

Nouveaux Antirétroviraux

François Raffi
SMIT, CHU Nantes
Mars 2018



*A unique reference website
for full information on published
clinical trials of ARV*

Now updated with

- 40 studies in 1st line therapy
- 43 studies in switch
- 5 studies in phase 2 of new ARVs

Slidekits in 3 languages

An international faculty
Pr Pedro Cahn, Argentina
Dr Anton Pozniak, England
Pr Francois Raffi, France

With unrestricted grant from:



*Slidesets on Clinical trials
of anti-HCV drugs*

153 studies

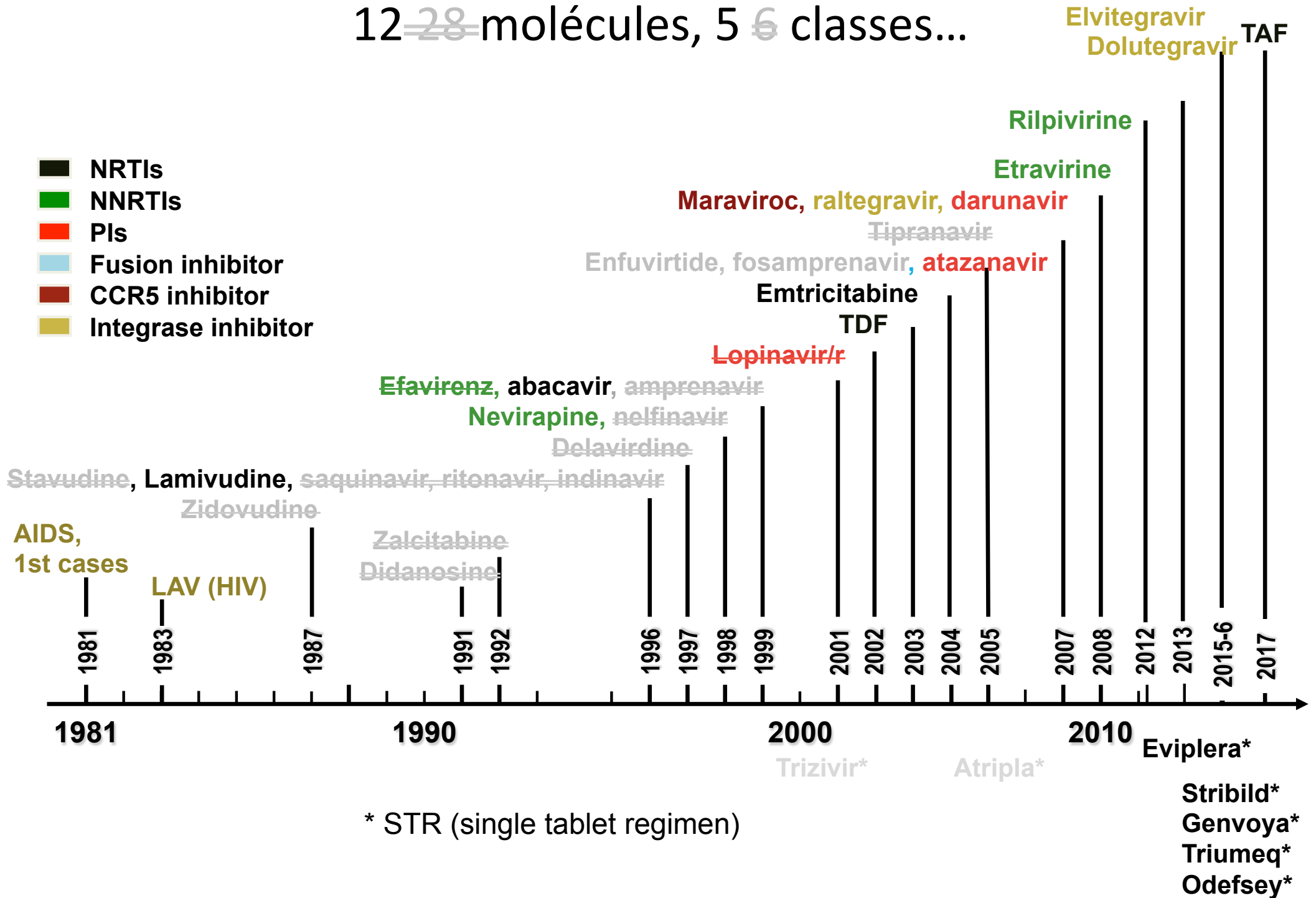
including the most recently published

- Stay Up To date. Experts commentary**
- HCV Experts Committee**
Maria Buti, Jordan Feld, Alessandra Mangia, Susanna Naggie, Stanislas Pol, Jürgen Rockstroh
- International Steering Committee**
Pedro Cahn, Anton Pozniak, François Raffi






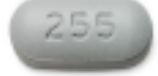
With unrestricted grant from:



Traitement ARV, 30 ans de développement, 12-28 molécules, 5-6 classes...



Currently available Once daily Fixed-Dose Combinations for treatment initiation

ATRIPLA	EVI(COM)PLERA	STRIBILD	TRIUMEQ	GENVOYA	ODEFSEY
					
TDF/FTC/EFV	TDF/FTC/RPV Take with food	TDF/FTC/EVG/cob	DTG/ABC/3TC Not with HBV co-infection	EVG/cob/FTC/TAF Take with food	TAF/FTC/RPV Take with food
	VL < 100'000	Attn: drug-drug interactions	Must be HLA B*5701 neg.	Attn: drug-drug interactions	VL < 100'000
2006	2012	2014	2014	2015	2016

HSS Guidelines, Oct 2017 – 1st line recommended cART regimens

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.

INSTI + 2 NRTIs:

- DTG/ABC/3TC^a (AI)—if HLA-B*5701 negative
- DTG + tenofovir^b/FTC^a (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)
- EVG/c/tenofovir^b/FTC (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)
- RAL^c + tenofovir^b/FTC^a (AI for TDF/FTC, All for TAF/FTC)

IAS-Usa, JAMA, July 2016; 3116:191-210

Table 3. Recommended Initial Antiretroviral Therapy Regimens^a

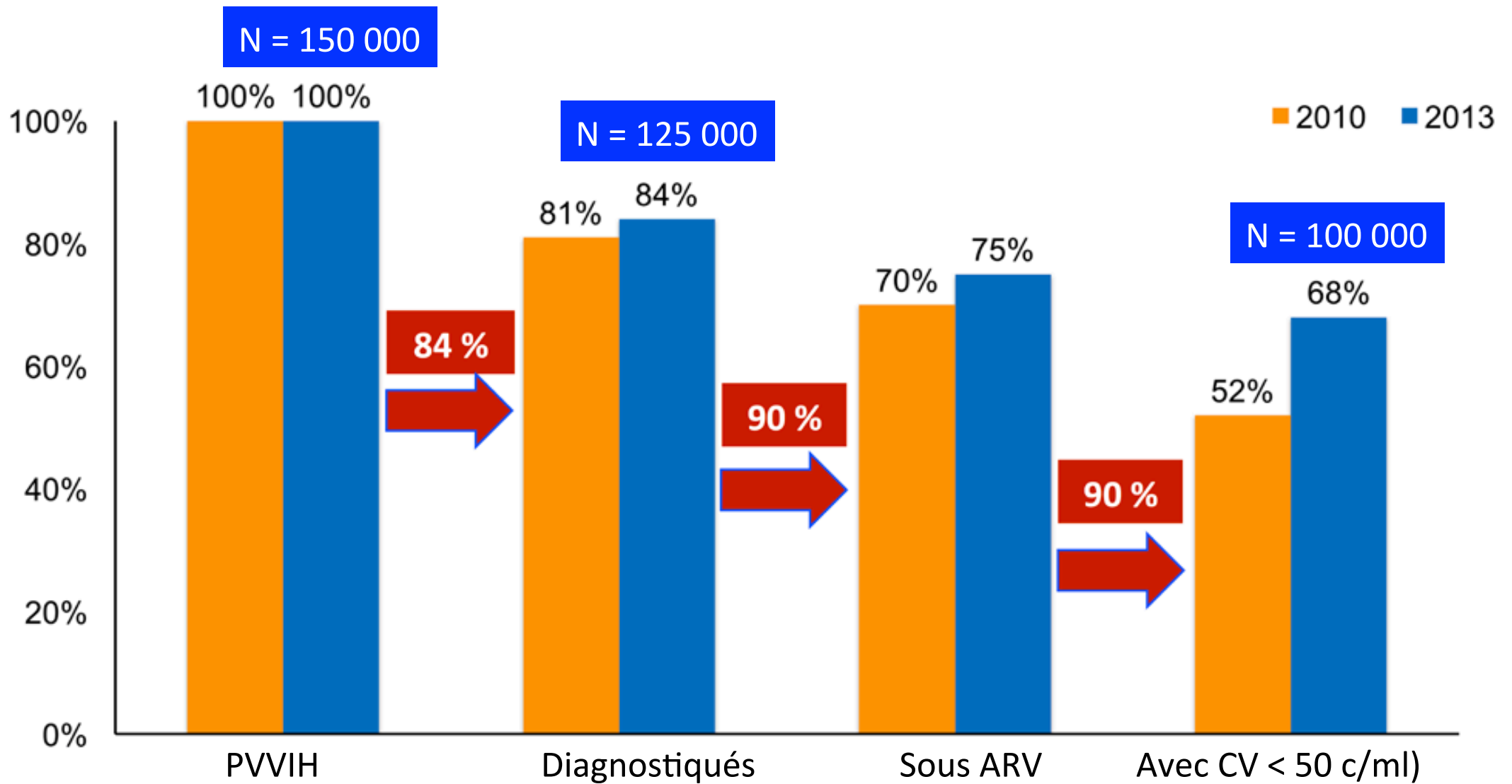
Regimen	Rating
Dolutegravir/abacavir/lamivudine	Ala
Dolutegravir plus tenofovir alafenamide/emtricitabine ^b	Ala
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir alafenamide/emtricitabine ^b	Ala
Raltegravir plus tenofovir alafenamide/emtricitabine ^b	AllI

EACS Guidelines (EACS Oct 2017 V9.0)

Recommended initial combination regimens for ART-naïve

Regimen	Caution
2 NRTI + 1 integrase inhibitor	
ABC/3TC/DTG	<ul style="list-style-type: none"> Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before). DTG 50 mg bid with rifampicin.
TAF (or TDF)/FTC + DTG	
TAF (or TDF)/FTC/EVG/c	<ul style="list-style-type: none"> Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before). With food
TAF (or TDF)/FTC + RAL	<ul style="list-style-type: none"> Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended. RAL 400 or 800 mg bid with rifampicin.
2 NRTI + 1 non nucleoside reverse transcriptase inhibitor	
TAF (or TDF)/FTC/RPV	<ul style="list-style-type: none"> Only if CD4 count > 200 cells/μL and HIV-VL < 100,000 copies/mL. PPI contraindicated; H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV. With food.
2 NRTI + 1 protease inhibitor (boosted with cobicistat or ritonavir)	
TAF (or TDF)/FTC + DRV/c (or/r)	<ul style="list-style-type: none"> Monitor in persons with a known sulfonamide allergy. With food.

Cascade VIH - France



80% de ceux diagnostiqués

Traitement Universel, Suppression Virologique Universelle

- SMIT Nantes, File Active 2088 patients
 - Dont 205 nouveaux patients (+ 9,8%)
 - And 11 décès en 2017
- Naïfs ARV: 1.72 % (n = 35)
- ARV > 6 mois : CV < 50 c/ml = 94 % < 500 c/ml = 97,2 %
- CD4 : médiane 689/mm³ (IQR 503 – 898) ; > 500/mm³ = 75 %
- Patients avec CV > 500 c/ml et multirésistance ≥ 2 classes = 2,4%
 - N = 53

Nouveaux challenges ? – Peut on faire mieux ?

- Nouveaux ARV ? Nouvelles combinaisons ? Long-acting ?
- Traitement à vie
 - Espérance de vie quasi-normale
 - Importance de la prise en charge des comorbidités
 - Individualisation et optimisation du traitement ARV
- Prévention : T&T, TasP, PrEP → Mise en œuvre à large échelle

A CURE FOR HIV INFECTION: “NOT IN MY LIFETIME” OR “JUST AROUND THE CORNER”?

Nouveaux ARV

- INTTI
 - MK-8591
- INNTI
 - Doravirine (DOR)
- IP
 - DRV/c/FTC/TAF
- INI
 - RAL 600 mg (1200 mg qd)
 - Bictégravir (BIC/FTC/TAF)
- Inhibiteurs attachement
 - Fostemsavir (FTR)
 - Ibalizumab (ex-TNX-355)
- Long-Acting
 - Cabotégravir (CAB LA) IM
 - Rilpivirine (RPV LA) IM



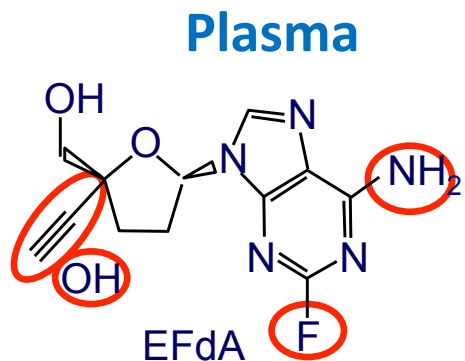
...de la CROI 2018

MK-8591 : INTTI à longue durée d'action

- **MK-8591 (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine) est un INTTI = inhibiteur de reverse transcriptase bloquant la translocation agissant comme terminateur de chaîne non obligatoire.**
- **Caractéristiques :**
 - Puissante activité in vitro (CE50 sur PBMC = 0,2 nM) ;
 - Activité sur VIH-1, VIH-2, souches multirésistantes ;
 - T1/2 intracellulaire du composé triphosphorylé dans PBMC macaques Rhesus > environ 50 heures : possible administration 1 fois/semaine.
- **Modèle infection SIV macaque :**
 - réduction charge virale avec dose de 3,9 mg/kg x 1/semaine (cible : C7j intracellulaire de MK-5891-TP intracellulaire de 0,53 pmol/106 PBMC), (*Grobler J, CROI 2017, Abs. 435*)
 - diffusion dans les compartiments rectal et vaginal et persistance dans les tissus lymphoïdes
 - Même efficacité avec 0,25 mg qd x 28 jours (*Matthews RP, CROI 2018, Abs. 26*)

