

Options et perspectives pour les patients Multi-traités

Marc-Antoine Valantin

Maladies Infectieuses, Pitié-Salpêtrière.

JNI, 30 août 2021

Liens d'intérêt

- Subventions pour participations à des conférences scientifiques
 - Gilead Sciences
 - VIIV
 - THERA Technologies

« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par Theratechnologies en France sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, dans un domaine thérapeutique, ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. Les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle.

Le Bon usage des classes thérapeutiques éventuellement citées et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés »

Patients multi-traités

- Patients suivis depuis les années 90s
- Traitement antirétroviral depuis avant 1996
 - Monothérapie, bithérapie puis trithérapie
- Multi-thérapie : ≥ 4 molécules
- En Ile de France en 2018 (46000 pts) :
 - Patients ayant une réponse virologique soutenue : 92 %
 - Patients multitraités : 4%

MAJOR ARTICLE HIV/AIDS

High Rate of Virologic Suppression with Raltegravir plus Etravirine and Darunavir/Ritonavir among Treatment-Experienced Patients Infected with Multidrug-Resistant HIV: Results of the ANRS 139 TRIO Trial

Y. Yazdanbakhsh,¹ C. Fagard,² D. Descamps,³ A. M. Taburet,⁴ C. Collin,⁵ B. Roquesbert,⁶ C. Katiama,⁷ G. Piatoux,⁸ C. Jacquet,⁹ C. Piketty,¹⁰ D. Bollens,¹¹ J. M. Molina,¹² G. Chêne,¹³ and the ANRS 139 TRIO Trial Group¹⁴

¹Hopital Tourcoing, Lille School of Medicine, Lille, ²INSERM U857, Bordeaux, ³Hopital Bichat-Claude Bernard, ⁴Hopital Bicetre, Le Kremlin Bicetre, ⁵Hopital Foch-Salgentine, ⁶Hopital Tenon, ⁷Hopital Georges Pompidou, ⁸Hopital Saint Antoine, and ⁹Hopital Saint Louis and Université de Paris Diderot Paris 7, Paris, and ¹⁰Hopital Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Patients multitraités : Deux situations possibles

Mr Ma Ph

- Darunavir/ritonavir, rilpivirine, dolutégravir, enfuvirtide depuis 01/2017
- Lymphocytes CD4 : 456/mm³
- CV : 11 000 copies/ml
- Génotype de mai 2021

<u>INRT</u>	M41L, E44D, D67L, L210W, T215Y	TNF : R, XTc : S
<u>INNRT</u>	L100I, G190, V106M, A98G, V179	EFV, NVP, DOR, ETR : R, RPV : S
<u>IP</u>	L10V, V32I, L33F, M46I, L63P, A71V, L76V, I84V, L90M,	ATZ, LPV : R, DRV BID : I, TPV : S
<u>INI</u>	T97A, Q148H, N155H, G140S	RAL, DTG BID, EVG : R
<u>IF</u>	G36A, V38K	ENF : R
<u>ICCR5</u>		Tropisme CCR5

