



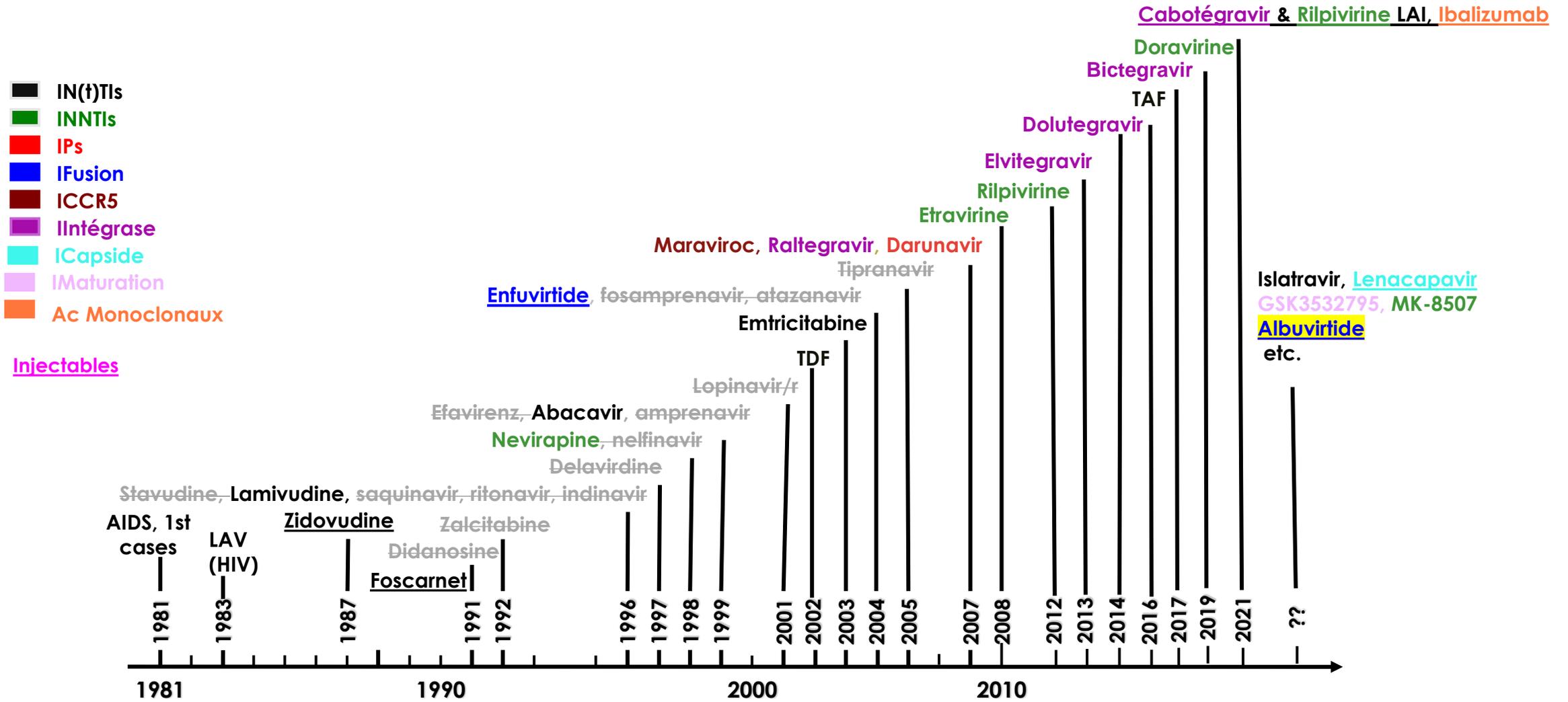
Nouvelles Molécules Antirétrovirales

Pr **Christine Katlama**

Sorbonne Université Paris VI
HopitalPitié-Salpêtrière, Paris
Institut de santé publique Pierre Louis

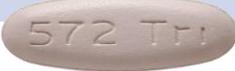
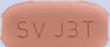
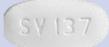


Thérapeutique Antiretrovirale : Un développement dynamique > 15 ARVs, > 8 classes de molécules



Antirétroviraux 2021

| NRTI | INNTI | Inhibiteurs Protease | Inhibiteurs Integrase | Others |
|---|---|--|--|---|
| TDF TAF ABC 3TC/FTC <i>Islatravir</i> | Efavirenz Rilpivirine PO et LA Doravirine | Lopinavir Atazanavir Darunavir | Raltegravir Elvitegravir Dolutegravir Bictegravir | Inhib CCR5 Maraviroc Inhib fusion Enfuvirtide Ibalizumab Inhib Maturation Fostemsavir Inhibiteur capside lenacapavir |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|---|--|
| TDF/FTC/EFV Atripla ^R  | TDF/FTC/RPV Eviplera ^R  | TDF/FTC/EVG/c Stribild ^R  | TAF/FTC/EVG/c Genvoya ^R  | ABC/3TC/DTG Triumeq ^R  | TAF/FTC/BIC Bictarvy ^R  | DOR/TDF/3TC Delstrigo ^R  |
| | | 2-DR | | | | |
| | | DTG/RPV Juluca ^R  | | DTG / 3TC Dovato ^R  | | |



Traitement ARV : les « fondamentaux »

Le traitement ARV : un traitement à vie

- **Objectif : Efficacité ++**

Indétectabilité de la charge virale dans plasma /compartiments

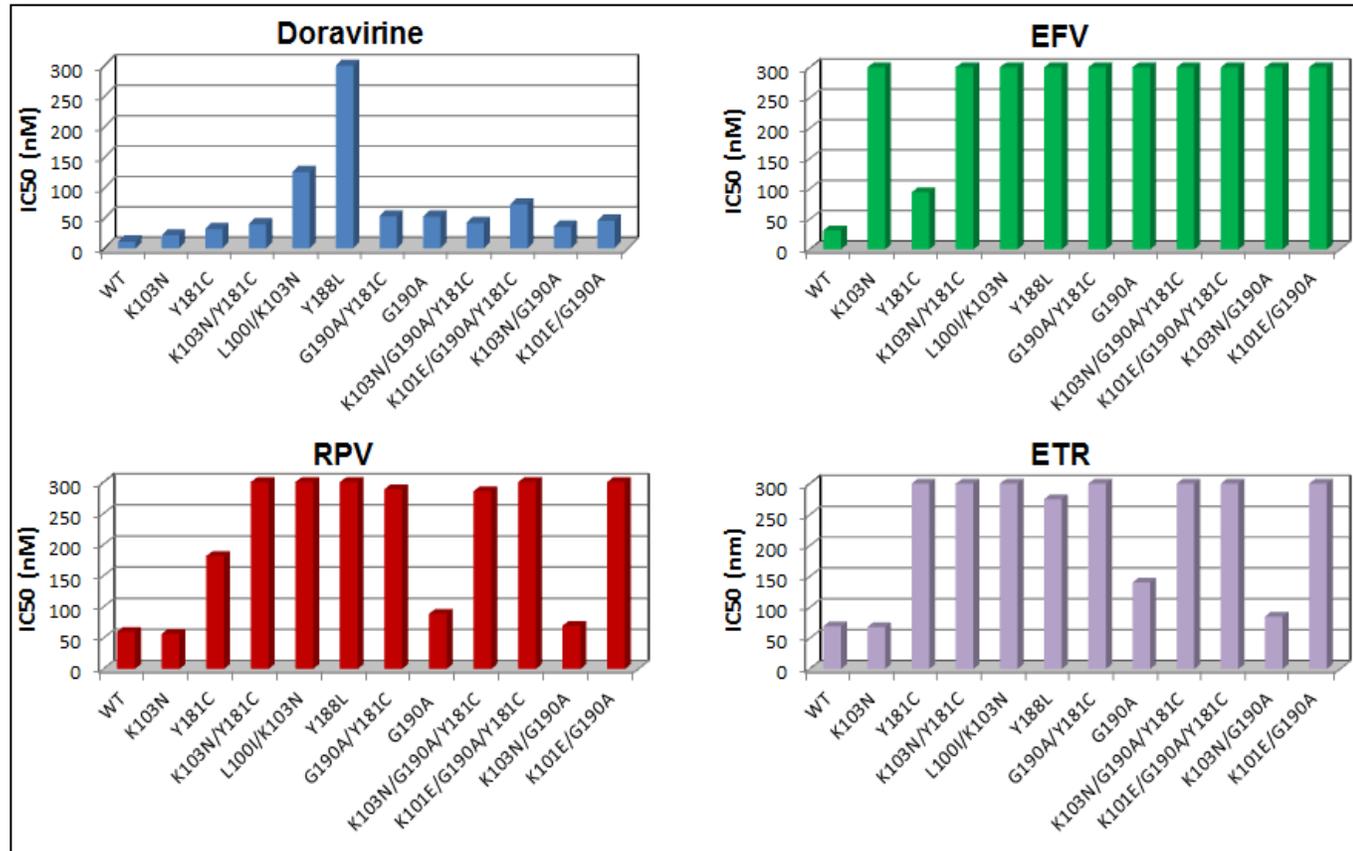


- **Objectif : Durée** : maintenir la non réplication **A VIE**
- **Objectif : Tolérance** : minimiser les effets secondaires
- **Objectif : Pardonance** : robustesse virologique et pharmacologique
- **Objectif : Eco-Thérapeutique** : minimiser le poids des molécules