MK-8591 : INTTI à longue durée d'action

Métabolisme intracellulaire de l'EFdA

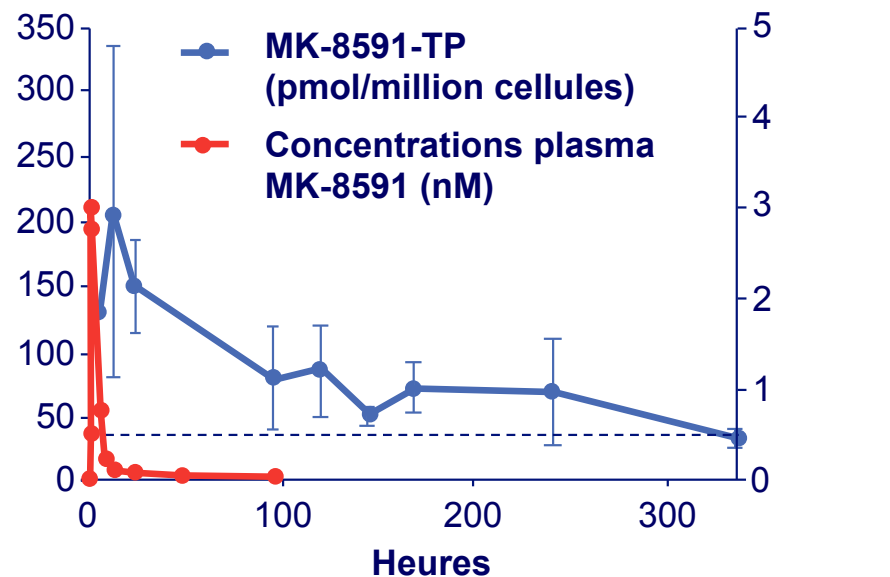


4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxy-Adénosine

PBMC

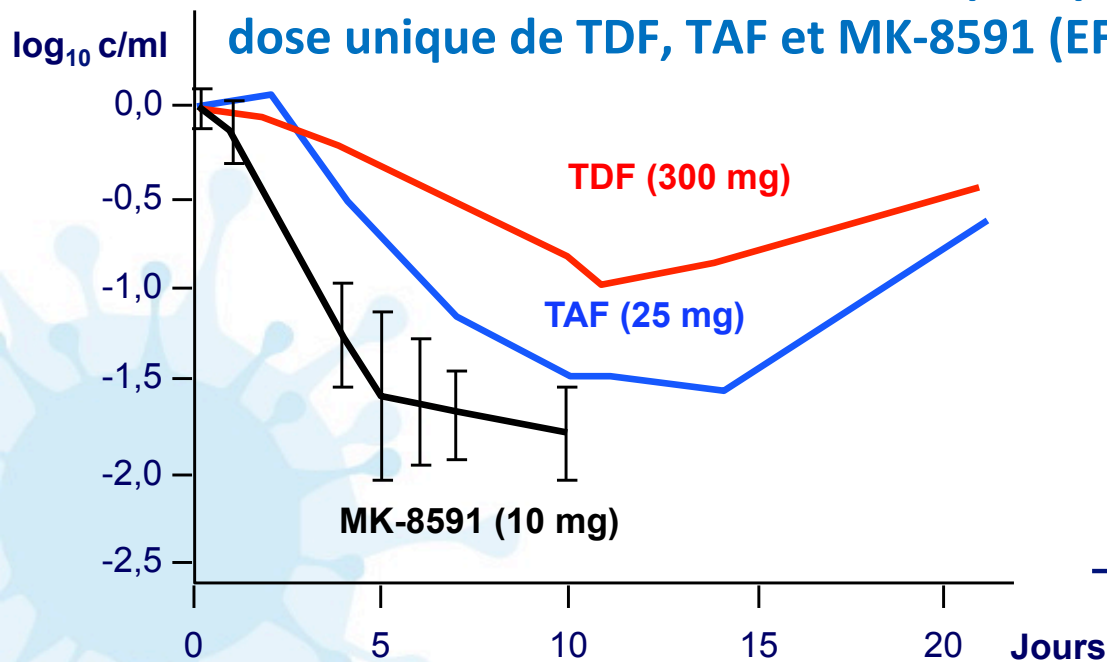
4'-ethynyl-2-fluoro-2'dATP
($T_{1/2} = 103$ h)

PK de MK-8591 dans le plasma et de MK-8591-TP dans les PBMC



--- Concentration cible à H168 de MK-8591-TP (0,53 pmol/million cellules)

Activité antivirale en monothérapie après dose unique de TDF, TAF et MK-8591 (EFdA)



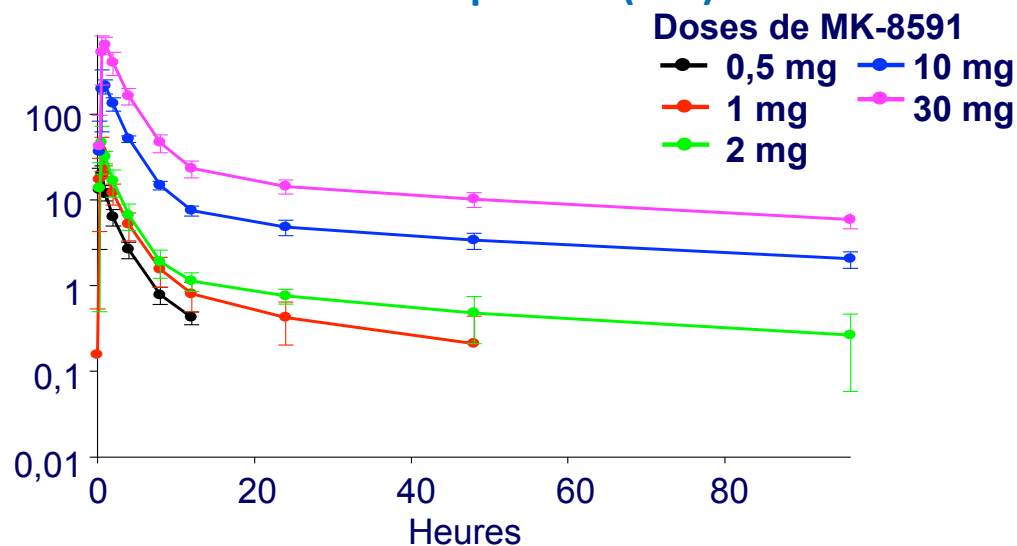


... du VIH 2017

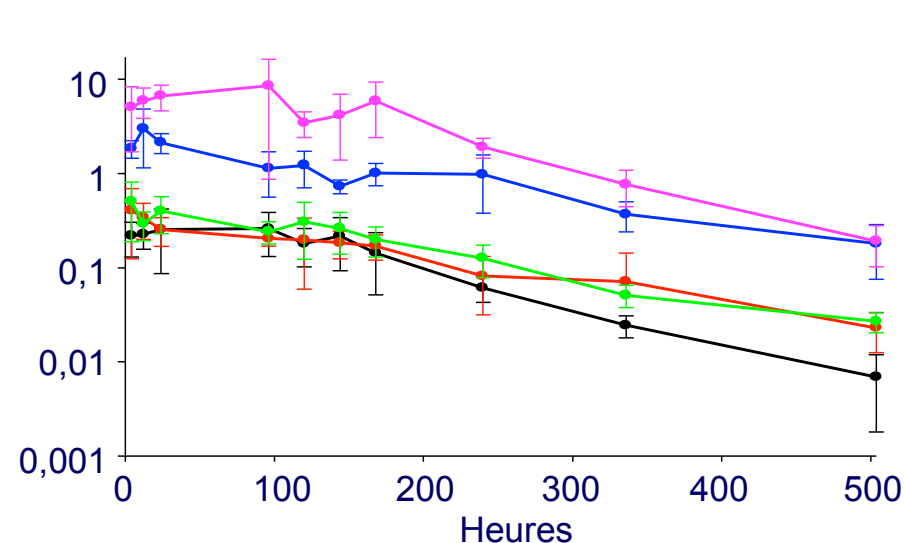
MK-8591 : étude de phase 1b chez des patients VIH

- 30 adultes naïfs d'ARV, 1 administration po de MK-8591 (5 doses testées, 6 patients/dose)

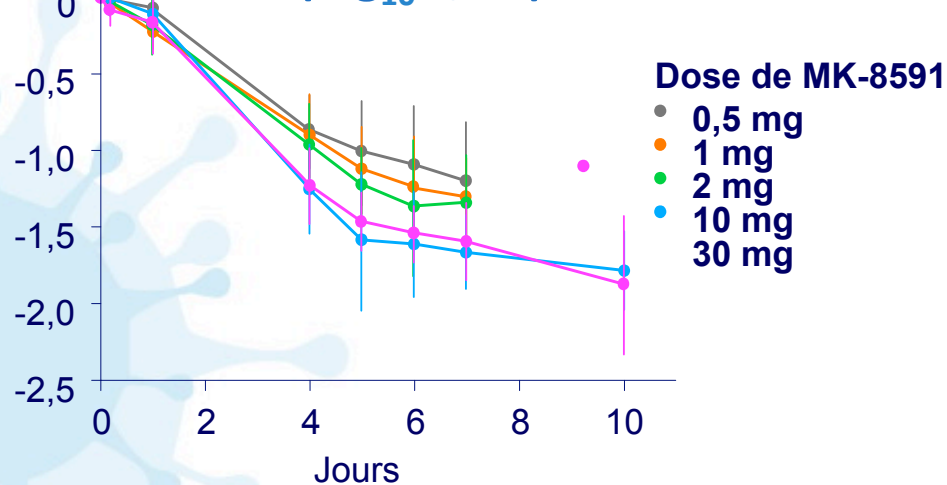
MK-8591 plasma (nM)



MK-8591-TP (pmol/10⁶ PBMC)



ΔCV (log₁₀ c/ml)



Événements indésirables

n	EI les plus fréquents
63 EI chez 29 patients	Céphalées (n = 10) Rhume (n = 4) Diarrhée (n = 3) Vomissement (n = 3)

Aucun EI grave, ni signes vitaux, ni biologiques, ni sur ECG, cliniquement significatifs



...de VIH 2016

MK-8591 : INTTI à longue durée d'action

- Etude Phase 2 patient naïf
 - MK-8591 + 3TC + Doravirine
- Etude phase 3 ?
 - MK-8591 + DOR
- Etudes en prévention
 - MK-8591 po 1 fois/mois ?
 - MK-8591 implant SC /3-6 mois ?

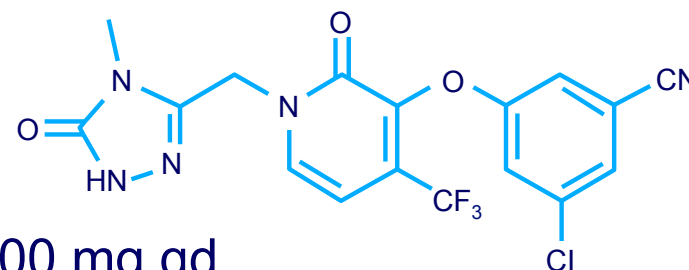




...de la CROI 2016

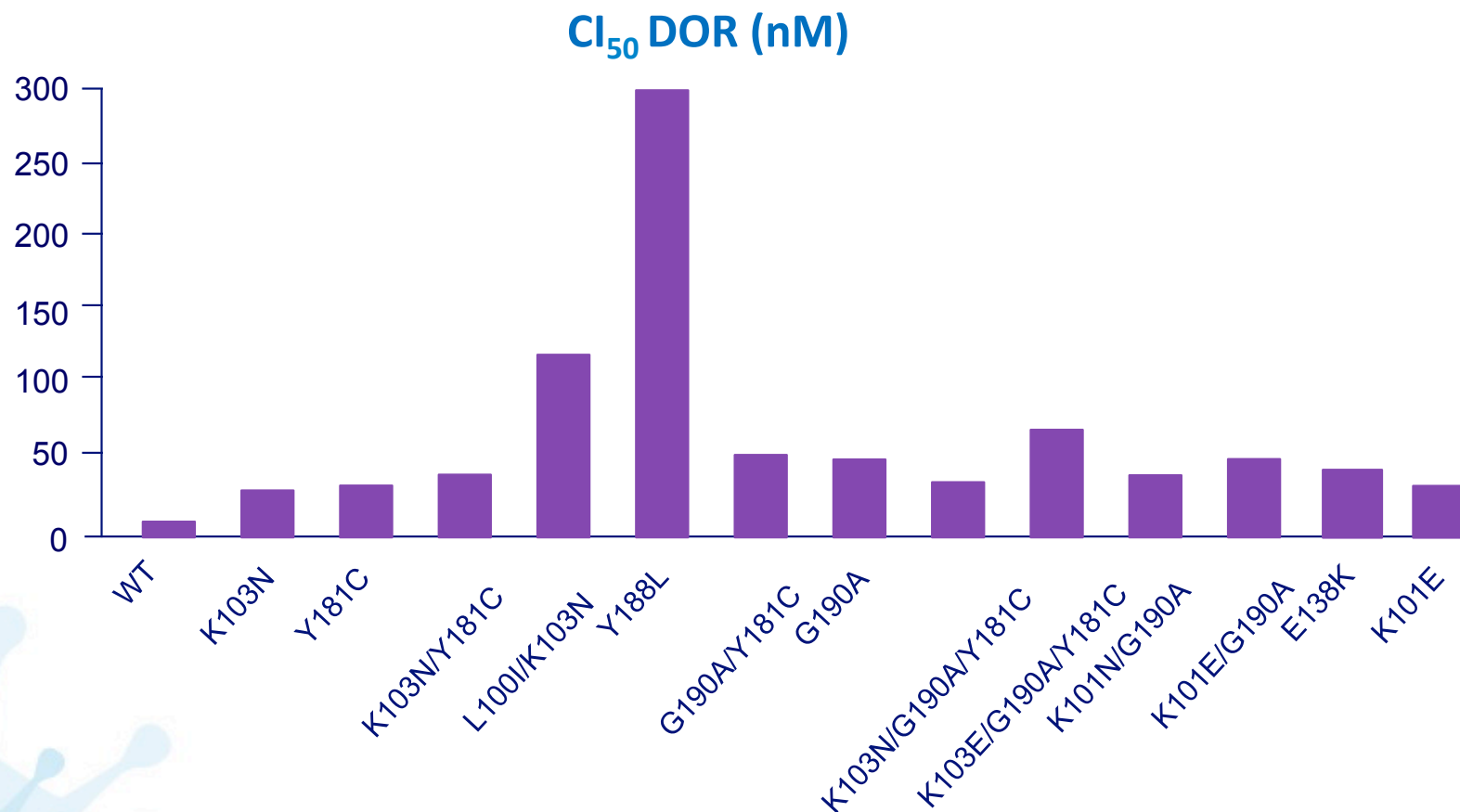
Doravirine (MK-1439) : caractéristiques pharmacologiques

- Doravirine (MK-1439) : nouvel INNTI (petite molécule MM = 425,7 g/mol)
- Activité antivirale conservée sur certaines souches résistantes aux INNTI (K103N, Y181C, G190A)
- CI_{50}^{WT} : 78 nM \approx 33,2 ng/ml (en présence de 50 % de sérum humain)
- Profil PK permet la mono-prise quotidienne ($T_{1/2}$ d'élimination = 11-19 h)
- Pas d'effet de la nourriture sur l'absorption intestinale
- Liaison protéines plasmatiques : 76 %
- Pas d'impact sur l'intervalle QT à dose supra-thérapeutique (1 200 mg qd)
- Profil d'interaction favorable : doravirine surtout victime car :
 - Substrat du CYP3A4
 - Substrat de P-gp
 - Ni inducteur ni inhibiteur
- Pas d'effet dose/réponse observé à la dose de 100 mg qd



Activité in vitro de DOR sur des virus résistants aux INNTI

- Sensibilité phénotypique à DOR de virus résistants aux INNTI (test phénotypique recombinant avec des virus construits par mutagenèse dirigée)



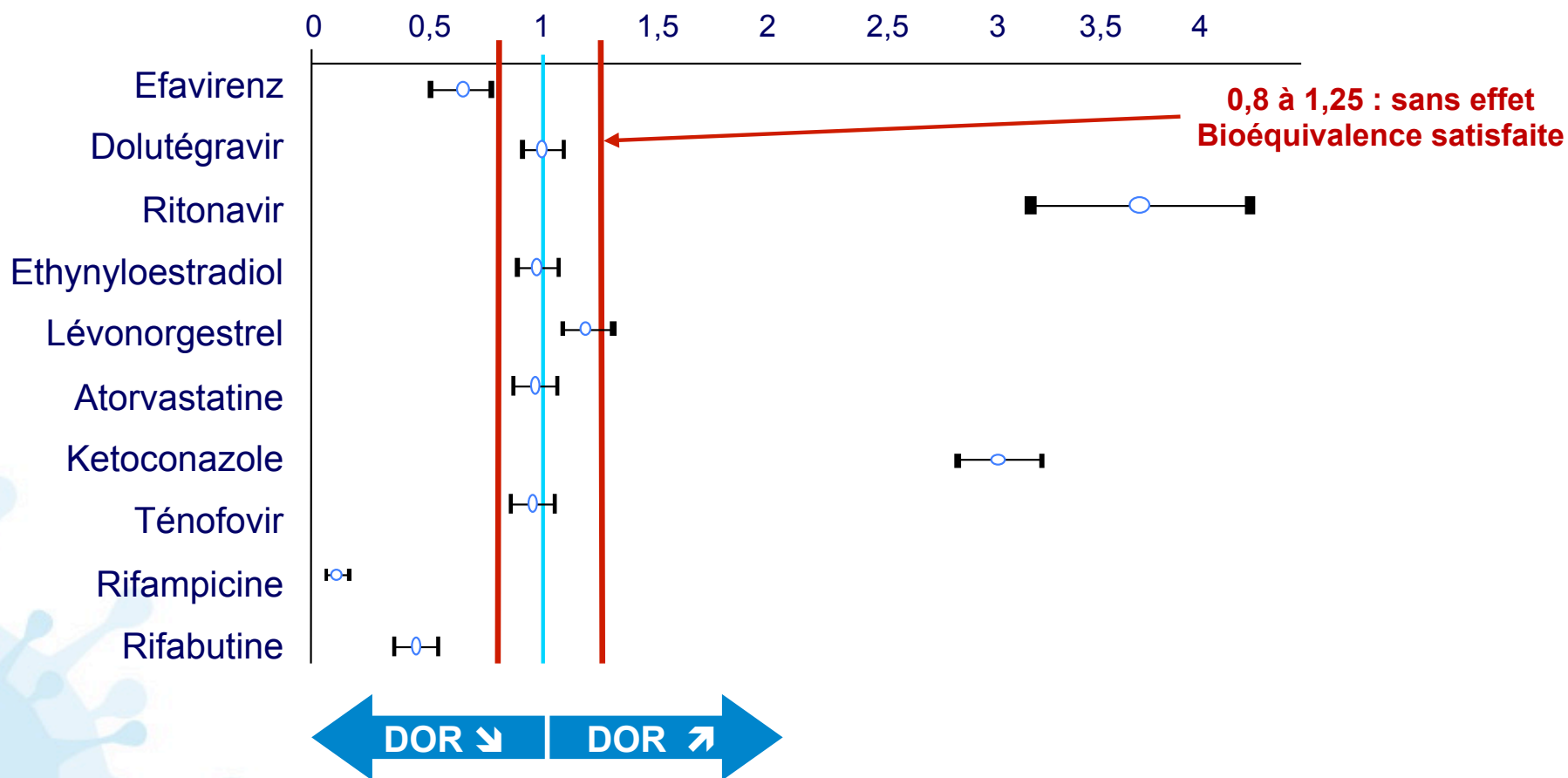
- Sélection de résistance in vitro à partir de mutants INNTI :
 - Mutants K103N, Y181C, K103N/Y181C, G190A, E138K à J0 : pas de sélection de mutations additionnelles
 - Mutant V106A à J0 : sélection de V108I, F227I/L, P225H et H221Y au 8^{ème} passage