Mr Ma Ed

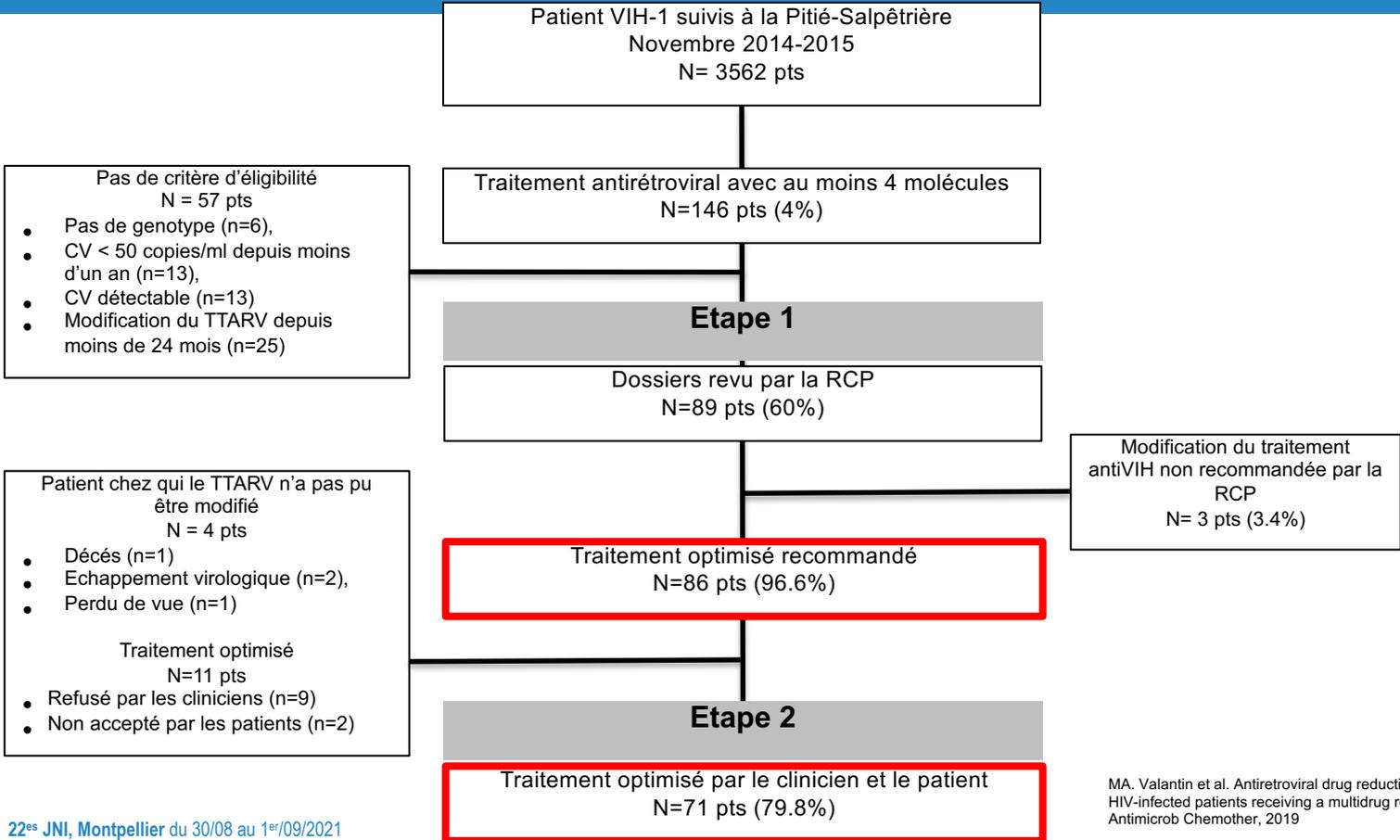
- Darunavir/ritonavir BID, étravirine, dolutégravir BID, enfuvirtide, maraviroc depuis 01/2014
- Lymphocytes CD4 455/mm³, CV < 50 copies/ml
- Génotype de décembre 2015

<u>INRT</u>	M41L, D67L, L74V, M184V, L210W, T215Y, K219T	TNF, XTc : R
<u>INNRT</u>	V90I, L100I, K103N, Y181I	EFV, NVP, DOR, ETR, RPV : R
<u>IP</u>	L10V, I13V, I15V, K20M, V32I, L33F, M36I, K43T, M46L, I47V, F53L, I54L, I62V, L63P, A71V, V82A, N83D, I85V, L89V, L90M,	ATZ, LPV : R; DRV BID, TPV : I
<u>INI</u>	V72I, L74M, V151I, N155H	RAL, DTG QD, EVG : R; DTG BID : S
<u>IF</u>		ENF : S
<u>ICCR5</u>		Tropisme CCR5

Gestion des patients multi-traités

- **Staff pluridisciplinaire**
(cliniciens, pharmacologues et virologues)
 - Génotype(s) cumulé(s) sur ARN/Génotype sur ADN
 - Histoire thérapeutique
 - Dosage(s) plasmatique(s)
- **Objectifs**
 - Patients en échec virologique
 - Retour à l'indétectabilité
 - Patients en succès virologique
 - Amélioration de la qualité de vie
 - Réduction des interactions médicamenteuses
- **Options thérapeutiques +/- limitées**
 - Molécules disponibles et commercialisées
 - Molécules disponibles en ATU ou évaluées dans le cadre d'essai clinique

