

Journée des acteurs et des actrices COREVIH Ile-de-France Ouest 27/09/2022

Traitement VIH longue durée d'action, Injectable
: Pour qui, Pourquoi et Comment, Indications,
efficacité... »

JEAN-JACQUES LAURICHESSE, MÉDECIN - HÔPITAL FRANÇOIS QUESNAY,
MANTES-LA-JOLIE



Comité de coordination régionale
de la lutte contre les IST et le VIH

Déclaration d'intérêts

Aucun

Long acting: longue durée d'action (LDA)

- Pourquoi?
- Quelles molécules?
- Pour qui?
- Données cliniques avec analyse des échecs virologiques
- Comment?
- Tolérance et retour d'expérience
- Perspectives?

LDA : Pourquoi ?

Les traitements oraux actuels (bi ou trithérapie)

- **Satisfaisants :**

- Puissance virologique, CV < 50 c/ml chez plus de 90% des personnes traitées
- Bonne tolérance
- Facilité de prise (1 cp par jour) souvent
- Réduction possible de la fréquence des prises (4 ou 5 jours sur 7)

LDA : Pourquoi ?

- **Mais ils ne conviennent pas à tout le monde :**

- Peut devenir lourd à long terme, lassitude (« pill fatigue »)
- Oublis peuvent être un problème, observance
- Interactions médicamenteuses peuvent être limitantes
- Difficile de se déplacer discrètement avec sa médication (stigma) / peur que soit dévoilé le VIH (promiscuité-confidentialité)
- Aucune multithérapie orale n'est parfaite au niveau de la tolérance
- Difficulté à avaler des comprimés/mauvais goût/nausées
- Prendre un comprimé chaque jour peut agir comme un rappel quotidien de l'infection
- Souches virales multirésistantes
- Difficultés de prise orale quotidienne dans situations particulières: pathologies psychiatriques, pathologie digestive, réanimation,
- Voyages

LDA: Pourquoi?

Prise quotidienne de médicaments et anxiété

Etude de Los Rios parue dans *AIDS and Behavior* en 2020:

33% des personnes vivant avec le VIH ont le sentiment d'être stressées ou anxieuses à l'idée de prendre des médicaments contre le VIH tous les jours

29 % ont perçu la prise de médicaments contre le VIH comme limitant leur vie quotidienne

58 % ont eu l'impression que cette prise quotidienne était en fait un rappel quotidien du statut de séropositif.

Dans cette même étude, 58% ont déjà «déguisé» ou «caché» leurs médicaments contre le VIH pour éviter d'être stigmatisés et 38% pensent que le fait d'avoir à prendre des comprimés augmente la probabilité de devoir révéler leur statut.

29% présentaient des phénomènes de mauvaise observance liée précisément à ce problème de confidentialité.

LDA: Pourquoi?

Quelle acceptabilité des ARV injectables par les PVVIH en France (expérience à l'hôpital Tenon-APHP) ?

65 % des PVVIH seraient intéressées par un traitement ARV injectable malgré un traitement *per os* simple (1 cp/jour) avec un bénéfice psychosocial important

39 % rapportent des difficultés avec leur traitement ARV actuel

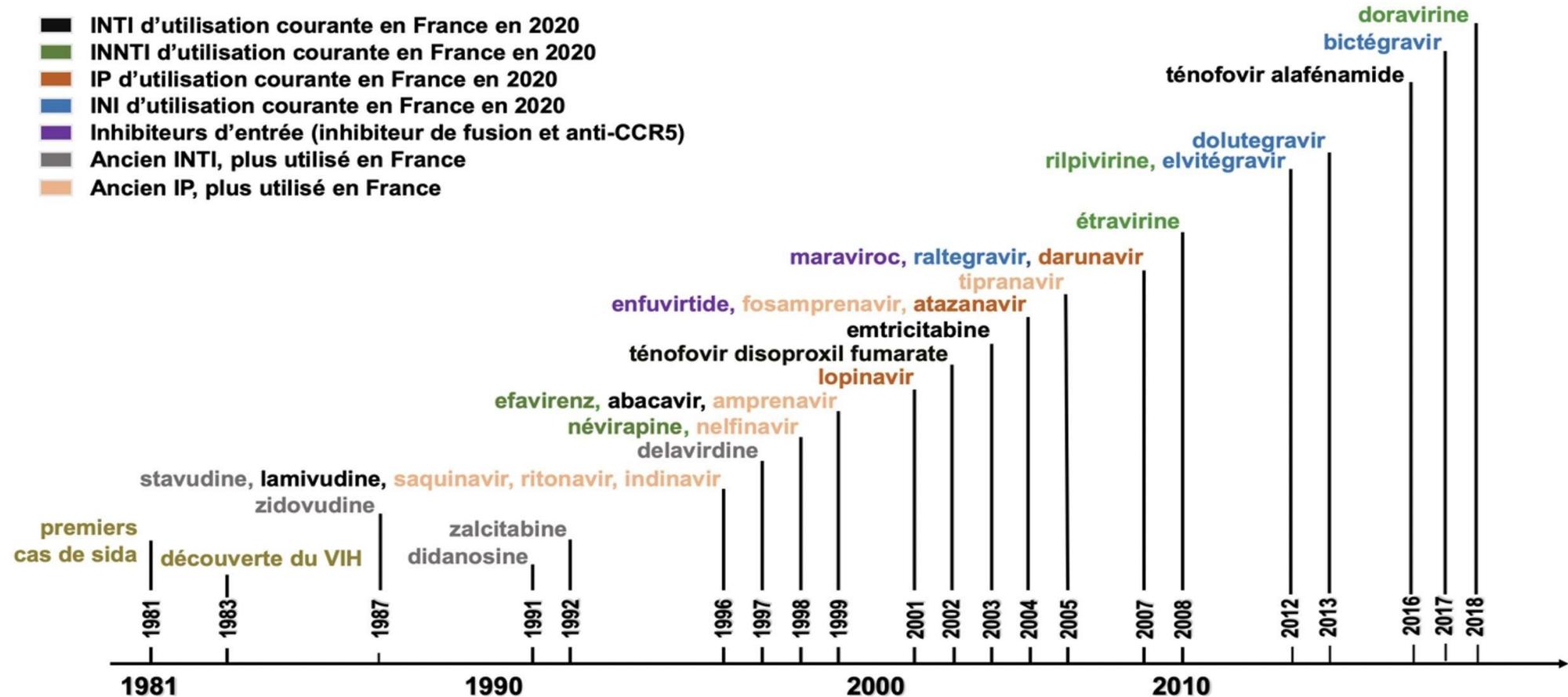
- Difficultés à accepter la maladie (33 %)
- Effets secondaires (33 %)
- Boîtes trop encombrantes (37 %)
- Comprimés trop gros (43 %)

65 % des PVVIH seraient intéressées par un changement vers des traitements ARV injectables

