

AVANCEES DES TRAITEMENTS

Gilles Force, IHFB, Levallois-Perret

Jean-Jacques Laurichesse, Hôpital François Quesnay, Mantes la Jolie

Mickael Ploquin, Act-Up, Paris

21/05/2019

PLAN

- Nouveaux traitements
- Nouvelles stratégies
- PrEP

Nouvelles molécules

- Doravirine NNRTI
- Cabotegravir I intégrase
- Ibalizumab: anticorps monoclonal humanisé sans effet immunosuppresseur (IgG4)
- Et de nombreuses autres en développement...

CROI 2019 – Nouvelles molécules

ARV	Classe	Données présentées	Abstract
MK-8591	INTTI* (termineur de chaîne)	Profil activité in vitro et profil PK : T _{1/2} intracellulaire <u>avec 1 administration per os/semaine</u> Quotient Inhibiteur >> autres INTI (dont TDF et FTC)	Grober A. Abs. 481
GS-9131	INTTI (termineur de chaîne)	Prodrogue de GS-9148 ; GS-9148-DP CE ₅₀ = 10 µM Actif sur la plupart des souches avec R aux INTI. In vitro, sélection mutation L187F/M	Illanca-Ibanescu R. Abs. 482
GSK2388232	Inhibiteur de maturation	Doit être co-administré avec cobicistat 150 mg. CI ₅₀ = 1,6 nM ; T _{1/2} : 16-19h Phase 2a : ↘ CV dose-dépendante : - 1.7 log ₁₀ c/ml à J11 après 200 mg qd x 10 j. Emergence résistance à J11 chez 2 patients (dose 50 mg et 100 mg). Bonne tolérance	DeJesus E. Abs. 142
GS-6207	Inhibiteur de capsid	Formulation parentérale à libération prolongée (SC) Phase 1, dose unique SC, 4 doses testées Données PK supportent administration, au moins tous les 3 mois	Sager JE Abs. 141
PGT121	Ac neutralisant monospécifique	Ac monoclonal IgG1 recombinant humain ciblant un épitope glycane-dépendant de la région V3 de Env	Stephenson HE. Abs. 145LB
GS-9722	Ac neutralisant monospécifique	Variant amélioré de PGT121: même profil de neutralisation, fonction effectrice supérieure, PK optimisée, moins immunogène	Thomsen N. Abs. 356
Ac neutralisants bispécifiques : PGDM1400 + RG7356		Ciblant Env et CD44	Djin-Ye Oh. Abs. 76LB
Ac neutralisants trispécifiques		Puissante activité in vitro. Réduction virémie chez macaques (3 log ₁₀ c/ml)	Pegu A. Abs. 28LB
10-1074 et 3BNC117	Ac neutralisants	Efficace seul ou associé : prévient l'infection du macaque par voie péniennne ou iv	Garber A. Abs. 100

*INTTI : Inhibiteur de translocation de la transcriptase inverse

Plus que des nouveaux traitements...de nouvelle stratégies...

- Trithérapie simple
 - (EVG/C/TAF/F) STR
 - (BIC/TAF/F) STR
 - (DOLU+ABA+3TC) STR
- Traitements allégés en bithérapie ou en 4 jours/7 ou diminution posologie
 - (DOLU + 3TC) STR
 - (DOLU + RILPI) STR
 - (CABO + RILPI)Long acting injection
 - Autres DARU+ 3TC...

Allègement possibles car

- Molécules antirétrovirales
 - Plus puissantes
 - Barrière génétique résistance plus élevée
 - Actives (données du génotype)
- Raisons pour alléger chez patient durablement contrôlé
 - Simplifier
 - Améliorer tolérance
 - Limiter toxicités
 - Interactions
 - Comorbidités
 - Cout...