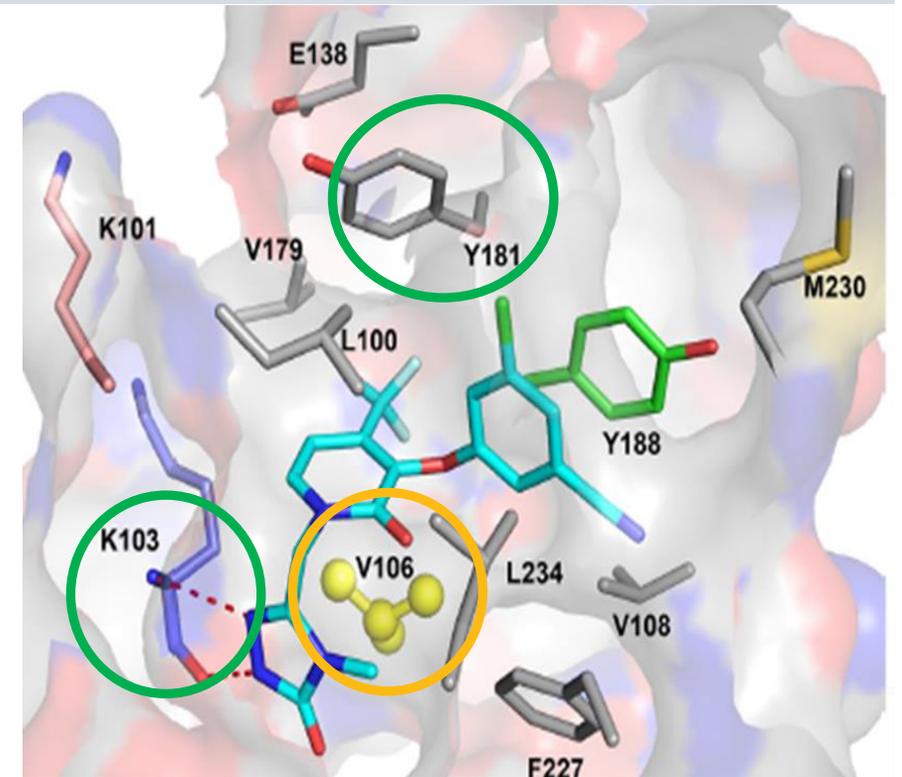


Doravirine : un INNTI 2^o génération

Profil de resistance in vitro



Pas d'interaction avec Y181, L100, E138, K101 mais V106

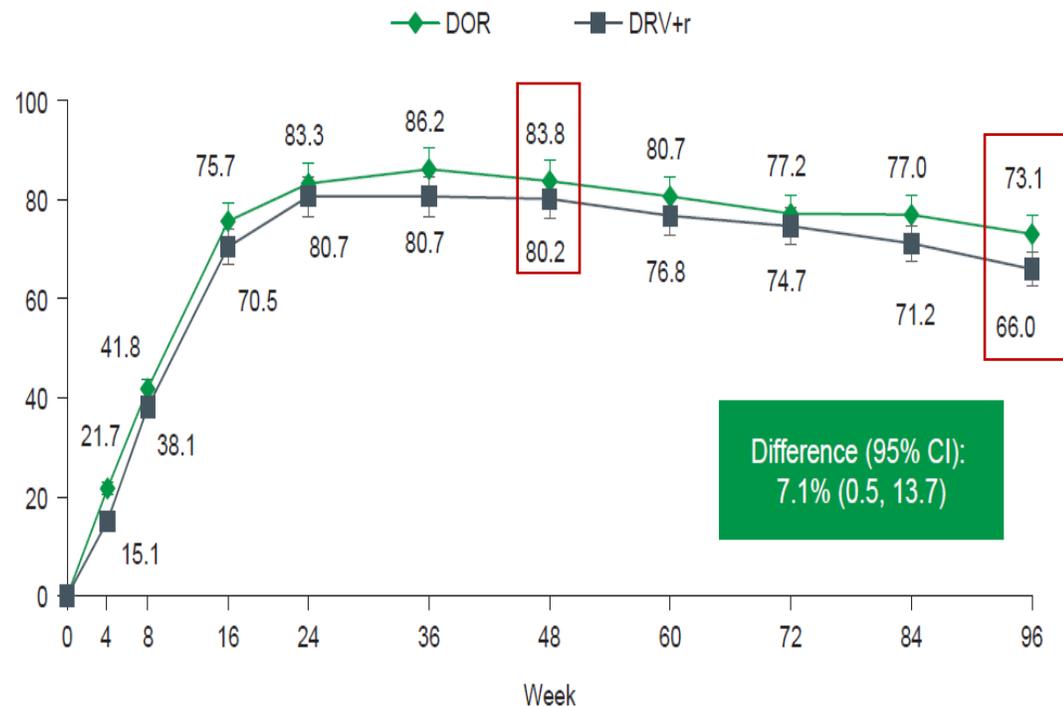


Doravirine : efficacité in vitro

Doravine : Essais chez les patients naifs

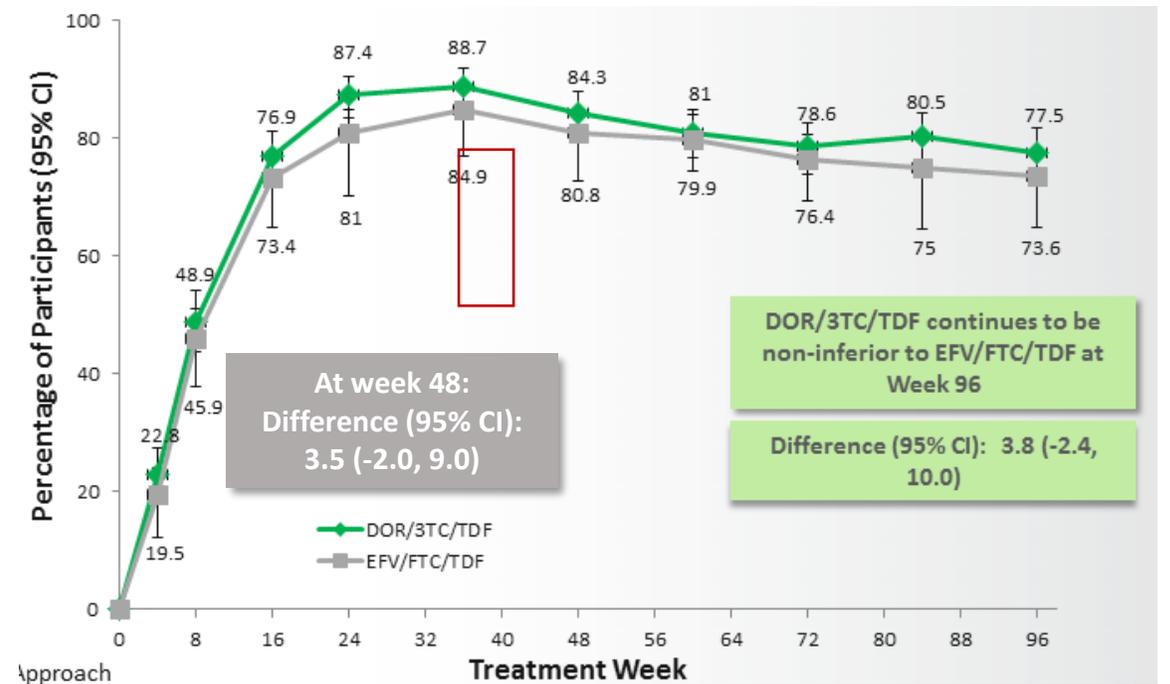
DRIVE FORWARD DOR vs DRV

766 naive patients CV : 4.35 log₁₀ CD4 : 435/mm³



DRIVE AHEAD DOR vs EFV

680 naive patients VL:4.4 log₁₀ CD4 : 435/mm³



Lancet HIV 2020; 7: e16–26.
Clin Infect Dis 2019; 68: 535–44.

Doravine Résistance

Analyse des essais phases III à S48

Echec selon protocole : Non-réponse: ARN VIH-1 ≥ 200 cp/ mL à S24 ou S36, ou ARN VIH-1 ≥ 50 cp/mL à S48

Rebond: ARN VIH-1 ≥ 50 cp/mL après réponse [ie, < 50 cp/mL] à tout moment

| | DOR vs EFV | | DOR vs DRV/r | |
|---------------------------|---------------------|----------------------|--|---------------------|
| | DOR n=364 | EFV n=364 | DOR (n=383) | DRV/r (n=383) |
| Patients Echec | 22 | 13 | 19 | 24 |
| Patients génotypés | 23 dont 9 hors PDVF | 23 dont 13 hors PDVF | 9 dont 2 hors PDVF | 11 dont 3 hors PDVF |
| Nb mutations NNRTI | 6 | 12 | 1* | - |
| Nb mutations NRTI | 5 | 5 | 1* <small>*Patient non observant, hors PDVF</small> | 0 |

| | DOR | EFV |
|------------------------|---|---|
| Mutations NNRTI | 7 / 747 = 0,94% A98G-F227C A98G-V106I-H221Y-F227C V106A-P225H-Y318F V106I/M-F227C (2) Y188L V106I-H221Y-F227C | 12 / 364 = 3,3% K103N (x6) K103N/V108I K103N/E138G K103N/M230L K103N/P225H G190E (x2) |
| Mutations NRTI | M184V (X4), K65R, M184V/K65R | M184V (X2), M184I/K65R, M184I, K219E |

RESISTANCE

- **Bras DOR : 7/747 = 0,94 %**
 - 6/364 (1,6%) Drive Ahead,
 - 1/383 (0,2%) Drive Forward
- **Bras EFV: 12/364 (3.3%) Drive Ahead**
- **DOR : profil spécifique de résistance avec surtout V106 et/ou F227**

Doravine : NNRTI 2eme génération

- **Molécule seule**

Pilfetro®



- Puissance : >1.5 log
- Bonne tolérance
- **Pas d'interactions médic++++**
- Pénétration importante dans les compartiments :genital CSF
- Bonne tolérance ; Poids OK
- Pas d'effet tératogène

- **Combiné avec TDF/3TC**

Delstrigo®



- Actif sur résistance NNRTI 1ere generation
- Barrière génétique à la R : élevée
- Potentiel pour bithérapie avec islatravir
- Quelle efficacité sur résistances NNRTI archivées ?