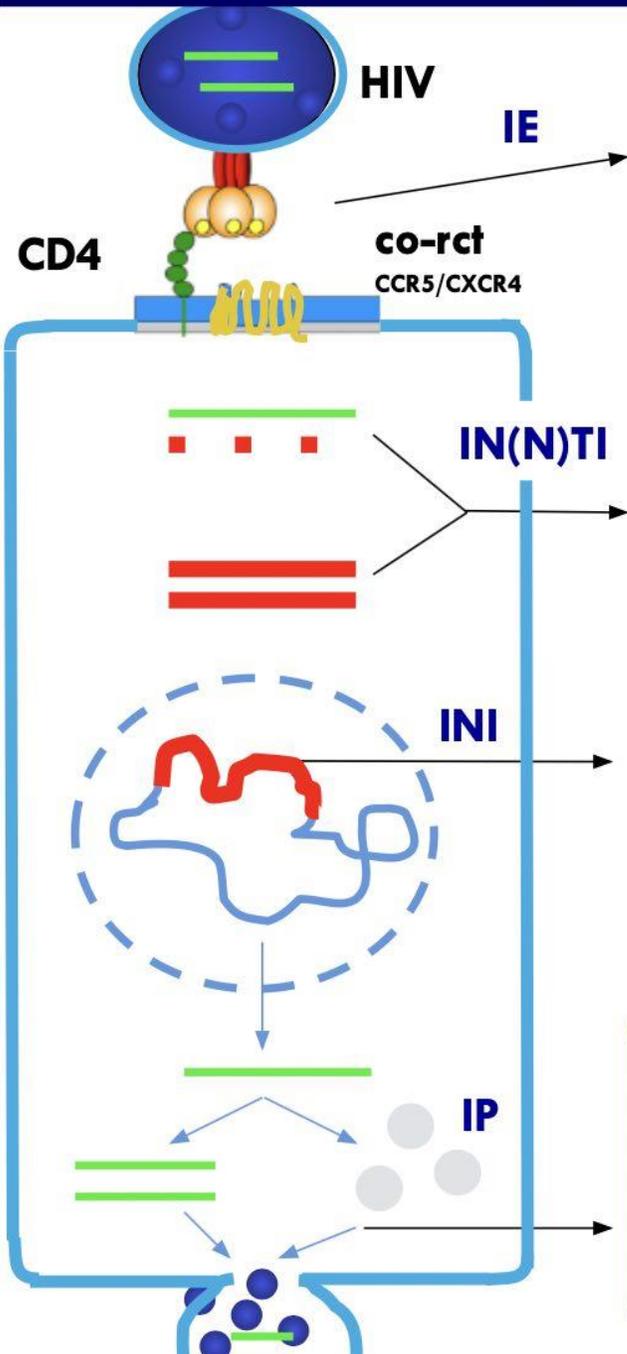
- Absence de gestion du secret vis-à-vis du conjoint (16 %), des proches (40 %) et de l'employeur (20 %)
- Avantage psychologique à ne pas prendre un traitement quotidien (84%)
- Ne plus avoir peur d'oublier de prendre ses ARV (38 %)
- Ne plus penser à la maladie en dehors des RDV médicaux (48 %)
- Envie de participer aux avancées du traitement anti-VIH (64%)

* Enquête réalisée à l'hôpital Tenon, février 2020, N=130 PVVIH sous ARV, 1 cp/j 67 %, 1 prise/j 90 %, 7j/7j 95 %, femmes / hommes 33 % / 67 %, âge méd 52 ans (30-76), durée VIH méd 17 ans (30-76), durée médiane prise ARV 14,5 ans (0-34)¹

Quelles molécules ?



ARV disponibles (ou en ATU) en 2022 (Corinne Amiel)



Inhibiteurs d'entrée

- Inhib de fusion (T20) → ENF → enfuvirtide
- Inhib de CCR5 → MVC → maraviroc
- Inhib d'attachement (AI)
 - liaison gp120 : prodrogue temsavir → FTR → fostemsavir*
 - liaison CD4 : AcM humanisé → ibalizumab 1 IV/15j
 - liaison gp120 : bNAbs (broadly neutral Ab)

Inhib nucl de la RT (NRTI)

| | |
|-----|--------------------|
| AZT | zidovudine |
| ddl | didanosine |
| d4T | stavudine |
| 3TC | lamivudine |
| FTC | emtricitabine |
| ABC | abacavir |
| TDF | tenofovir |
| TAF | teno alafenamide** |

Inhib non nucl de la RT (NNRTI)

| | |
|-----|-------------|
| NVP | nevirapine |
| EFV | efavirenz |
| ETR | etravirine |
| RPV | rilpivirine |
| DRV | doravirine |
| RPV | injectable* |

Boost

| | |
|------------|-----------|
| RTV | ritonavir |
| Cobicistat | |

Inhibiteurs intégrase (INI)

| | |
|-----|-------------------|
| EVG | elvitegravir |
| RAL | raltegravir |
| DTG | dolutegravir |
| BCG | bictegravir |
| CTG | cabotegravir inj* |

Formes combinées ou STR

AZT/3TC
 AZT/3TC/ABC
 ABC/3TC
 TDF/FTC

TDF/FTC/EFV
 TDF/FTC/RPV
 TAF/FTC/RPV
 TDF/3TC/DOR

TDF/FTC/EVG/cob
 TAF/FTC/EVG/cob
 ABC/3TC/DTG
 TAF/FTC/BCG

RPV/DTG
 3TC/DTG
 TAF/FTC **
 TAF/FTC/DRV **

Inhibiteurs de protéase (PI)

| | |
|-----|---------------|
| SQV | saquinavir |
| IDV | indinavir |
| NFV | nelfinavir |
| APV | amprenavir |
| FPV | fosamprenavir |
| TPV | tipranavir |
| LPV | lopinavir |
| ATV | atazanavir |
| DRV | darunavir |

* en cours de remboursement (Novembre 2021)
 ** non commercialisée en France

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.

Focus : qu'est-ce que Cabotegravir + Rilpivirine?

- Combinaison administrée par injections intramusculaires (2), à libération prolongée composée
 - d'un inhibiteur de l'intégrase: cabotegravir (CAB; suspension de 200mg/mL; $t_{1/2}$: 40 jours) +
 - Un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI): la rilpivirine (RPV; suspension de 300mg/mL; $t_{1/2}$: 90 jours)
 - En /seringues/injections séparées, doivent être administrées le même jour

Pour qui?