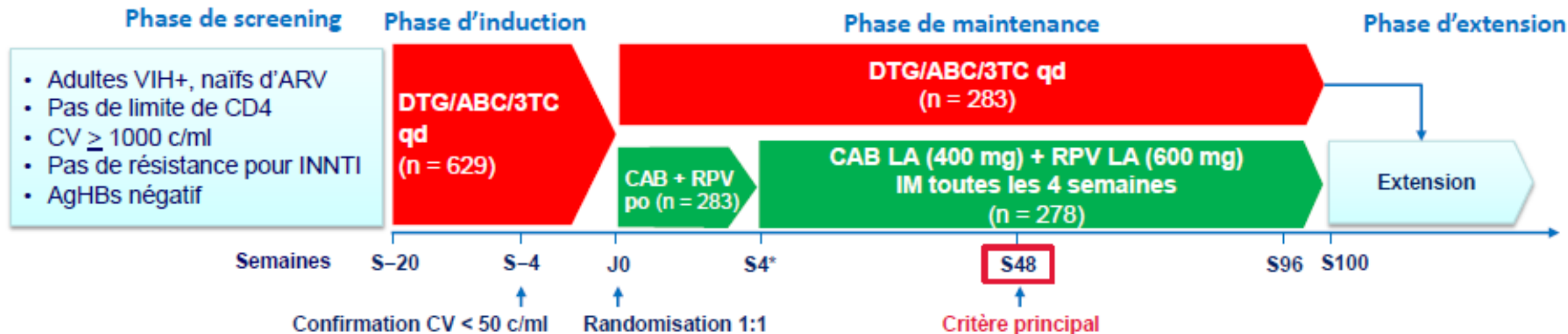
Quelques exemples d'allègement

- FLAIR
- ATLAS
- LATTE
- SWORD (switch Dolu + rilpi chez patients contrôlés)
- ANRS 167 LAMIDOL (switch Dolu+ 3TC chez patients contrôlés)
- ICCARRE
- ANRS 162 4D
- ANRS 170 QUATTUOR

Essai FLAIR : CAB LA + RPV LA en maintenance

Résultats à S48 (1)

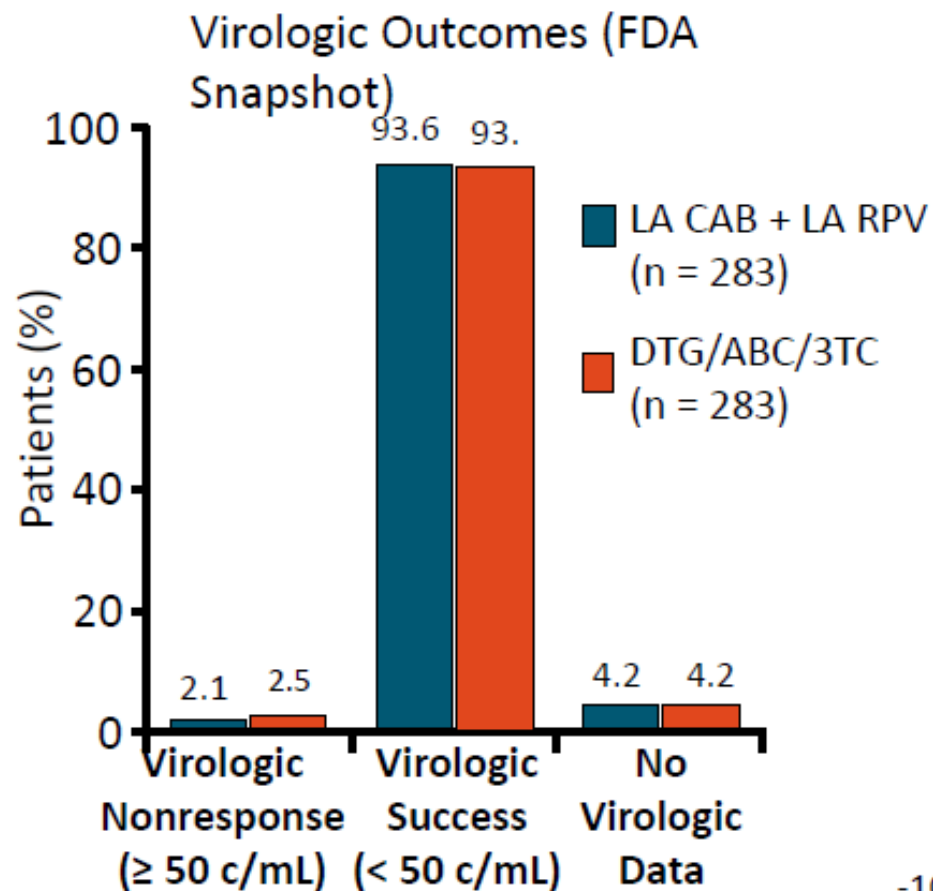
- Essai international de phase 3, randomisé, en ouvert, de non infériorité



