIVE-AHEAD (DOR/3TC/TDF) N = 747			
	Protocol-defined Virologic Failure (PDVF) <sup>a</sup>		Early Discontinuation	
Participants in analysis population, n (%)	83 (11.1)		191 (25.6)	
With resistance testing available <sup>b</sup> , n	34		17	
No genotypic resistance, n	24		15	
	Week 0–96	Week 96–192	Week 0–96	Week 96–192
Genotypic resistance to DOR, n	8	2	2	0
Mutation detected (n)	V106I/A/M (6); V108I (1); F227C (4); H221Y (2); P225H (2); Y318Y/F (2); A98G (1); V75I (1); Y188L (1)	V106I/M (2); Y318F (1); A98G (1)	V106I (2); H221Y (1); F227C (1)	
Genotypic resistance to NRTI, n	7	0	1	0
Mutation detected (n)	M184V (5); M184I (1); K65R (2); M41L (1)		M184V (1)	

Faible taux d'échecs virologiques (11,1%) et d'émergence de résistances (1,6%) principalement observés S0-S96

# Doravirine : données efficacité

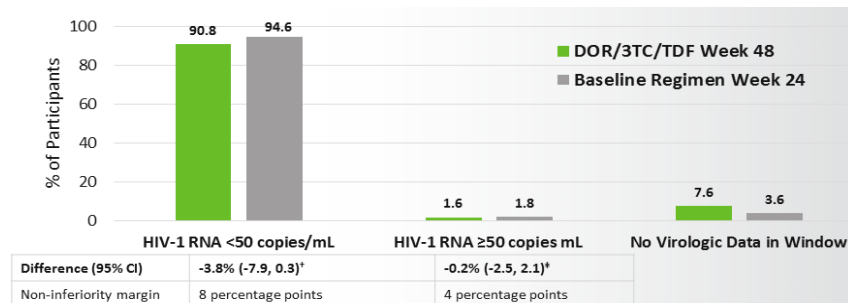
## Switch patients en succès virologique

Essai de phase III **DRIVE-SHIFT**



23 patients avec des mutations aux INNTIs (K103N, Y181C, G190A) restent contrôlés après switch à S48.

Comparaison patients switchés S48 et patients non switchés S24



\* DOR/3TC/TDF is non-inferior to the Baseline Regimen if the lower bound of the 95% CI is above -8 percentage points.  
 † DOR/3TC/TDF is non-inferior to the Baseline Regimen if the upper bound of the 95% CI is below 4 percentage points.

# Doravirine : données efficacité

## Switch patients en succès virologique

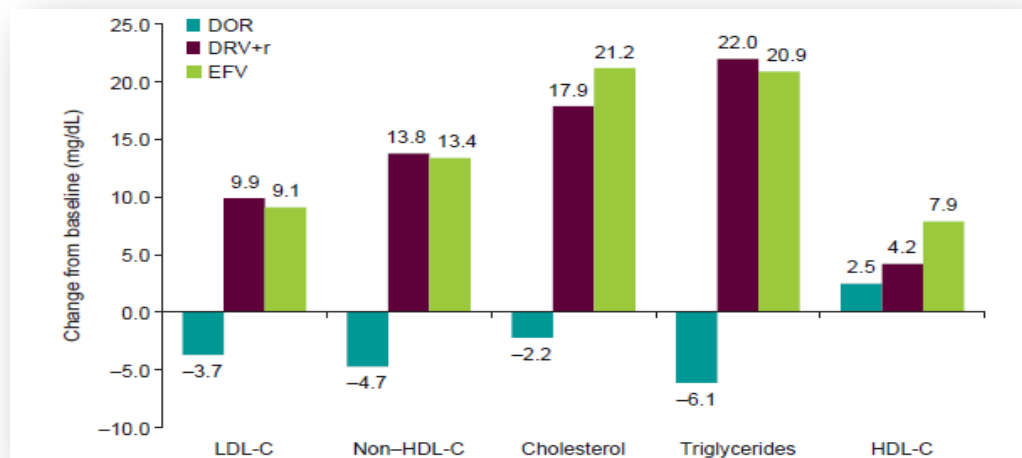
Essai de phase III **DRIVE-SHIFT** à S144