Pourquoi développer des molécules »action prolongée « Long acting « ?

- **Objectif**

S'affranchir de la prise quotidienne .; voire pluri-hebdomadaire;

Rappel constant du VIH

Simplifier la vie +++

- **Optimiser l'observance**

- Patients agés ; troubles psychiatriques
- Patients au suivi difficile :enfants / ados
- Fatigue du TARV ...

- **Faciliter accès ARV +++; réduire discrimination liée aux soins**

- **Administration**

IM ; SC ; Implant
avec ou sans phase orale 1 mois
(tolérance si naïfs INI et RPV) ,

- **Presque commercialisé**

Cabotegravir Q 8 sem

Rilpivirine Q 8 sem

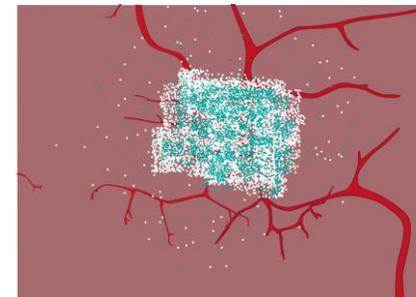
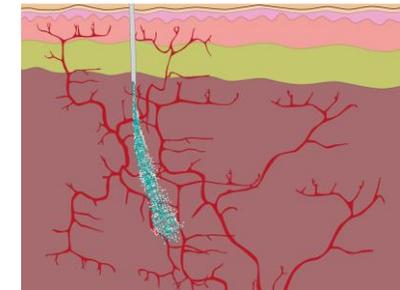
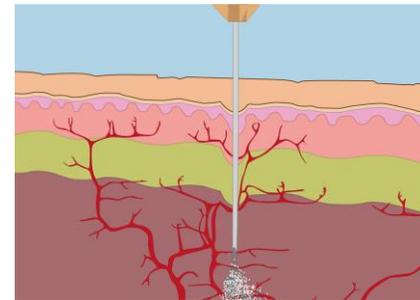
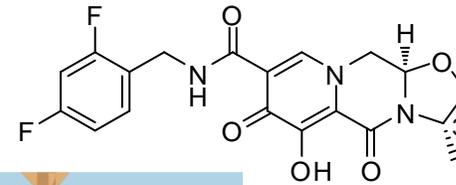
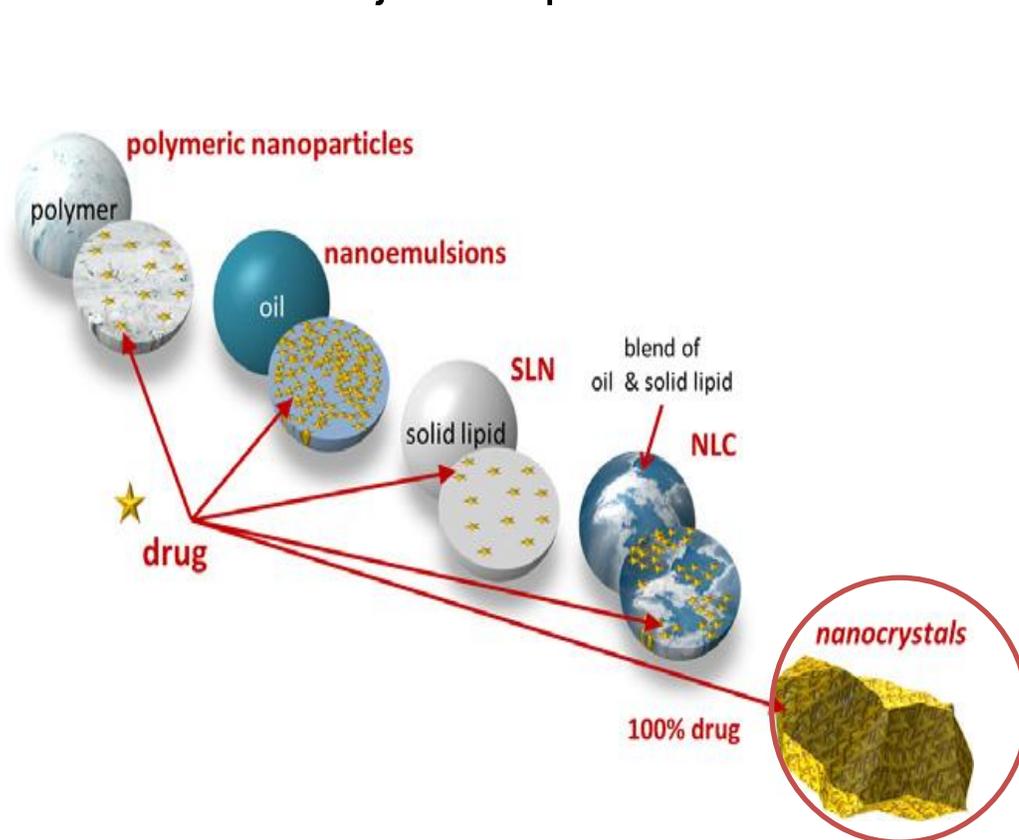
- **En développement**

Islatravir

Lenacapavir SC

Cabotegravir IM nanosuspension

1. Nanocristaux de cabotegravir en suspension aqueuse
2. Broyage pour augmenter la surface et le taux de dissolution du médicament
3. Charge médicamenteuse plus élevée par rapport aux approches matricielles pour un volume d'injection plus faible