* S4 dose de charge CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg

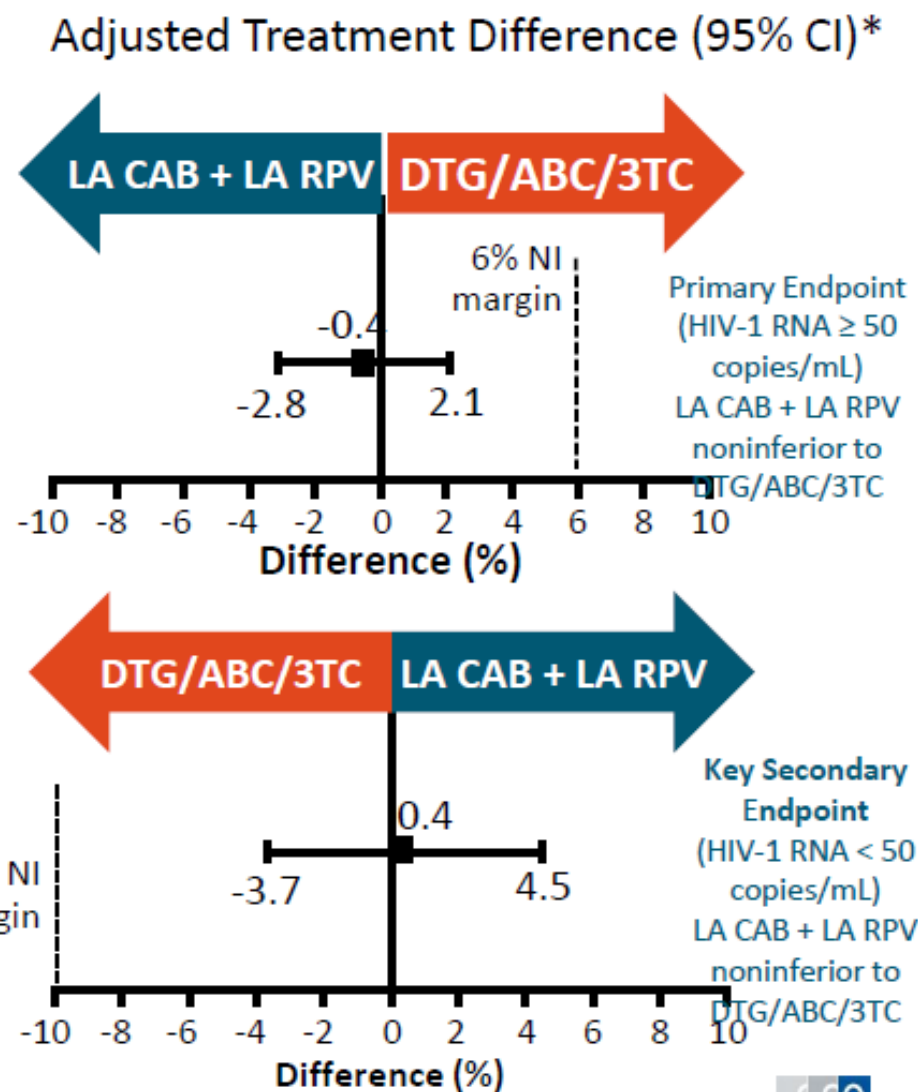
- Critère principal de jugement**
 - % CV \geq 50 c/ml à S48 (Snapshot), borne de non infériorité 6 %
- Critères secondaires**
 - % CV < 50 c/ml à S48 (Snapshot)
 - Résistance associée à échec virologique confirmé (2 CV consécutives \geq 200 c/ml)
 - Tolérance
 - Questionnaire de satisfaction et préférence

FLAIR: Efficacy at Wk 48 in ITT-E Population



- Confirmed VF: n = 3 per arm; emergent NNRTI + INSTI resistance in all CAB + RPV failures (all HIV-1 subtype A1), no resistance in DTG/ABC/3TC failures

Orkin. CROI 2019. Abstr 140LB. Reproduced with permission.

