

Prise en charge des PVVIH

Actualités thérapeutiques

Alain Makinson
Président COREVIH Occitanie
Le 26 novembre 2021



Plan de la présentation

Actualités thérapeutiques

L'arrivée des Long actings
et des nouvelles classes
thérapeutiques

Nouvelles stratégies
données d'efficacité sur
populations particulières

Pourquoi un besoin d'innovation thérapeutique ?

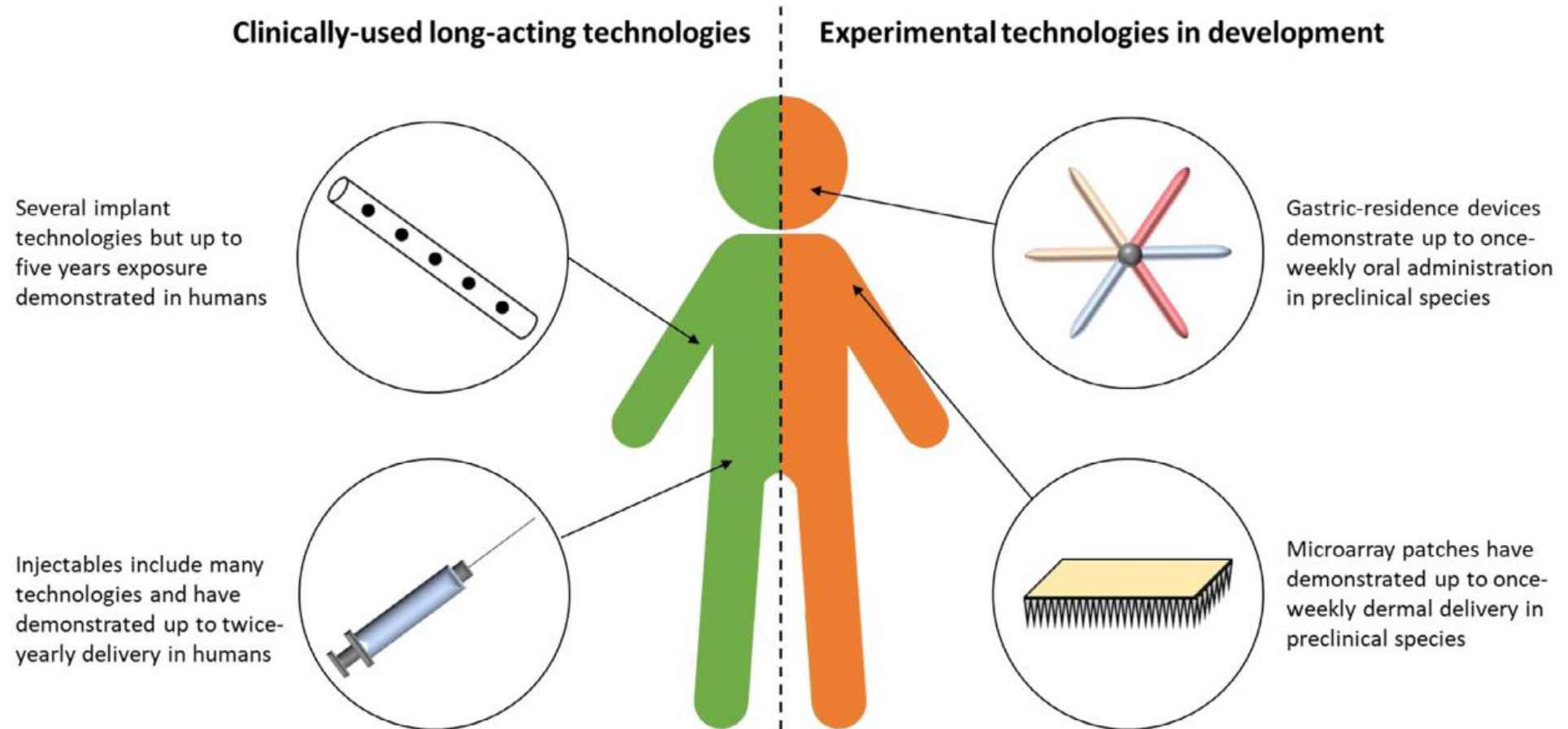
- Multirésistances
- Interactions médicamenteuses
- Aucune multithérapie parfaite au plan de la tolérance (par ex. prise de poids et inhibiteurs d'intégrases)
- Observance au long cours avec lassitude du traitement oral quotidien
- Situations cliniques particulières et difficultés de prise orale : pathologies psychiatriques, réanimation, confidentialité, cancer/chimiothérapie et mucite
- Thérapeutique à la carte, avec alliance entre médecin-malade

L'arrivée des Long actings et des
nouvelles classes thérapeutiques

ARV long acting : de quoi parle-t-on ?

- Molécules ayant une activité antirétrovirale et dont la demi-vie assure une efficacité durable (>1 semaine) mais sans nécessité d'une prise quotidienne, du fait :
 - Longue $\frac{1}{2}$ vie par voie orale/injectable IM ou SC
 - De la galénique/du mode d'administration : implants (ISL, TAF) MAP (microassay patches), anneaux vaginaux
 - De l'utilisation de molécules actives à des concentrations fentomolaires
- Pas nécessairement de nouvelles classes
 - Anti-intégrase et cabotegravir injectable
 - INNTI et rilpivirine injectable
 - Islatravir, un inhibiteur nucléosidique de la translocation de la transcriptase inverse

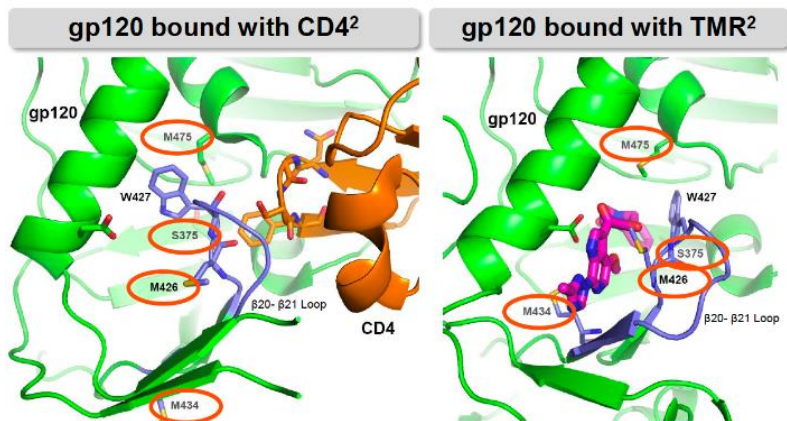
Quelles voies possibles ?



Les nouvelles classes (1)

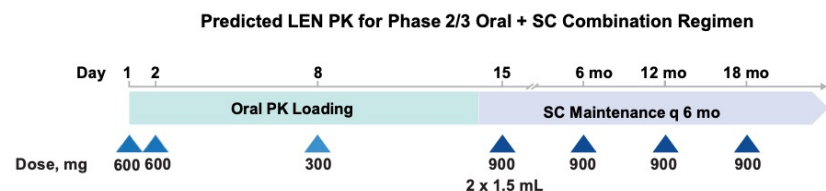
Fostemsavir : inhibiteur d'attachement

Fostemsavir transformé en temsavir au niveau de la lumière intestinale

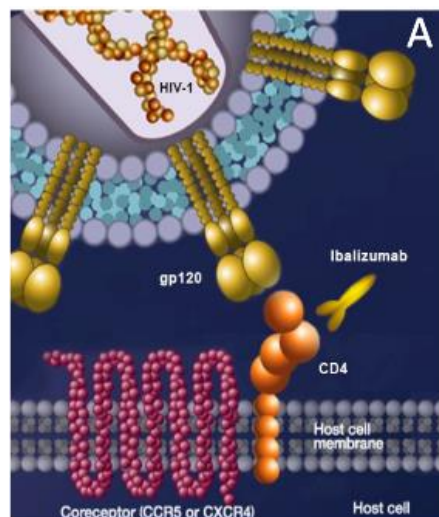


L'attachement du temsavir (magenta), à la gp120 : modifications de conformation empêchant la liaison B20-B21 avec récepteur CD4.