...de la CROI 2016

Influence des co-médications sur la PK de doravirine

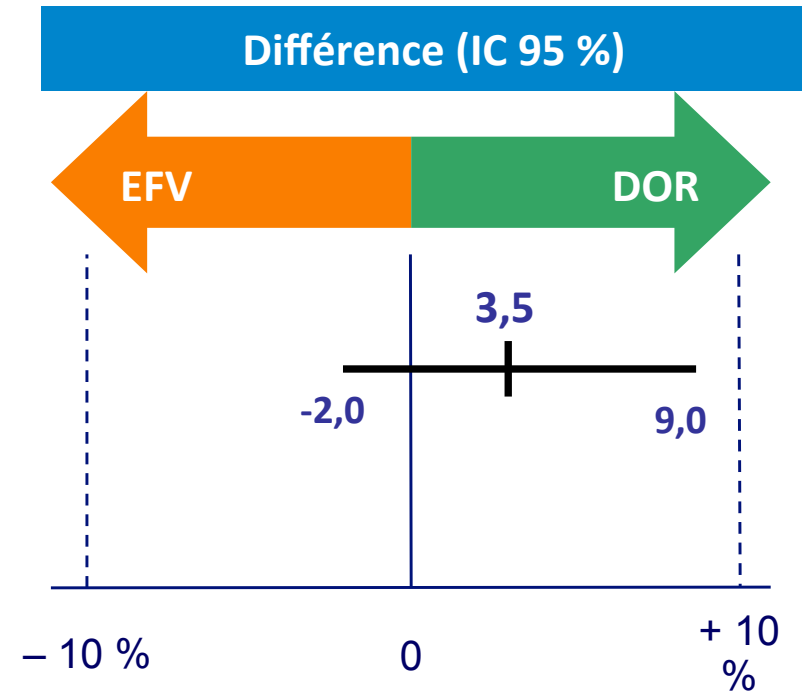
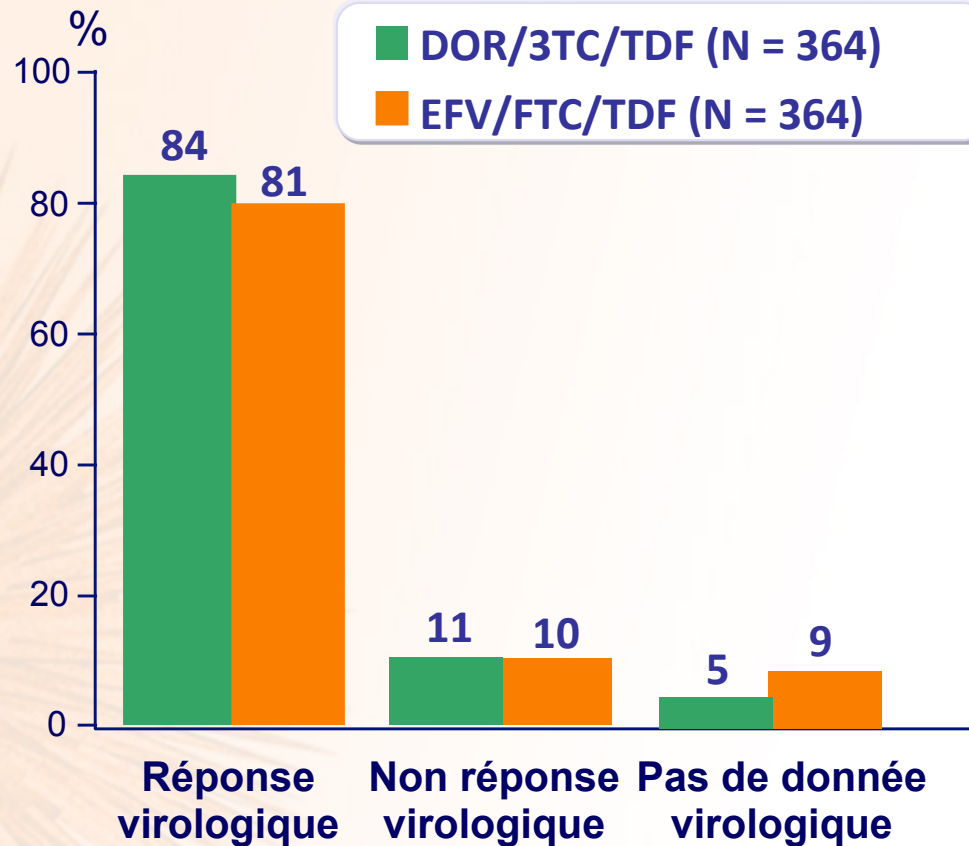
Rapports des moyennes géométriques (ASC_{24h}) de DOR + médicament testé/DOR



Yee KL, IWPHHT 2015, Abs. O-5 ; Yee KL, CROI 2015, Abs. 521 ; Anderson MS, IWCPHHT 2015, Abs. P58 ; Anderson MS, IWCPHHT 2015, Abs. P59 ; Anderson MS, IWCPHHT 2015, Abs. P60 ; Khalilieh S, ICAAC 2015, Abs. H-777 ; Anderson MS, ICAAC 2013, Abs. H-1462; Khalilieh S, CROI 2016 Abs. 456

Etude DRIVE-AHEAD: DOR/3TC/TDF vs EFV/FTC/TDF en 1ère ligne (double aveugle, double placebo)

Critère principal: ARN VIH < 50 c/ml à S48 (ITT, snapshot)



▪ **Augmentation CD4 à S48 (ITT, NC = E)**

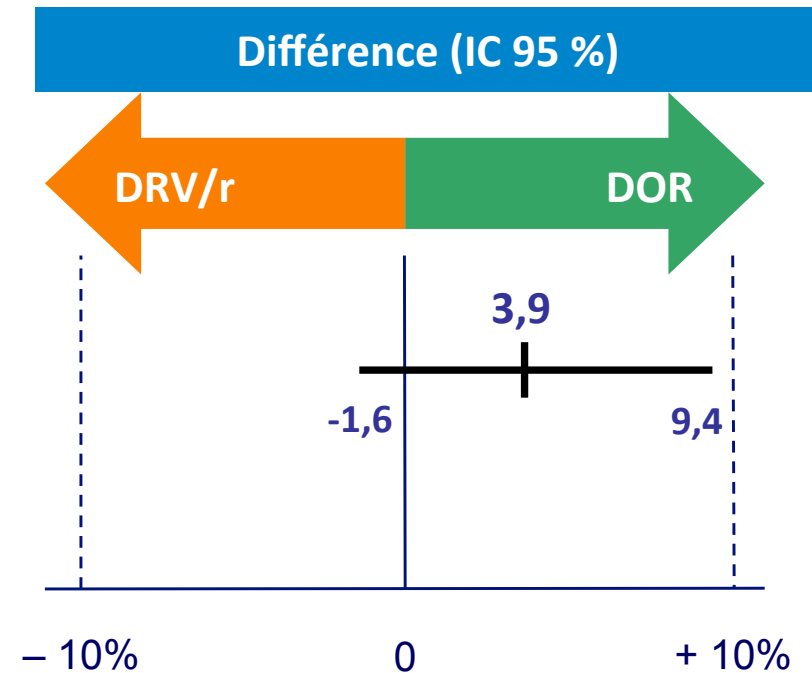
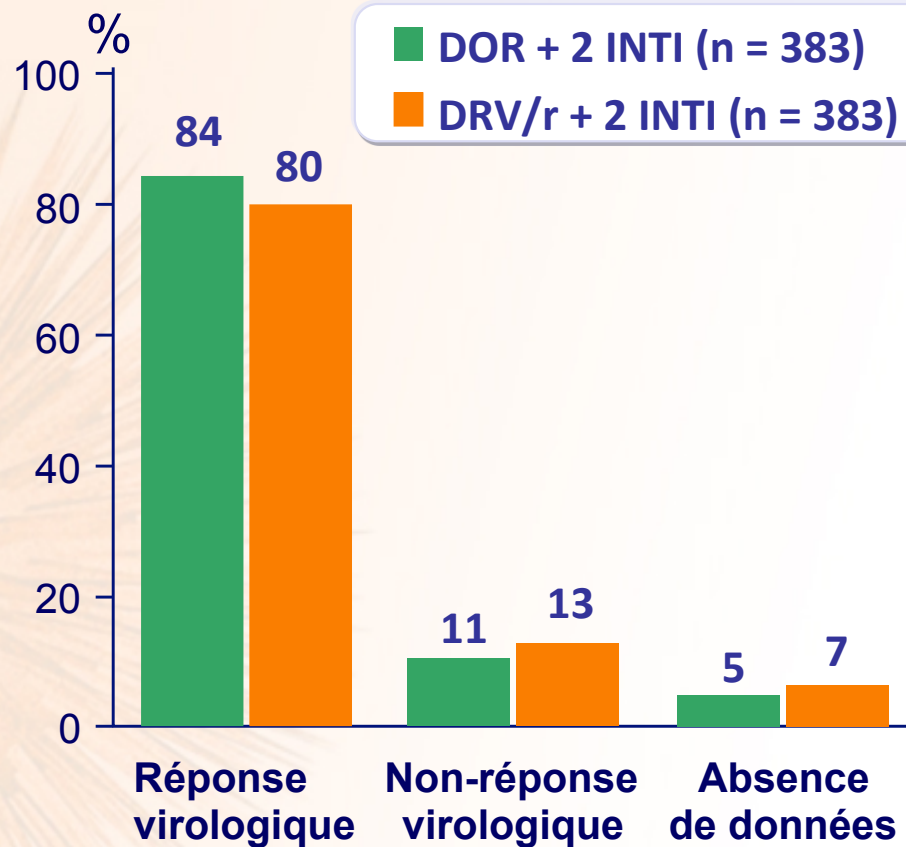
- DOR: + 198/mm³
- EFV: + 188/mm³

ARN VIH < 50 c/ml à S48 (analyse en échec observé):

- ARN VIH inclusion ≤ 100 000 c/ml: DOR: 90,6% vs EFV: 91,1 %
- ARN VIH inclusion > 100 000 c/ml : DOR: 81,2 % vs EFV: 80,8 %

Etude DRIVE-FORWARD : DOR + 2 INTI vs DRV/r + 2 INTI en 1ère ligne (double aveugle)

Critère principal : ARN VIH < 50 c/ml à S48 (ITT, snapshot)



Augmentation des CD4 à S48 (ITT, NC = E)

- DOR : + 193/mm³
- DRV/r : + 186/mm³

Etude DRIVE-AHEAD: DOR/3TC/TDF vs EFV/FTC/TDF

Etude DRIVE-FORWARD : DOR + 2 INTI vs DRV/r + 2 INTI



Echecs virologiques – DRIVE-AHEAD

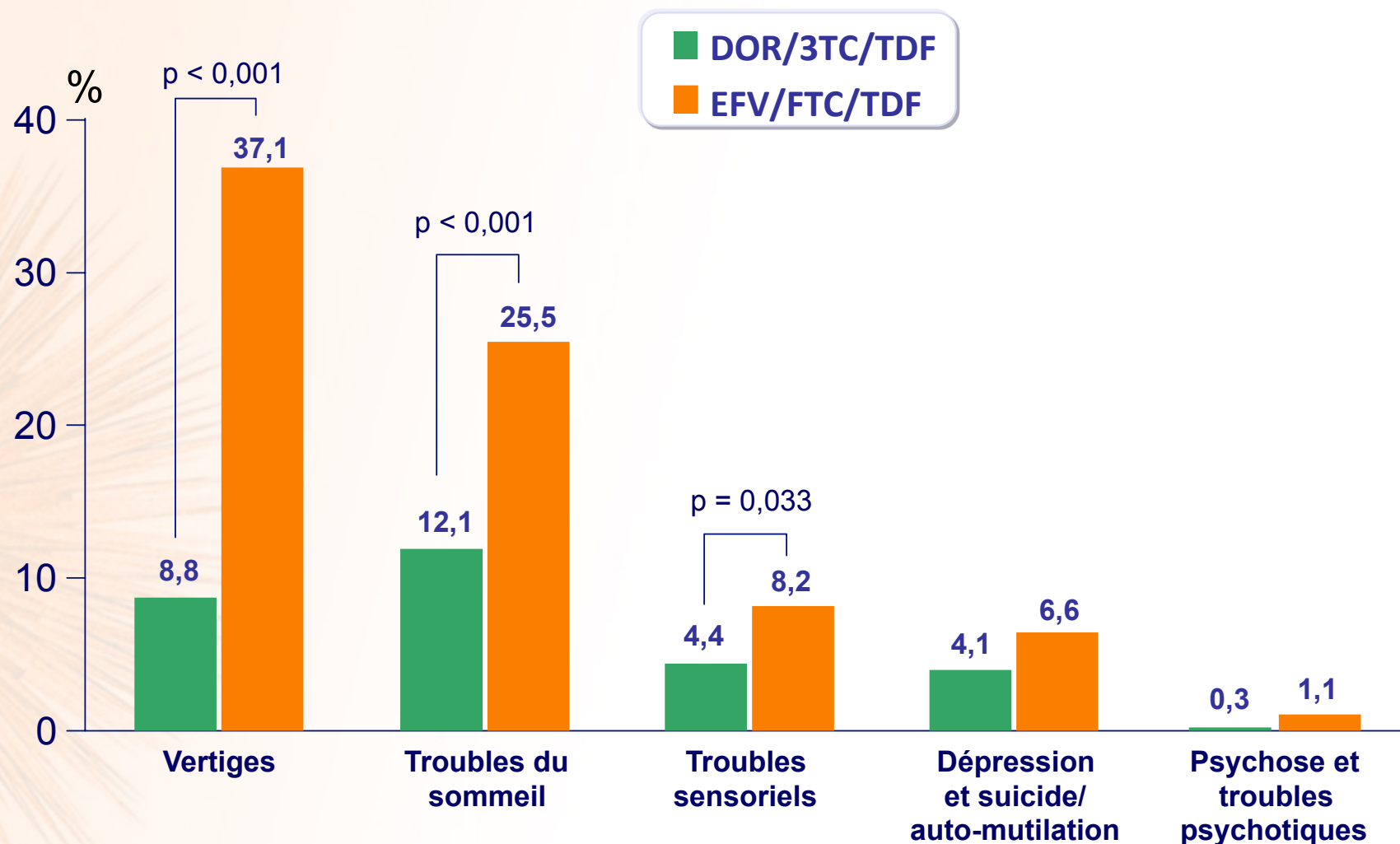
	DOR /3TC/TDF, N = 364		EFV/FTC/TDF, N = 364	
Echecs virologiques, N	22 (6,0%)		14 (3,8%)	
Non réponse / Rebond (CV >50 X 2)	6	16	4	10
Arrêts sans échec virologique, N	35		50	
Genotype réalisé avec succès, N	23		24	
Résistance primaire INNTI	6 *		12 **	
Résistance primaire INTI	5 *		5 **	