- Indiqué comme schéma complet **de remplacement** du schéma antirétroviral courant pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes présentant une **suppression virologique stable** (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL)

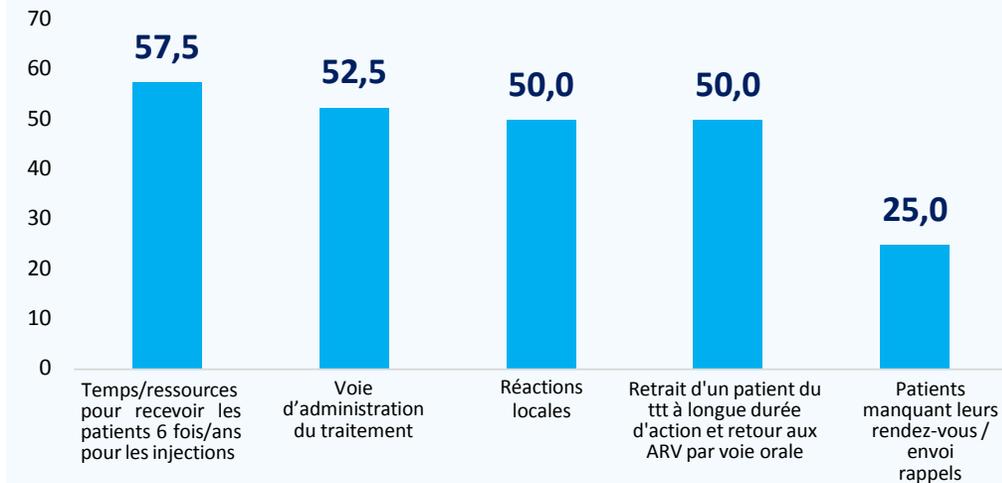
Donc, non indiqué comme traitement initial chez un patient naïf

ARV à longue durée d'action : préoccupations des PVVIH et des cliniciens (Europe de l'Ouest) avec schéma CAB RPV LA injectable/2 mois



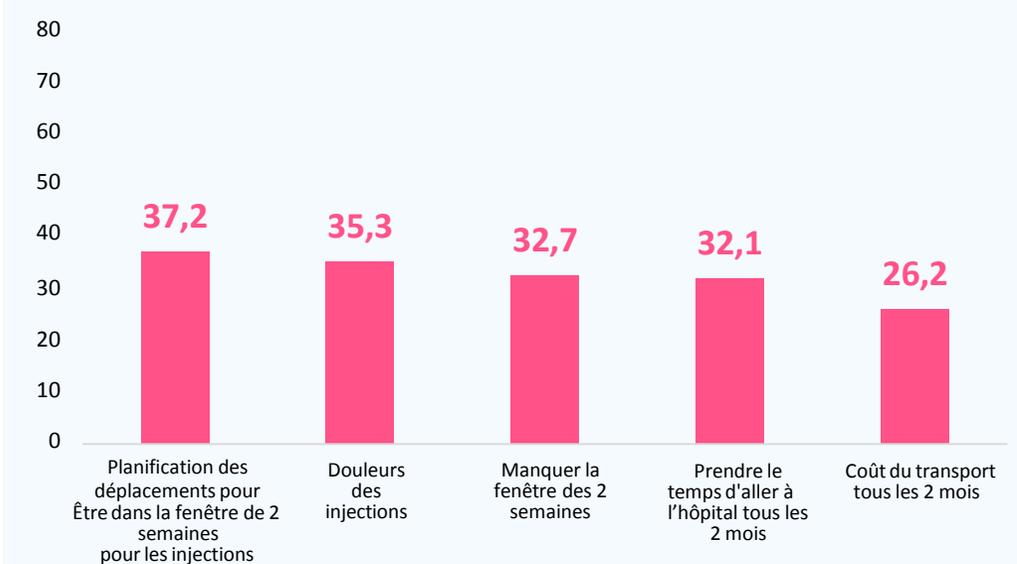
Point de vue des Médecins

Q. En tant que médecin traitant, dans quelle mesure êtes-vous préoccupé par chacune des contraintes suivantes du Régime Z ?
Veuillez sélectionner une réponse pour chaque énoncé. (Échelle à 4 points [1-Pas du tout concerné, 2-Pas très concerné, 3-Plutôt préoccupé, 4- Très préoccupé]), rapport pour les scores ≥ 3 sur le 4 échelle de points. Top cinq par HCP Total.



Point de vue des PVVIH

Q. Quelles préoccupations avez-vous avec le Régime Z ?
Veuillez sélectionner tout ce qui s'applique ci-dessous. Top cinq par PVVIH Total.



Deux enquêtes Web distinctes ont été menées auprès de 120 médecins et 688 PVVIH sous ARV en France, en Allemagne, en Italie et au Royaume-Uni entre juin et août 2019.

Schéma Z : 2 injections IM dans les muscles fessiers même jour, tous les 2 mois par un PDS, +/- 7 jours

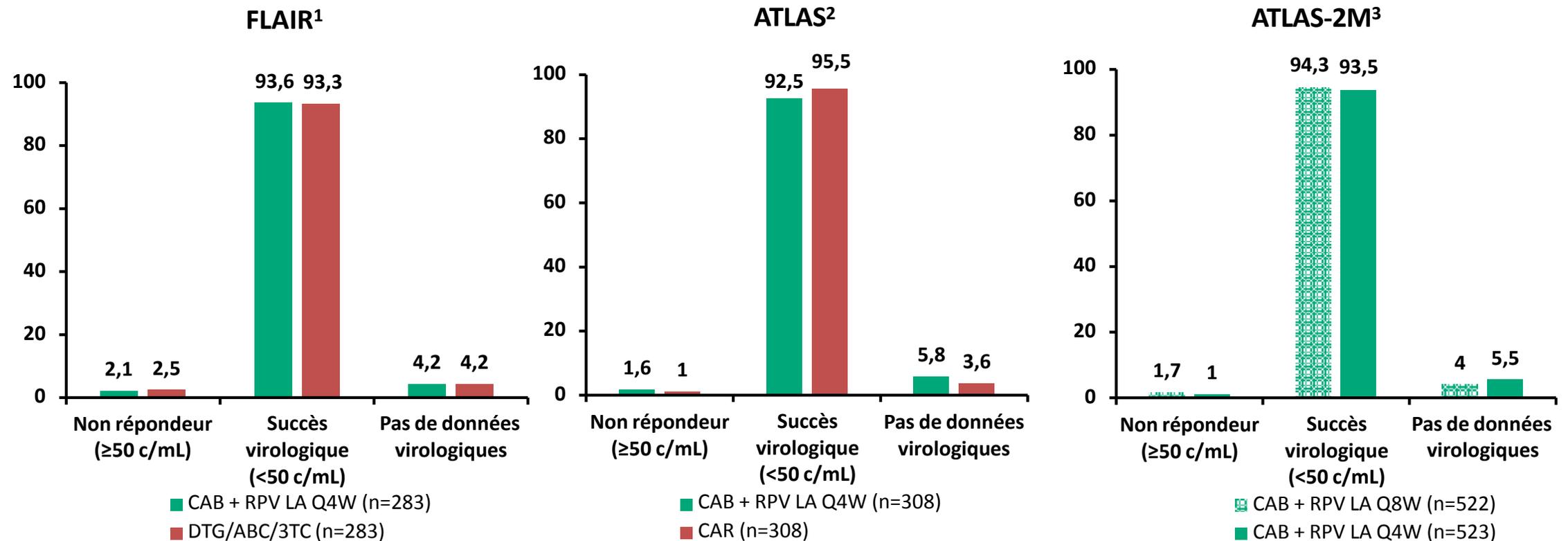
Données cliniques

- 2 études randomisées et contrôlées de phase 3 ont montré la non infériorité de CAB + RPV en injection IM longue action à tous les mois vs une trithérapie orale pour maintenir la suppression virologique
 - ATLAS¹ et FLAIR²
- L'étude de phase 3 ATLAS 2M³ a montré que l'administration à tous les 2 mois est non inférieure à l'administration chaque mois de CAB + RPV