	DOR/3TC/TDF ISG (N=438)	DOR/3TC/TDF DSG (N=209)
<b>HIV-1 RNA<sup>a</sup>, n (%) [95% CI]</b>		
≥50 copies/mL	12 (2.7) [1.4, 4.7]	10 (4.8) [2.3, 8.6]
<50 copies/mL	351 (80.1) [76.1, 83.8]	175 (83.7) [78.0, 88.5]
<b>Change from baseline in CD4+ T-cell count (cells/mm<sup>3</sup>)<sup>c,d</sup>, mean (95% CI)</b>	39.5 (17.8, 61.1)	55.9 (26.3, 85.4)

Aucun patient n'a développé de mutation de résistance à S144

# Doravirine : données tolérance

## Bon profil de tolérance lipidique



Patients **naïfs** (Drive-Ahead + Drive-Forward)

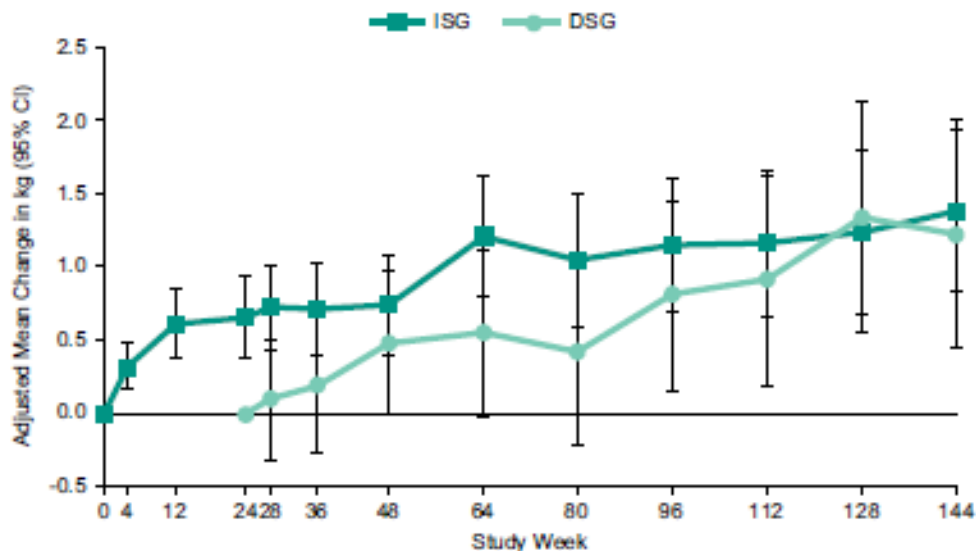
Modification du profil lipidique **S0-S48**

Profil lipidique DOR plus favorable que ceux de DRV/r et EFV  
(réduction du LDL, du CT et des TG)

# Doravirine : données tolérance

## Neutralité prise de poids

DRIVE-SHIFT à S144



Adjusted Weight Change (kg) Mean (95% CI)		
Study Week	ISG	DSG
24	0.7 (0.4, 0.9)	n/a*
48	0.7 (0.4, 1.1)	0.5 (-0.0, 1.0)
96	1.1 (0.7, 1.6)	0.8 (0.2, 1.5)
144	1.4 (0.8, 1.9)	1.2 (0.4, 2.0)

\*DSG switched to DOR/3TC/TDF at Week 24.

# Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2022 ?