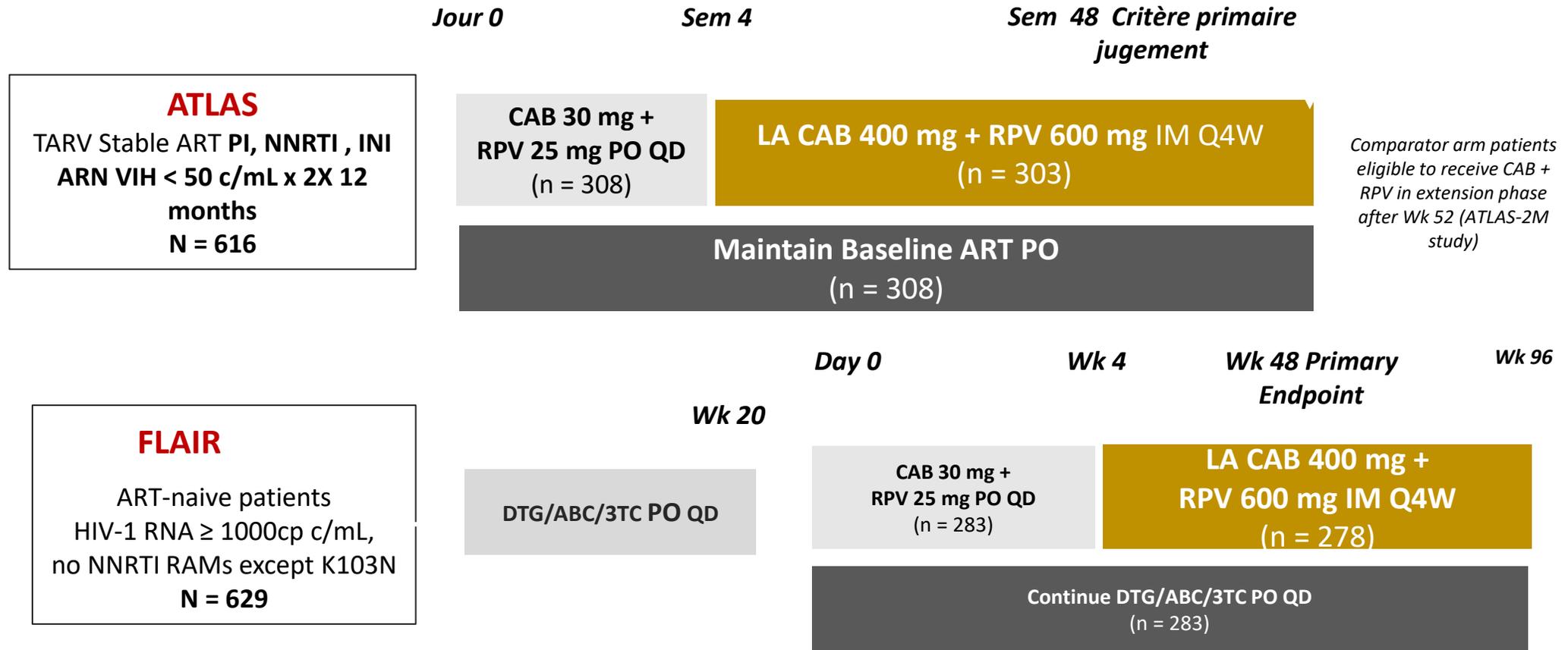


Absorption lente à partir du dépôt médicamenteux dans le muscle. ¹

Molécules longue durée d 'action

Cabotegravir/Rilpivirine IM

ATLAS switch et FLAIR naifs

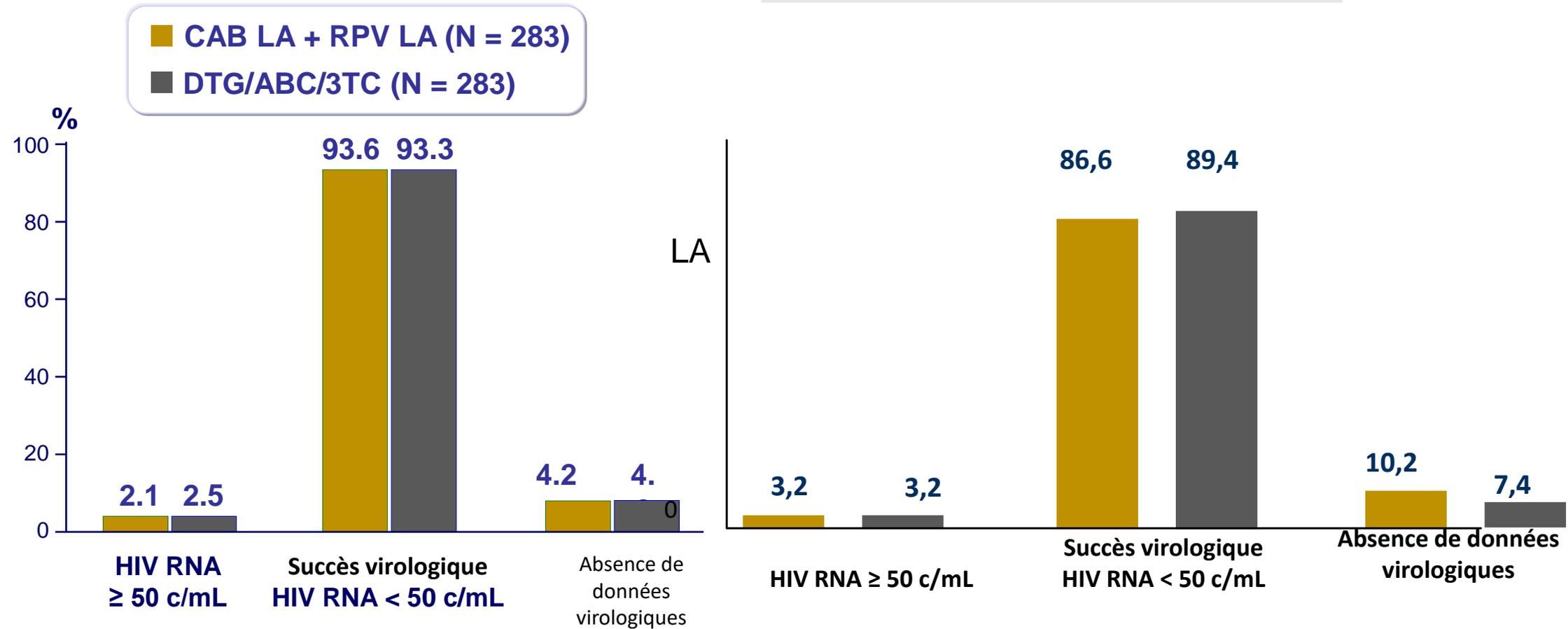


Cabotegravir/rilpivirine versus ABC/3TC/DTG

FLAIR Study: Patients naïfs

Efficacité virologique à S48 %

Efficacité virologique à S96



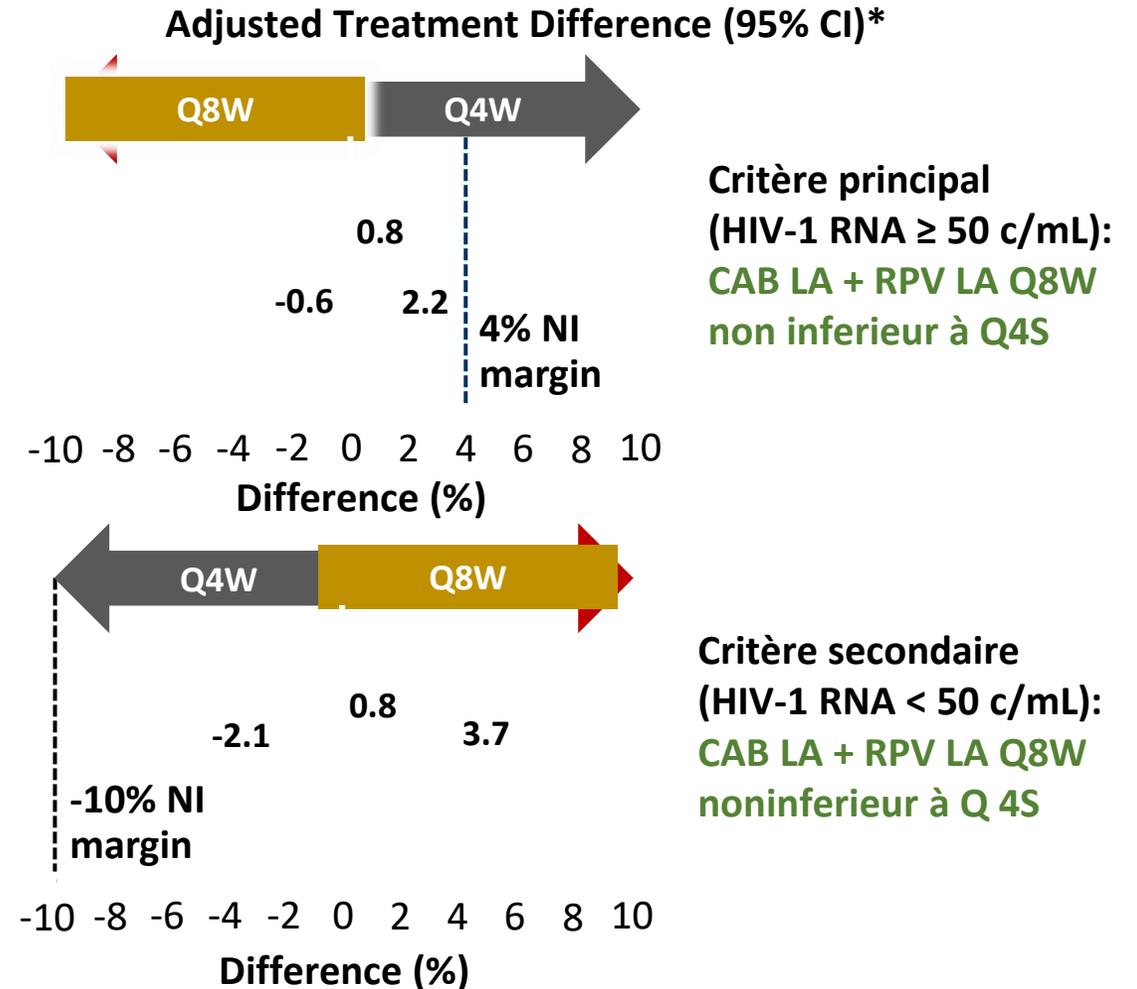
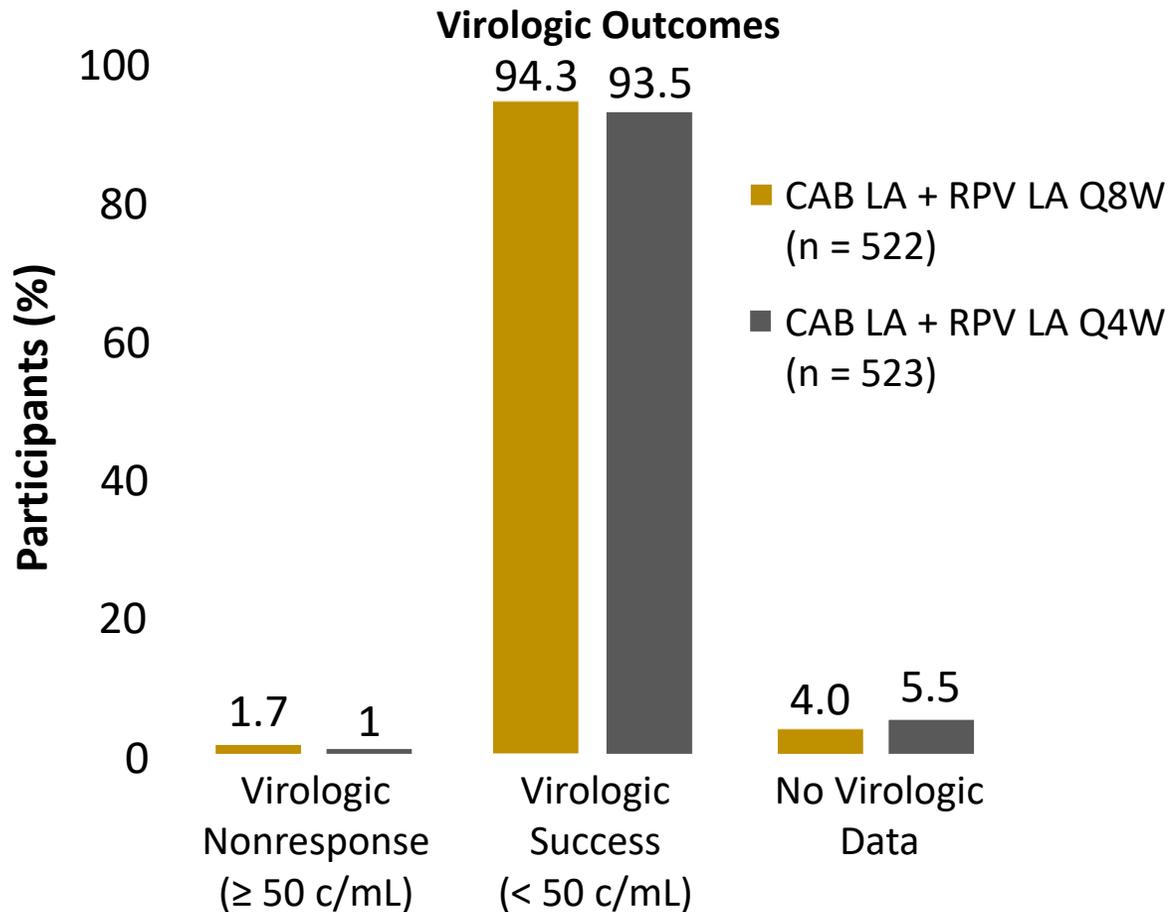
Non infériorité atteinte pour les critères de jugement primaires et secondaires virologiques

Molécules longue durée d'action

Cabotegravir/Rilpivirine IM

ATLAS-2M: inj /8 sem versus 4 sem

Efficacité à S48



*Based on Cochran-Mantel-Haenszel analysis adjusting for prior CAB + RPV exposure.