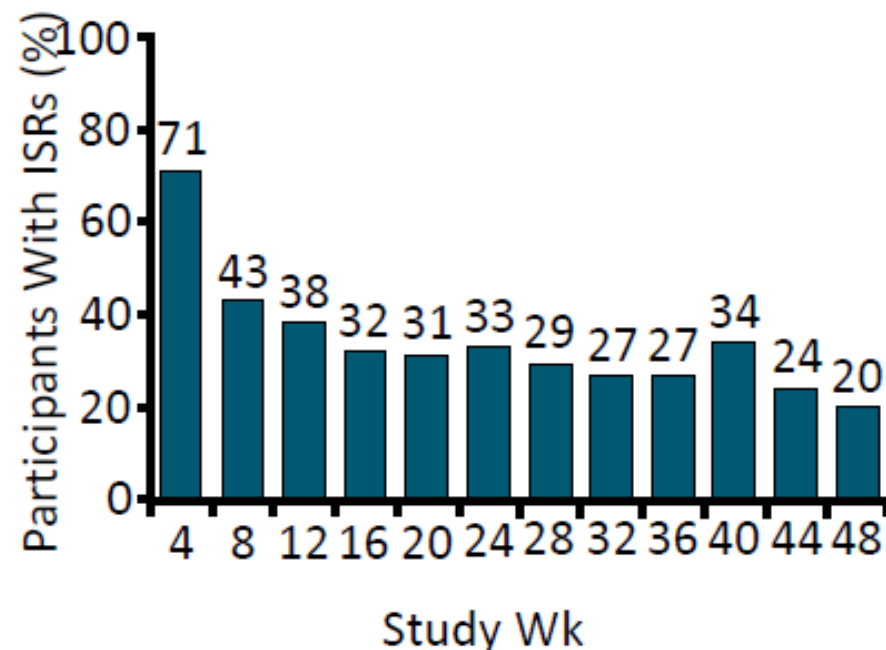


*Adjusted for sex, BL HIV-1 RNA ($<$ vs $\geq 100,000$ c/mL).

Slide credit: clinicaloptions.com

FLAIR: Injection-Site Reactions

ISR Incidence Over Time



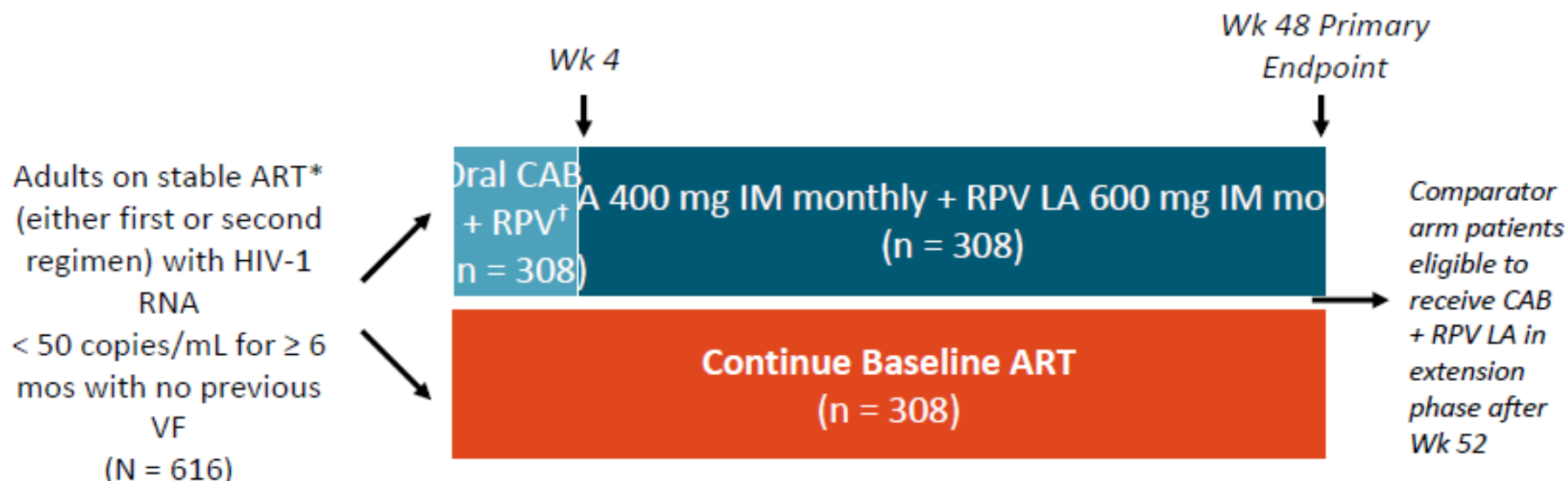
- 99% of ISRs were grade 1/2, 88% resolved within 7 days