- Actif contre tous les sous-types majeurs du VIH-1 et virus de tropisme CCR5 et CXCR4
- Pas de résistance croisée avec les autres ARV
- Pas de résistance « naturelle »

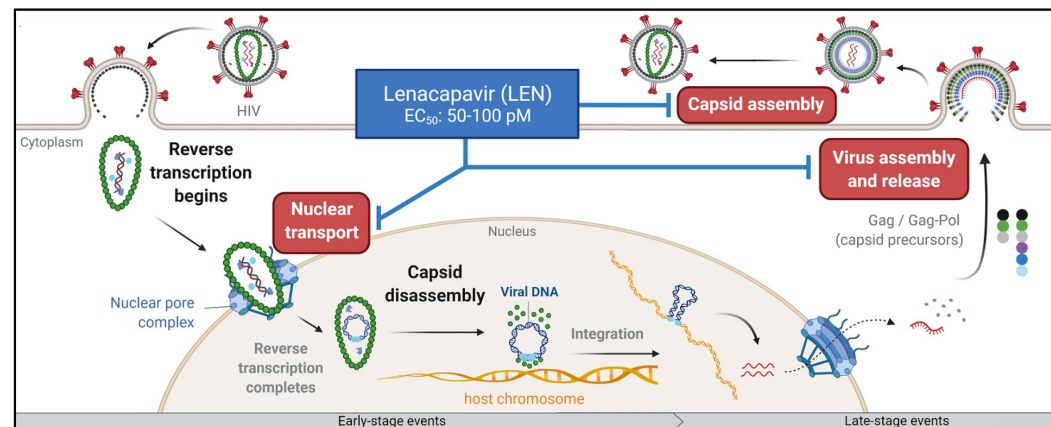


Ibalizumab : Anticorps long-acting humanisé mAB IgG4, inhibiteur post-attachement



- Liaison au domaine extra-cellulaire 2 (D2) du récepteur CD4
- Préviend changements conformationnels induits par interaction gp120/CD4 (encombrement stérique)
- IBA est actif *in vitro* sur VIH-1 et 2, quelque soit le tropisme du virus et virus multirésistants
- Activité antivirale corrélée au degré de couverture (coating) des récepteurs CD4, lui-même dépendant des concentrations sériques
- Dose de charge J0 de 2000 mg puis 800 mg (4 flacons) toutes les 2 semaines

Lenacapavir : inhibiteur de capsid mais qui cible plusieurs étapes du cycle viral



Les nouvelles classes (2)

L'islatravir : analogue nucléosidique et inhibiteur de la translocation de la reverse transcriptase

- Structure : 4-éthynil-2-fluoro-2-déoxyadénosine
- Profil de résistance spécifique : M184V, A114S
- Prise orale sans effet de l'alimentation
- Demi-vie longue dans les cellules permettant une prise hebdomadaire (50-60 h pour ISL et environ 120h pour ISL-TP)
- Puissance virologique assez importante

Diminution de la charge virale à J7 après une dose unique orale

	Islatravir 0.5 mg (n=6)	Islatravir 1 mg (n=6)	Islatravir 2 mg (n=6)	Islatravir 10 mg (n=6)	Islatravir 30 mg (n=6)
Minimum change	-0.60	-0.95	-0.83	-1.31	-1.28
Median change	-1.26	-1.29	-1.39	-1.63	-1.57
Maximum change	-1.62	-1.73	-1.68	-1.97	-2.04

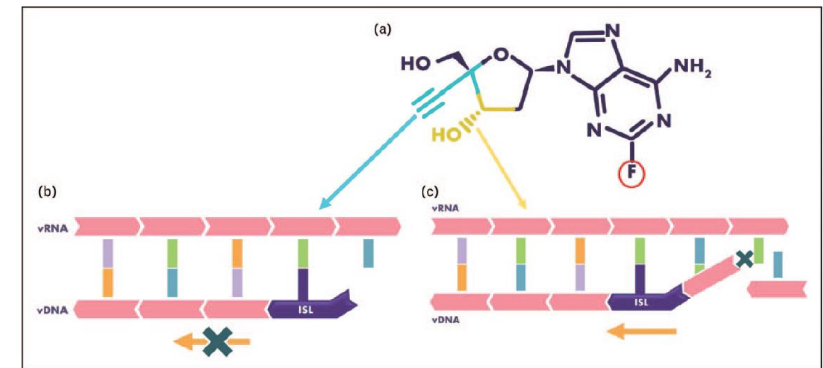
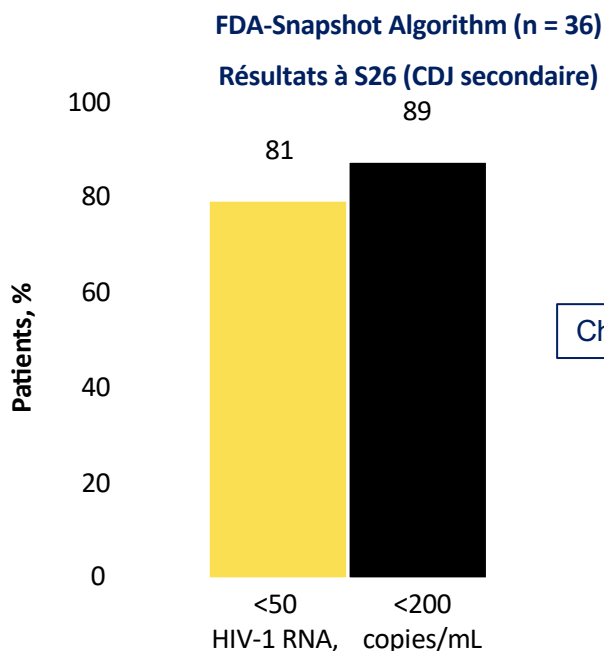
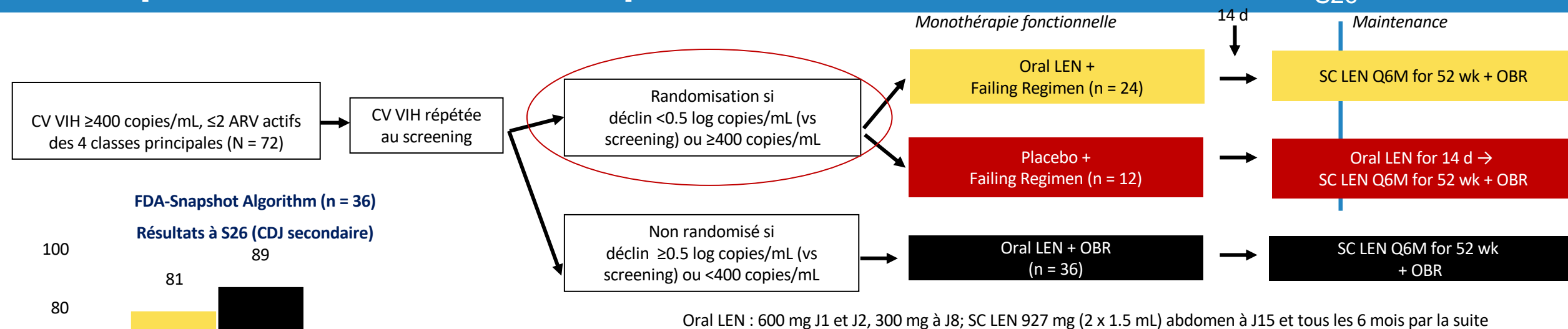


FIGURE 1. Islatravir is a first-in-class nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor with multiple mechanisms of action. (a) Structure of islatravir with the 4'-ethynyl group in aqua, the 3'-hydroxyl group in mustard and the 2-fluoro group circled in red. (b) Translocation inhibition and immediate chain termination because of ISL binding and incorporation into the DNA chain. (c) Delayed chain termination because of the 4'-ethynyl and 3'-hydroxyl groups preventing further nucleotide incorporation.