Overton. CROI 2020. Abstr 34. Reproduced with permission.

Cabotegravir/Rilpivirine IM

Facteurs associés à l'échec virologique

- Analyse Post hoc à S48
 - ATLAS and FLAIR (injection tous les mois Q4S)
 - ATLAS-2M (injection Q4S and Q8S)
- 13/1039 (1.25%) participants ont eu un Echec virologique confirmé

Q8W dosing was not a significant factor associated with CVF

--- INDICATIONS AND USAGE-----

CAB/RPV ... is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen with **no history of treatment failure and with no known or suspected resistance to either cabotegravir or rilpivirine.**²

| Facteurs Associés à Echec Virologique | OR |
|---------------------------------------|-------|
| RPV Résistance (s) initial | 40.36 |
| Wk 8 RPV concentration résiduelle | 5.00 |
| Baseline HIV-1 sous typeA6/A1 | 5.92 |
| BMI (kg/m ²) à J0 | 1.13 |

| Nb de facteurs associés à l'échec | CVF, % | HIV-1 RNA <50 c/mL, % |
|-----------------------------------|------------|-----------------------|
| Aucun | 0.4 | 95 |
| 1 | 0.4 | 96 |
| ≥2 | 26 | 71 |
| Total | 1.3 | 94 |

Peut on administrer CAB + RPV IM en switch chez des patients ayant une CV <50 copies/mL?

Durabilité

OUI, données phase III FLAIR jusqu'à S144¹

Peut-on l'administrer tous les mois comme 2 mois?

OUI, ATLAS-2M non infériorité 4S vs 8 sem²

Sécurité et tolérance?

Bonne tolérance ; surtout Ei loco-regionaux

Injection site reactions?

Essentiellement grade 1-2, durée 3-7 jours, très peu d'arrêt very few discontinued due to ISRs¹⁻³

Satisfaction patients?

Participants aux études préfèrent IM aux ARV oraux et tous les 2 mois plutôt que tous les mois

La phase orale est elle toujours nécessaire ?

Non, in FLAIR outcomes were similar with no hypersensitivity¹

Résistance?

Echec virologique <1.5% ; mais résistance en cas d'échec souvent à 2 classes

regimen; VL, viral load

Orkin. NEJM. 2020;382:1124. 2. Swindells. NEJM. 2020;382:1112. 3. Overton. Lancet 2021;396:1994.

Ibalizumab (Trogarzo^R)

- **Ac monoclonal humanisé**
- Inhibe entrée VIH via CD4
Actif sur souches X4 et R5
- Approuvé US multi R
- Pas d interactions avec ARV
- Actifs sur VIH resistant

Etude TMB-301

J0-J7 : Failing regimen

J7-J14: IBA 2000mg IV

J14-J21: ajout TAR optimise

J21 : IBA 800 mg / 2 sem

40 patients en échec avec multi R

CV: 35 000 cp/ml CD4: 73/mm³

• Efficacité J14

- **↘ CV > 1 log₁₀ c/ml : 60 %**
- réduction CV : - 1,1 log₁₀ c/ml

• Efficacité virologique à S24

- Réduction CV : - **1,6 log₁₀ c/ml**
- **↘ CV > 1 log₁₀ c/ml : 55 %**
- **↘ CV > 2 log₁₀ c/ml : 48 %**
- **CV < 50 c/ml : 43 %**

Efficacité virologique S48

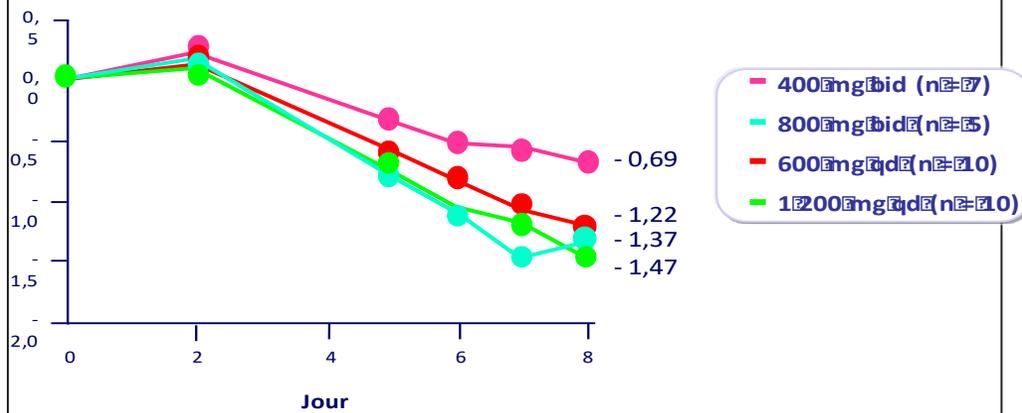
Réduction CV : - **2,9 log₁₀ c/ml**

CV < 50 c/ml : 67 %

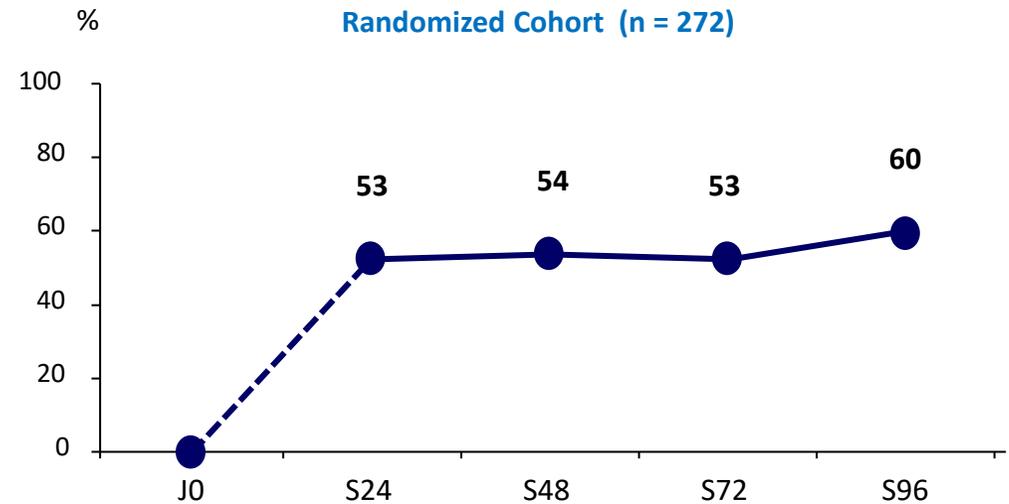
Fostemsavir

- Inhibiteur attachement de la Gp120 sur VIH
- Actif sur souches R5 et X4
- Actifs sur VIH résistant

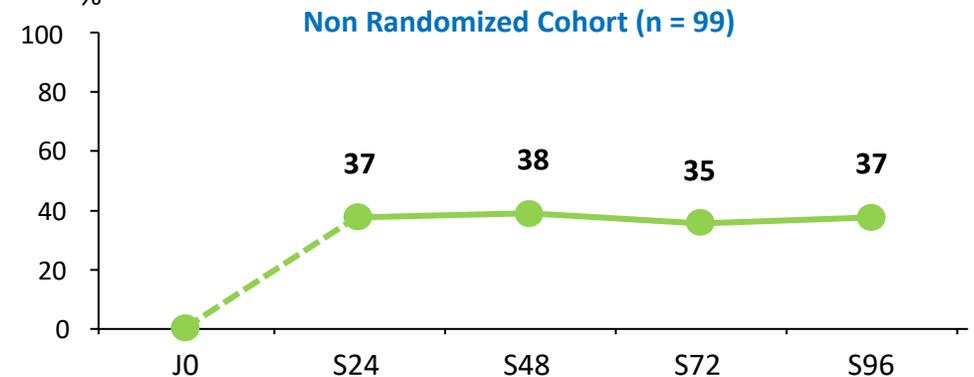
7 jours de monothérapie de Fostemsavir
 Modification moyenne ARN VIH (\log_{10} c/ml)



BRIGHT : patients avec virus multi-résistant S96



Reponse VL < 40 c/ml)