Characteristic to Wk 72	LA CAB + LA RPV (n = 283)
Patients receiving injections, n	278
Injections given, n	7704
ISR events, n (%)	2203 (28.6)
▪ Pain	1879 (85.3)
▪ Nodule	86 (3.9)
▪ Induration	82 (3.7)
▪ Swelling	38 (1.7)
▪ Warmth	38 (1.7)
▪ Grade 3 ISR pain*	12 (< 1.0)
Median duration of ISRs, days	3
ISR pain leading to d/c, [†] n (%)	2 (< 1.0)

*No grade > 3 events reported. †2 additional patients d/c for injection intolerability.

ATLAS: Study Design

- Multicenter, randomized, open-label phase III noninferiority trial

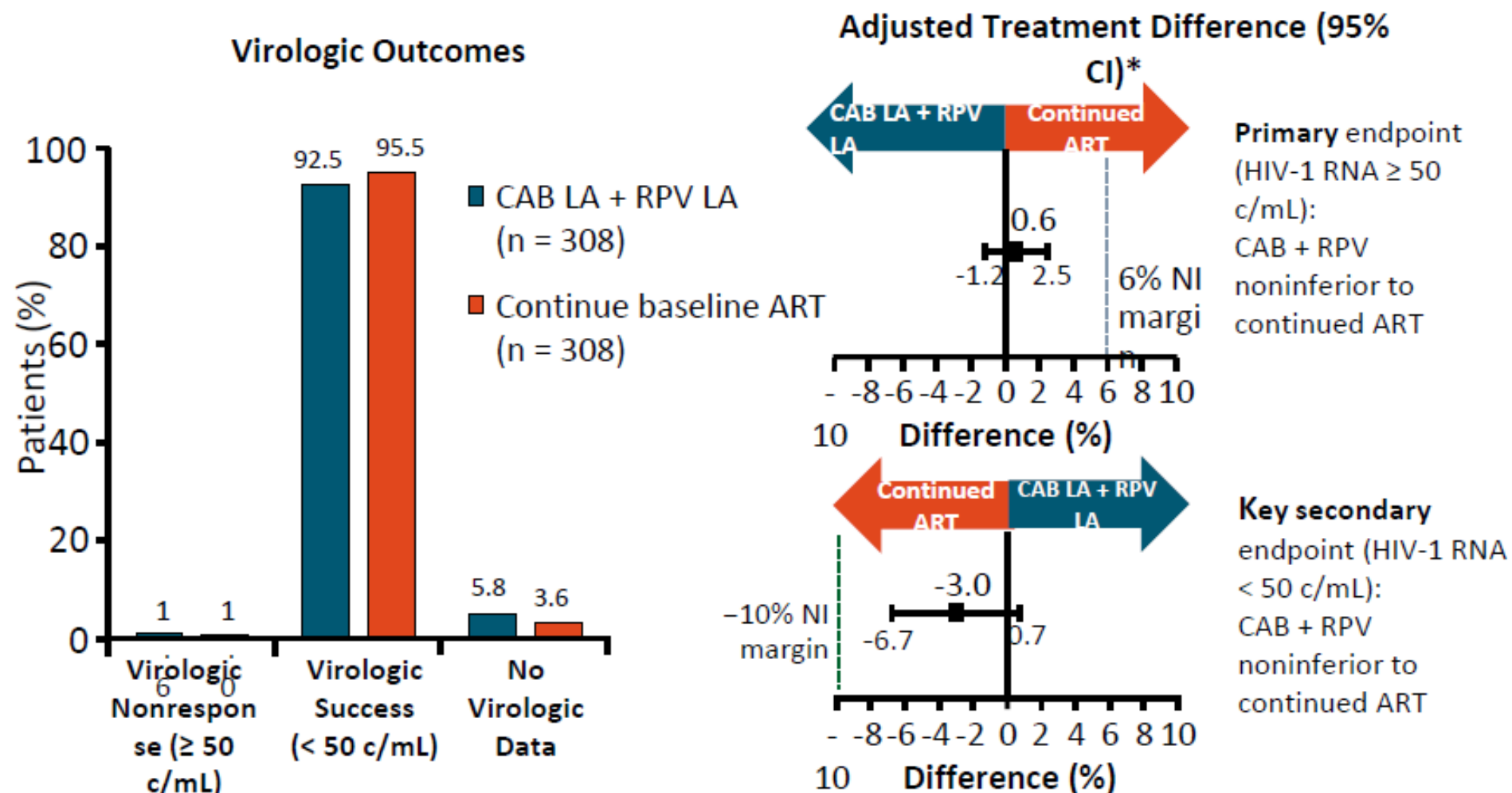


*Permitted baseline regimens: 2 NRTIs + INSTI (except DTG/ABC/3TC), NNRTI, or boosted PI (or unboosted ATV).