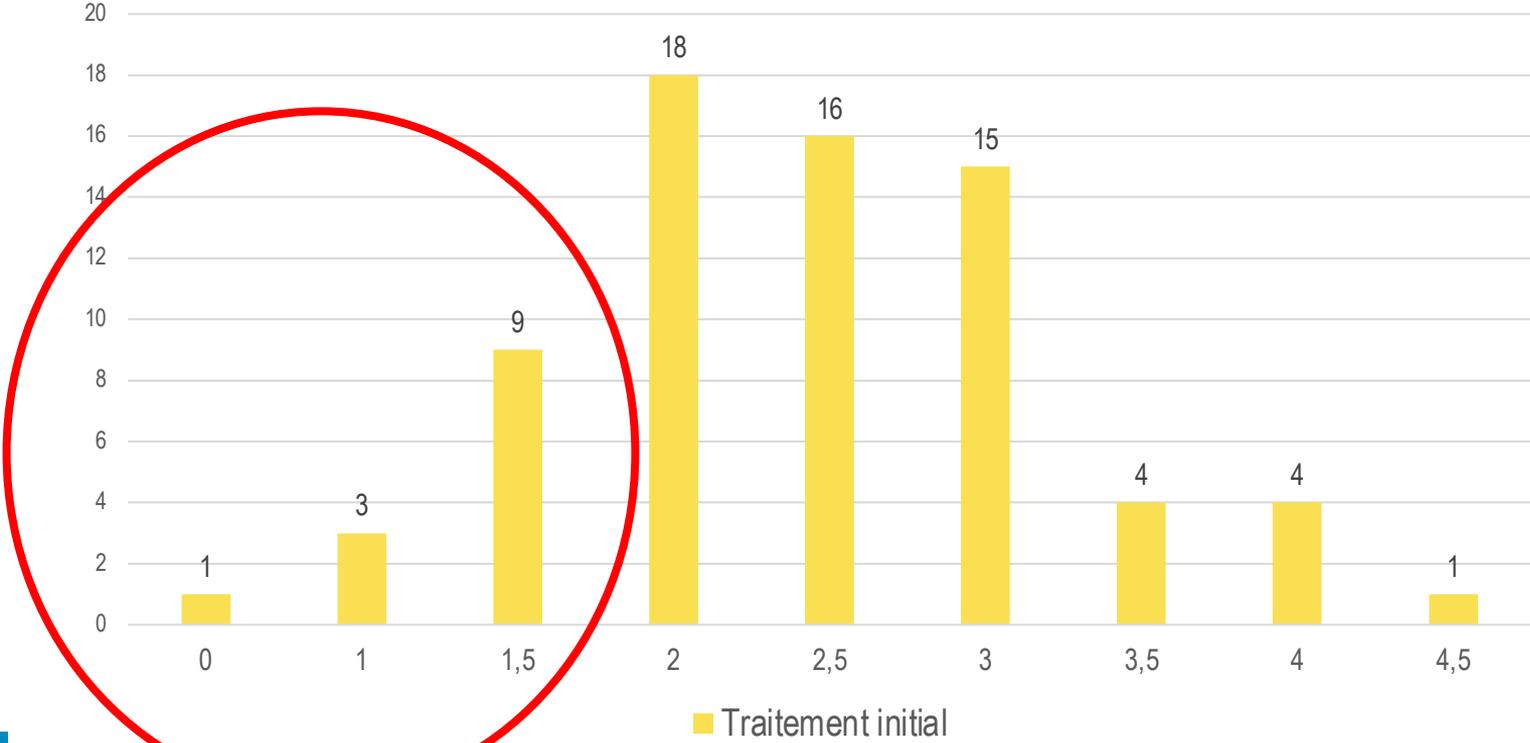
Ecovir : Flow chart



Ecovir : caractéristiques des patients à l'inclusion

	Dossiers après RCP N=89 pts
Homme n (%)	72 (81%)
Age, (année) médiane (min-max)	58 (33-86)
Durée de l'infection VIH, (année), médiane (min-max)	28 (3-35)
Découverte de l'infection VIH \leq 1996	73 (82%)
SIDA n (%)	47 (53%)
Durée de suppression de la charge virale VIH, (année), (HIV-RNA<50copies/ml), médiane (min-max)	8 (3-13)
Durée de la cART, (année), médiane (min-max)	24 (3-31)
Année de la première cART	
\leq 1996	61 (69%)
]1996 – 2005]	19 (21%)
> 2005	9 (10%)
Distribution des différentes cART avant le RCP	
4 ARV	75 (84%)
5 ARV	13 (15%)
6 ARV	1 (1%)

ECOVIR : *Score de sensibilité génotypique à l'inclusion*



Profil de sensibilité aux antirétroviraux à l'inclusion (algo 2014/2015)

	On treatment N (%)		On treatment N (%)	Resistance	Possible resistance
NRTI	84/89 (94%)	Lamivudine/emtricitabine	80/84 (95%)	91%	0%
		Tenofovir disoproxil fumarate	49/84 (58%)	39%	32%
		Abacavir	35/84 (42%)	74%	14%
NNRTI	50/89 (56%)	Efavirenz	3/50 (6%)	70%	0%
		Nevirapine	5/50 (10%)	70%	0%