CAPELLA: résultats à S26 du Lenacapavir (inhibiteur de capside) SC chez des personnes lourdement pré-traitées en échec



Changement moyen CD4: +81 cells/mm³

4 patients avec émergence de mutations sont restés sous LEN : 3 sont devenus indétectables
Pas d'EI nécessitant une interruption thérapeutique
56% d'EI site d'injection, 28/40 de grade 1, et 2/40 grade 3 (absence de grade 4)

Outcome, n (%)	Randomized Cohort (n = 36)
Patients avec critères pour recherche de résistance génotypique*	11 (31)
Pas d'émergence de résistance au LEN	7 (19)
Émergence de résistance au LEN	4 (11)
▪ M66I	4
▪ Q67H	1
▪ K70N/R/S	1
▪ N74D	1

CALIBRATE : Lenacapavir chez des PVVIH naïves d'ARV

Étude randomisée de phase II

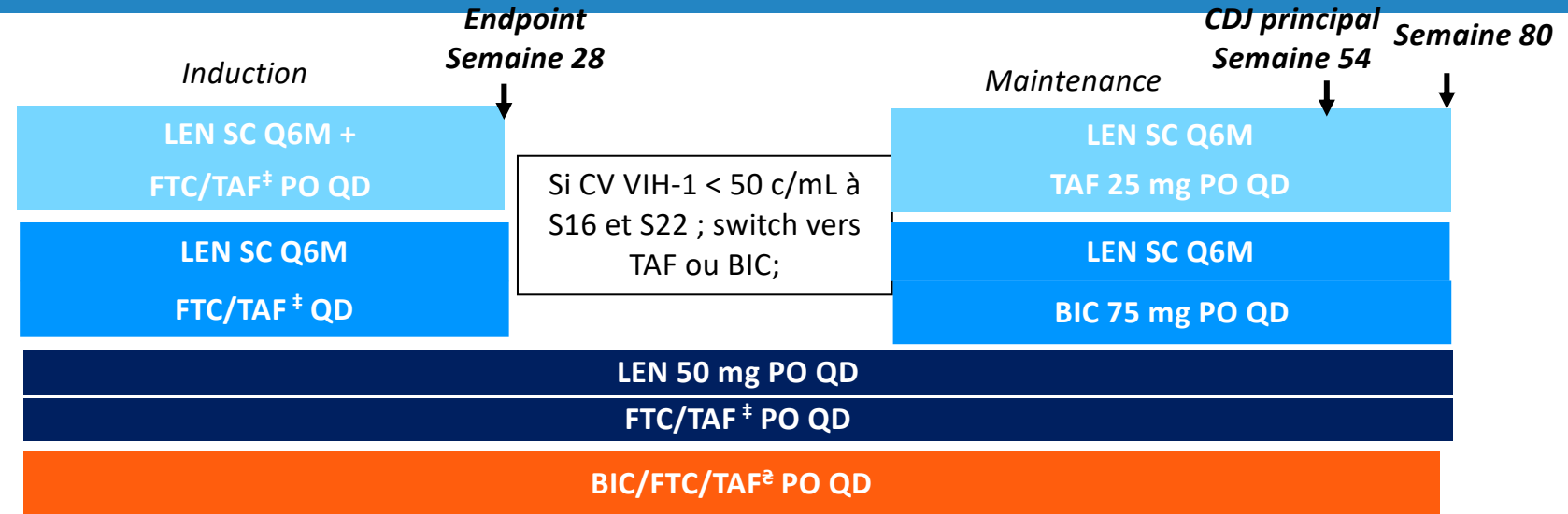
PVVIH non traitées, CV VIH-1 ≥ 200 c/mL, CD4+ ≥ 200 cells/mm³, non VHC ou VHB (N = 182)

Groupe 1*
n=52

Groupe 2*
n=53

Groupe 3†
n=52

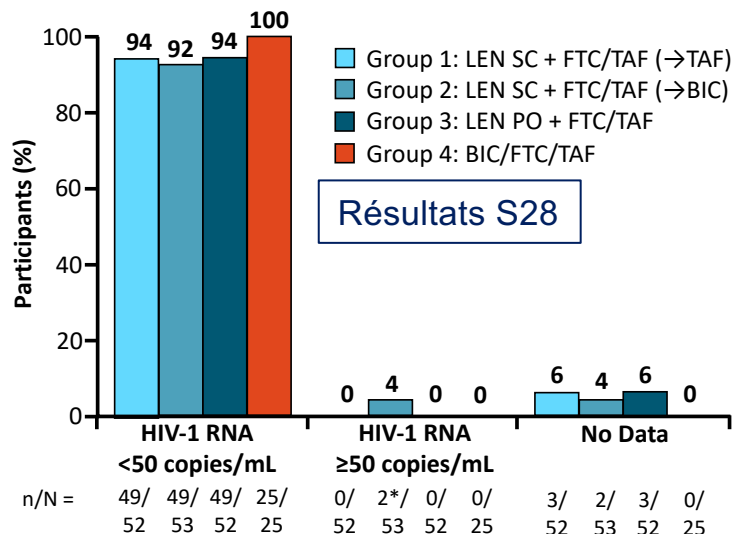
Groupe 4
n=25



*LEN oral lead-in 600 mg Days 1 and 2, 300 mg Day 8; LEN 927 mg SC Day 15 and then Q6M.

†LEN 600 mg Days 1 and 2, then 50 mg from Day 3. [‡]FTC/TAF 200/25 mg. [§]BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg.

Virologic Outcomes by FDA Snapshot (ITT)



*1 discontinuation due to not meeting a protocol criterion of HIV-1 RNA <50 c/mL prior to Wk 28; 1 participant discontinued on Day 2.

Un participant sous LEN SC+FTC/TAF avec émergence de résistance à S10

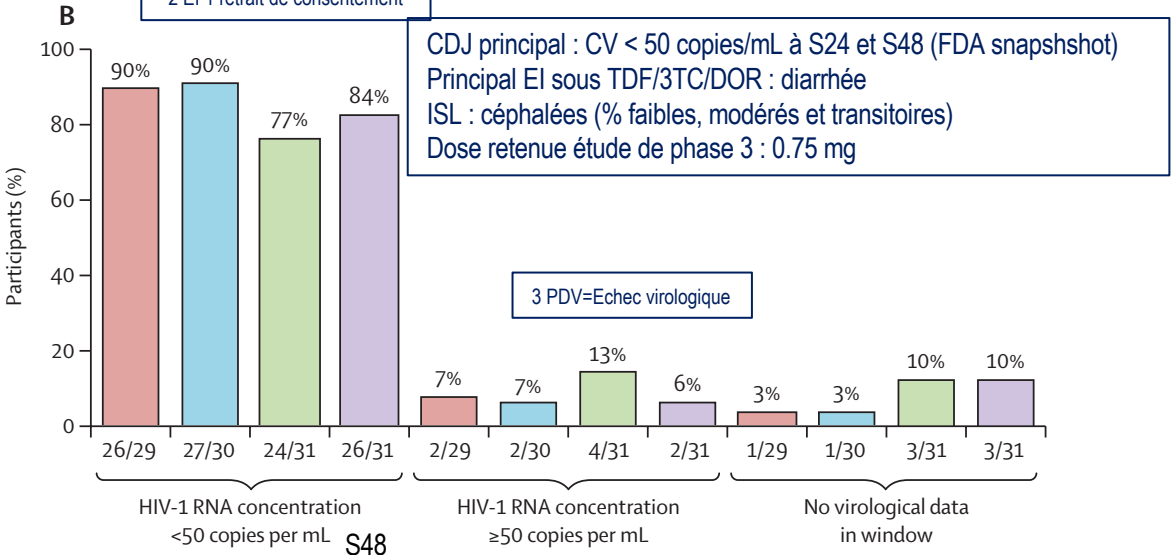
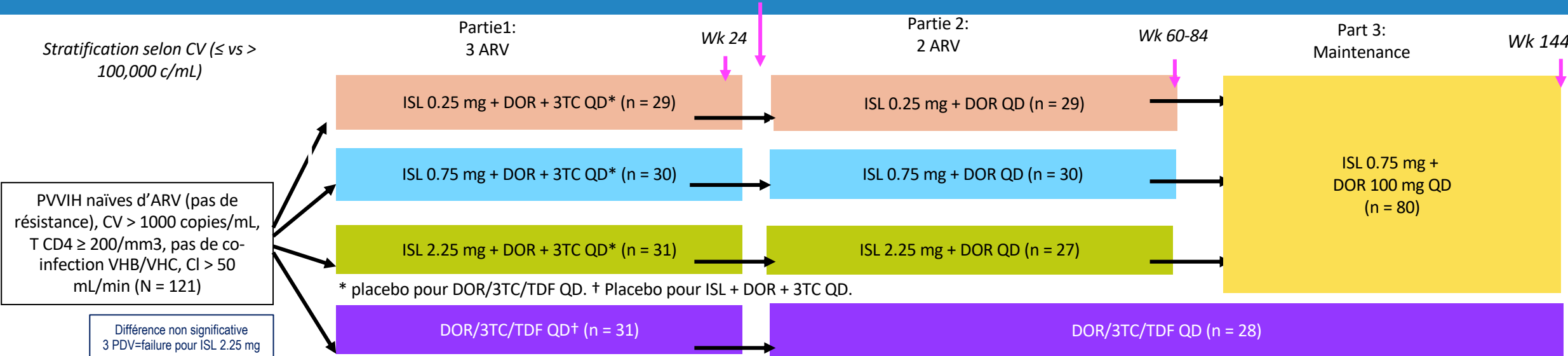
- CA: Q67H+K70R (LEN fold change=20)
- RT : M184V/I