†CAB 30 mg + RPV 25 mg orally QD for 4 wks, followed by CAB LA 600 mg IM + RPV LA 900 mg IM at first injection, then CAB LA 400 mg IM + RPV LA 600 mg IM at Wk 8 and every 4 wks thereafter until withdrawal.

- Primary endpoint: HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL at Wk 48 (FDA snapshot) in ITT-E
 - 6% noninferiority margin for difference in efficacy between arms
- Secondary endpoints: HIV-1 RNA < 50 or < 200 copies/mL at Wk 48, VF, safety, resistance, patient-reported outcomes

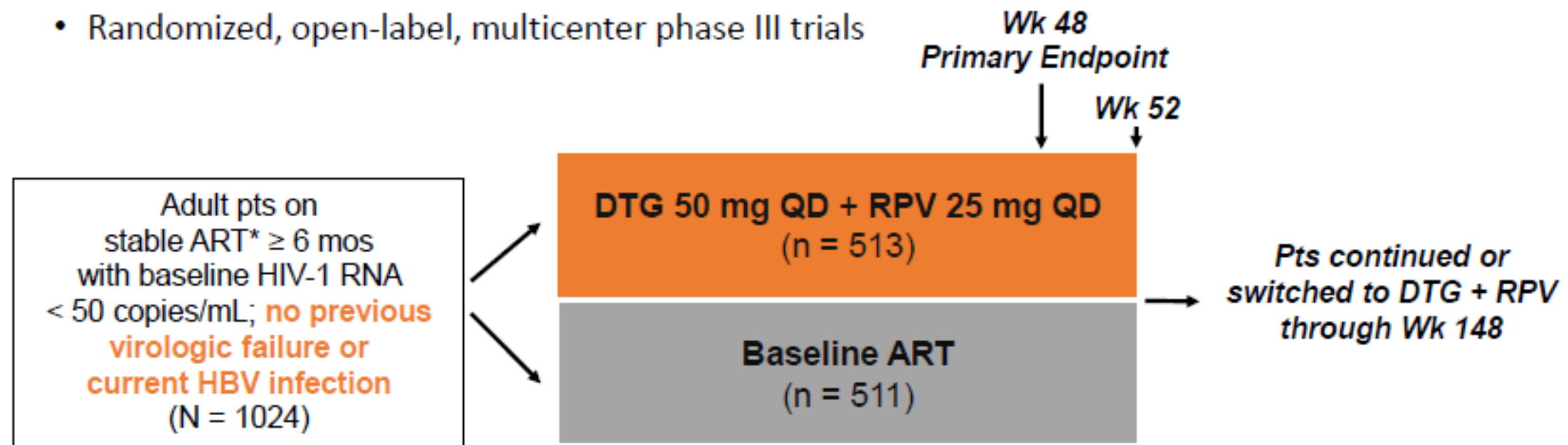
ATLAS: Virologic Outcomes at Wk 48 (FDA Snapshot)



- In CAB + RPV arm, 2 of the 3 patients with virologic failure had baseline NNRTI RAMs