## Cohorte monocentrique Française 78 PVVIH

Décrire l'efficacité et la tolérance en vie réelle d'un traitement incluant la Doravirine dans une cohorte monocentrique de 78 PVVIH

### Caractéristiques de la population incluse

- Age médian 51 ans, 60% homme
- Raisons ayant motivé le switch chez les patients en succès viro: EI (66%), DDI (19%), Simplification (9%), Coût (6%)
- ARV avant le switch: 61% INNTI, 36% INI (ARV 69% STR)
- 67 pts CV indétectable et 11 pts CV>200cp/ml

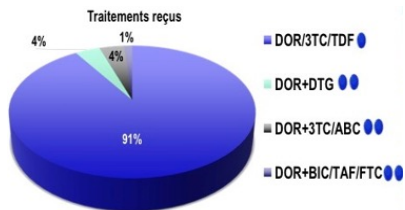
### Répartition de la population incluse

**74 (95%) prétraités: n=67 contrôlés + n=7 en échec**

- Lignes de traitement: 6\* [0-22]
- Sous ARV depuis 12,8 ans\* [0-30.6]
- Infection par le VIH de 14 ans\* [° -36]

**4 (5%) naïfs**

Régimes reçus à base de DOR



### Résultats

- Suivi médian de 14 mois
- Succès virologique 100% à 6 mois et 91% à 1 an chez pts en succès viro à BL
- Succès virologique 82% à 6 mois et 82% à 1 an chez pts CV>200cp/ml à BL

**Tolérance:** 4 intolérances digestives (arrêt de ttt)

Suivi* 14 mois [1-20]		
A l'inclusion	Patients contrôlés	Patients avec CV > 200 cp/mL
Suivi à 6 mois (n=78)		
Succès virologique	n=67 (100%)	n=9 (82%)
Perdu de vue	Aucun	N=1 (9%)
Motif d'arrêt	NA	Intolérance digestive n=1
Suivi à 12 mois (n=56)		
Succès virologique	n=43 (91%)	n=9 (82%)
Echec virologique**	Aucun	Aucun
Motif d'arrêt	Intolérance digestive n=3 Grossesse n=1	NA

\*\*Échec virologique 2 CV >50cp/ml ou 1 > à 200 cp/ml

# Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2022 ?

## Cohorte monocentrique néerlandaise de 377 PVVIH

Evaluer l'efficacité, la tolérance et les coûts d'un switch vers **DOR/TDF/3TC** ou régimes à base de DOR chez des patients prétraités

Suivi de 6 mois - Période: Sep 2019 – Mai 2020

### Baseline (n=377)

#### Treatment experienced

- 91% male
- Mean age 49.6 ( $\pm 10.6$ )
- 0.8% switched to DOR because of virologic failure

#### Follow up after 6 months

- Outpatient clinic visit
- Blood sampling

#### 97.1% switched to DOR/TDF/3TC

- 2.9% switched to DOR with another backbone (e.g. TAF/FTC)

#### Patients switched from 27 combinations

Half of patients switched from:

- RPV/FTC/TAF (20.4%)
- EVG/c/FTC/TAF (20.4%)
- BIC/FTC/TAF (14.6%)

### 84.6% continued (n=319)

Laboratory outcomes	BL	FU	Sign.
Viral load <50 (%) copies/mL (n=293)	93.9	98.0	p=0.01
ALAT grade 1 (%) (n=296)*	7.1	12.5	p=0.01
Creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ ) (n=296)	86 $\pm 15$	84 $\pm 16$	p<0.01
LDL-c (mmol/L) (n=42)	3.5 $\pm 1.1$	2.97 $\pm 0.97$	p<0.01

\*No increase in grade 2+ cases

#### Cost savings/year in the Netherlands

- Total expenses before and after switch
  - Prior cART 3.10 million €
  - DOR/TDF/3TC 2.09 million €
  - **1.01 million € reduction (33%)**

### 15.4% stopped (n=58)

#### Reason to stop therapy (% of all patients)

##### Virologic failure (n= 3, 0.8%)

- Resistance in 1 case with archived V106VA, V108VI mutations
- No resistance in 2 cases, but persistent detectable viral load

##### Medical reason (n=6, 1.6%)

- Decreased renal function in 3 cases
- Increased ALAT grade 2 in 2 cases
- Osteoporosis in 1 case

##### Patient-reported adverse effects (n=43, 11.4%)

- Gastrointestinal symptoms (3.4%)
- Insomnia or dreams (3.4%)
- Musculoskeletal symptoms (2.7%)
- Skin reactions (2.4%)

##### Other (n=6, 1.6%)



# Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2022 ?