Bonne tolérance du LEN :

- pas d'EI de grade 4, 11% de céphalées et de nausées
- EI au point d'injection 39%, (83% de gade 1, avec 2 arrêts)

Islatravir +doravirine chez les PVVIH naïfs de traitement (phase 2b) (S48)

Si CV VIH<50 c/mL à S20 sans critère d'échec Si CV ≥50 c/mL à S20, poursuite partie 1 jusqu'à CV <50 c/mL et, transition à partie 2 en absence d'échec virologique



AE, n (%)	ISL 0.25 mg + DOR QD (n = 29)	ISL 0.75 mg + DOR QD (n = 30)	ISL 2.25 mg + DOR QD (n = 31)	DOR/3TC/TDF QD (n = 31)
EI attribués traitements	0	3 (10.0)	4 (12.9)	7 (22.6)
EIG	1 (3.4)	3 (10.0)	1 (3.2)	3 (9.7)
EIG traitement	0	0	0	1 (3.2)
Arrêt en raison d'un EI	0	0	2 (6.5) (diarrhée, réactivation VHB)	1 (3.2) Qt long congénital)
Décès	0	0	0	0

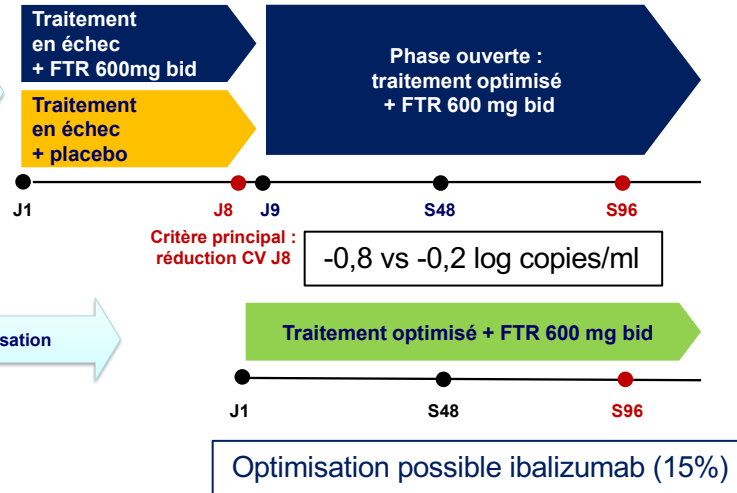
Efficacité et effets indésirables de l'inhibiteur d'attachement fostemsavir à S96 (patients en échec)

Etude randomisée :
272 patients en échec
• CV ≥ 400 c/ml
• 1 ou 2 classes restant actives avec au moins 1 ARV commercialisé pleinement actif

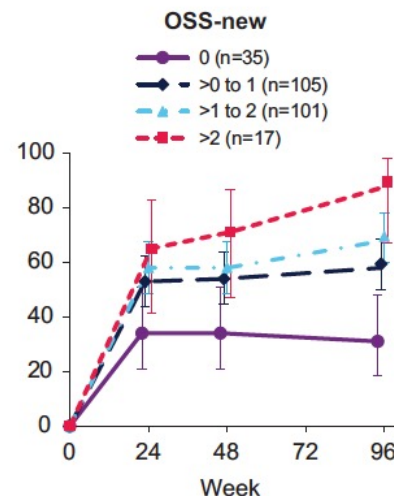
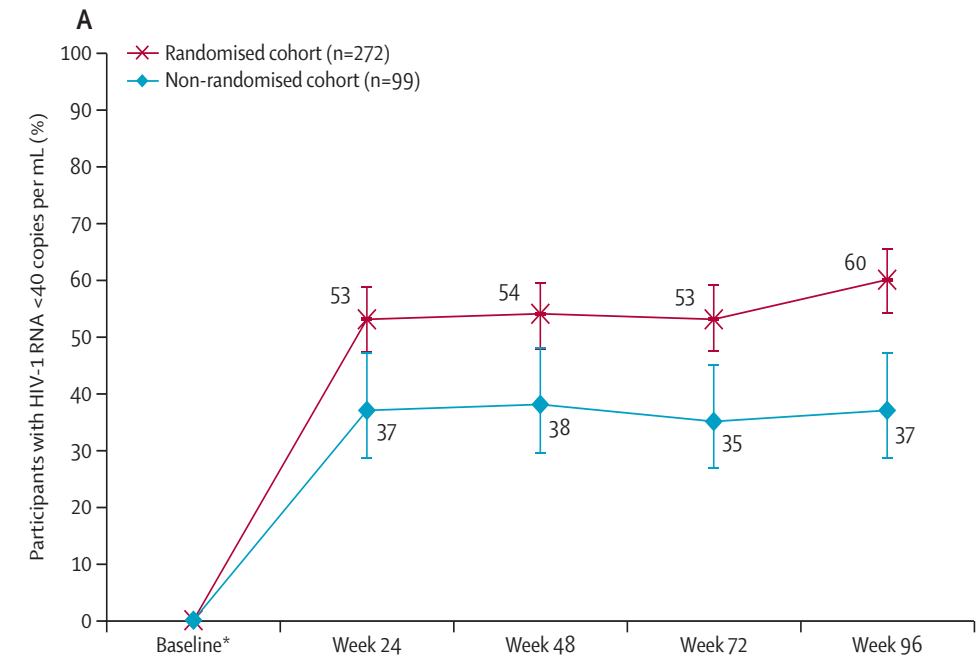
Randomisation 3:1

Cohorte non randomisée :
99 patients en échec
• CV ≥ 400 c/ml
• Aucun ARV commercialisé pleinement actif

Pas de randomisation



Fostemsavir : prodrogue du temsavir avec liaison gp120 et inhibition de conformation

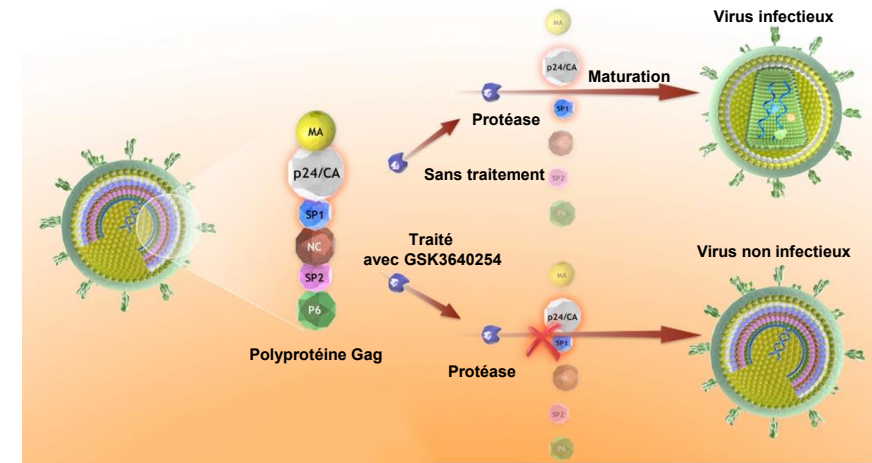


Number at risk					
	Baseline*	Week 24	Week 48	Week 72	Week 96
Randomised cohort (n)	..	247	228	217	213
Non-randomised cohort (n)	..	87	83	72	66