1. Swindells S, et al. NEJM 2020. 2. Orkin C, et al. NEJM 2020. 3. Overton et al. Lancet 2021.

Etudes de phase III comparant Cabotegravir + Rilpivirine LA mensuel vs tous les 2 mois³ ou vs traitement oral quotidien^{1,2} à S48

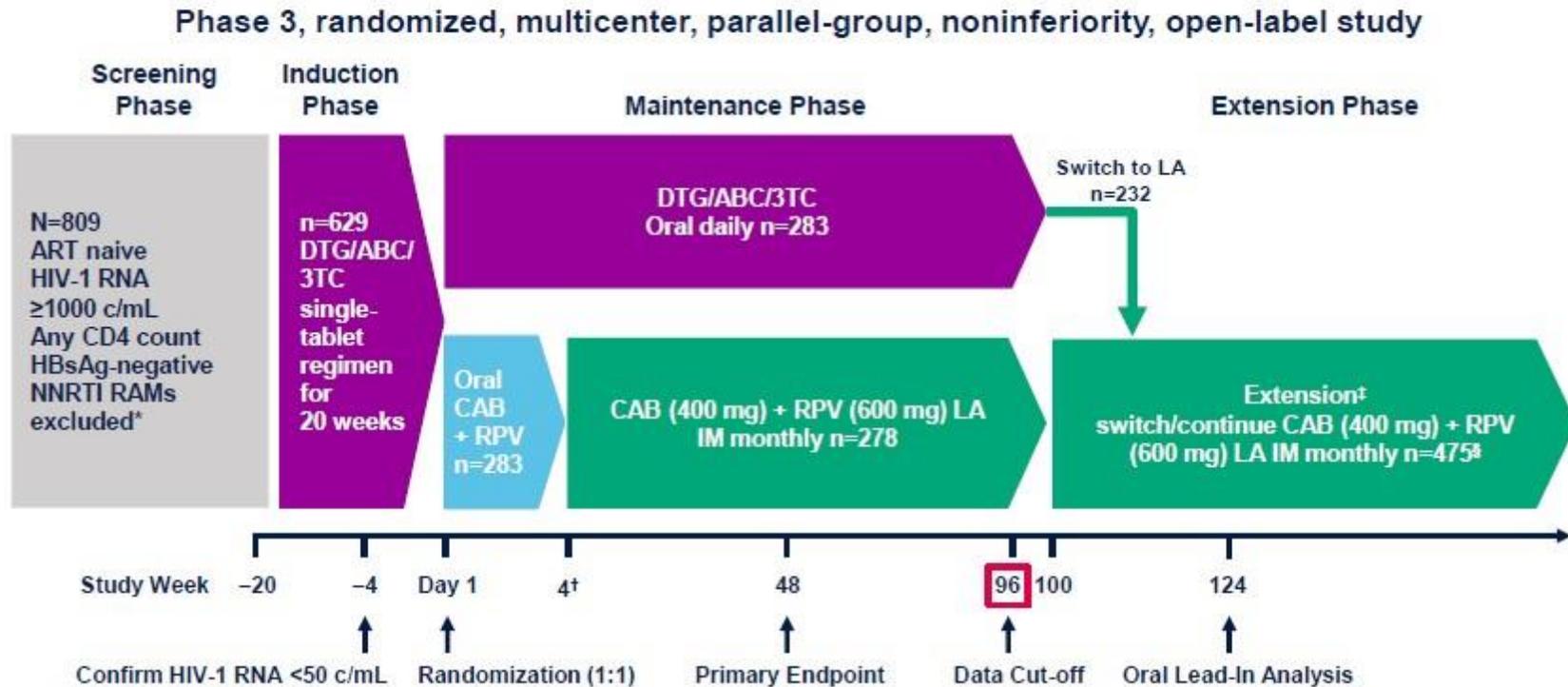
Résultats Snapshot à la semaine 48 (ITT-E)*



* 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

FLAIR: étude randomisée qui a comparé un comprimé DIE (ABC/3TC/DTG) au "switch" à CAB/RPV en injection q 1 mois

Figure 1. FLAIR Study Design



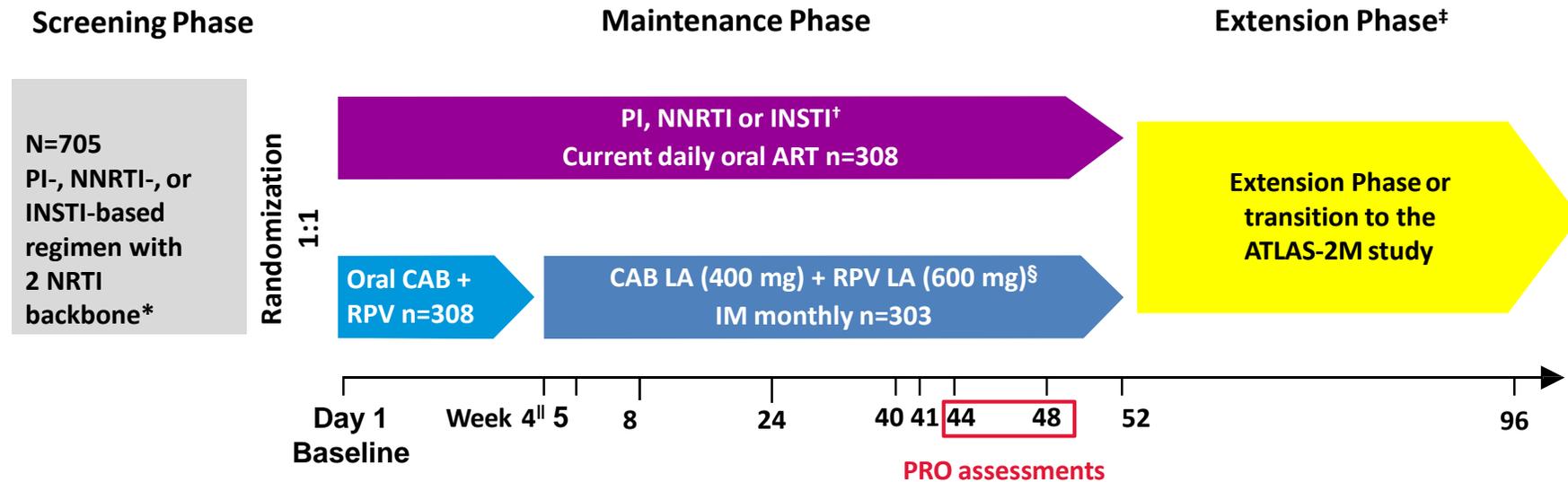
*NNRTI RAMs but not K103N were exclusionary or any known resistance to INIs.