## Cohorte multicentrique Italienne de 28 PVVIH

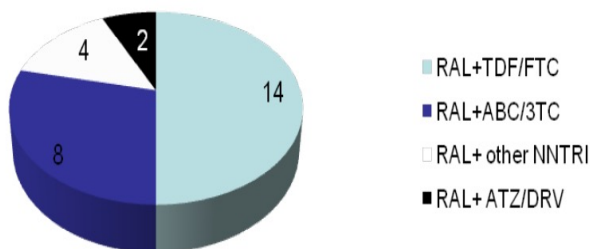
Sep 2020 – Mai 2021

Evaluer le maintien de l'indéteçtabilité; paramètres métaboliques/ BMI/tour de taille; tolérance/satisfaction rapportées par les patients ayant switché d'un régime à base d'INSTI à **DOR+RAL**

### Caractéristiques démographiques

- N=28; Homme (57%); Age moyen ( $55,6 \pm 8$  ans); Diagnostic VIH 19 ans ( $\pm 8$  ans); Nb traitements ARV antérieurs:  $3,82 (\pm 2,6)$ ; Au moins 1 échec virologique: 8 pts; Comorbidités (57%): dyslipidémies (15 pts), HTA (7 pts), troubles neuro (4 pts)
- Tous les patients contrôlés au switch (11,4 ans en moy.)

### Traitement ARV avant le switch vers DOR+RAL



Variable	Last measure <i>before</i> switch to DOR+RAL (n=28)	First measure <i>after</i> switch to DOR+RAL (n=28)	p-value
Body weight, kg, mean $\pm$ SD	71.8 $\pm$ 16.2	71.8 $\pm$ 13	1.000
Waist circumference, cm, mean $\pm$ SD	91.1 $\pm$ 14.2	90.8 $\pm$ 14	0.200
Total Cholesterol, mg/dL, mean $\pm$ SD	196 $\pm$ 38.9	190 $\pm$ 33.2	0.433
Triglycerides, mg/dL, median (IQR)	111 (53.3)	114 (65.8)	0.476
Blood Glucose, mg/dL, mean $\pm$ SD	97.5 $\pm$ 10.3	103 $\pm$ 18.1	0.063

### Résultats

- Après un suivi médian de 23,7 ( $\pm 12,8$ ) semaines, maintien de l'indéteçtabilité chez tous les patients
- Chez 2 patients, mutations associées à la résistance aux INNTI: K101E, G190A, Y188H, Y188L
- Nombre de CD4+, cholestérolémie, glycémie, triglycéridémie, poids et tour de taille inchangés

# Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2022 ?

## Cohorte multicentrique Italienne de 14 PVVIH

Evaluer l'efficacité et la tolérance de la bithérapie  
**DOR+DTG** chez les patients en switch

### Population

N=14; caractéristiques démographiques; à BL, 5 pts avec CV  
>50 cp/ml

Suivi: 7,77 patient-années

### Résultats

- 13/14 pts en succès virologique\*
- 2 patients avaient des RAM-INNTI: K101P et K103N; Y181C
- Paramètres immuno-virologiques et métaboliques inchangés

\*Échec virologique 1 CV  $\geq$  1000 cp/mL ou 2 CV consécutive  $\geq$  50 cp/mL