OSS : overall sensitivity score-new (score cumulé) dans le back-bone

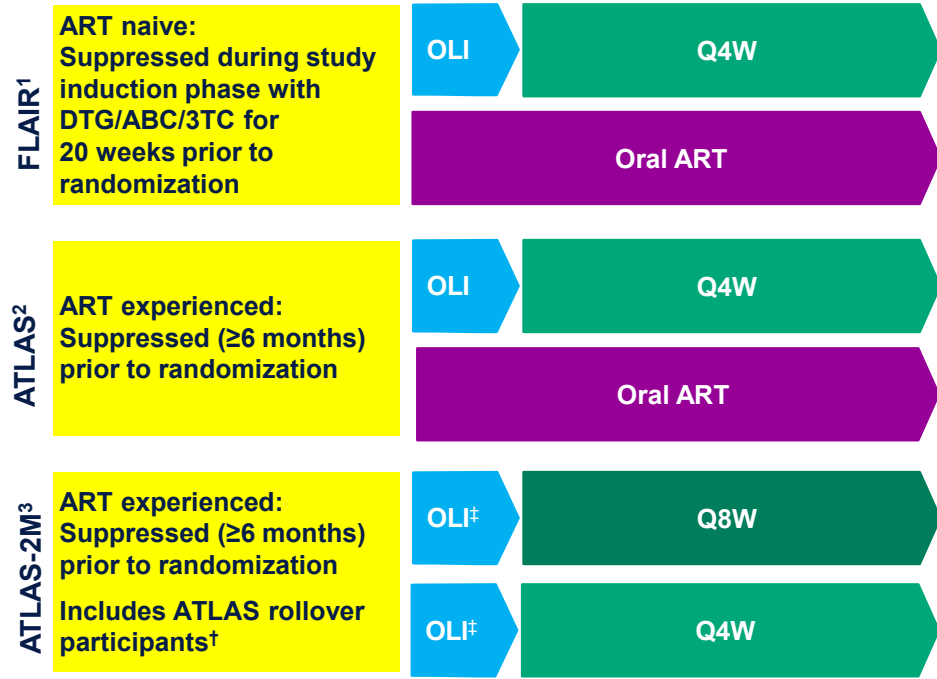
Et il existe d'autres innovations thérapeutiques...

- Inhibiteur de maturation GSK3640254 : phase IIa chez les PVVIH naives (1)
 - inhibiteur du clivage précurseur p25 entre capside (p24) et sp1 : particule virale non infectieuse
- MK-8507 : nouveau inhibiteur non nucléosidique (étude en cours phase 2b)
 - Puissance élevée de MK-8507 (600 mg) -1,53 (-1,84,-1,23)
 - Demi-vie 56-69 heures, soit à priori une prise par semaine
 - Arrêt prématuré du protocole MK8591-013 en raison d'une décroissance des lymphocytes TCD4 sous ISL+MK8507 en switch
- Pistes en cours de développement en une prise par semaine (étude de phase 2 en cours)
 - Islatavir et lenacapavir
- Anticorps neutralisants
 - 2bNABs en cours d'évaluation : elipovimab et 3BNC117

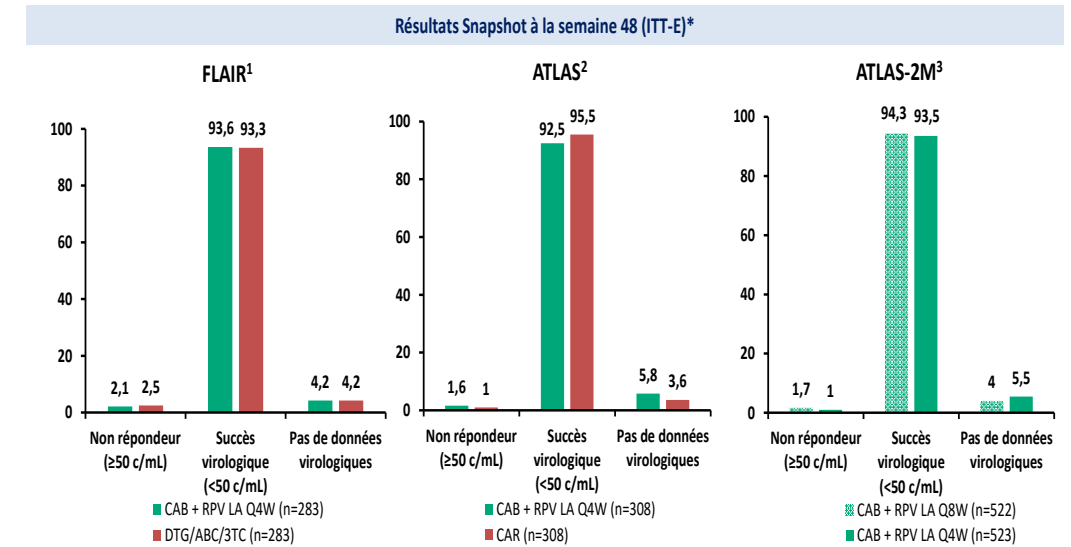
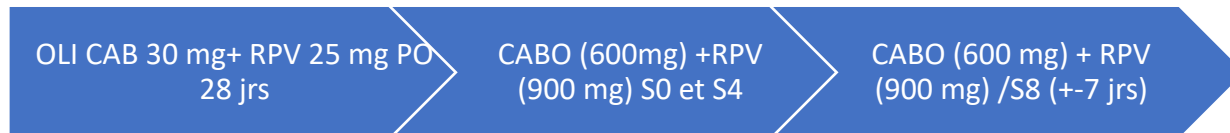


© D'après Spinner C et al.

Etudes de phase III comparant Cabotegravir + rilpivirine LA mensuel vs tous les 2 mois (3) vs traitement oral quotidien (1,2) à S48

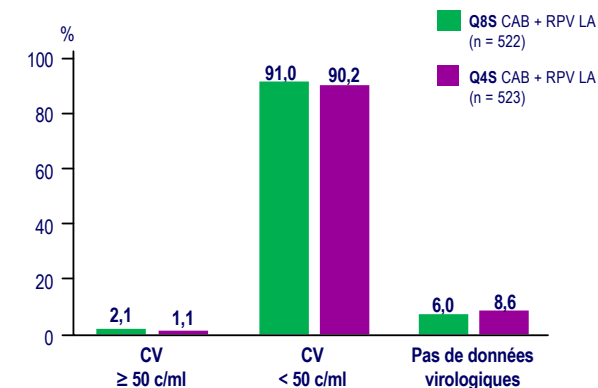


OLI (28 jours): oral lead-in; la nécessité d'un OLI est actuellement discuté du fait de données PK-PD Et de la bonne tolérance sans arrêt du cabo rilpivirine per os dans les études



* Critère de jugement principal : non-infériorité (ARN VIH-1 ≥ 50 c/mL) par rapport au bras comparateur ; critère d'évaluation secondaire clé : non-infériorité (ARN du VIH-1 < 50 c/mL) par rapport au bras comparateur 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; CAR, régime antirétroviral actuel ; DTG, dolutégravir; ITT-E, exposition en intention de traiter ; Q4W, toutes les 4 semaines ; Q8W, toutes les 8 semaines

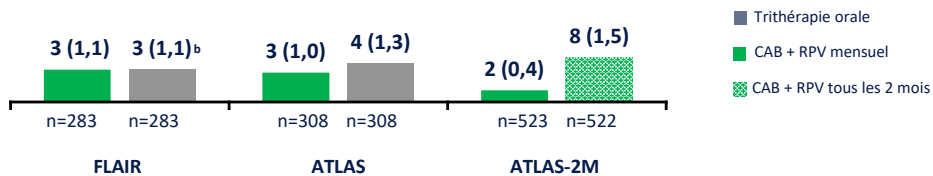
1. Orkin C, et al. N Engl J Med 2020;382:1124-35; 2. Swindells S, et al. N Engl J Med 2020;382:1112-23; 3. Overton ET, et al. CROI 2020. Oral 3334