Echecs virologiques selon le protocole – DRIVE-FORWARD

	DOR 100 + 2 INTI , n = 383		DRV/r 800/100 + 2 INTI , n = 383	
Echec virologique, n	19 (5,0 %)		24 (6,3 %)	
Non réponse / Rebond	2	17	5	19
Génotype réalisé avec succès, n	7		8	
Résistance primaire INNTI	0		0	
Résistance primaire INTI	0		0	
Résistance primaire IP	0		0	
Phénotype réalisé avec succès, n	6		8	
Avec résistance phénotypique	0		0	

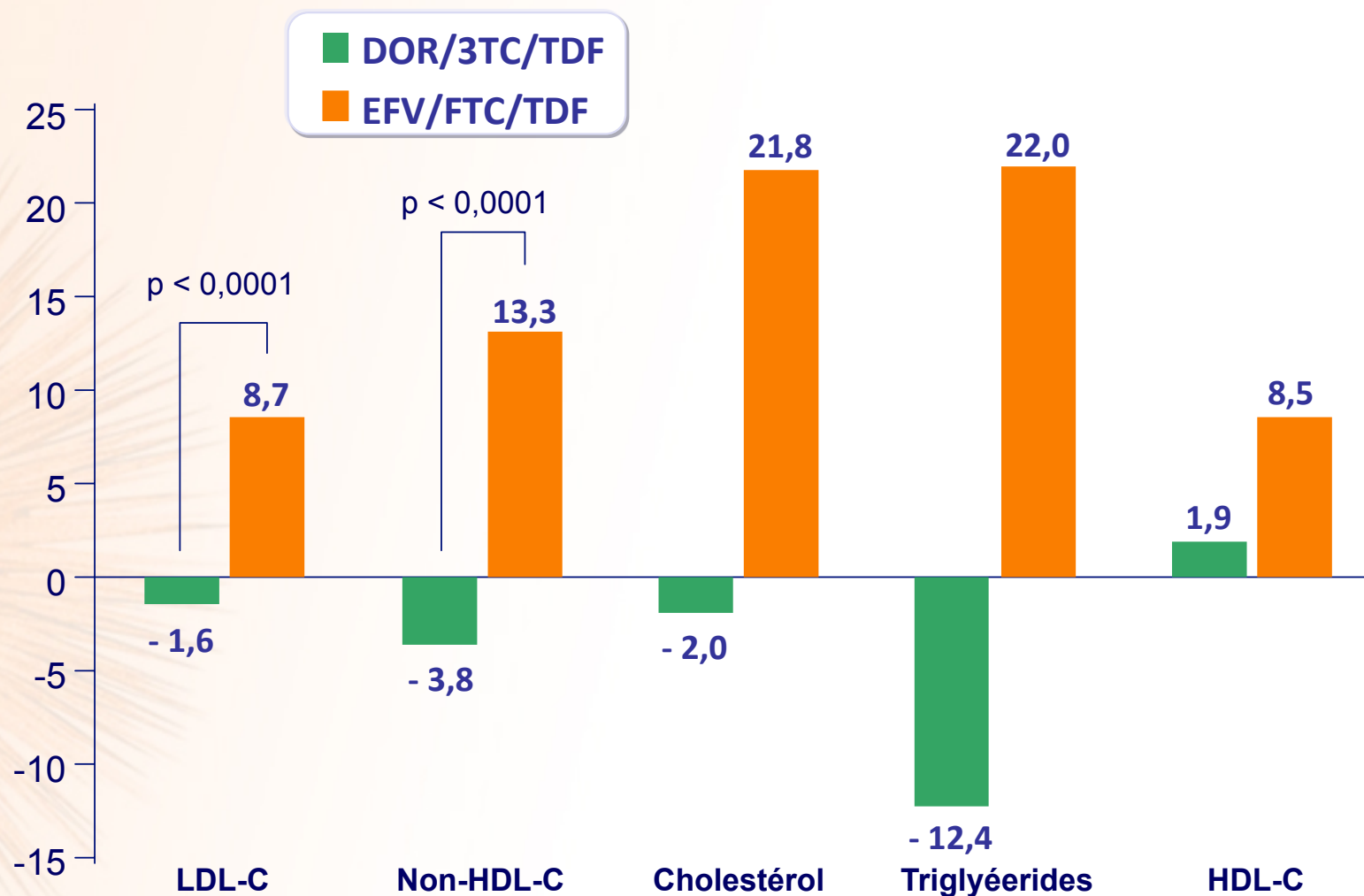
EtudeDRIVE-AHEAD: DOR/3TC/TDF vs EFV/FTC/TDF

% avec événements indésirables neuro-psychiatriques à S48



Etude DRIVE-AHEAD: DOR/3TC/TDF vs EFV/FTC/TDF

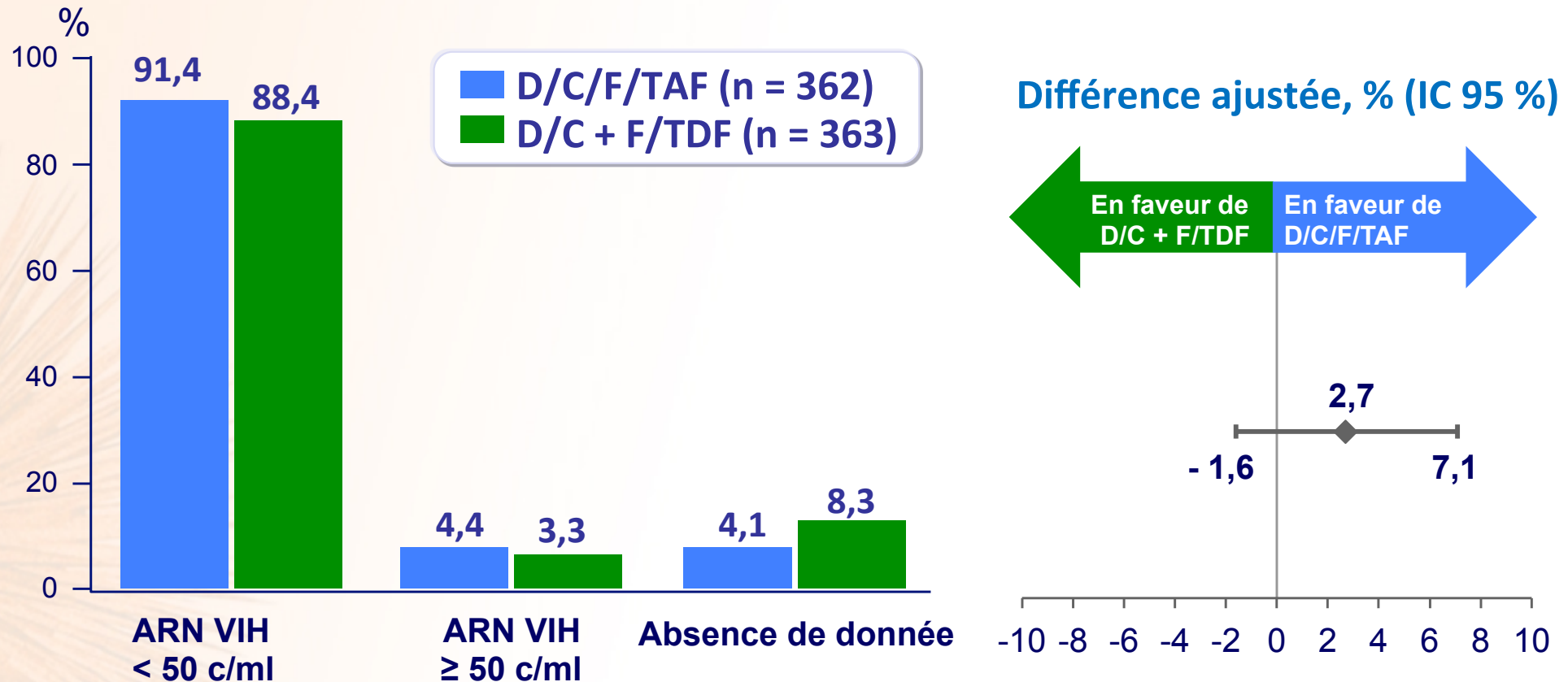
Lipides à jeun (mg/dl) : Modifications entre l'inclusion et S48



- Darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide = D/C/F/TAF = Symtuza[®]
 - Coût mensuel : < 559 € (?) vs 729 € (TVD + DRV + r)

Etude AMBER : D/C/F/TAF QD vs D/C + F/TDF QD en 1ère ligne (double aveugle)

Résultats virologiques à S48 (ITT, snapshot)



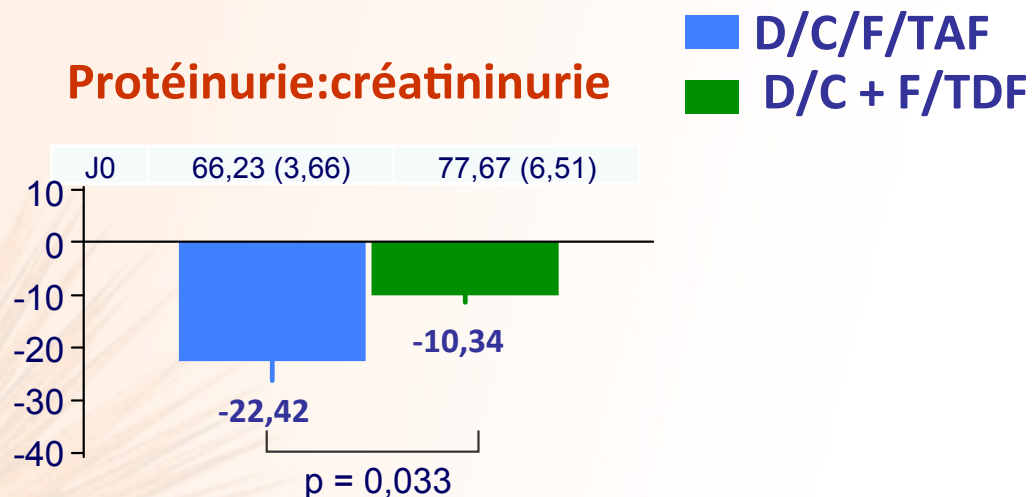
■ Analyse de la résistance

- Echecs virologiques avec génotypes à l'inclusion et à l'échec (ARN VIH ≥ 400 c/ml), n = 9 [7 D/C/F/TAF + 2 D/C + F+TDF] : 1 patient avec émergence de la mutation M184I/V (D/C/F/TAF)

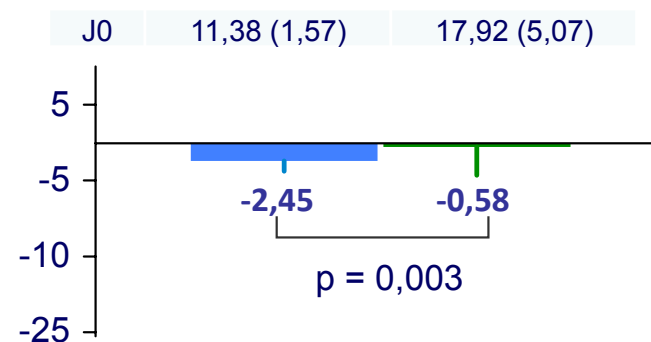
AMBER Study: D/C/F/TAF QD vs D/C + F/TDF QD

Modification moyenne (DS) de la protéinurie à S48

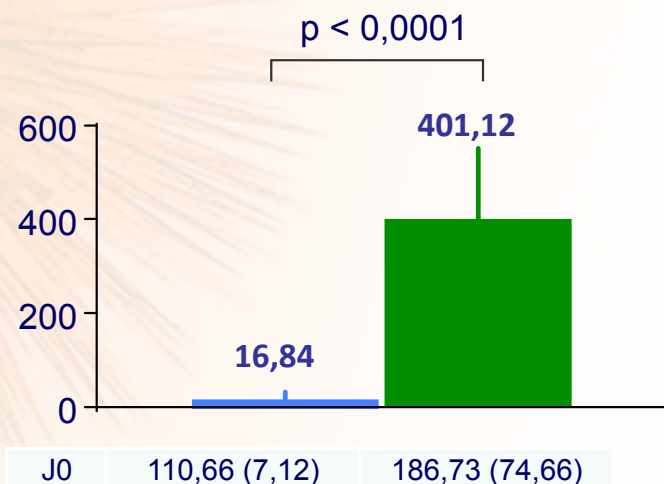
Protéinurie:créatininurie



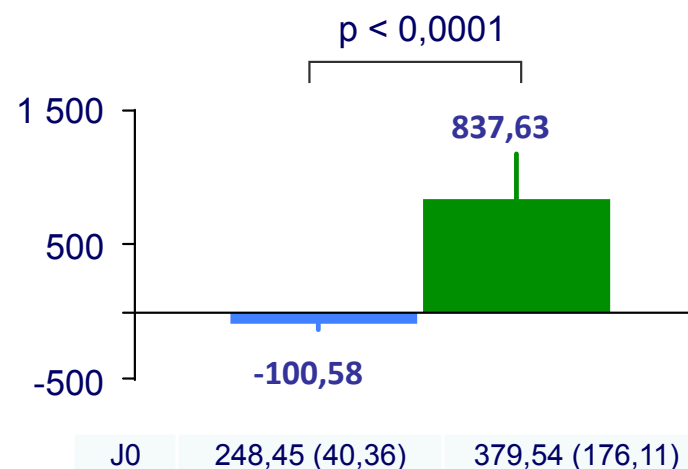
Albuminurie:créatininurie



Rétinol binding protéine:créatininurie



β-2-microglobuline: créatininurie

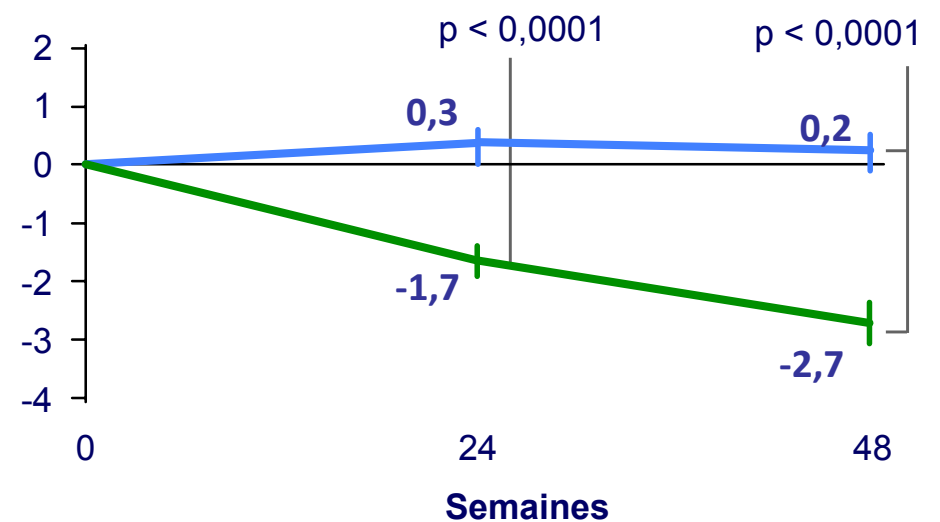
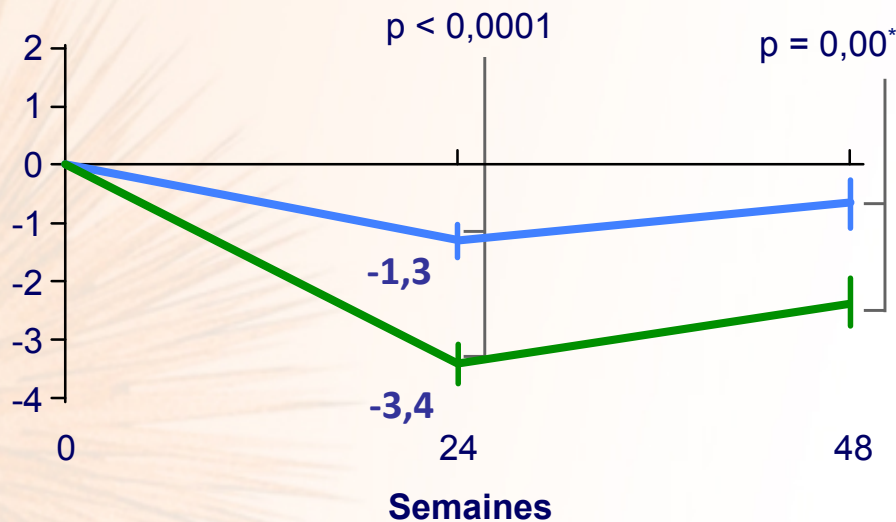