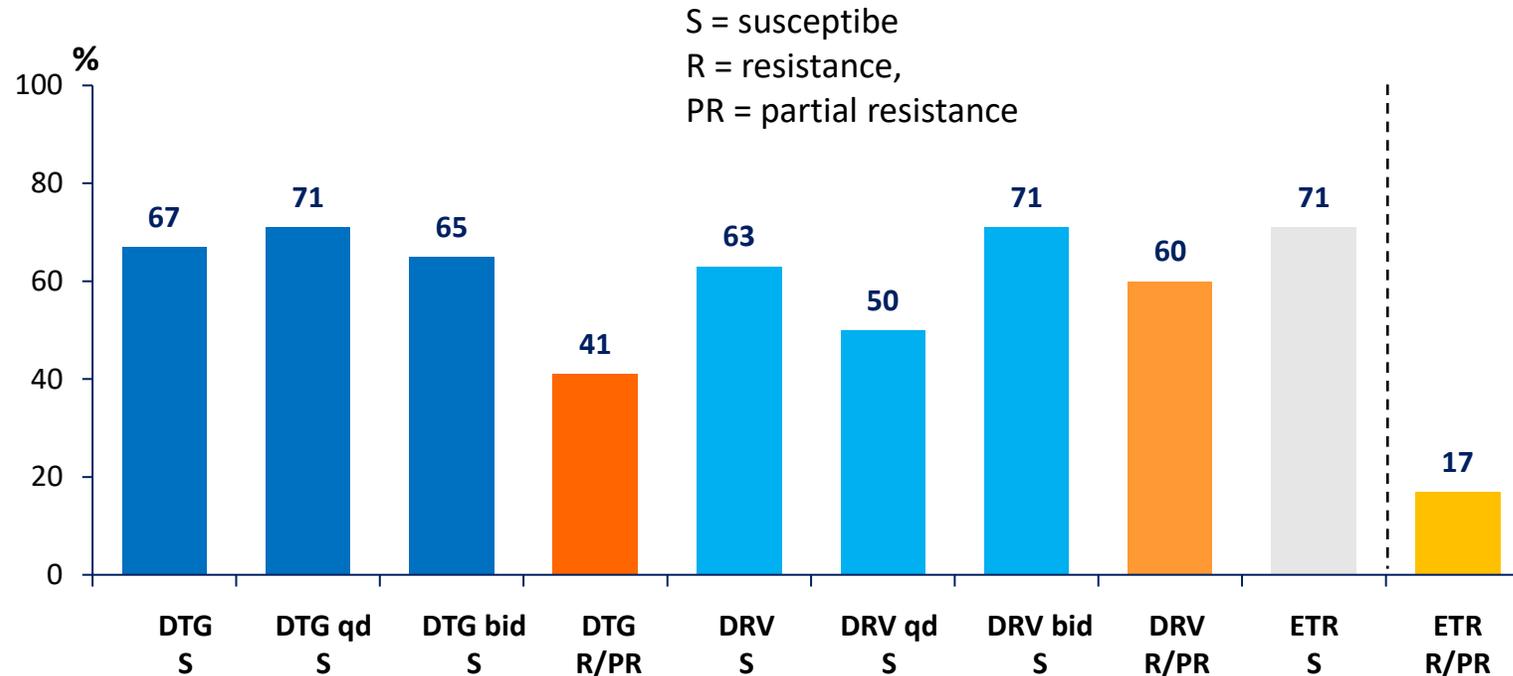


Fostemsavir

BRIGHT: Impact des ARV associés dans le TO

- Phase 3 study, Fostemsavir vs placebo, en combinaison avec un TO chez les patients lourdement prétraités en échec virologique avec multi-résistance
- Analyse Post-hoc : association avec ARVs du TO et la réponse virologique à S96

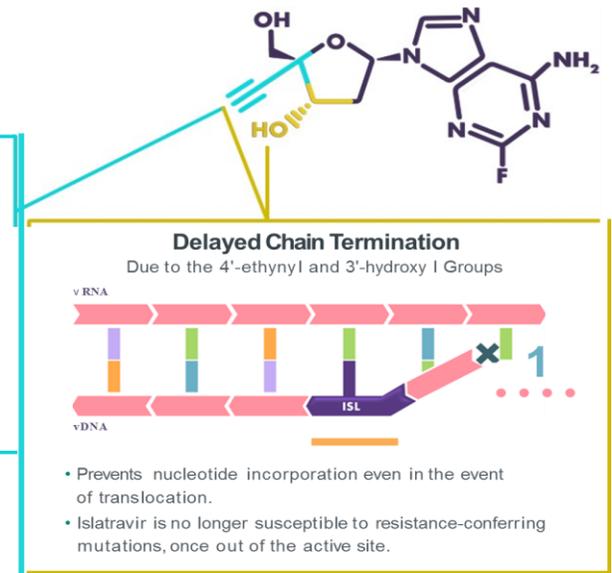
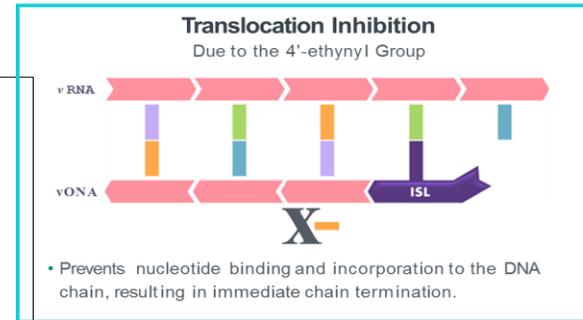
HIV RNA < 40 c/mL à S9 selon sensibilité aux ARVs présents dans le TO



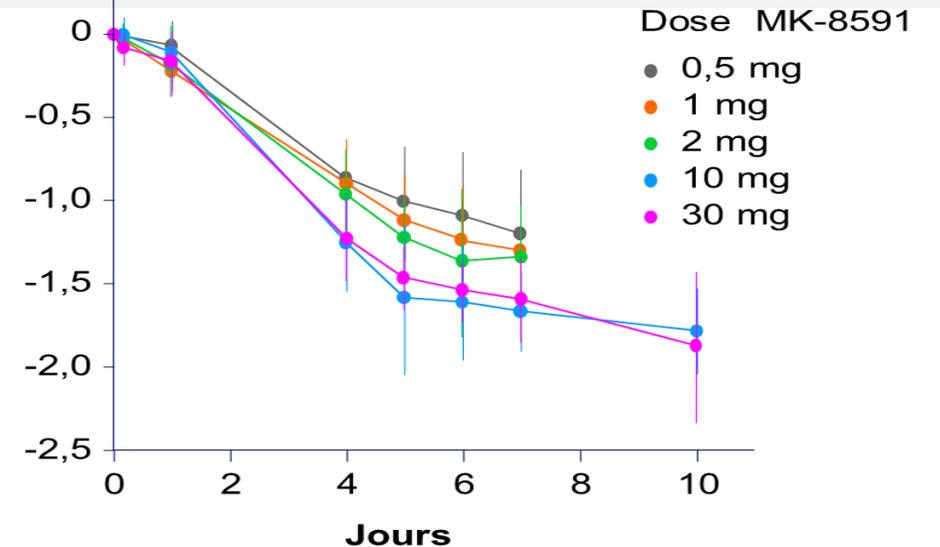
- Conclusion: la présence de DTG actif dans le TO a l'impact le plus important sur la charge virale

Islatravir EfDA MK-8591

- Inhibiteur de transcription et de translocation NRTTI
- 4 Ethynil fluoro deoxyadenosine
Fluor : favorise liposolubilité et C intracellulaire
- **Puissant antirétroviral ++**
 Cl_{50} : 1.5nM soit 0.01 pmol
- Demi vie longue +++
120 h c/o sujets sains
- Pas d'interactions attendues
- Des concentrations élevées tractus génital
- **Un profil pardonnant au plan PK ; objectif traitement et prévention**



Dose unique MK-8591 n=30
Réduction CV (\log_{10} c/ml)

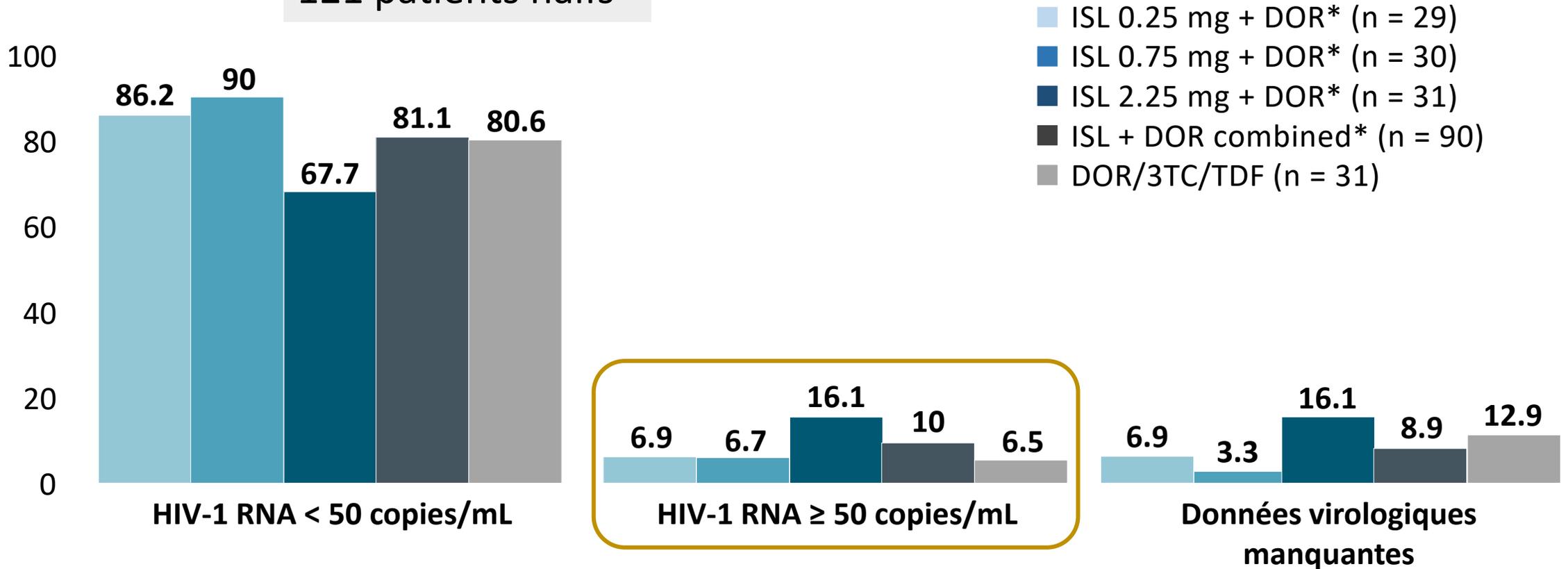


Islatravir/doravirine

Phase II

Patients naifs S96

121 patients naifs



*Participants sous ISL + DOR + 3TC ont été switchés sous ISL + DOR entre S24-96

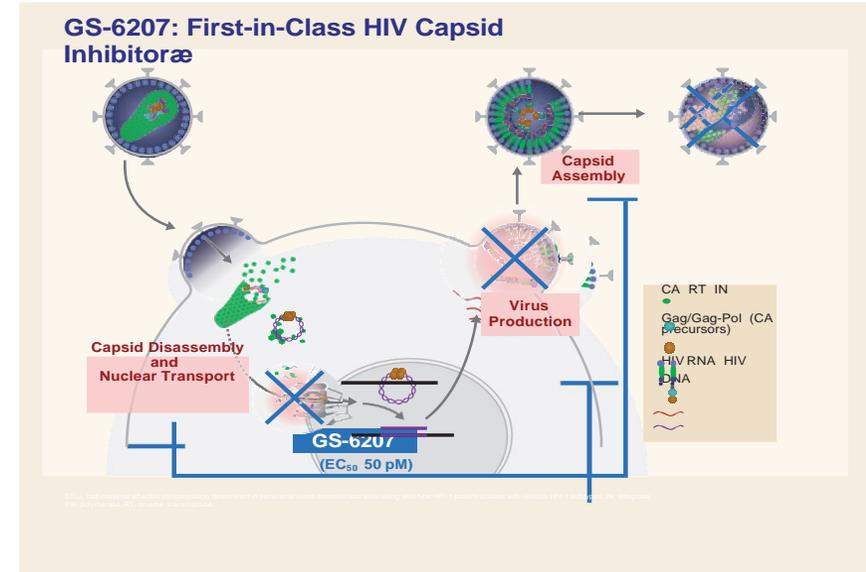
Molina. HIV Glasgow 2020. Abstr O415.