Effets indésirables cabotegravir et rilpivirine dans les études de phase III

- Effets indésirables les plus fréquents
 - réactions au site d'injection, la plupart (99%) d'intensité légère à modérée (grades 1, 2) et d'une durée courte (médiane de 3 jours).
 - La fréquence de ces EI diminue avec le temps
 - 23% et 20% à S48 (tous les 2 ou 1 mois respectivement)
 - 16 et 14% à S96 (tous les 2 ou 1 mois respectivement)
 - Très peu d'arrêt thérapeutique en raison d'EI (entre 1 et 3,5% dans l'étude ATLAS-2M jusqu'à S96)
 - Très rarement fièvre, sd pseudo-grippal
- Les échecs virologiques sont rares mais existent

Patients en échec virologique confirmé (EVCa) dans les 3 études de phase 3 à S48, n (%)



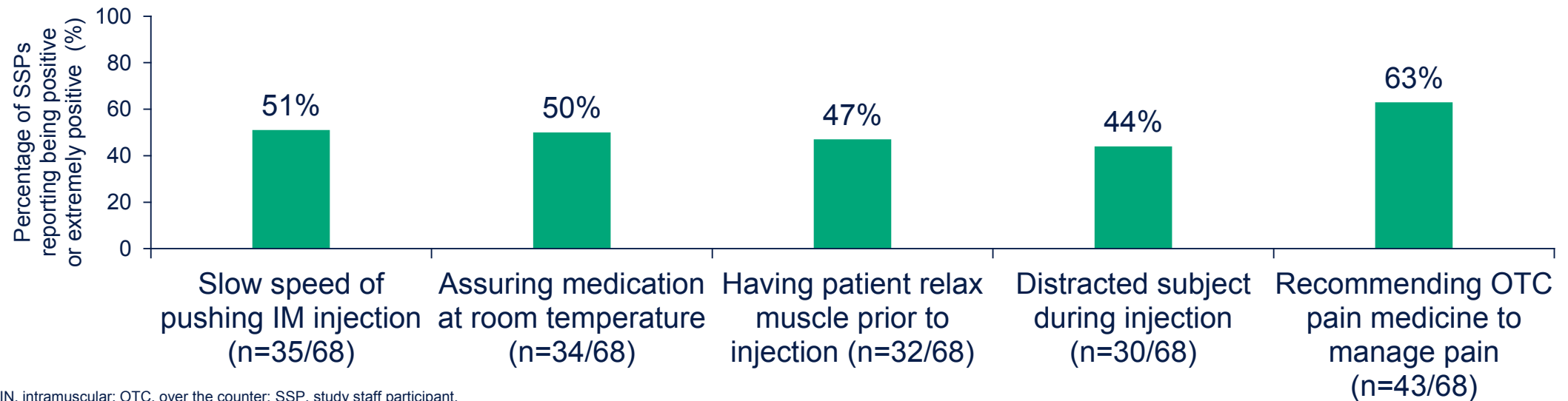
^a EVC (échec virologique confirmé) : critère secondaire défini par deux mesures consécutives d'ARN VIH-1 >200 copies/mL

^b 1 patient était en EVC et n'a jamais reçu de traitement injectable en raison d'un test de grossesse faussement positif durant la phase orale d'initiation

Les échecs virologiques sont associés (présence d'au moins 2 FDR):

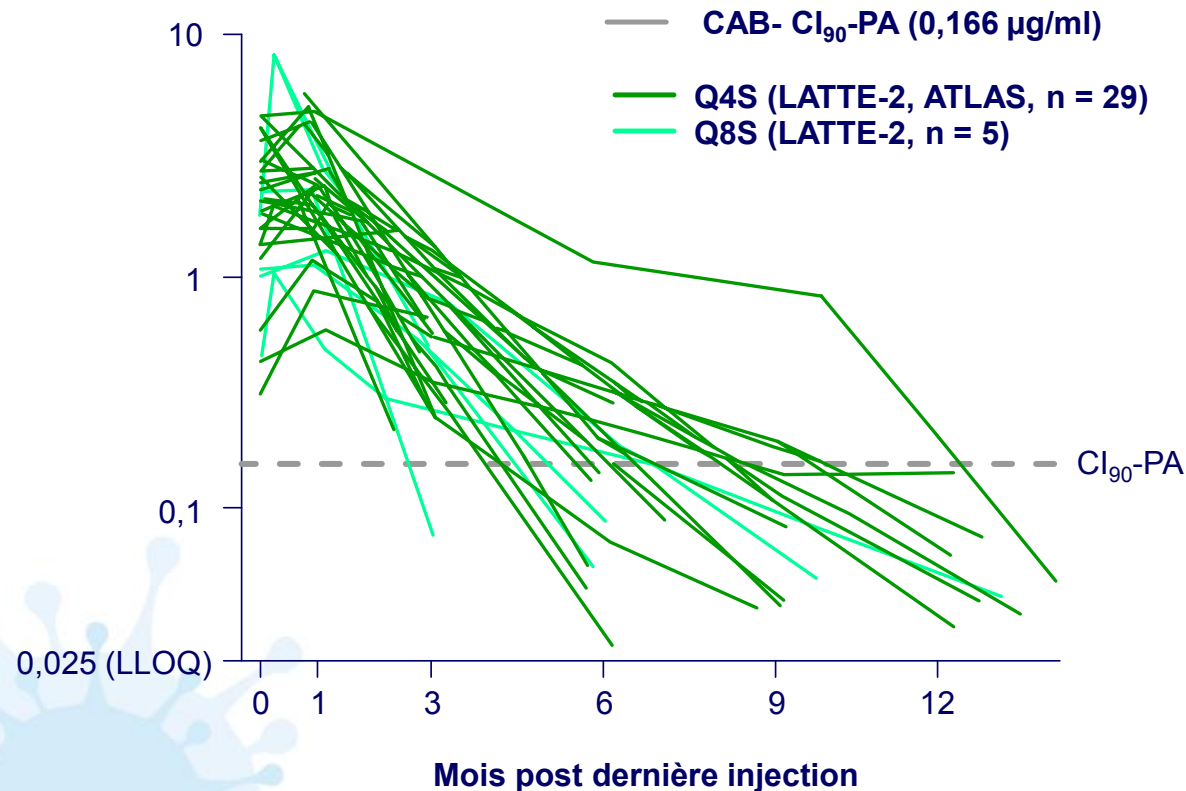
- Mutations à la rilpivirine à l'inclusion (ADN proviral)
- Sous-type A6/A1 du VIH-1
- Indice de masse corporelle > 30 kg/m²
- C résiduelle de la rilpivirine 4 semaines après l'injection