Variables	
Age (years), Median (IQR)	56 (47-63)
Males, n (%)	9 (64%)
Time from HIV diagnosis (years), Median (IQR)	25 (19-29)
CDC stage C, n (%)	5 (35.7%)
Time on antiretroviral therapy (years), Median (IQR)	17 (6-24)
Nadir of CD4+ (cell/ $\mu$ L), Median (IQR)	215 (144-329)
Zenith HIV-RNA (log copies/mL), Median (IQR)	5.26 (4.86-5.66)
Previous virological failure, n (%)	9 (64.3)
Time of virological suppression in virologically suppressed pts (months), Median (IQR)	81 (10-122)
CD4+ cell count at baseline (cell/ $\mu$ L), Median (IQR)	680 (330-1011)
Previous HAART regimen, n (%):	
- 2NRTIs+NNRTI	1 (7.1)
- 2NRTIs+INI	4 (28.6)
- Dual therapy	8 (57.1)
- Other	1 (7.1)
RPV in previous regimen, n (%)	7 (50)
Reasons for switch, n (%):	
- Intensification	5 (35.7)
- Proactive switch	5 (35.7)
- Pill burden	4 (28.6)

# Doravirine : Quelle place dans la vraie vie en 2022 ?

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

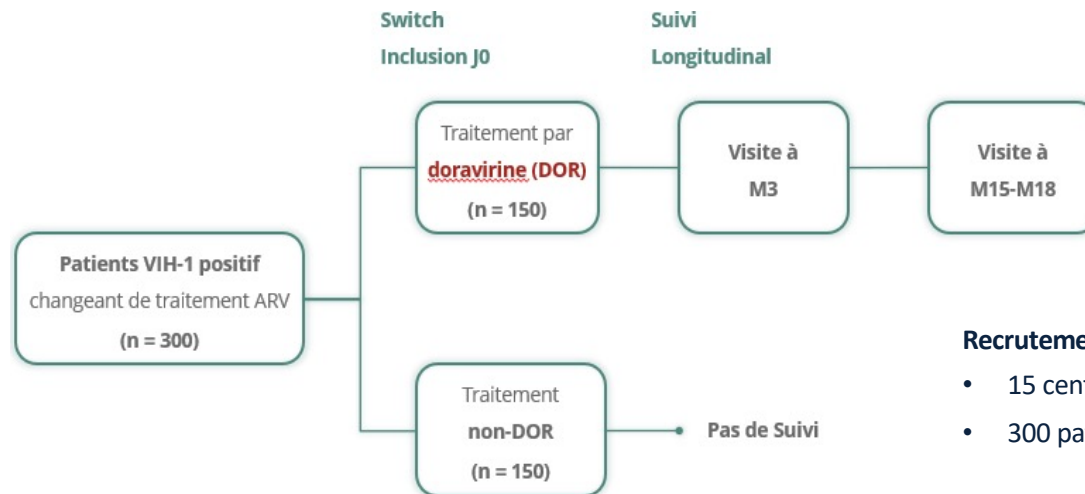


# DORAVIR

## 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



**Recrutement : en cours depuis Décembre 2021**

- 15 centres Français participants
- 300 patients attendus

# CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE

# CAB + RPV « Long acting »



	CAB LA <sup>1,4,5</sup>	RPV LA <sup>3,4,5</sup>
Classe d'ARV	INI	INNTI
LDA suspension (t <sub>1/2</sub> )	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

# CAB + RPV « Long acting » : efficacité

**Table 2.** Main clinical trials of LAI CAB/RPV for the treatment of PLWH and for PrEP

Trial	Phase	n	Arms	Results	Ref.
Treatment LATTE-2	IIb	286	LAI CAB (400 mg) + LAI RPV (600 mg) q4w LAI CAB (600 mg) + LAI RPV (900 mg) q8w CAB (30 mg) + ABC/3TC (600/300 mg) q24h	At Week 96, viral suppression: q4w: 87% (100 of 115 patients) q8w: 94% (108 of 115 patients) oral: 84% (47 of 56 patients)	41
FLAIR	III	566	LAI CAB (400 mg) + LAI RPV (600 mg) q4w DTG/ABC/3TC (50/600/300 mg) q24h	At Week 48, viral suppression: LAI: 93.6% (265 of 283 patients) oral: 93.3% (264 of 283 patients)	30
ATLAS	III	616	LAI CAB (400 mg) + LAI RPV (600 mg) q4w 2 NRTIs + 1 INSTI, NNRTI or boosted PI or unboosted ATV	At Week 48, viral suppression: LAI: 92.5% (285 of 308 patients) oral: 95.5% (294 of 308 patients)	31
ATLAS-2M	IIIb	1045	LAI CAB (400 mg) + LAI RPV (600 mg) q4w LAI CAB (600 mg) + LAI RPV (900 mg) q8w	At Week 48, viral suppression: q4w: 93% (489 of 523 patients) q8w: 94% (492 of 522 patients)	13