†Participants received initial loading doses of CAB 600 mg and RPV 900 mg LA at Week 4. Beginning at Week 8, participants received CAB 400 mg + RPV 600 mg LA injections every 4 weeks.

‡The extension phase will continue until CAB + RPV LA is either locally approved and commercially available, the participant no longer derives clinical benefit, the participant meets a protocol-defined reason for discontinuation, or until development of either CAB or RPV is terminated.

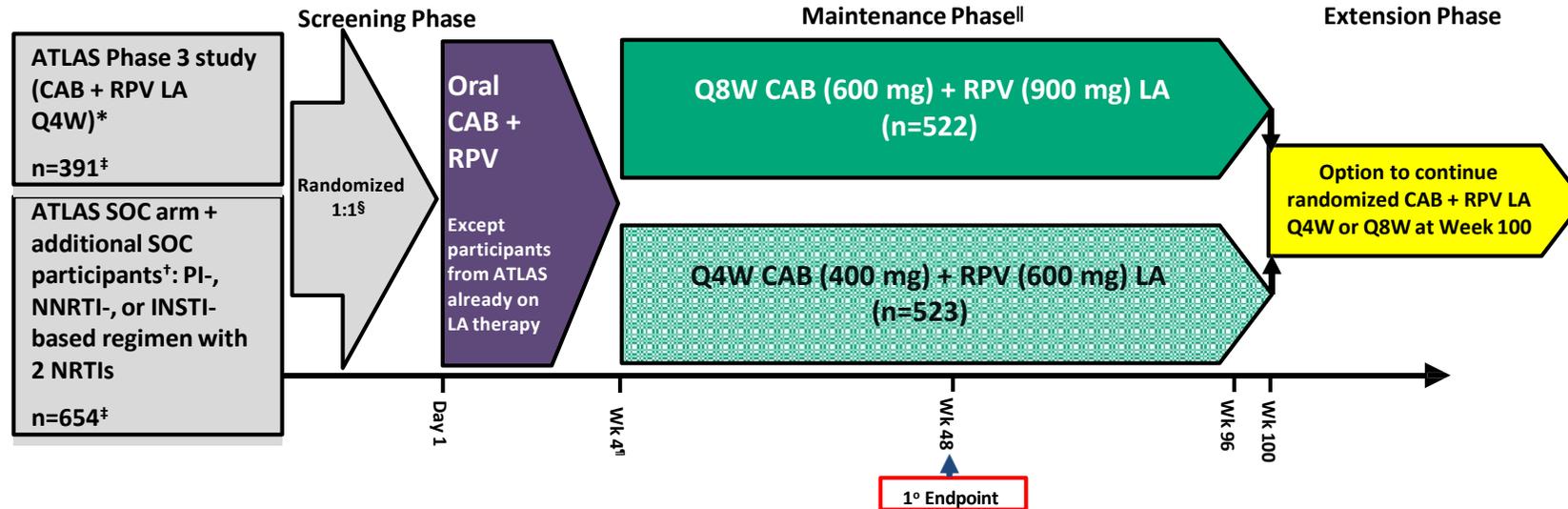
§Estimate based on Maintenance Phase Conclusion Form – data on file.

ATLAS: étude randomisée qui a comparé la continuation d'une trithérapie orale au "switch" à CAB/RPV en injection q 1 mois



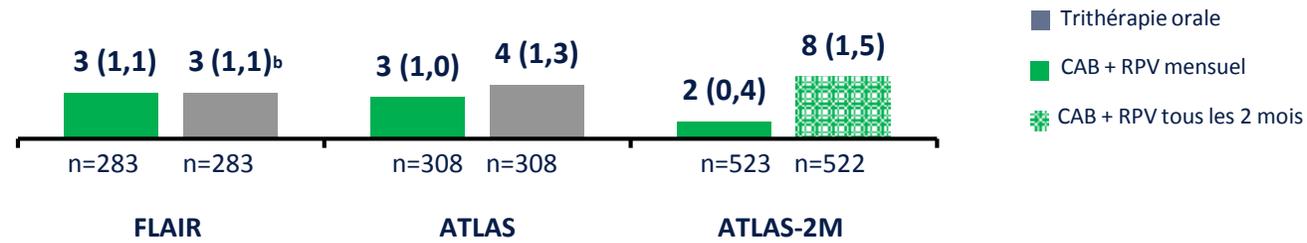
ATLAS-2M: étude qui a comparé CAB/RPV en injection à tous les 2 mois vs à chaque mois

Phase 3, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study



Echecs virologiques à 48 semaines dans les études de phase III FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M

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

→ À 48 semaines, dans les études FLAIR, ATLAS et ATLAS-2M, le nombre d'EVC était faible : 1 % (16/1 636) quel que soit le schéma de traitement et comparable à ceux constatés avec les trithérapies orales

Concernant les échecs virologiques

- Très peu fréquents
- La majorité des patients qui ont eu un échec virologique
 - Avaient (rétrospectivement) une résistance préalable à la rilpivirine et à l'inhibiteur de l'intégrase
 - Lors de l'échec, on retrouve des mutations de résistance aux 2 classes
 - L'administration à tous les 2 mois vs à tous les mois n'est pas un facteur qui prédit l'échec

Causes des échecs virologiques

- **Le schéma de traitement, qu'il soit mensuel ou tous les 2 mois, n'est pas associé à un risque d'EVC.**
- Un risque accru d'EVC^a est associé à 4 covariables dont 3 identifiables à l'instauration du traitement¹ :
 - **Mutations de résistance à la rilpivirine à l'inclusion** identifiées par un test génotypique sur ADN proviral.
 - **Sous-type A6/A1** du VIH-1.
 - **Indice de masse corporelle** d'au moins 30 kg/m².
 - **Concentration résiduelle de la rilpivirine** 4 semaines après l'injection d'instauration.
- **Le risque est majoré quand au moins 2 covariables sont associées**, quel que soit le schéma d'administration.
- *Dans une étude sur 3 hôpitaux Parisiens et 4212 patients naïfs² :*
 - *La prévalence de la résistance à la RPV et CAB était de 6,2 % et 0,74% respectivement*
 - *La prévalence du sous-type A6/A1 était de 4,3 %.*
 - *Seulement 0,4 % avaient une résistance à la RPV et un s/s type A6/A1*

^a Défini par deux mesures consécutives d'ARN VIH-1 >200 copies/mL

Comment?