AMBER Study: D/C/F/TAF QD vs D/C + F/TDF QD

% moyen (DS) de modification de la densité minérale osseuse

Rachis

Hanche



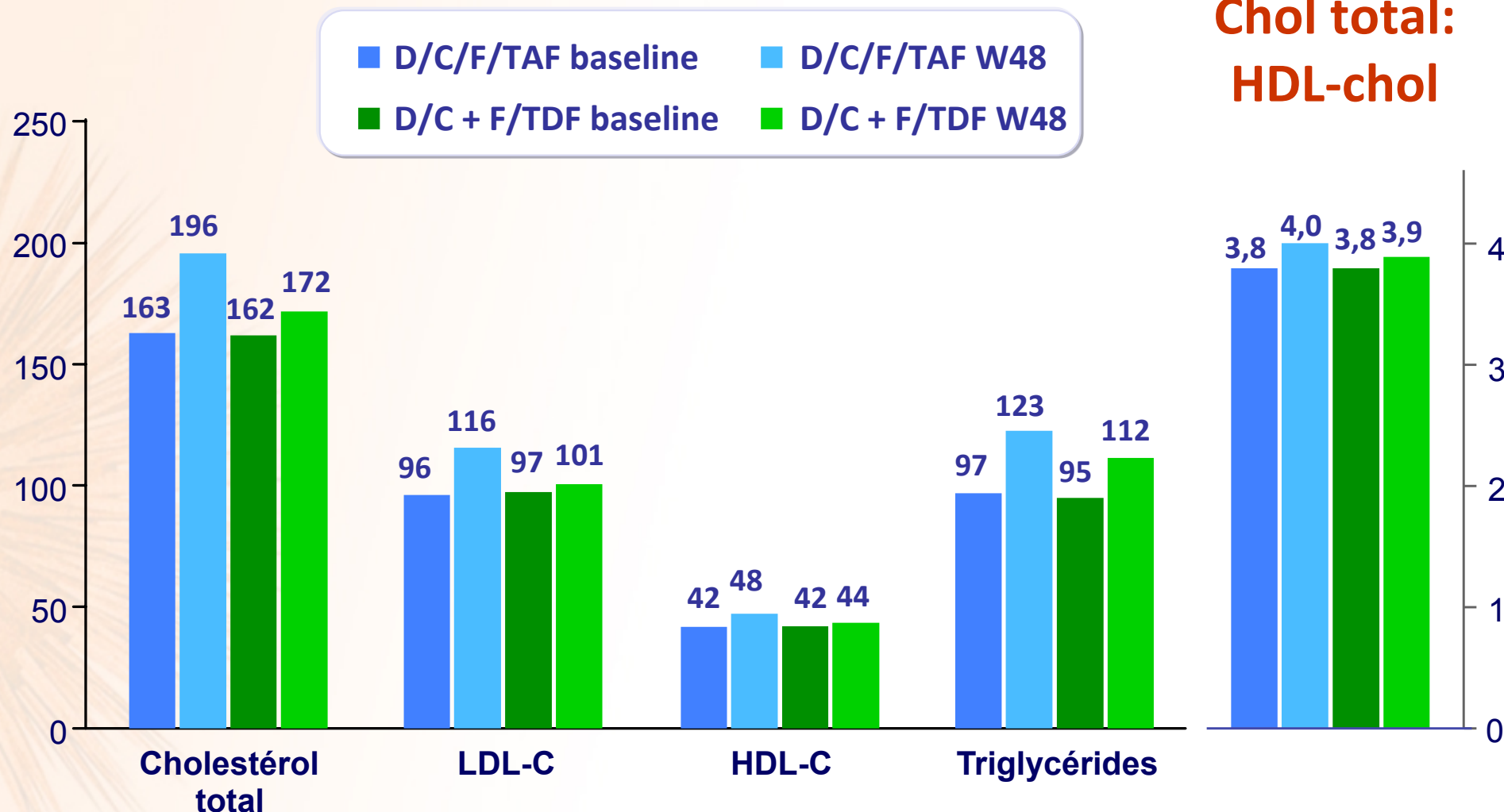
	D/C/F/TAF	D/C + F/TDF
Diminution ≥ 3%	27,1%	41,2%
Augmentation ≥ 3%	12,5%	4,7%

	D/C/F/TAF	D/C + F/TDF
Diminution ≥ 3%	12,5%	44,7%
Augmentation ≥ 3%	12,5%	2,4%

AMBER Study: D/C/F/TAF QD vs D/C + F/TDF QD

Lipides à jeun, valeur médiane(mg/dl)

Rapport
Chol total:
HDL-chol



Etude AMBER : D/C/F/TAF QD vs D/C + F/TDF QD

Evénements indésirables entre J0 et S48, %

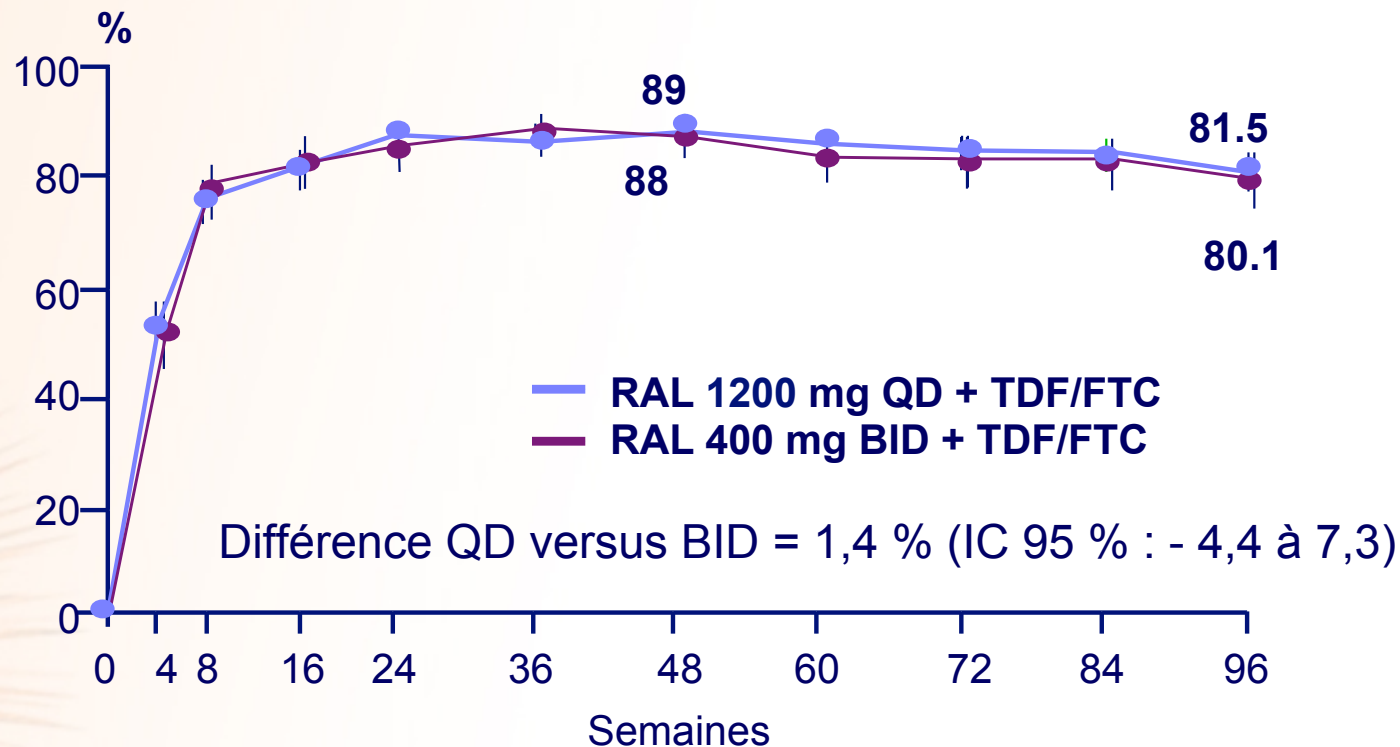
	D/C/F/TAF N = 362	D/C + F/TDF N = 363
Evénement indésirable de grade 3-4	5,2	6,1
Evénement indésirable grave	4,7	5,8
Arrêt pour événement indésirable	1,9 *	4,4 **
Décès	0	0
Evénement indésirable possiblement lié au traitement	34,8	41,6
Diarrhée	8,6	11,0
Eruption cutanée	6,1	3,9
Nausées	5,5	9,9
Diarrhée, tout grade	19,6	18,2

* Éruption cutanée (n = 6); diarrhée (n = 1)

** rash/erythème (n = 7), diarrhée (n = 1), toxidermie (n = 2), syndrome de Stevens Johnson (n = 1), oedème moelle osseuse (n = 1), augmentation bêta-2 macroglobuline (n = 1), arthralgies (n = 1), cancer (n = 2)

Etude ONCEMRK : raltegravir 1200 mg QD vs 400 mg BID, avec TDF/FTC en 1ère ligne (double aveugle)

HIV RNA < 40 c/ml (NC = E ; snapshot), % (IC 95 %) à S96



% ARN VIH < 40 c/ml (analyse échec observé)

- ARN VIH inclusion > 100 000 c/ml : QD = 84,7 % vs BID = 82,9% ; ≠ 1,8 % (- 8,2 ; 13,6)
- CD4 ≤ 200/mm³ à l'inclusion : QD = 79,0 % vs BID = 80,0 % ; ≠ - 1,0 % (- 17,2 ; 18,6)

ONCEMRK Study: raltegravir 1200 mg QD vs 400 mg BID, with TDF/FTC

Données de résistance à S96

	RAL 1200 mg QD (n = 531)	RAL 400 mg BID (n = 266)
Echec virologique selon le protocole	n = 51 (9,6 %)	n = 26 (9,8 %)
	Non réponse, n = 18 Rebond, n = 33	Non réponse, n = 9 Rebond, n = 17
Génotype réalisé (ARN VIH > 500 c/ml)	17/51	8/26
Patients avec émergence de résistance	6/531 (1,1 %)	3/266 (1,1 %)
R à INI + INTI	4/531 * (0,75 %)	2/266 ** (0,75 %)
R à INTI seulement	2/531 *** (0,4 %)	1/266 **** (0,4 %)

Etude ONCEMRK : raltegravir 1200 mg QD vs 400 mg BID, avec TDF/FTC



Evénements indésirables cliniques, %

	RAL 1200 mg QD n = 531	RAL 400 mg BID n = 266
Evénement indésirable lié au traitement	24,5	25,6
Evénement indésirable grave Lié au traitement	5,8 0,2	9,4 0,8
Arrêt du traitement de l'étude pour EI Pour EI lié au traitement	0,8 0	2,3 0,8
Décès	0,4 1 lymphome 1 tuberculose	0,4 1 SIDA (IO multiples)

Entre S48 et S96, 1 seul patient (dans le bras QD) a arrêté le traitement pour événement Indésirable (non lié au traitement)

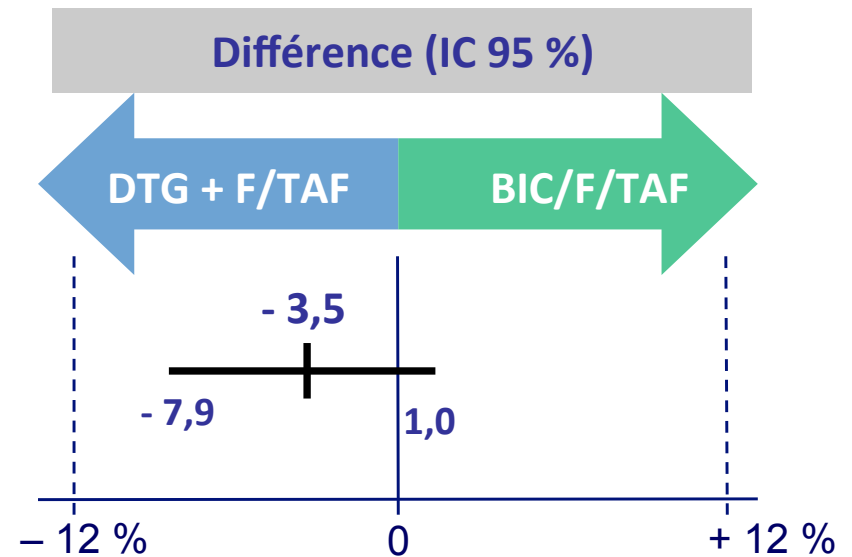
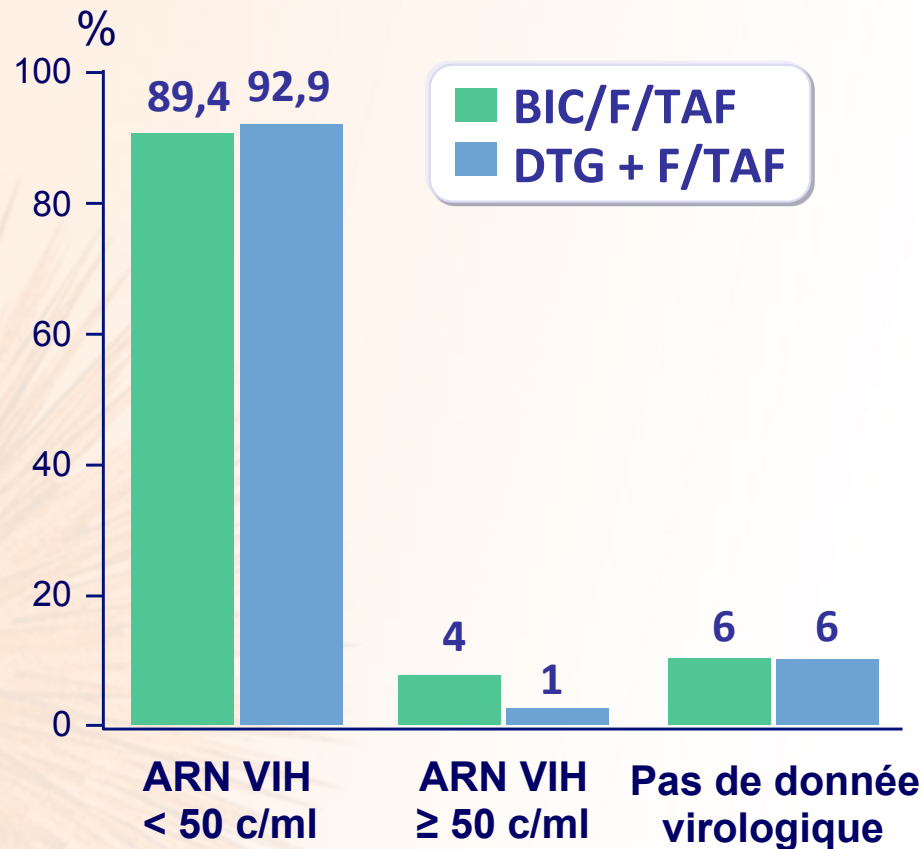
Etude GS-US-380-1490 : BIC/F/TAF QD vs DTG + F/TAF QD en 1ère ligne (double aveugle)