Les CV de confirmation en échec étaient toutes < 80 copies/mL
aucun patient n' avait les criteres de test de resistance

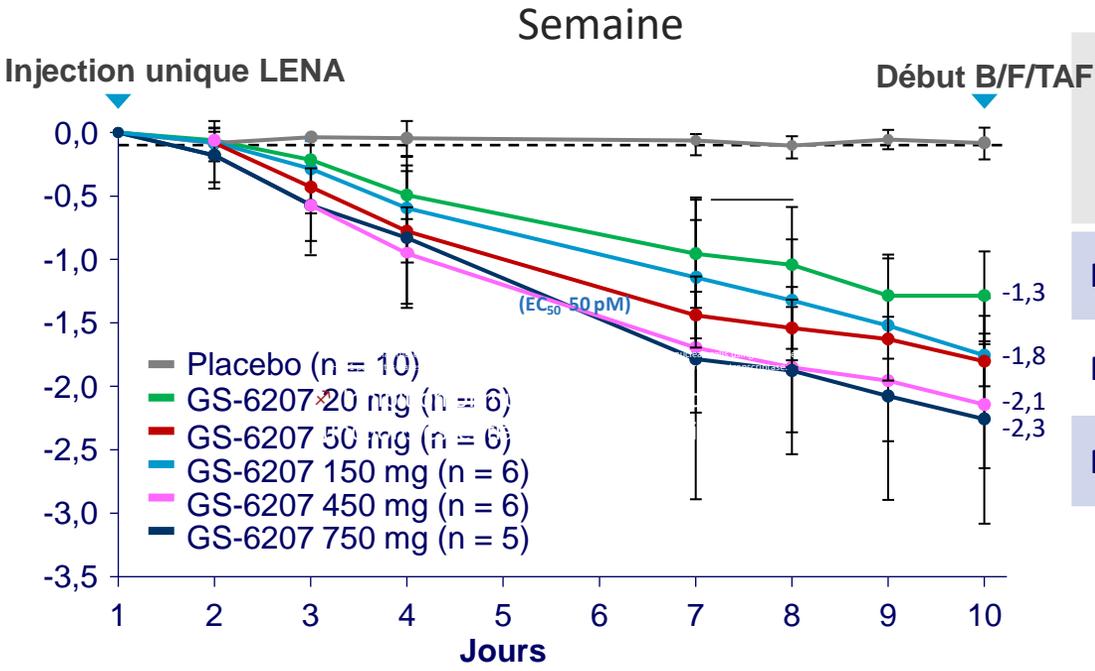
Long ACTING

Lenacapavir Inhibiteur de capsid

- Phase 1b (dose ranging), etude randomisée double aveugle
- 39 patients, INSTI naifs
- Une dose unique 5 doses : 20,50,150 , 450 , 750 mg) or placebo
Evaluation à J10 puis B/F/TAF



Evolution de ARN VIH log₁₀ c/ml à 10 jours

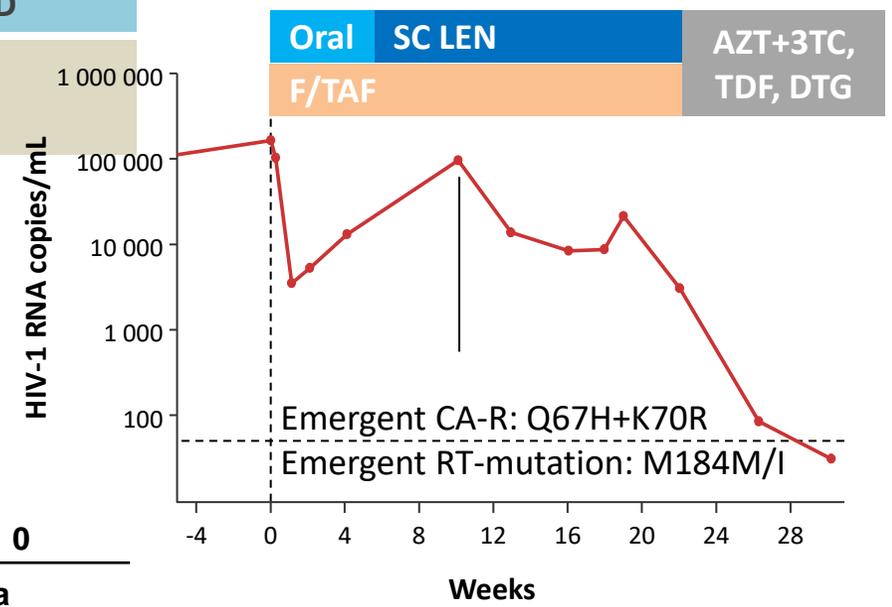
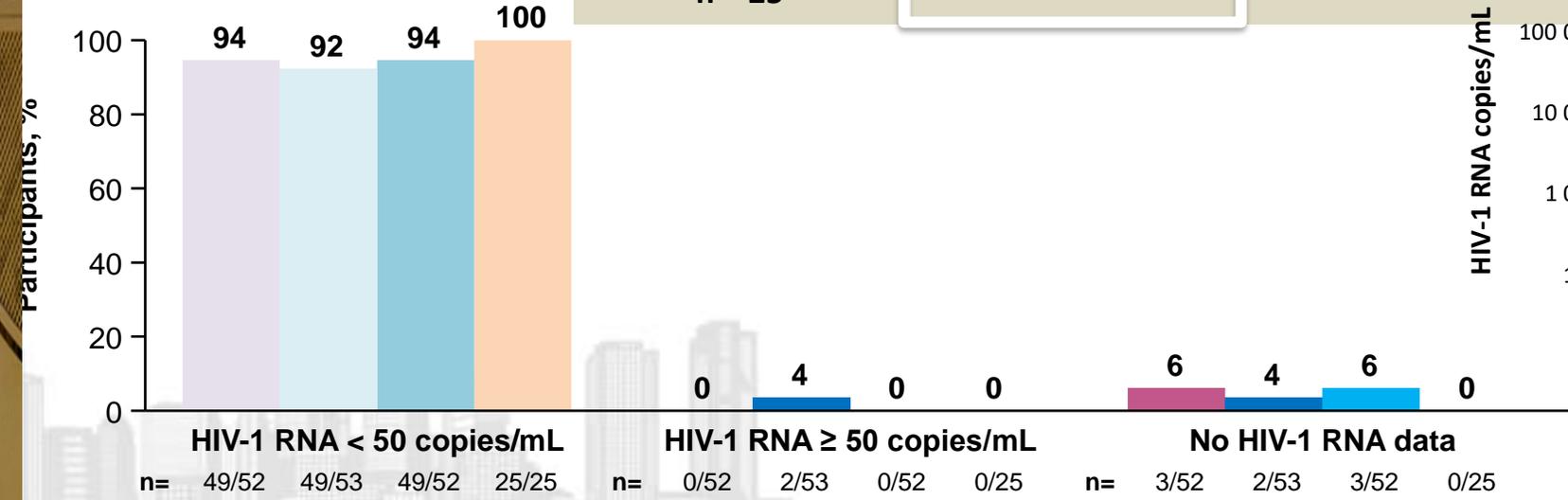
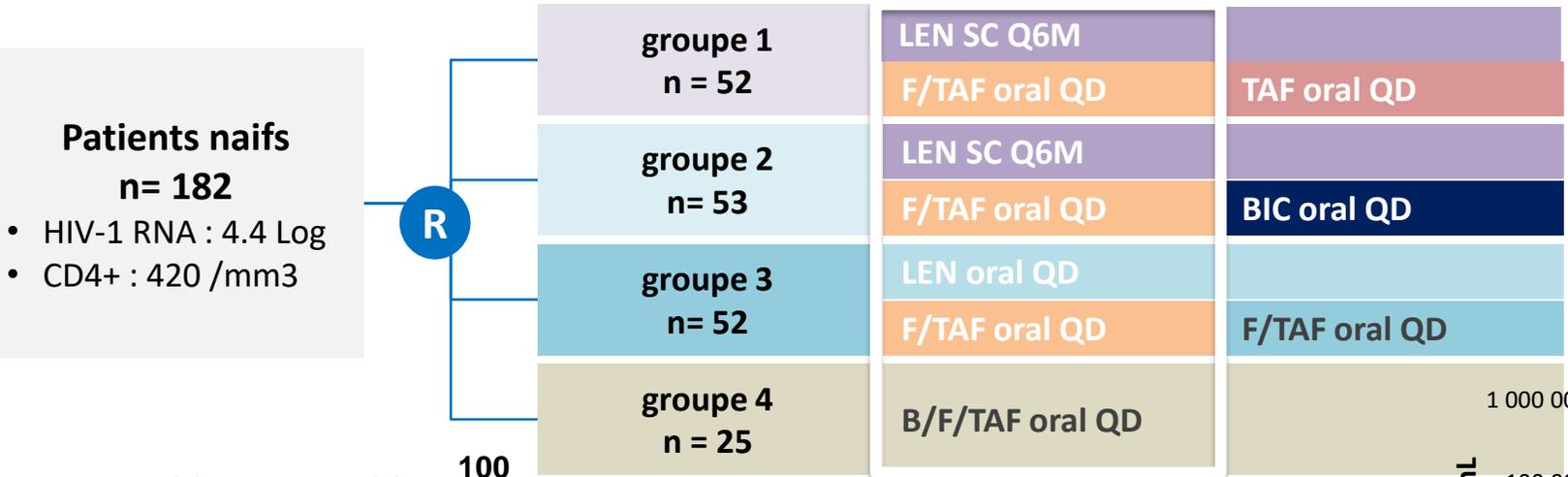
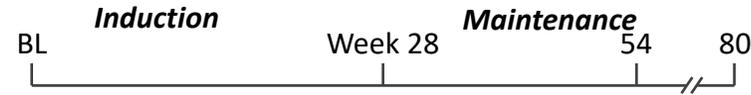