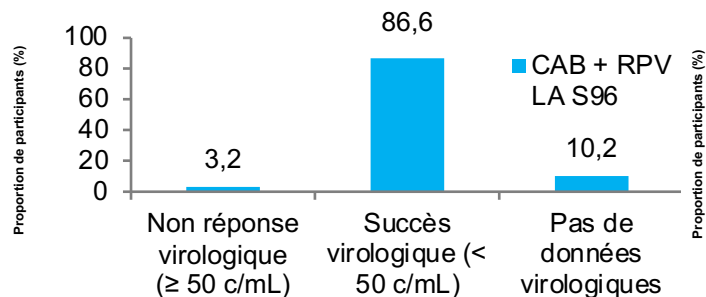
Thoueille et al. JAC 2021

# CAB + RPV « Long acting » : efficacité et tolérance à S124

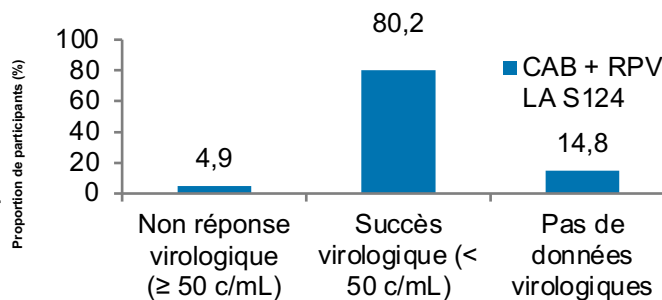
## Étude de phase III FLAIR : CAB + RPV

### Efficacité virologique élevée à S124 (ITT-E)

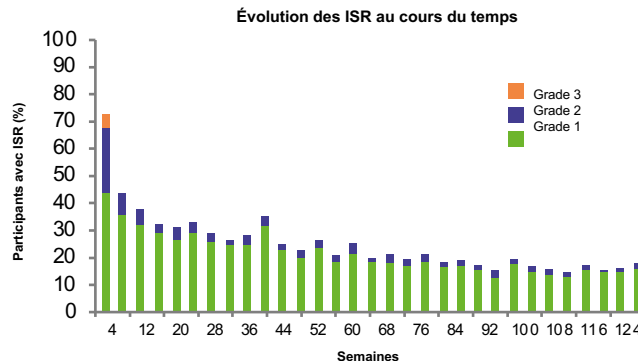
Evolution virologique à S96



Evolution virologique à S124



### Profil de tolérance – réactions au site d'injection (ISR)



Critères	CAB+RPV LA (n = 283)
Nombre d'injections	17 392
Nombre d'ISR	3 732
Douleur, n (% du total des injections)	3 131 (18)
Nodule, n (% du total des injections)	162 ( $< 1$ )
Induration, n (% du total des injections)	158 ( $< 1$ )
Durée médiane des ISR, jours	3
Participants ayant arrêté le traitement pour cause d'ISR, n (% de participants)	7 (2)