Caractéristiques à l'inclusion et devenir

	BIC/F/TAF n = 320	DTG + F/TAF n = 325
Age médian, années	33	34
Femme, %	12	11
ARN VIH (log ₁₀ c/ml), médiane	4,43	4,45
ARN VIH > 100 000 c/ml, %	21	17
CD4/mm ³ , médiane	440	441
CD4 ≤ 200/mm ³ , %	14	10
Co-infection VHB/VHC, %	3 / 2	2 / 2
Arrêt avant S48, %	9	6
Pour manque d'efficacité, n	0	0
Pour événement indésirable, n	5	1
Perdu de vue, n	8	5
Non-observance	0	2
Décision du patient / Décision de l'investigateur	7 / 4	7 / 0
Autre raison	4	5

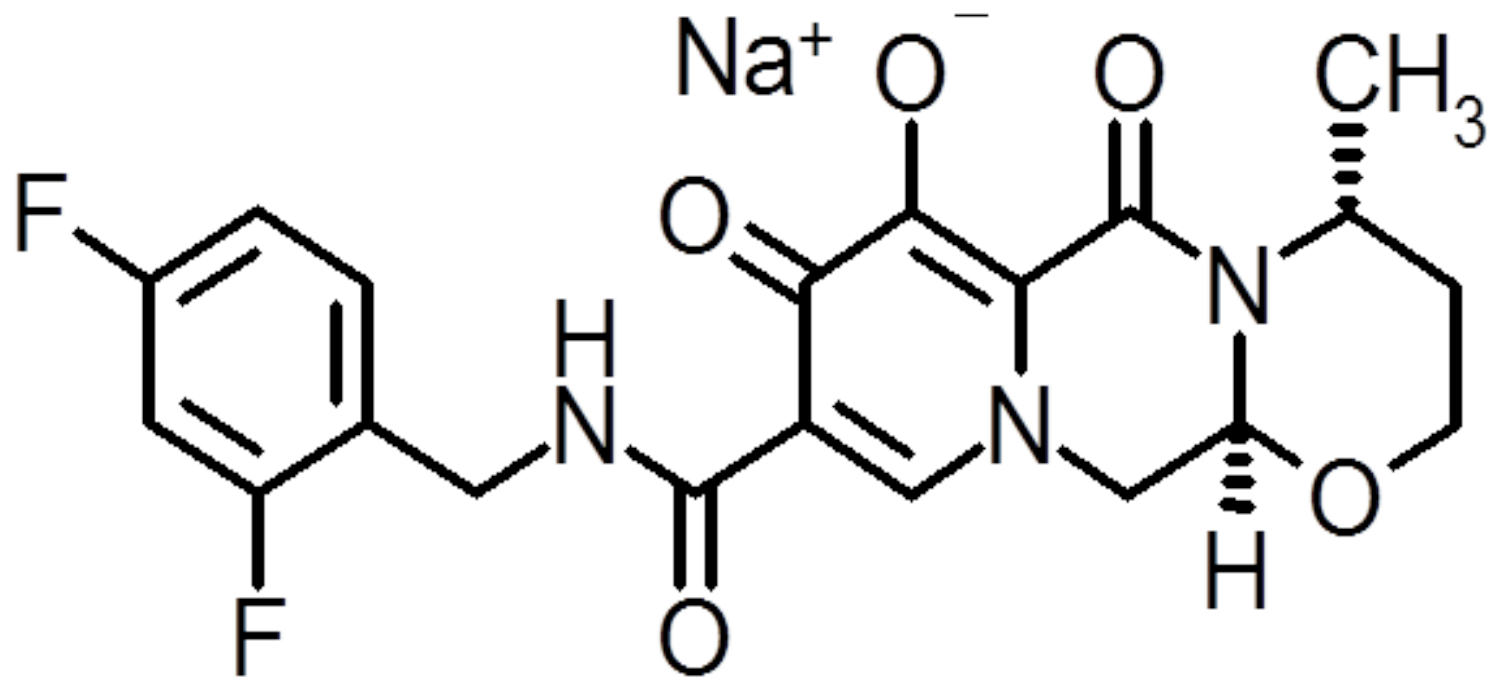
Etude GS-US-380-1490 : BIC/F/TAF QD vs DTG + F/TAF QD en 1ère ligne (double aveugle)

Résultats virologiques à S48

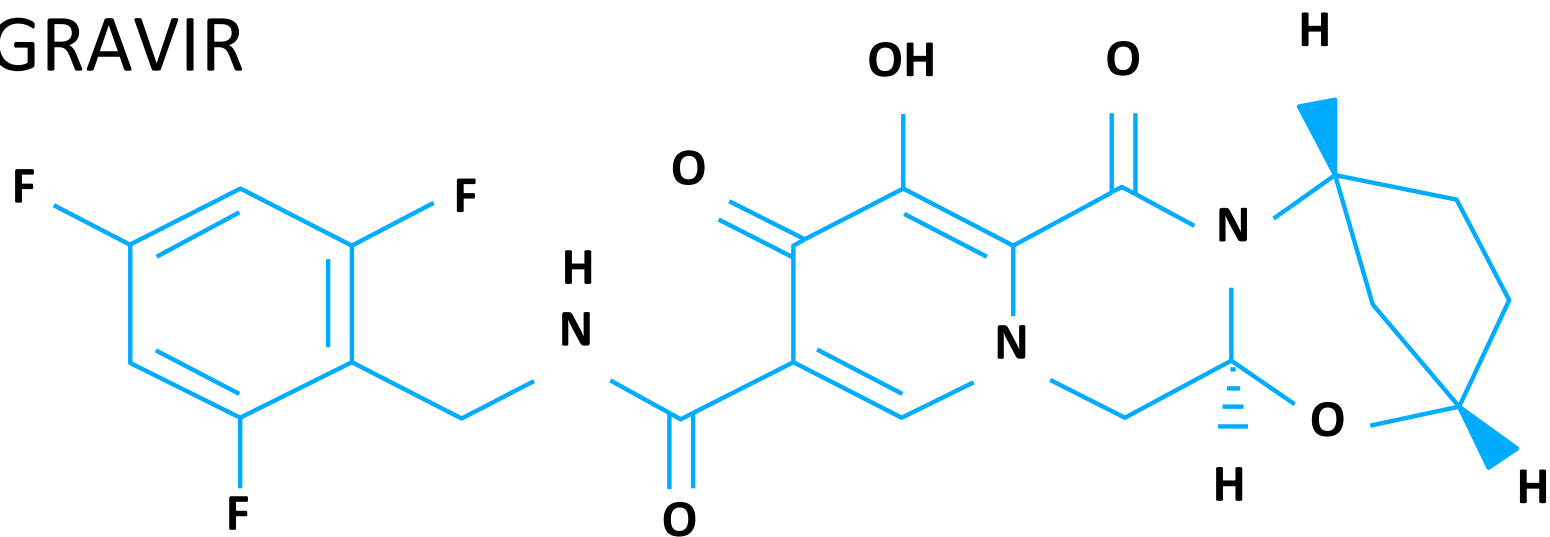


- **ARN VIH < 50 c/ml (per-protocole)**
 - BIC/F/TAF : 98,9 %
 - DTG + F/TAF : 99,7 %

- **Patients ayant critère pour réalisation génotype (ARN VIH ≥ 200 c/ml)**
 - BIC/F/TAF : 7 vs DTG + F/TAF : 5
 - Aucune émergence de résistance



METO GRAVIR





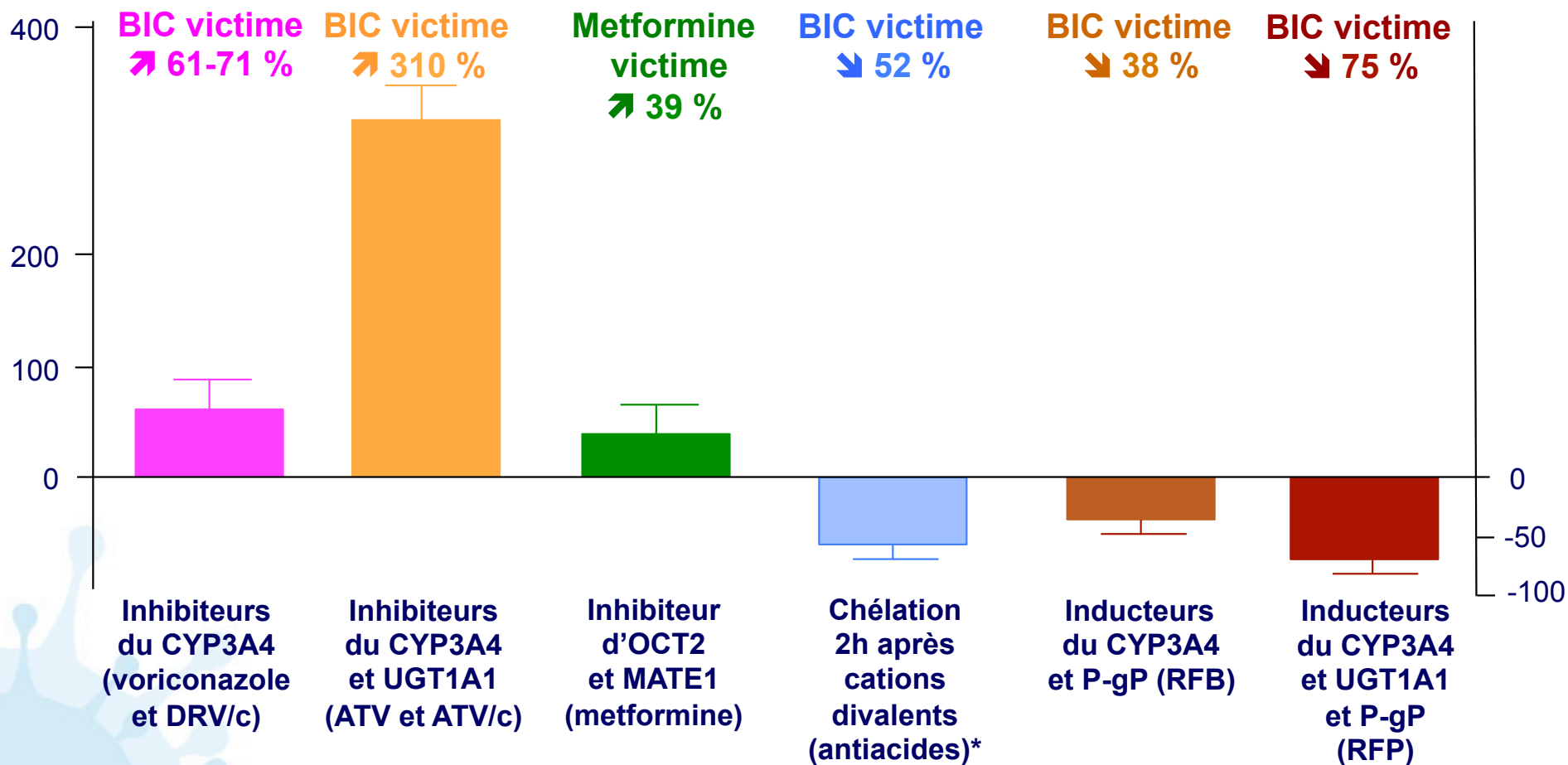
... du VIH 2017

Caractéristiques PK comparées des 2 inhibiteurs d'intégrase : DTG et BIC

	Bictégravir (BIC, GS-9883)	Dolutégravir (DTG)
Caractéristiques	Sans « booster » mais interactions et facilité (STR)	Sans « booster » mais interactions et facilité (STR)
Doses de l'AMM	50 mg qd dans le STR BIC/F/TAF	50 mg qd (VIH sauvage d'II) 50 mg bid (VIH résistants à II)
Relation PK-PD	Oui (C_{24h})	Oui (C_{24h})
$t_{1/2}$	~18 heures	~14 heures
Variabilité PK	nc	Faible à modérée CV inter et intra (~ 20 - 40 %)
Effet des aliments	Prise avec des aliments ↗ l'ASC	Aucune restriction alimentaire sauf si résistance aux INI, Prise avec des aliments ↗ l'ASC
Liaison aux protéines	Élevée : ≥ 99,75 %	Élevée : ≥ 98,9 %
Métabolisme et excrétion	UGT1A1 (voie majeure) CYP3A (voie mineure) élimination rénale < 1 %	UGT1A1 (voie majeure) CYP3A (voie mineure) élimination rénale < 1 %
Valeur des C_{min} aux doses AMM	C_{24h} après 50 mg QD : 2 053 ng/ml (48 %)	C_{24h} après 50 mg - qd : 1 110 +/- 511 ng/ml - bid : 2 120 +/- 996 ng/ml
Valeur Cible	nc	≥ 1 000 ng/ml

Bictégravir : pharmacologie clinique

Résultats des études d'interactions avec BIC (Δ ASC BIC, %)





... du VIH 2017

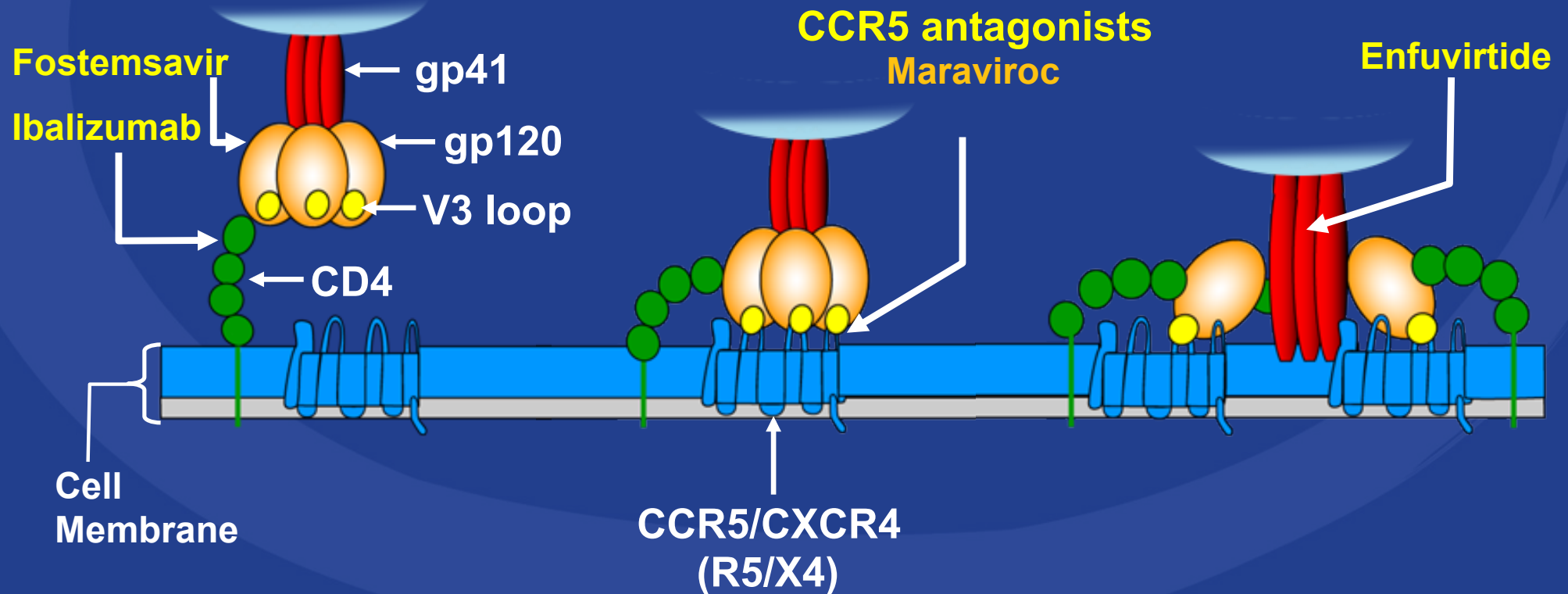
Nouvelles classes

- Inhibiteurs de maturation
 - BMS-955176
 - Développement stoppé en Phase 2 (toxicité digestive)
- Inhibiteurs de capsid
 - GS-CA1
 - Données in vitro et PK animales (CROI 2017)
 - Potentiel pour une dose mensuelle
 - Aucune donnée depuis
- Inhibiteurs d'attachement
 - Fostemsavir
 - Ibalizumab