Bien choisir son patient

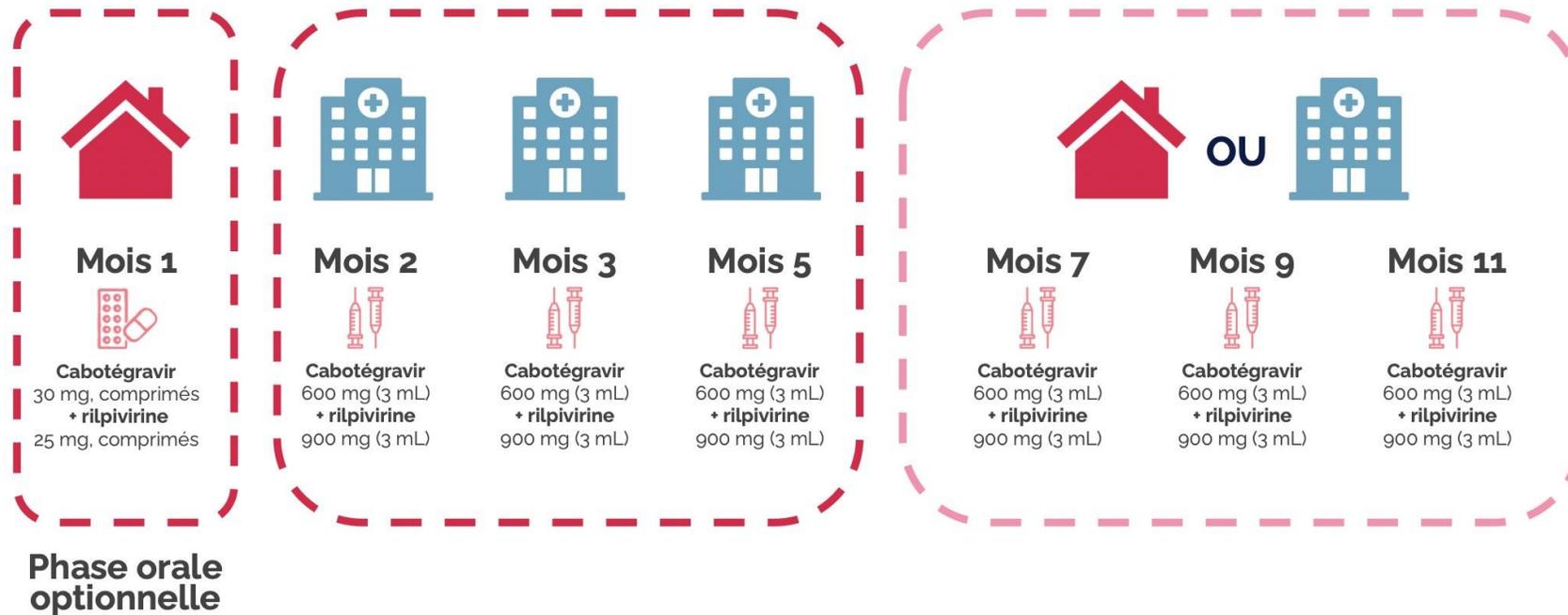
- Patient déjà sous ARV avec charge virale indétectable
- AgHBs négatif (ou traiter le VHB en oral)
- Absence de résistance soupçonnée ou confirmée à la rilpivirine ou au cabotégravir
- Absence d'échec virologique antérieur
- Pas de grossesse ni de grossesse planifiée
- Pas d'interaction médicamenteuse avec les 2 ARV sous forme orale ou injectable
- Assidu à ses visites médicales
- Disponible et prêt à respecter les RV pour recevoir les injections à dates fixes

Comment l'administrer

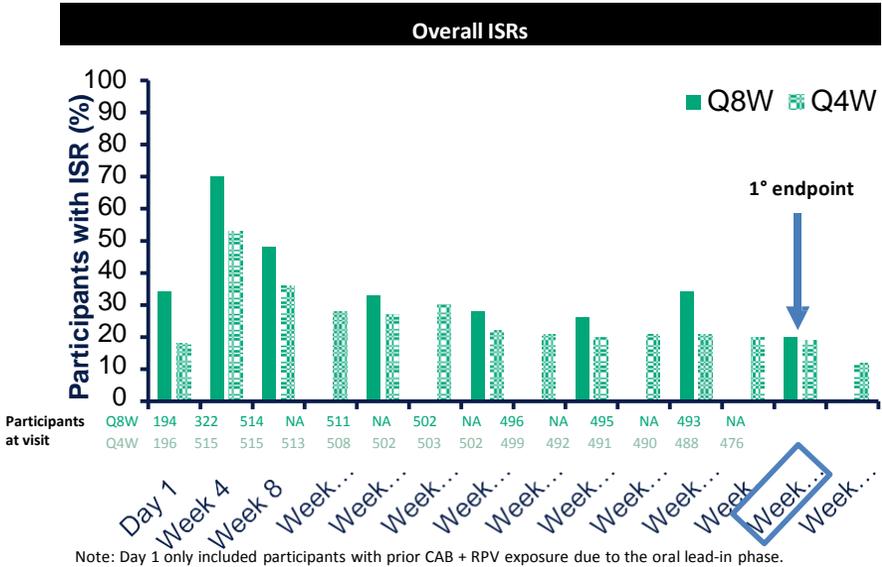
- Par un professionnel de la santé (infirmier/ère)
- 2 injections intramusculaires distinctes dans le muscle fessier, administrées le même jour
- 2 ou 3 mL tout dépendant du schéma thérapeutique
- On fixe une date d'administration qui restera la même à chaque mois, exemple: le 5 de chaque mois.
 - On peut dévier de +/- 7 jours

Schéma posologique

Initiation du traitement à l'hôpital avant le passage en ville



Réactions aux sites d'injection dans ATLAS-2M



| Outcome, n (%), ITT-E | Q8W (n=522) | Q4W (n=522) |
|--|-------------|-------------|
| Number of injections | 8470 | 15,711 |
| Number of ISR events (events/injections)* | 2507 (30) | 3152 (20) |
| Grade ≥3 – severe [†] | 43 (<1) | 48 (<1) |
| Injection site reactions [‡] | | |
| Pain | 2014 (24) | 2567 (16) |
| Nodule | 113 (1) | 204 (1) |
| Discomfort | 92 (1) | 110 (1) |
| Withdrawals due to injection-related reasons, participant n (%) [§] | 6 (1) | 11 (2) |

*All event-level ISR percentages are calculated from the total number of injections. Note: A single injection could result in more than one ISR. [†]There were no Grade 4 or Grade 5 ISRs. [‡]ISRs occurring in >1% of injections in either the Q4W or Q8W arms are shown. [§]Q8W: 5 participants had an ISR leading to withdrawal and 1 participant withdrew consent from the study due to injection intolerance; Q4W: 5 participants had an ISR leading to withdrawal and 6 participants withdrew consent from the study due to injection intolerance.