# CAB + RPV « Long acting » : échec virologique

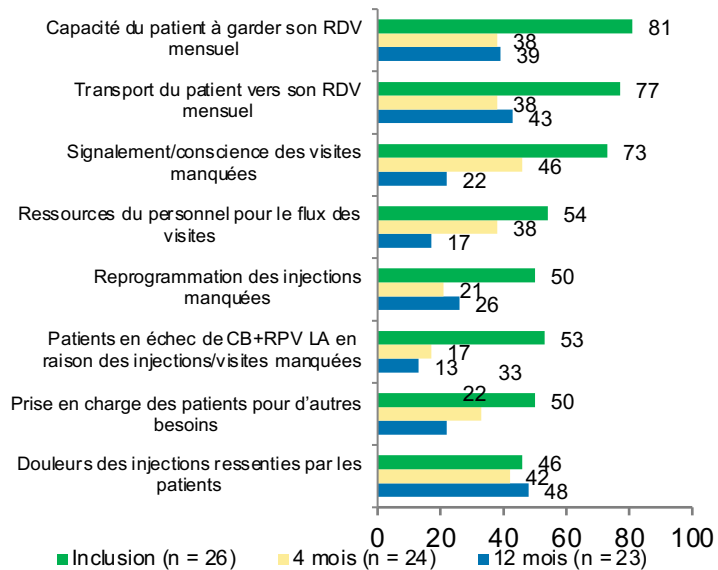
- **Analyse post-hoc (ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M) = 13/1039 : 1.25%**
  - **4 facteurs associés :**
    - Mutation de résistance à RPV à inclusion (OR 37.2 IC95% [8.4-100])
    - Concentration RPV à S8 (OR 4.2 IC95% [1.6-11.1])
    - Sous-type A1/A6 (OR 6.6 IC95% [1.8-25.3])
    - BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> inclusion (OR 1.1 IC95% [1.0-1.3])
- Cutrell et al. AIDS 2021
- **Prévalence mutation résistance naïfs, 3 hôpitaux, France, 4212 patients**
    - CAB = 16.2% (Résistance ANRS = 0.7%)
    - RPV = 14.3% (Résistance ANRS = 6.2%)
    - 10,1 % 1 facteur de risque d'échec à l'association et 0,4% 2 facteurs de risque.



# CAB + RPV « Long acting » : acceptabilité

## Etude Customize (IIIb) d'implémentation CAB+RPV LA en vie réelle, 8 centres USA

La perception des barrières à l'implémentation chez les professionnels diminue de l'inclusion à M12 (excepté pour les douleurs/injections)



100 patients  
30 PS

**En comparaison avec les professionnels de santé, les patients rapportent moins de barrières à l'implémentation à M12**

100% contrôle virologique à M12

94% des visites ont été dans le délai approprié

Temps médian passé en clinique 1ere injection  
= 57 minutes (IQR : 47-70)  
Temps visites suivantes  
= 35 min (IQR : 24-48)

# Conclusions

## Place importante des Non-NUCs actuellement

- **RPV en 2DR avec INIs** (nouveau du LA associée à CAB en switch)
- **DOR en 3DR**
  - Naïfs (seul Non-NUCs recommandé) ou en switch (alternative à un régime à base d'INIs)
  - Maintien suppression virologique et bon profil de tolérance à 3 ans (Poids / Lipides)
  - Données à venir en 2DR

**Merci de votre attention**

# Doravirine : un non-NUC de 2<sup>ème</sup> génération

## Profil d'interaction

- Substrat du CYP3A4 mais ni inducteur, ni inhibiteur
- Pas d'interaction avec les agents antiacides

### Inducteurs CYP3A : Risque diminution DOR si inducteurs puissants/modérés

#### → Inducteurs puissants du CYP3A : contre-indication

- ❑ Carbamazépine, Phénobarbital, Oxcarbazépine, Phénytoïne, Millepertuis, Rifampicine, Rifapentine, Enzalutamide, Mitotane, Lumacaftor

#### → Inducteurs modérés du CYP3A : 100mg DOR 2 fois par jour (à 12h d'intervalle)

- ❑ Rifabutine, Nafcilline, Ethyle de télotristat, Lésinurad, Thioridazine, Bosentan, Dabrafenib, Modafinil

### Inhibiteurs CYP3A : Possible augmentation de DOR

#### → Inhibiteurs du CYP3A : pas d'ajustement posologique

- ❑ Antifongiques azolés, Inhibiteurs calciques, Agents antiviraux (hépatite C), boosts (ritonavir, cobicistat)