SWORD 1 & 2: Switch From Suppressive ART to DTG + RPV Dual Therapy

- Randomized, open-label, multicenter phase III trials

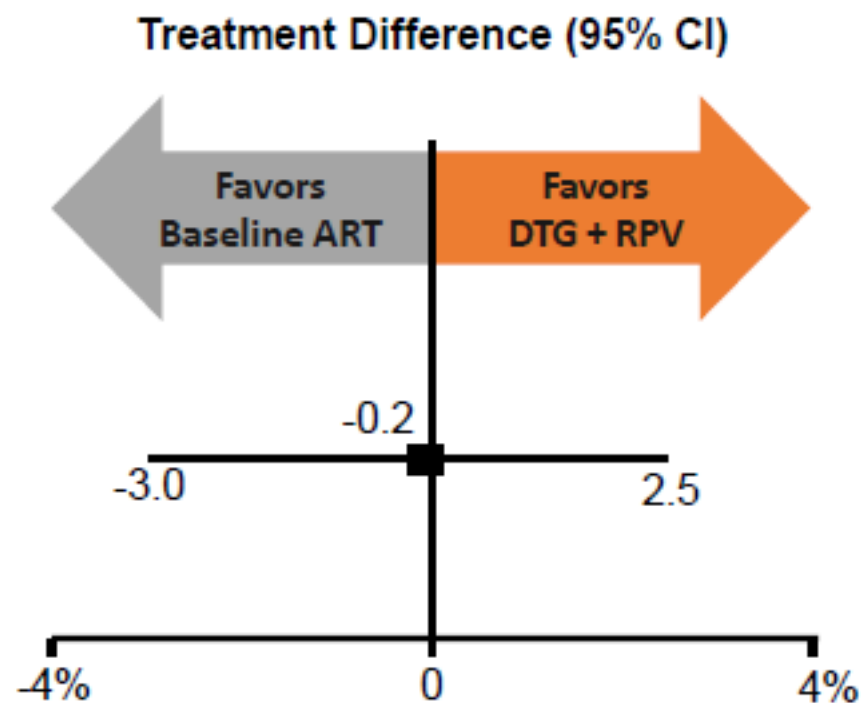
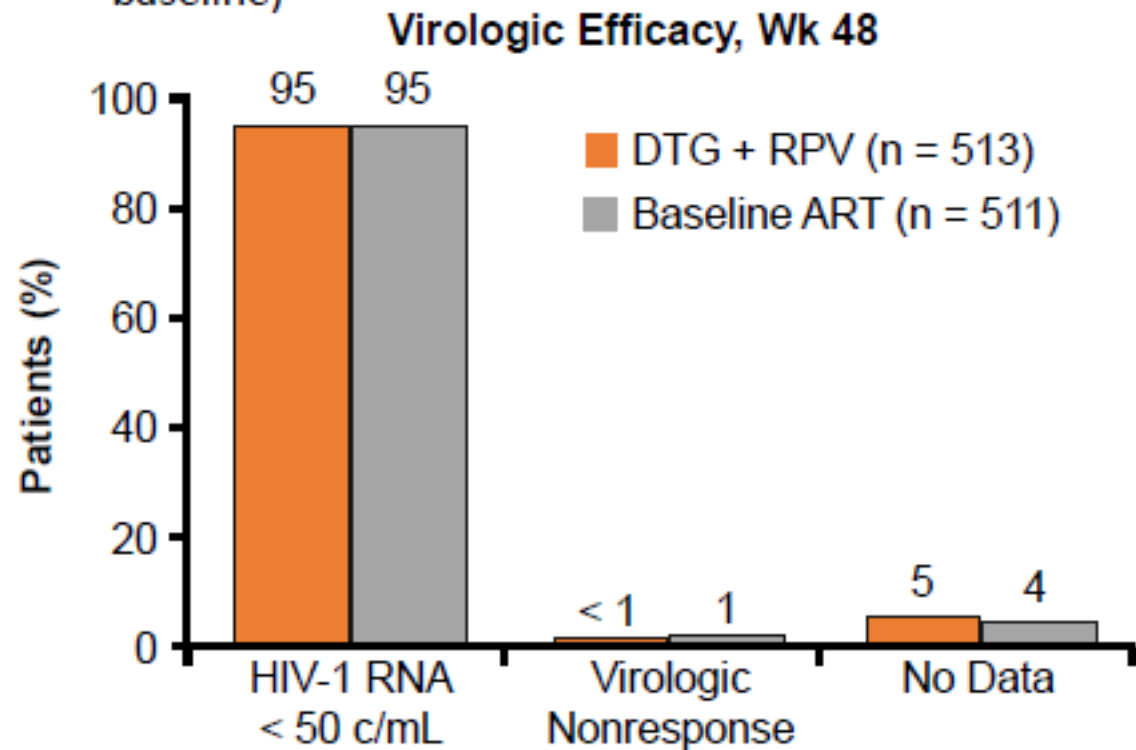


*Comprising an INSTI, NNRTI, or PI plus 2 NRTIs.