HIV Attachment and Fusion Targets for Inhibition

CD4 Binding → **Co-receptor Binding** → **Virus-Cell Fusion**





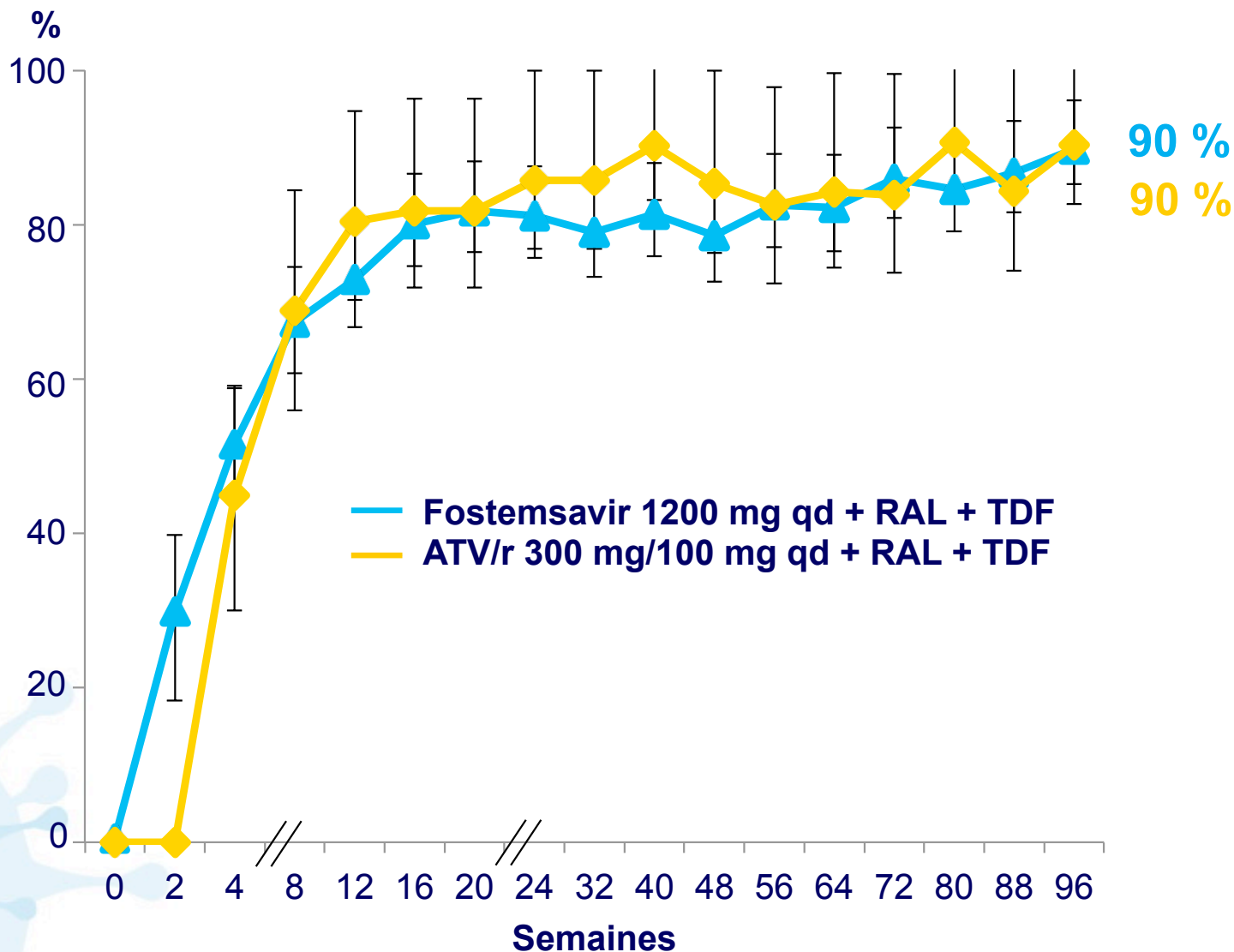
...de VIH 2016

Fostemsavir, nouvel inhibiteur d'attachement

- Fostemsavir (FTR) = prodrogue par VO de temsavir, nouvel inhibiteur d'attachement agissant par liaison à la glycoprotéine d'enveloppe gp120 et interférant ainsi sur l'attachement du VIH au récepteur cellulaire CD4
- FTR est rapidement hydrolysé dans la lumière intestinale en temsavir (actif)
- Temsavir est métabolisé majoritairement par des estérases et en partie par le CYP3A4
- In vitro, il n'est ni inducteur, ni inhibiteur des CYP450
- Phase 2b, 40 patients prétraités, CV \geq 1 000 c/ml, CD4 $>$ 50/mm³
 - FTR (4 doses différentes) + RAL + TDF
 - Groupe Témoin : ATV/r + RAL + TDF

Phase 2b de fostemsavir nouvel inhibiteur d'attachement : résultats à S96

CV < 50 c/ml à S96





... du VIH 2017

Essai BRIGHTE : fostemsavir chez les patients lourdement prétraités (1)

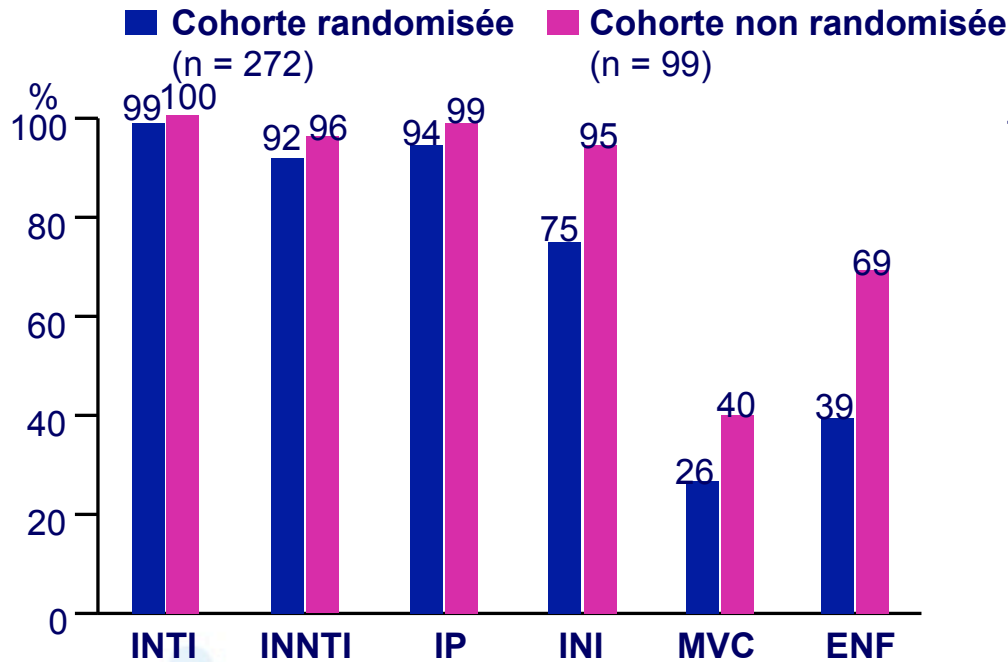
- **Etude randomisée, double aveugle**, 272 patients en échec avec $CV \geq 400$ c/ml, seuls 1 ou 2 ARV de 1 ou 2 classes restant actifs
 - Randomisation 3:1 FTR 600 mg bid ou placebo, + poursuite traitement en cours
 - Critère principal à J8 (réduction CV)
 - Puis de J9 à S96 : FTR + traitement optimisé chez tous les patients
- **Seconde cohorte en ouvert** de 99 patients en échec avec $CV \geq 400$ c/ml et aucun ARV commercialisé restant actif : FTR + traitement optimisé

Caractéristiques à l'inclusion

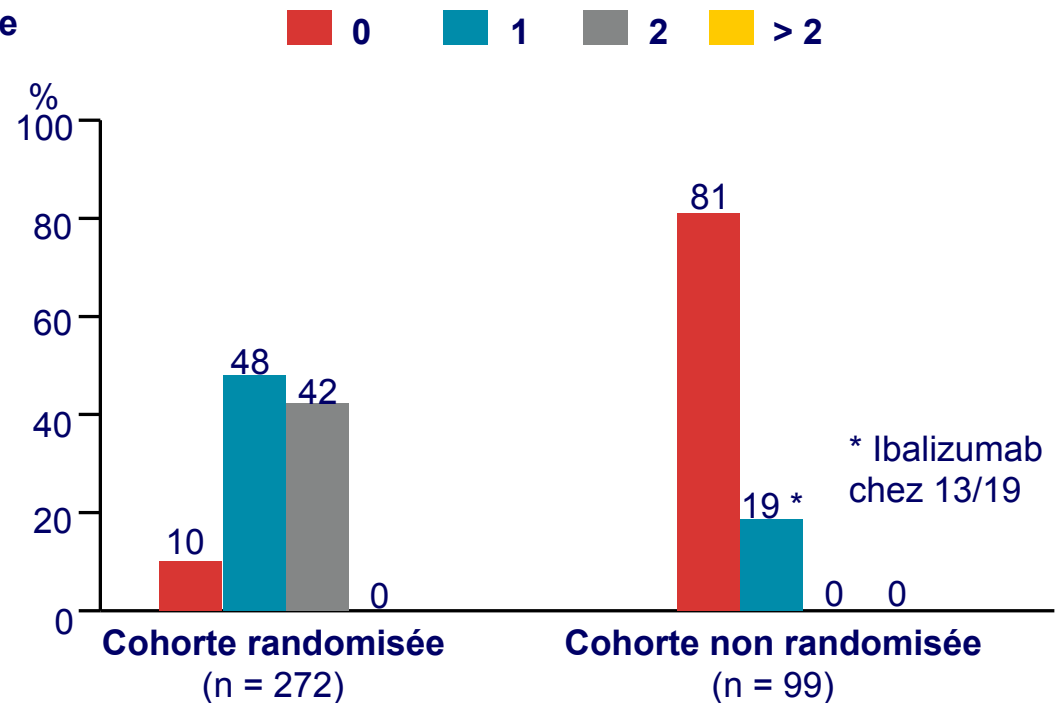
	Etude randomisée		Cohorte non randomisée
	Placebo	FTR	FTR
Age médian, années	45	48	50
CV, \log_{10} c/ml, médiane	4,5	4,7	4,3
CD4/mm ³ , médiane	100	99	41
CD4 < 50/mm ³ , %	33	36	55

Essai BRIGHTE : fostemsavir chez les patients lourdement prétraités (2)

Exposition antérieure aux différentes classes d'antirétroviraux



Nombre d'ARV actifs (parmi les antirétroviraux disponibles) dans le traitement optimisé



- à J8 : \blacktriangledown CV (\log_{10} c/ml) : Placebo = - 0,17 vs FTR = - 0,79
 - 50 % des pts avec CV à l'inclusion > 1000 c/ml ont \blacktriangledown > 1 \log_{10} c/ml
- à S24
 - Cohorte randomisée : CV < 40 c/ml = 54 %, CV < 400 c/ml = 77 %
 - Cohorte non randomisée (dans 81 % des cas, aucun ARV actif dans le traitement optimisé) : CV < 40 c/ml = 36 %, CV < 400 c/ml = 45 %
- EIG: 30% (dont liés à FTR = 2%) ; Arrêt pour EI : 6% globalement (2 cohortes)

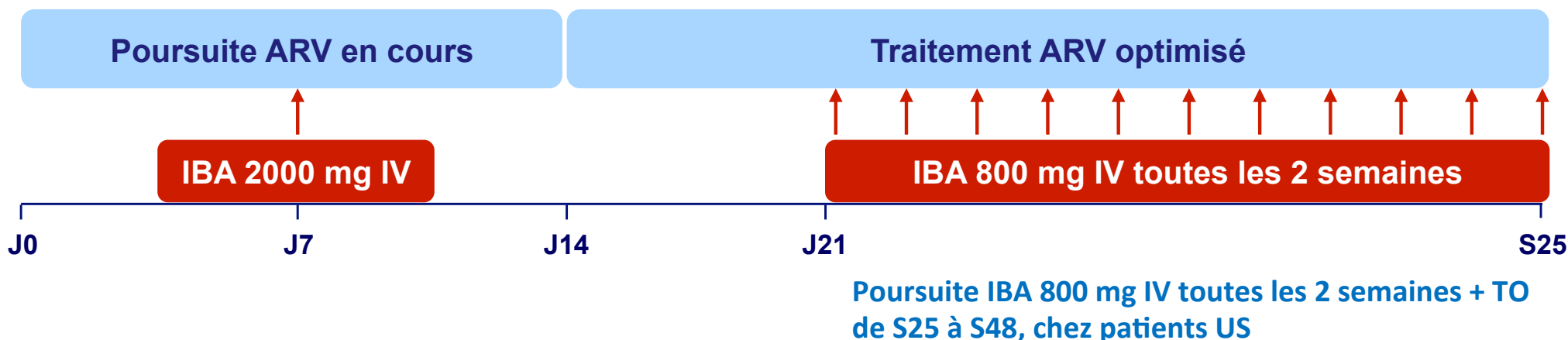


... du VIH 2017

Ibalizumab (IBA) chez des patients en échec virologique avec un VIH multirésistant (1)

• Critères d'inclusion

- > 6 mois de traitement ARV, non modifié depuis > 8 sem. et CV > 1 000 c/ml
- Résistance documentée à ≥ 3 classes d'ARV ; Sensibilité conservée à ≥ 1 ARV



• 40 patients

- Sous ARV depuis en moyenne 21 ans
- CV médiane : $4,6 \log_{10}$ c/ml, CV > $5 \log_{10}$ c/ml : 18 %, CD4, médiane : $73/\text{mm}^3$
- Chez 43 % des patients, nécessité d'utiliser un ARV en développement (fostemsavir) car aucun autre ARV actif disponible
- à **J14** (J7 post-dose de charge d'IBA)
 - \blacktriangledown CV > $0,5 \log_{10}$ c/ml : 83 % ; Moyenne de réduction de la CV : $1,1 \log_{10}$ c/ml
- à **S24** : CV < 50 c/ml : 43 % ; Moyenne de réduction de la CV : $1,6 \log_{10}$ c/ml



... du VIH 2017

Ibalizumab (IBA) chez des patients en échec virologique avec un VIH multirésistant (3)

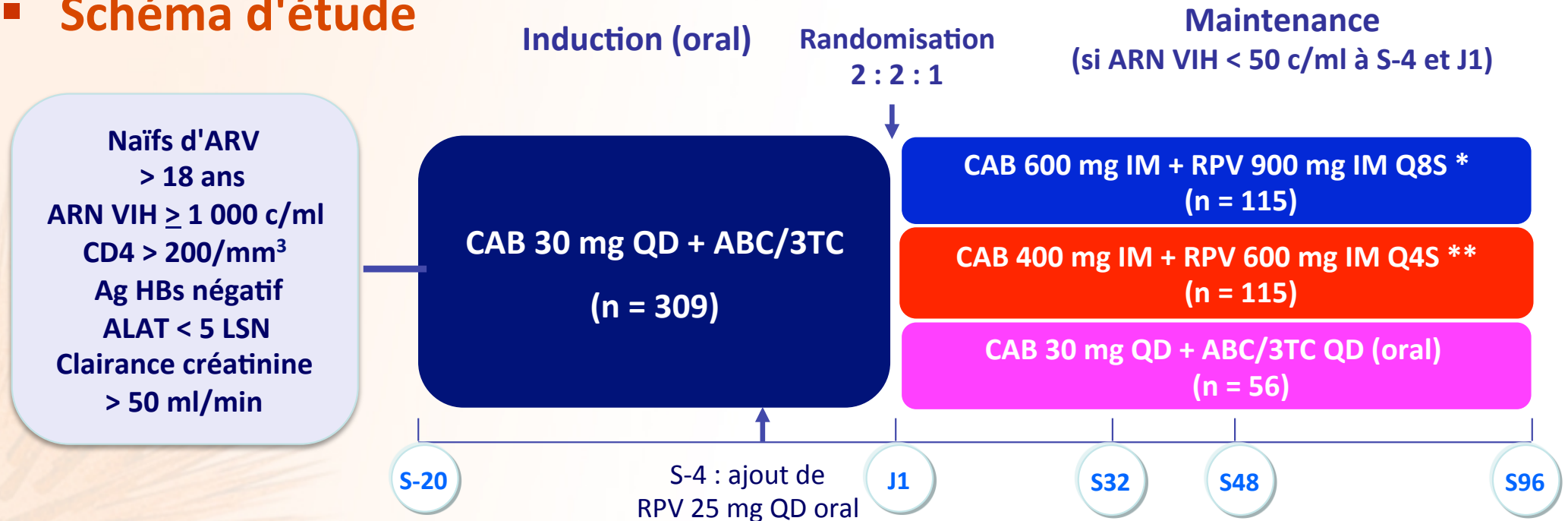
- **Efficacité virologique à S48** (n = 27)
 - CV < 50 c/ml : 59 % (maintien CV < 50 c/ml chez 15/15 patients avec CV < 50 c/ml à S24)
- **Événements indésirables à S24**
 - 17 événements indésirables graves chez 9 patients
 - 4 décès non liés au traitement : CD4 < 50/mm³ = 4/4
 - 4 arrêts du traitement dont 1 pour IRIS lié au traitement
 - Pas d'intolérance aux perfusions
 - Pas d'apparition d'anticorps anti-IBA
- Pas d'arrêt pour événement indésirable entre S24 et S48
- **AMM USA (6 Mars 2018)** : Trogarzo® in combination with other ARVs, is indicated for the treatment of HIV-1 infection in heavily treatment-experienced adults with multidrug resistant HIV-1 infection failing their current ARV regimen
 - Posologie : en iv, 1^{ère} dose de 2000 mg, puis 800 mg toutes les 2 semaines
 - Prix : 118 000 USD/an
 - N patients estimés à 25 000 (2,5 % patients) US

Traitements ARV à libération prolongée

- En Traitement de maintenance
 - CAB LA IM + RPV LA IM
- En PrEP
 - CAB LA IM
 - TAF SC à libération prolongée
 - MK-8591 implant sous-cutané

Etude LATTE-2 : switch pour cabotegravir LA + rilpivirine LA IM

■ Schéma d'étude



* CAB IM, dose de charge 800 mg à J1 et 600 mg à S4

** CAB IM, dose de charge 800 mg à J1

Q8S : injection toutes les 8 sem. ; Q4S : injection toutes les 4 sem.