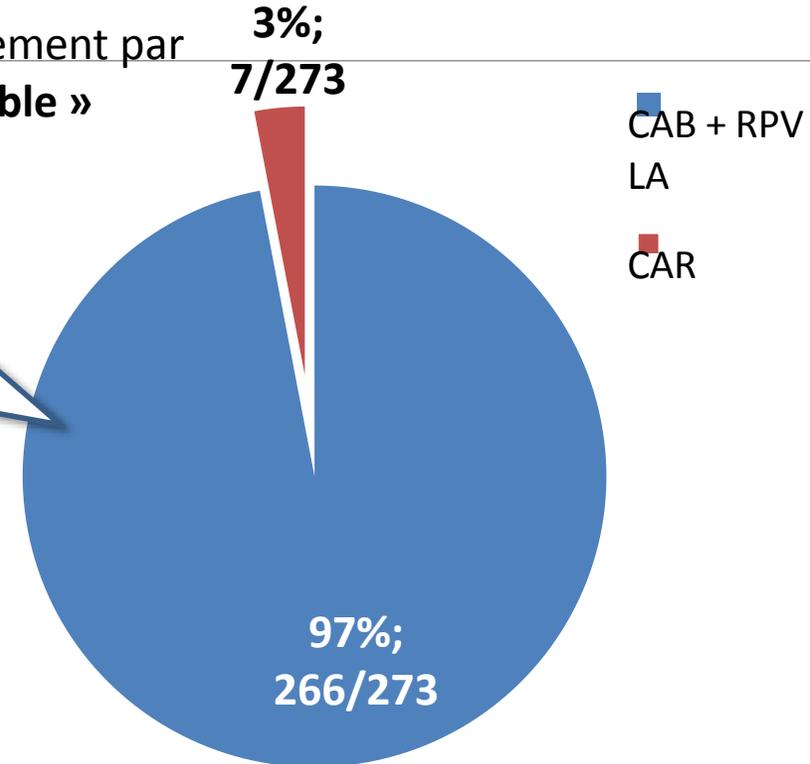
- 24,181 injections ont été administrées au total
- <2% des participants ont discontinué à cause d'effets liés aux injections.
- La majorité (98%, 5568/5659) des réactions aux sites d'injection étaient de Grade 1-2, avec une durée médiane de 3 jours dans les 2 groupes.

Préférence des patients dans ATLAS: CAB + RPV en injection chaque mois vs traitement oral quotidien

Preferences of Responding Participants*

La plupart des patients ont considéré le traitement par injection comme étant « **totalemment acceptable** » ou « **très acceptable** ».

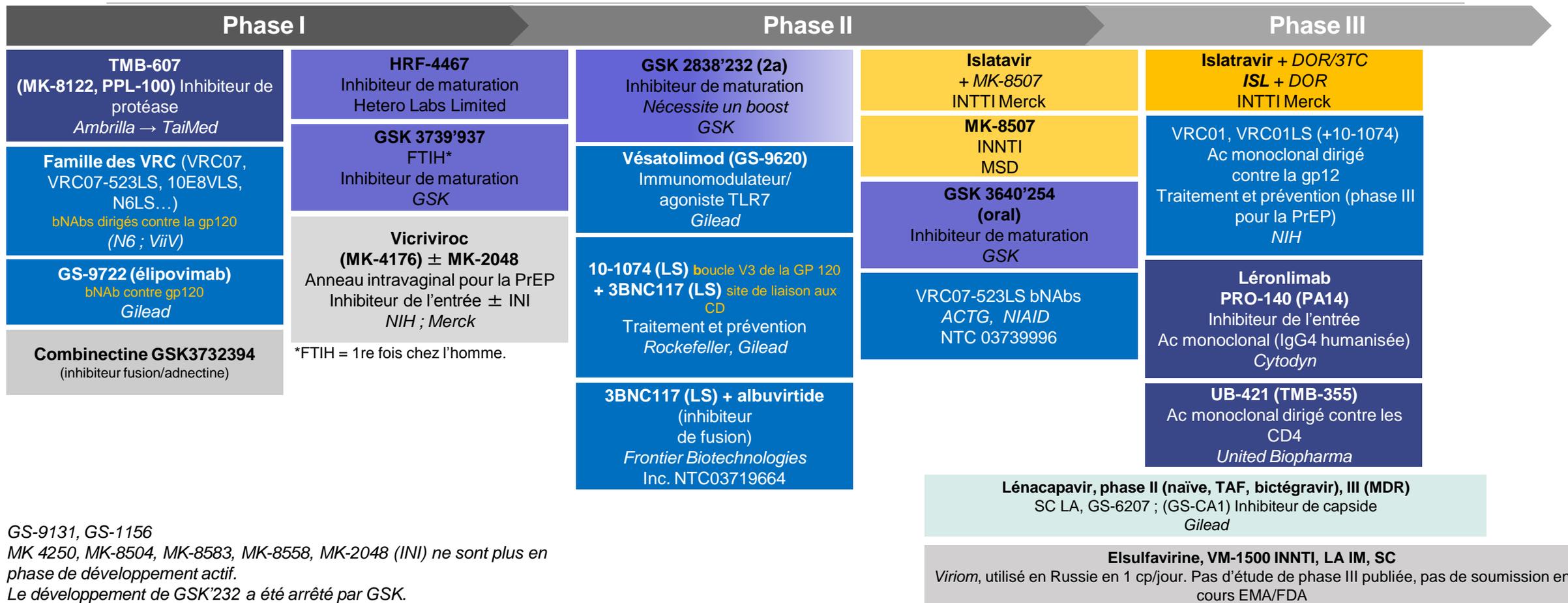
*“For the past 44 weeks you have received Long Acting injectable HIV medication every month. Today we would like you to compare your experience on the Long Acting injections with the oral medication you received prior to entering the study. **Which therapy do you prefer?**”*



*Out of the ITT-E population, 273/308 (88%) had a recorded response to the preference question at Week 48; 266/308 (86%) preferred monthly injection; 7/308 (2%) preferred daily oral.

CAB, cabotegravir; CAR, current antiretroviral; ITT, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; RPV, rilpivirine.

Traitements ARV chez l'adulte en cours de développement



GS-9131, GS-1156

MK 4250, MK-8504, MK-8583, MK-8558, MK-2048 (INI) ne sont plus en phase de développement actif.