- 70% to 73% of pts receiving TDF at baseline

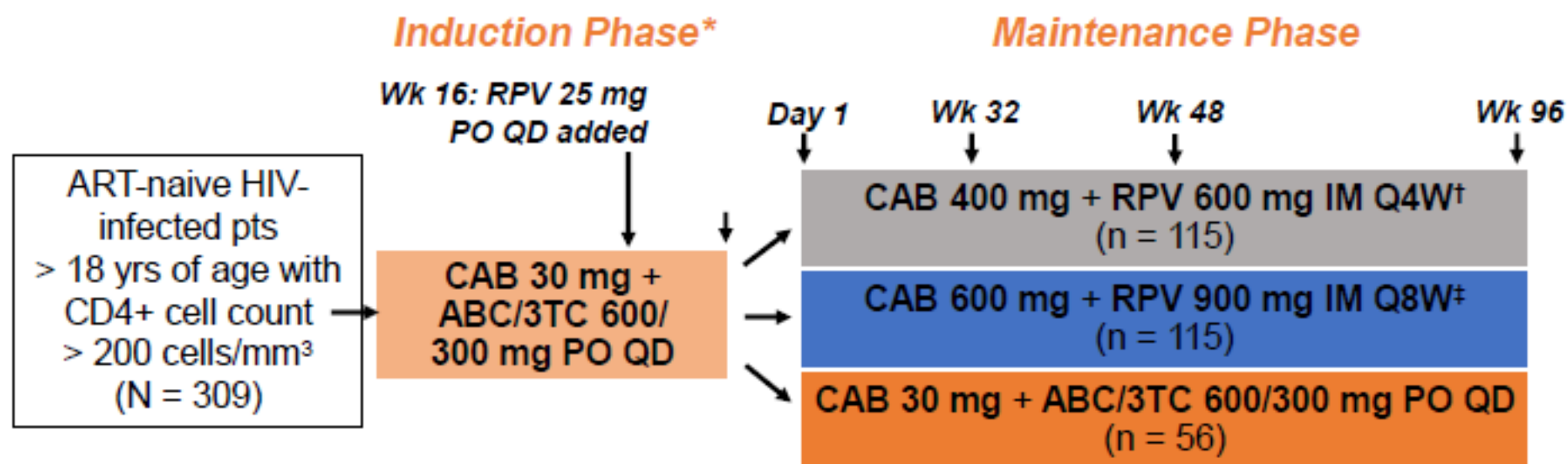
SWORD 1 & 2: Switch From Suppressive ART to DTG + RPV in Patients With No Previous VF

- Randomized, open-label phase III trials of virologically suppressed patients with **no previous virologic failure** switched to DTG + RPV or continued baseline ART (N = 1024; 70% to 73% of patients receiving TDF at baseline)



LATTE-2: Cabotegravir IM + Rilpivirine IM for Long-Acting Maintenance ART

- **Cabotegravir:** INSTI formulated as oral tablet and for long-acting IM injection



*Pts with HIV-1 RNA < 50 copies/mL from Wks 16-20 continued to maintenance phase. [†]CAB loading dose at Day 1.

[‡]CAB loading doses at Day 1 and Wk 4.

- Injections were 2-3 mL, IM (gluteal region), provider administered

TTT discontinu

- 4 jours/7
 - ICCARRE
 - ANRS 162 4D (100 patients) 96% succès viro S48
 - ANRS 170 QUATTUOR: essai randomisé prospectif stratifié selon famille du 3^{ème} agent (640 patients) S48-S96 avec étude des compartiments (sperme biopsie digestive)

Les Différentes Modalités de PrEP



Comprimé



Gel



Implant



Anneau Vaginal



Injections

- ✓ Idéalement: effet prolongé, tolérance, efficacité, faible cout et facilité d'utilisation
- ✓ Choix multiples et amélioration de l'efficacité
- ✓ Combinaisons d'antiviraux augmentent l'efficacité
- ✓ Combinaisons potentielles: anneau et contraception