Phase d'induction : HIV RNA < 50 c/ml (ITT-E) après 20 semaines = 91,3 % ; arrêt chez 18/309 patients, dont 6 pour événement indésirable et 2 pour manque d'efficacité

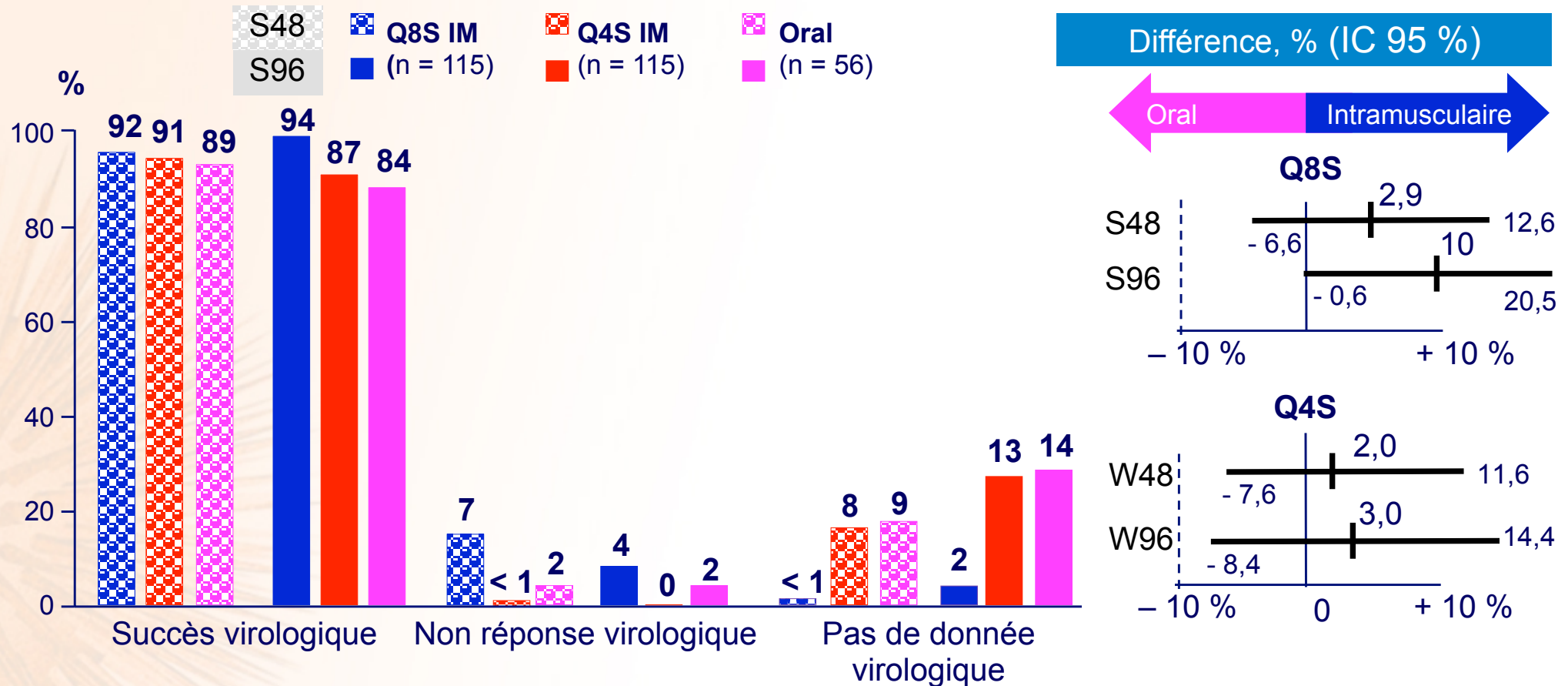
■ Objectif

- Primaire : % ARN VIH < 50 c/ml à S32 de la phase de maintenance : sélection du schéma IM pour les études de phase III (confirmation du schéma sur l'analyse à S48) ; tolérance

Margolis DA. AIDS 2016, Durban, Abs. THAB0206LB ; Eron J, IAS 2017, Abs. MOAX0205LB ; Margolis DA, Lancet 2017, July 24 (ePub ahead of print)

Etude LATTE-2 : switch pour cabotegravir LA + rilpivirine LA IM

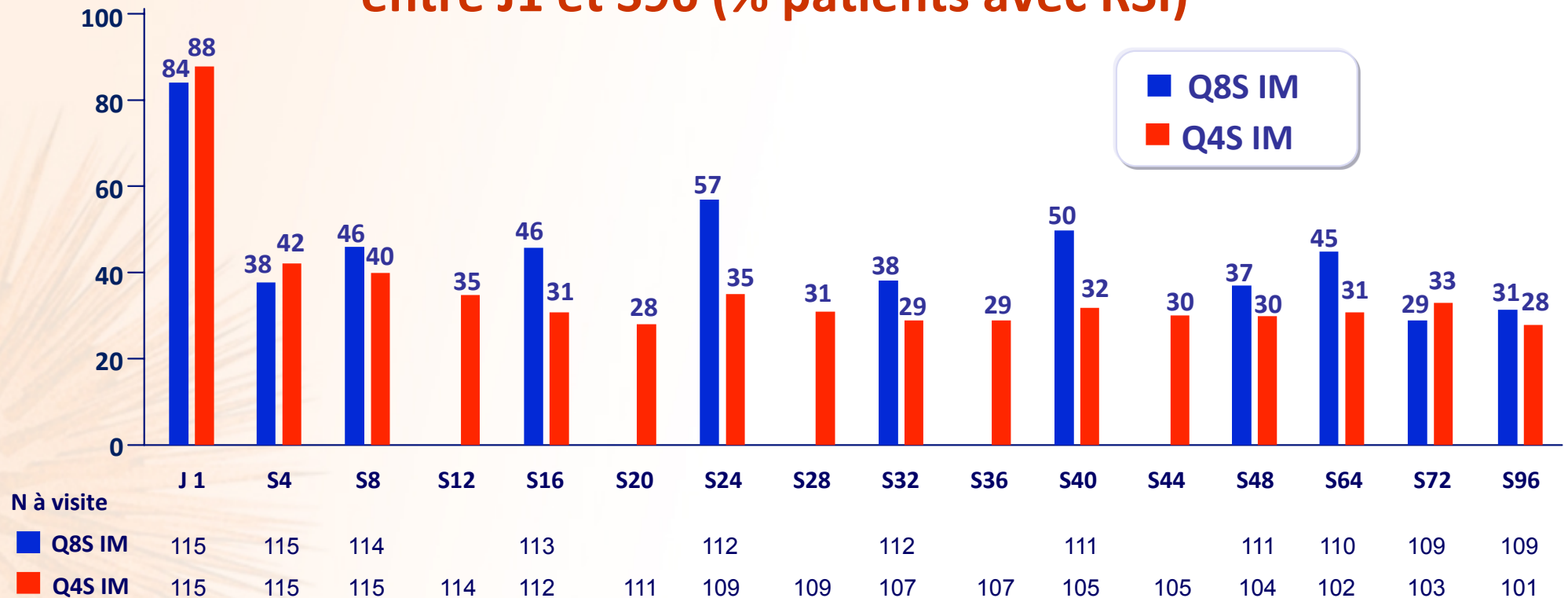
ARN VIH < 50 c/ml à S48 et S96 (analyse snapshot, ITT-ME)



- Non infériorité des 2 schémas IM vs CAB po, à S48 et S96
- Taux de succès inférieur avec Q4S (vs Q8S) à S96, dû à plus d'arrêt pour EI (9 vs 1)
- Echec virologique: 1 dans bras po (absence de résistance), 2 dans bras Q8S (émergence de résistance à l'échec : K103N, E138G, K238T (INNTI) + Q148R (INI) chez 1, R269R/G chez 1)

Etude LATTE-2 : switch pour cabotegravir LA + rilpivirine LA IM

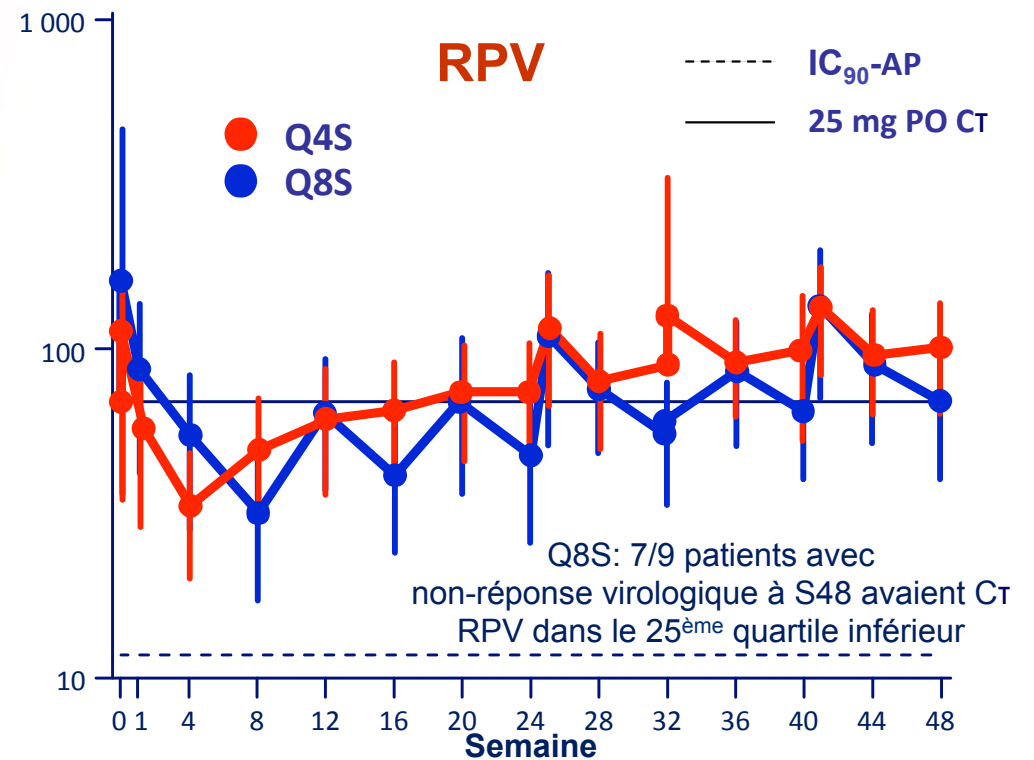
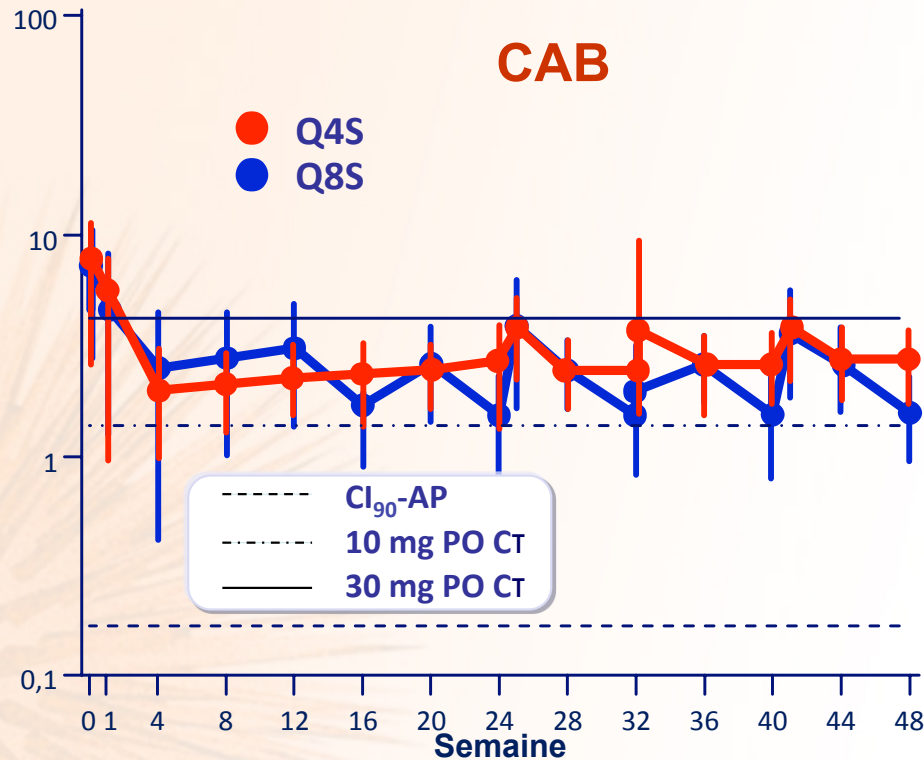
Incidence globale des réactions au site d'injection, entre J1 et S96 (% patients avec RSI)



- 99 % des RSIs étaient minimales (84 %) ou modérées (15 %)
- Durée médiane des RSIs : 3,0 jours dans chaque groupe, et 89 % étaient résolutive en moins de 7 jours
- RSIs les plus fréquentes : douleurs (66%), nodules (8%), gonflement (6%) et prurit (6%)
- Le % de patients présentant des RSIs diminuait au cours du temps : 86 % à J1, 35% à S48, et 30% à S96
- 2/230 patients (< 1 %) ont arrêté le traitement pour RSI (les 2 dans groupe Q8S)

Etude LATTE-2 : switch pour cabotegravir LA + rilpivirine LA IM

Pharmacocinétique (moyenne \pm DS concentration plasma ($\mu\text{g/ml}$))



	Q8S	Q4S	Oral
Moyenne (IC 95 %) Ct à S48	2,58 (2,4 - 2,8)	1,46 (1,3 - 1,6)	4,47 (3,9 - 5,2)
x fois IC_{90-AP}	16	19	27

	Q8S	Q4S
Moyenne (IC 95 %) Ct à S48	94,64 (86,6 - 103,4)	64,48 (60,0 - 69,3)
x fois IC_{90-AP}	8	5

Ct, concentration résiduelle; IC_{90-AP} , concentration inhibitrice 90 % ajustée sur les protéines