		Etravirine	37/50 (74%)	23%	18%
		Rilpivirine	5/50 (10%)	56%	0%
PI	62/89 (70%)	Lopinavir/ritonavir	4/62 (6%)	69%	9%
		Atazanavir	8/62 (13%)	71%	3%
		Darunavir/ritonavir (QD)	17/62 (27%)	42%	7%
		Darunavir/ritonavir (BID)	36/62 (58%)	29%	13%
INSTI	59/89 (66%)	Raltegravir	47/59 (80%)	24%*	0%
		Dolutegravir (QD)	7/59 (12%)	8%*	8%
		Dolutegravir (BID)	4/59 (7%)	0%*	0%
		Elvitegravir	1/59 (2%)	24%*	0%
		Maraviroc	NA	52%**	0%

Ecovir : nombre de molécules arrêtées dans les nouvelles stratégies antirétrovirales proposées (71 pts)

		NB DE MOLÉCULES ARRÊTÉES				
		1		2		3
TYPES DE MODIFICATION	4>3	10	14%			
	4>2			48	68%	
	5>3			6	8,5%	
	5>2					6 8,5%
	6>3					1 1%

Traitement antirétroviral débuté après Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

2 ARV = 54/71 (76%)

3 ARV = 17/71 (24%)

- raltegravir/étravirine : 26%
- dolutegravir/rilpivirine : 9%
- raltegravir/darunavir : 15%

3 classes associant INI (75.0%) et PI (69%)

MA. Valantin et al. Antiretroviral drug reduction in highly experienced HIV-infected patients receiving a multidrug regimen: the ECOVIR study, J Antimicrob Chemother, 2019