Techniques utilisées pour gérer les douleurs au site d'injection

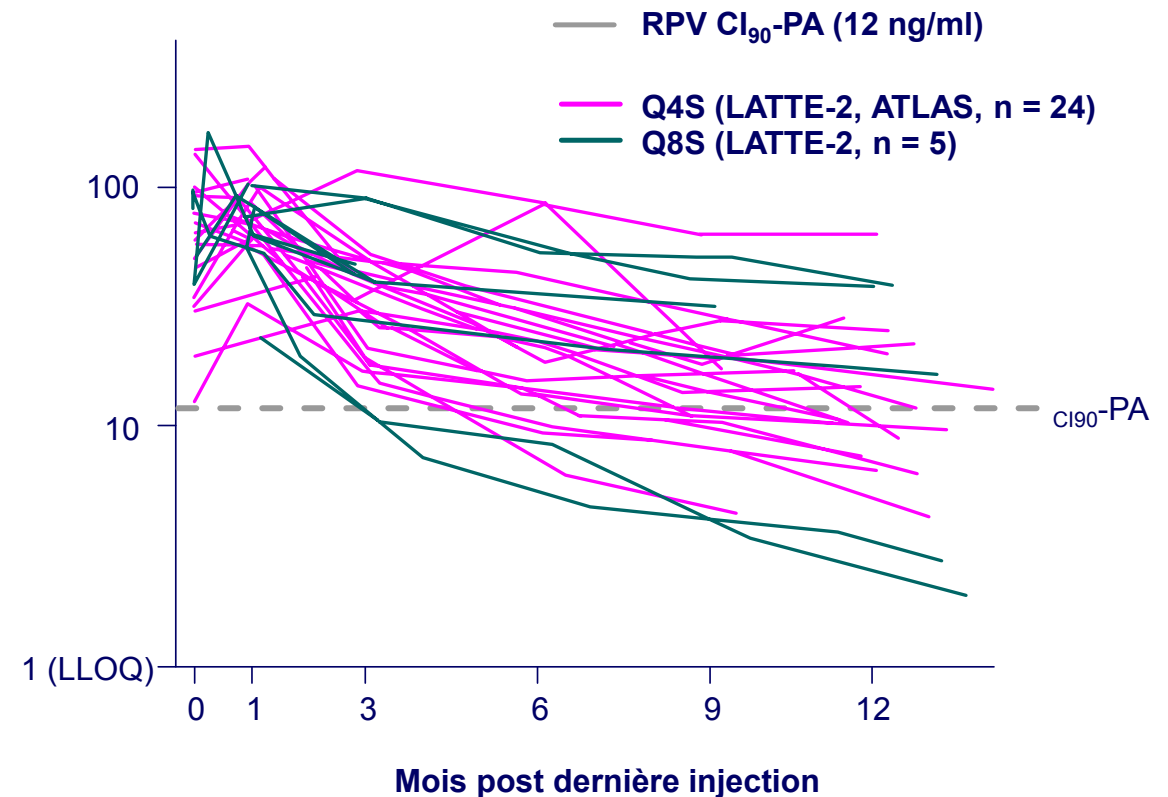


L'interruption du cabotogravir et de la rilpivirine : moment charnière et danger de résistance si perte de vue

CAB ($\mu\text{g/ml}$)



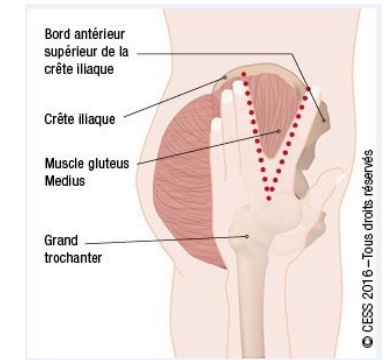
RPV ($\mu\text{g/ml}$)



$\text{CI}_{90}\text{-PA}$: CI_{90} ajustée sur la fixation protéique

Injection de cabotegravir et rilpivirine en pratique

- VOCABRIA (cabotégravir) + REKAMBYS (rilpivirine) (3 ml 600 et 900 mg)
- Suspension de cabotegravir et rilpivirine pas de dilution
- Rekambys doit être mis au réfrigérateur (pas de congélation)
 - Sortie maximum 6 h avant injection et au moins 15 minutes pour Tp ambiante
- Pas d'ordre
- Secouer le flacon 10 secondes pour homogénéisation
- Injection jusqu'à 2 h après seringue
- IM muscle fessier ventro-gluteal (patient sur le ventre ou côté), sans masser après injection
- L'importance de la longueur de l'aiguille pour personnes en surpoids pour éviter un sous-dosage à S8 de CABO chez les PVVIH avec IMC ≥ 30 kg/m²



Comment gérer un injection manquée ou retardée de CAB/RPV tous les 2 mois ?

Cabotegravir

Visite d'injection manquée	Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation (toutes les injections sont de 3 mL)
Injection 2 (mois 3)	≤ 2 mois	Reprendre avec une injection de 600 mg dès que possible, puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 2 mois ✗	Réadministrer au patient la dose de 600 mg, suivie par une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
Injection 3 ou ultérieure (mois 5 et suivants)	≤ 3 mois	Reprendre avec une injection de 600 mg dès que possible, puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 3 mois ✗	Réadministrer au patient la dose de 600 mg, suivie par une deuxième injection d'initiation de 600 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

Rilpivirine

Visite d'injection manquée	Temps écoulé depuis la dernière injection	Recommandation (toutes les injections sont de 3 mL)
Injection 2 (mois 3)	≤ 2 mois	Reprendre avec une injection de 900 mg dès que possible puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 2 mois ✗	Réadministrer une dose de 900 mg, suivie par une seconde injection d'initiation de 900 mg (3 mL) un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.
Injection 3 ou ultérieure (mois 5 et suivants)	≤ 3 mois	Reprendre avec une injection de 900 mg dès que possible puis poursuivre avec le schéma d'injection tous les 2 mois.
	> 3 mois ✗	Réadministrer une dose de 900 mg, suivie par une seconde injection d'initiation de 900 mg un mois plus tard. Puis suivre le schéma d'injection tous les 2 mois.

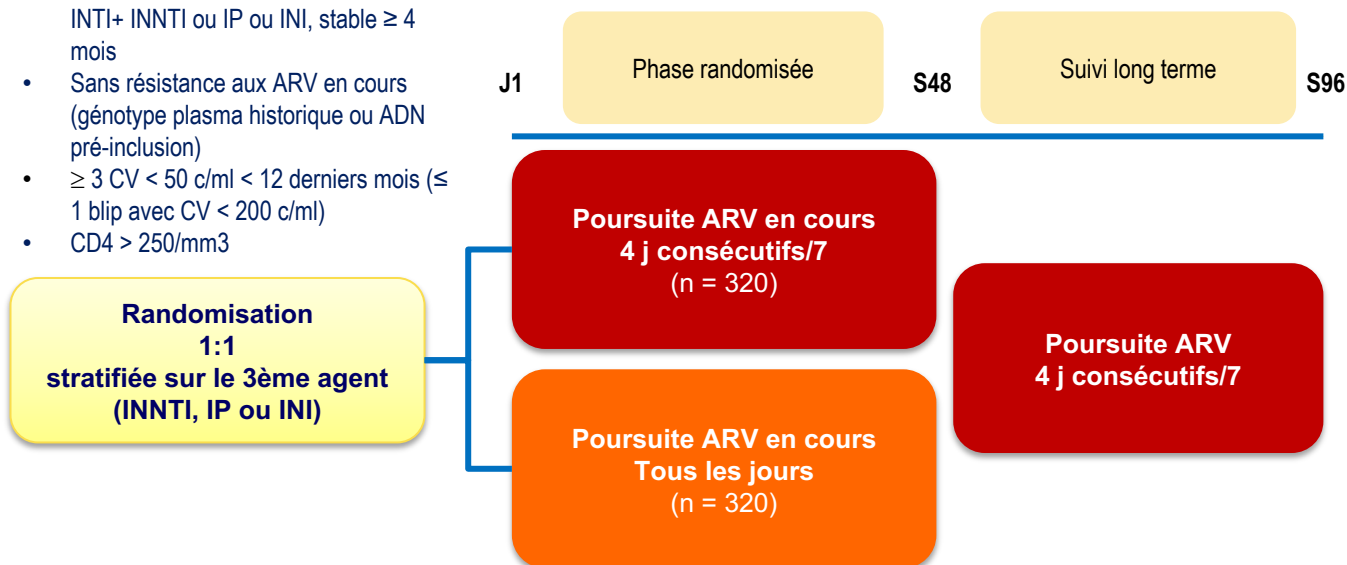
- Pas de ré-initiation si ≤ 2 mois AVANT la 3^{ème} injection M3 ou ≤ 3 mois APRES la 3^{ème} injection
- **Ré-initier le schéma complet** si décalage ✗
 - > 2 mois AVANT la 3^{ème} injection
 - > 3 mois APRES la 3^{ème} injection

En attendant la réinjection (si délai) : prendre cabotegravir et rilpivirine per os.