Réduction Charge virale , log₁₀ c/ml

| | Lena 20 mg (n = 6) | Lena 50 mg (n = 6) | Lena 150 mg (n = 6) | Lena 450 mg (n = 6) | Lena 750 mg (n = 5) | Placebo (n = 10) |
|-----------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| Moyenne | -1,4 | -1,8 | -1,8 | -2,2 | -2,3 | -0,2 |
| Mediane | -1,4 | -1,7 | -1,8 | -2,2 | -2 | -0,2 |
| Min ; Max | -0,8 ; -1,7 | -1,2 ; -2,4 | -1,5 ; -2,1 | -1,6 ; -2,9 | -1,5 ; -3,3 | -0,4 ; 0,0 |

Lenacapavir : Inhibiteur de capsid GS-6207

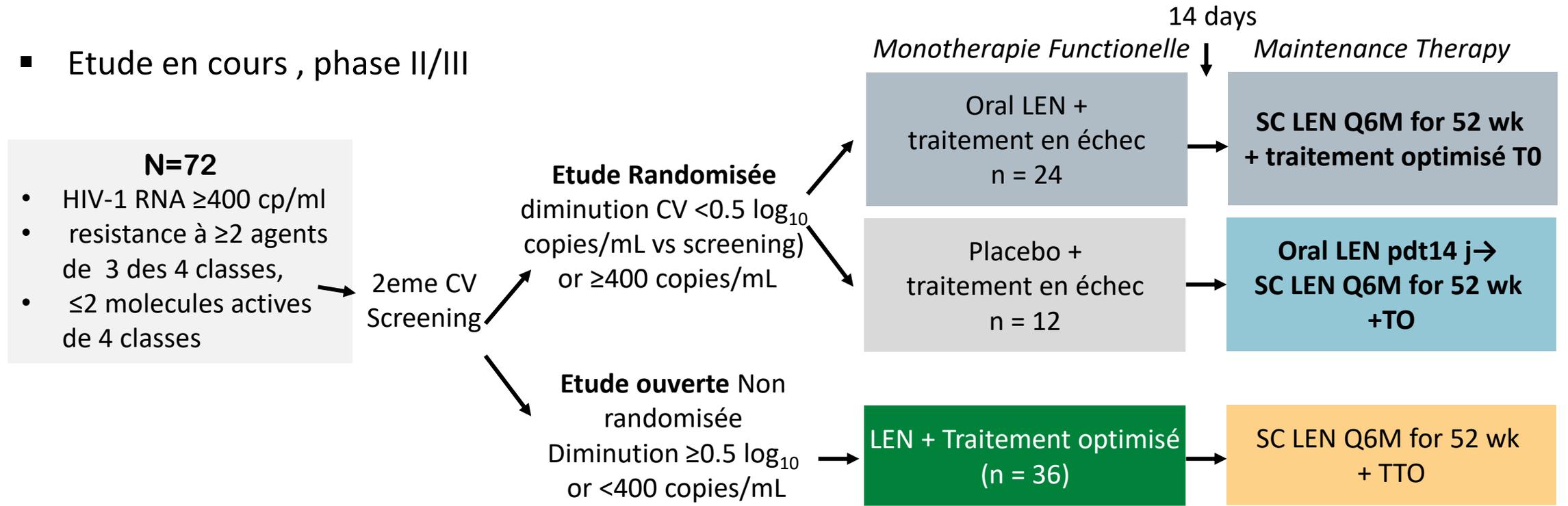
CALIBRATE Patients naifs Résultats S28



Lenacapavir

CAPELLA : étude phase 2 chez patients multirésistants

- Etude en cours , phase II/III

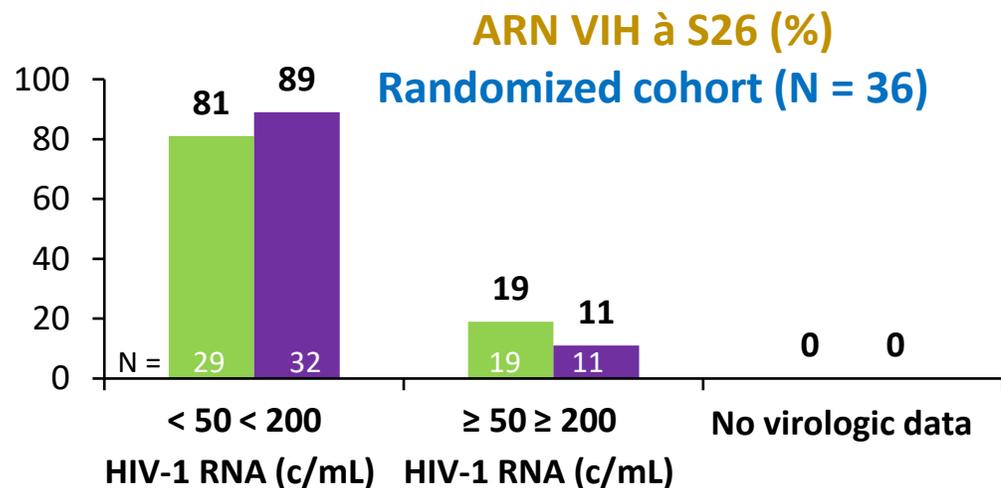


Oral LEN administered as 600 mg on Days 1 and 2, 300 mg on Day 8; SC LEN administered as 927 mg (2 x 1.5 mL) in the abdomen on Day 15 and Q6M thereafter.

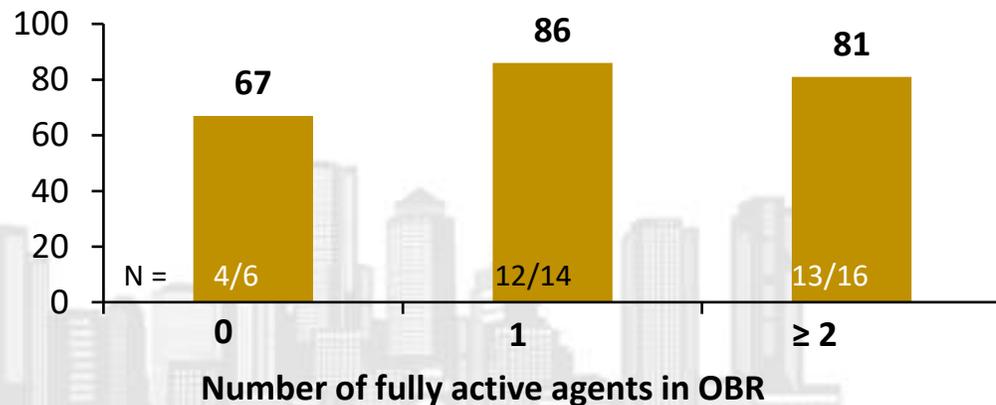
- Critère principal: réduction CV $\geq 0.5 \log_{10}$ copies/mL à J14 dans cohorte randomisée
- Critères secondaires : HIV-1 RNA < 50 copies/mL, < 200 copies/mL à S26 dans cohorte randomisée

Lenacapavir

CAPELLA : étude phase 2 chez patients multirésistants



HIV-RNA < 50 c/mL by active agents in OBR



Résistance lenacapavir LEN

| | |
|--|---------|
| Participants avec critères de test de résistance | 11 (31) |
| Pas d'émergence de résistance LEN | 7 (19) |
| Resistance LEN | 4 (11) |
| M66I | 4 |
| Q67H | 1 |
| K70N/R/S | 1 |
| N74D | 1 |

- All 4 participants with emergent LEN resistance remained on LEN
 - 3 resuppressed at a later visit (2 without + 1 with OBR change)
 - 1 with no active agent in OBR never suppressed
- Aucun arrêt pour effets secondaires
- Réactions locales in 56% (grade 1 : 70%), 18% of nodules (all grade 1)



- Les molécules ARV sont la **clé du contrôle** de l'épidémie : traitement et prévention
- Les **INI seconde génération** (DTG :BIC) assure dorénavant et déjà une maîtrise importante de l'infection et sont recommandées en 1^o ligne (EACS DHSS OMS)
- La **décennie 2020** devrait constituer avec les **molécules longue durée** en développement une révolution majeure .
- Ces molécules devraient permettre la « privauté » du traitement ++ nécessaire dans bien des contextes
- Cabotegravir /rilpivirine Injectables entrent en scène ; lenacapavir tous les 6 mois , islatravir sont en phase III.
- Plus que jamais ces molécules hautement actives , si elles confirment leur **robustesse et leur tolérance sont indispensables au Sud** pour leur impact potentiel sur l'accès aux traitements , l'observance et la discrimination.