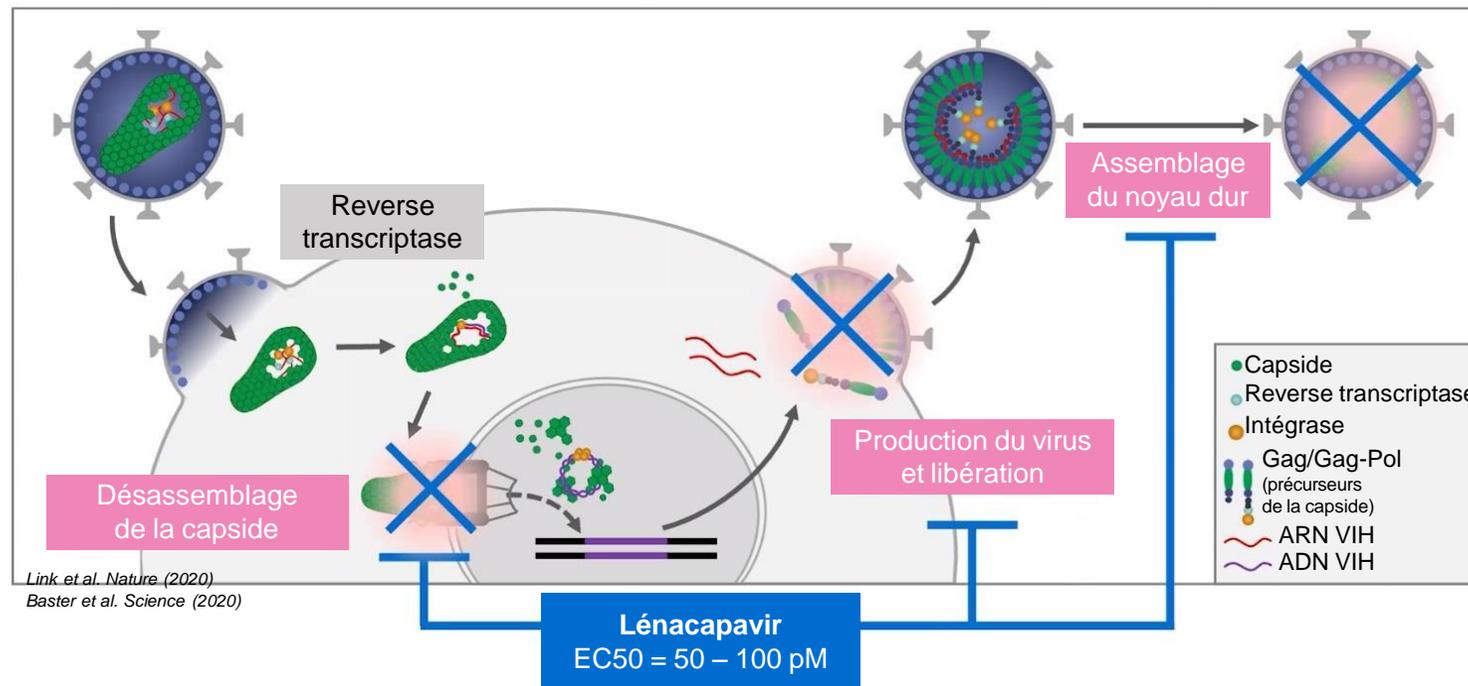
Le développement de GSK'232 a été arrêté par GSK.

Lénacapavir

Lénacapavir (GS-6207) : 1^{er} inhibiteur de capsid du VIH-1 agissant à plusieurs étapes du cycle de la réplication virale, développé en *long acting*

- Le lénacapavir (GS-6207 ou LEN) est le 1^{er} inhibiteur de capsid du VIH-1 agissant à plusieurs étapes du cycle de la réplication virale, développé en long acting.
- Une seule injection s.c. de LEN permet de maintenir des concentrations optimales pendant 26 semaines et, par conséquent, de l'administrer tous les 6 mois (ou en cp : une administration hebdomadaire).

La capsid est un élément central à plusieurs niveaux du cycle de réplication du VIH



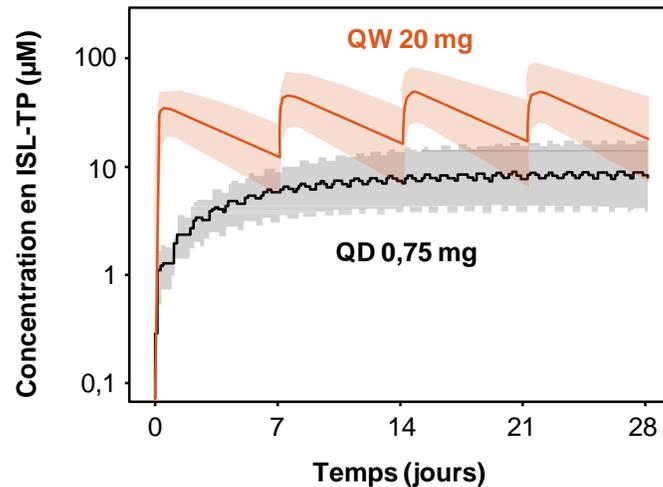
Islatravir/MK-8507

Sélection de dose modélisée pour ISL/MK-8507 oral une fois par semaine : une étude de phase IIb

ISL

Islatravir

Benchmark ISL-TP :
modèle pharmacocinétique
de population QD (× 1/j)
versus QW (× 1/sem.)



Doses dans les études
de phase II VIH QW
ISL 20 mg
MK-8507
100, 200, 400 mg



ISL + MK-8507

Modélisation de la dynamique virale

- PK (variabilité) ; PD (IC50 clinique)
- IC50 (variants de résistance)
- Adhérence au traitement

Simulations

Prédiction de l'efficacité à
long terme

(% de patients avec une CV
< 50 copies/mL à S48)

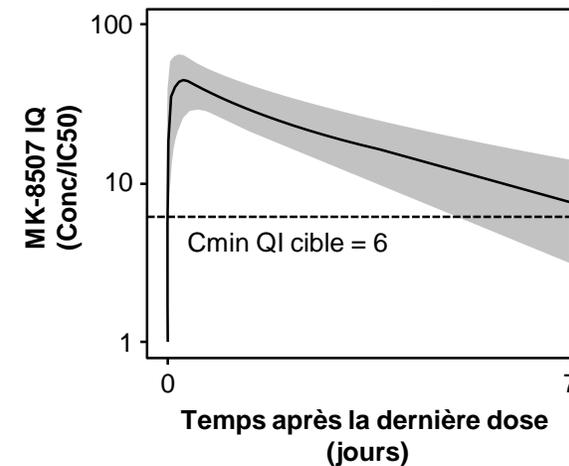
Cible PK
Modèle

pharmacocinétique
de population

MK-8507



MK-8507 100 mg QW



QI = quotient inhibiteur, défini par $\frac{\text{concentration en MK-8507}}{\text{IC50 in vitro}}$

Ibalizumab (IBA, Trogarzo[®])

Anticorps monoclonal de type IgG4 humanisé

Inhibiteur d'entrée non compétitif, allostérique post-attachement

Il agit en se liant à la 2^{ème} boucle extra-cellulaire du CD4, empêchant par encombrement stérique, les changements conformationnels du complexe gp120- CD4 essentiels à l'entrée virale

Demi-vie d'élimination de 3 jours environ

Activité antivirale corrélée au degré de couverture (coating) des récepteurs CD4 , lui-même dépendant des concentrations sériques

Administration perfusion IV (en prévision IV direct lent et IM)

Charge JO de 2000 mg puis 800 mg (4 flacons) toutes les 2 semaines

Bibliographie - références

- Diaporama CROI 2019
- Diaporama CROI 2020
- Diaporama CROI 2021
- Diaporama Programme national sur VIH et Hépatites (Québec 2021)
- Synergies et résistances présentation J .Reynes (2021)
- Article publié sur VIH.org par Gilles Pialoux (2022)