Nouvelles stratégies

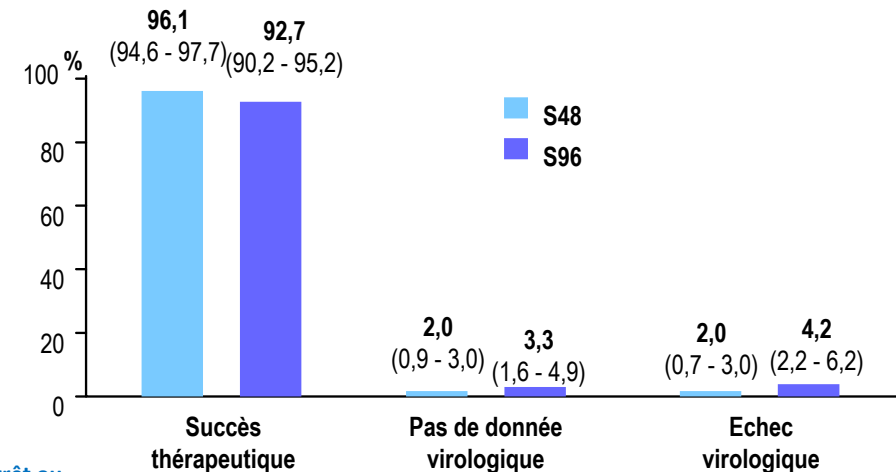
Essai ANRS-170 QUATUOR : traitement ARV 4j/7 en switch, résultats à S96 (1)

- PVVIH sous traitement ARV avec 2 INTI+ INNTI ou IP ou INI, stable ≥ 4 mois
- Sans résistance aux ARV en cours (génotype plasma historique ou ADN pré-inclusion)
- ≥ 3 CV < 50 c/ml < 12 derniers mois (≤ 1 blip avec CV < 200 c/ml)
- CD4 > 250 /mm³



	Total 4j/7 (n = 621)
Age, années, (médiane, IQR)	49 (41 - 55)
Hommes (%)	84,5
CD4/mm ³ , (médiane, IQR)	692 (532 - 884)
Durée suppression virologique (CV < 50 c/ml) années, (médiane, IQR)	5,8 (3,4 - 9,7)
INTI à l'inclusion, (%)	
TDF-TAF/FTC/ABC/3TC	72,8
	27,2
Troisième agent à l'inclusion, (%)	
INI (DTG/EVG/RAL)	48,3
INNTI (RPV/EFV/ETR)	46,1
IP (DRV/ATV/LPV)	5,6

Période de suivi	Echec virologique	Patients avec nouvelles mutations	Traitement à l'échec
J0-S48	6/318	3/6 : • M184I, E138K, Y188L • M184V, E138K, V179I, H221Y • M184I, N155H	• TDF + FTC + RPV • TDF + FTC + RPV • ABC + 3TC + RAL
S48-S96	13/621	4/13 : • M184I • E138K, M184V • M184I/M • K65K/R, E138K/E, V179I, K219E, F227F/C	• TDF + FTC + EFV • TDF + FTC + RPV • TAF + FTC + EVG/c • TAF + FTC + RPV

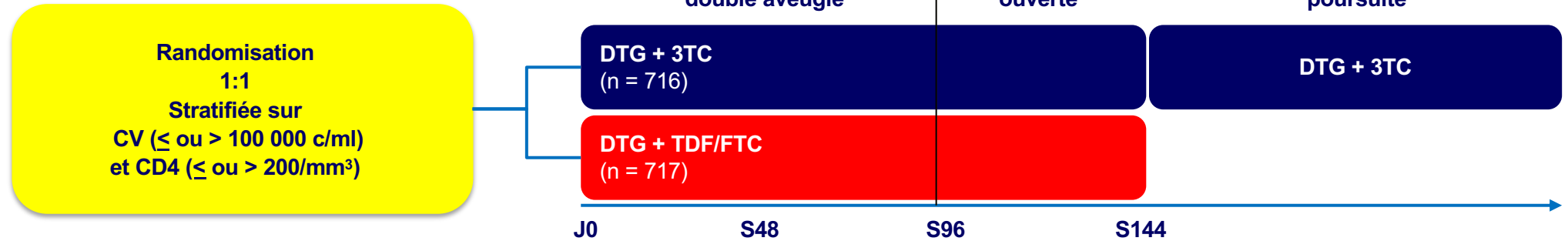


Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S144 (PVVIH naïves d'ARV) (phase 3)

Non-infériorité démontrée à S48 (CV < 50 c/ml en ITT (snapshot)), donnée manquante = échec (*Cahn P. Lancet 2019*)

Différence, % (IC 95 %)

naïfs d'ARV
CV entre 1000 et 500 000
c/ml, pas de mutation de
résistance
Pas d'infection VHB, pas de
traitement VHC



CV < 50 c/ml à S144 selon sous-groupes (ITT-E snapshot, population poolée, non ajustée)

Sous-groupe		DTG + 3TC n/N (%)	DTG + TDF/FTC n/N (%)
Ensemble		584/716 (82)	599/717 (84)
CV à l'inclusion, c/ml	$\leq$ 100 000 c/ml	469/576 (81)	471/564 (84)
	$>$ 100 000 c/ml	115/140 (82)	128/153 (84)
CD4/mm³ à l'inclusion	$\leq$ 200/mm ³	42/63 (67)	42/55 (76)
	$>$ 200/mm ³	542/653 (83)	557/662 (84)
Sous-type VIH	A	74/86 (86)	72/78 (92)
	B	373/467 (80)	395/488 (81)
Âge, années	$<$ 35	337/420 (80)	340/408 (83)
	35 - 50	193/231 (84)	193/229 (84)
	$\geq$ 50	54/65 (82)	66/80 (83)
Sexe	Femme	84/113 (74)	82/98 (84)
	Homme	500/603 (83)	517/619 (84)

Pas de différence significative selon sous-groupe

Bithérapies actuelles ou trithérapie anti-intégrase de dernière génération en cas de résistances antérieures

- Essai randomisé factorielle NADIA : DTG ou DRV/r, en association à TDF/3TC ou ZDV/3TC en échec de 2 INTI+INNTI (présence élevée de mutations K65R et/ou M184V/I), efficacité similaire à S48 (1)
- Essai SOLAR3D (2): étude ouverte monobras

PVVIH <50 c/mL ≥6 mois sous bi, tri ou quadrithérapie et ATCD d'échec virologique (N = 100)

DTG 50 mg/3TC 300 mg QD

Outcome, n (%)	Historical M184V/I (n = 50)	No M184V/I (n = 50)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL*	1 (2)	3 (6)
HIV-1 RNA <50 copies/mL	46 (92)	44 (88)
No virologic data		
▪ Discontinued due to adverse event	3 (6) 1 (2)	3 (6) 0
▪ Discontinued due to death	2 (4) [†]	1 (2) [‡]
▪ Lost to follow-up	0	1 (2)
▪ Incarcerated	0	1 (2)

Messages clefs

- L'actualité est riche avec l'arrivée de nouvelles classes d'ARV et des long actings
- Des données de suivi au long terme des bithérapies,
- De l'efficacité des stratégie bi ou tri avec les anti-intégrases de dernière génération dans des populations avec résistance
- Des stratégies thérapeutiques très françaises (quatuor), et en cours d'évaluation pour les bithérapies (DUETTO)

Back up slides

Quelles molécules ?

Table 1

Long-acting drugs in development for human immunodeficiency virus (HIV) prevention (Px) and treatment (Tx) by infusion, injection or implant.

Antiretroviral class/agent	Formulation	Development stage
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)		
Islatravir (MK-8591)	Implant/Oral	Phase 1/2 (Px)
TAF	Implant	Phase 1/2 (Px)
GS-9131	Implant	Preclinical
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)		
Rilpivirine	Injectable	Phase 3/NDA
Elsulfavirine	Injectable	Preclinical
Protease inhibitors (PI)		
Atazanavir	Injectable	Preclinical
Ritonavir	Injectable	Preclinical
Integrase strand transfer inhibitors (INSTI)		
Cabotegravir	Injectable	Phase 3/NDA, phase 2/3 (Px)
Dolutegravir	Implant	Preclinical (Px)
Raltegravir	Injectable	Preclinical
Entry inhibitors		
Ibalizumab	Intravenous	FDA-approved (Tx)
Leronlimab (PRO 140)	Intravenous and Injectable	Phase 3
Albuvirtide	Intravenous and injectable	Approved in China
bnAbs (e.g. VRC01, VRC07)	Intravenous	Phase 1/2/3
Combinectin	Intravenous	Phase 1
Capsid inhibitors		
Lenacapavir (GS-6207)	Injectable	Phase 2

NDA, New Drug Application; FDA, US Food and Drug Administration; bnAbs, broadly-neutralising antibodies.