Ibalizumab - TMB 301

ORIGINAL ARTICLE

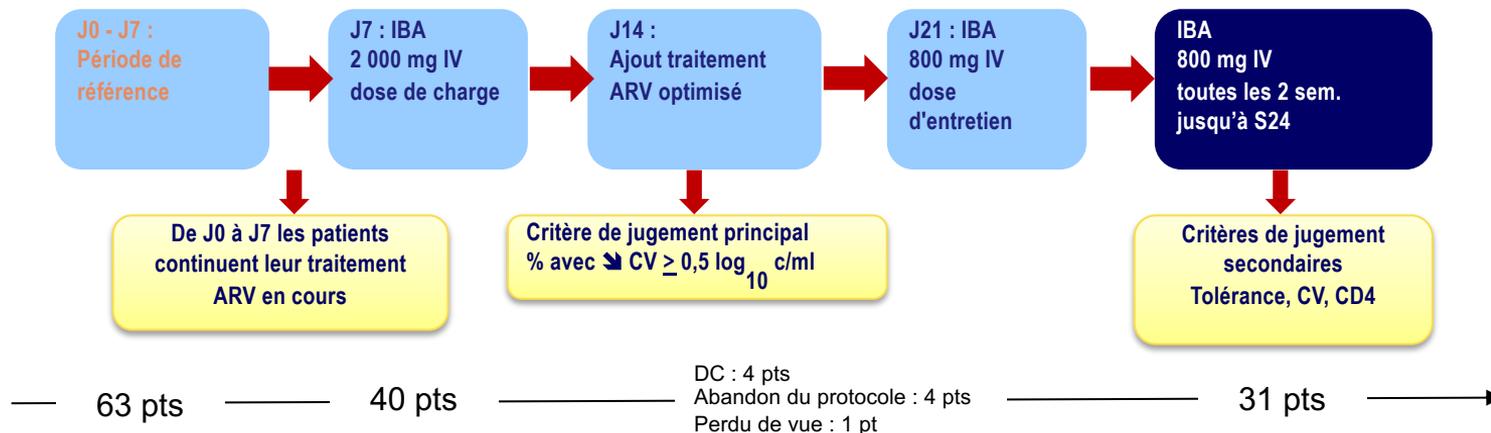
Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1

Brinda Emu, M.D., Jeffrey Fessel, M.D., Shannon Schrader, M.D., Princy Kumar, M.D., Gary Richmond, M.D., Sandra Win, M.D., Steven Weinheimer, Ph.D., Christian Marsolais, Ph.D., and Stanley Lewis, M.D.

ABSTRACT

- Anticorps monoclonal humanisé IgG4 dirigé contre le domaine 2 du CD4, interférant avec les étapes post-liaison nécessaires à la pénétration du VIH dans les lymphocytes T CD4+.
- Indication : En association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 multirésistant, pour lesquels il n'est autrement pas possible de mettre en place un traitement antiviral suppressif.

Schéma de l'étude et critères de jugement



Principaux critères d'inclusion

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

Stanley Lewis et col. *N Engl J Med* 2018;379:645-54.

Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1

Brinda Emu, M.D., Jeffrey Fessel, M.D., Shannon Schrader, M.D.,
Princy Kumar, M.D., Gary Richmond, M.D., Sandra Win, M.D.,
Steven Weinheimer, Ph.D., Christian Marsolais, Ph.D., and Stanley Lewis, M.D.

ABSTRACT

Données démographiques à l'entrée dans l'étude sur les 40 pts inclus

Age médian – année (min-max)	53 (23 - 65)
Sexe M – n (%)	34 (85)
Nb d'année depuis le diagnostic – médiane (min-max)	23 (2-30)
Charge Virale VIH – log copies/ml – médiane (min-max)	4.6 (2.5 – 5.9)
> 100 000 copies/ml – n (%)	7 (18)
Lymphocytes CD4 /mm ³ – médiane (min-max)	73 (0 -676)

	R \geq 1 molécule dans la classe - n (%)	R > toutes les molécules dans la classe - n (%)
INRT	37 (93)	26 (65)
INNRT	37 (93)	26 (65)
IP	36 (90)	25 (63)
INI	27 (68)	19 (48)
ICCR5	33 (87)	33 (87)
IF	9 (24)	9 (24)

Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1

Brinda Emu, M.D., Jeffrey Fessel, M.D., Shannon Schrader, M.D., Princy Kumar, M.D., Gary Richmond, M.D., Sandra Win, M.D., Steven Weinheimer, Ph.D., Christian Marsolais, Ph.D., and Stanley Lewis, M.D.

ABSTRACT

Critère de jugement principal à J14 (ITT – MEF)

	Day 7 (On Failing Regimen)	Day 14	
Percent with ≥ 0.5 log ₁₀ reduction	3%	33/40 pts (83%)	P<0.0001
Percent with ≥ 1.0 log ₁₀ reduction	0%	24/40 pts (60%)	
Mean VL decrease	0 log ₁₀	1.1 log ₁₀	P<0.0001

Functional Monotherapy

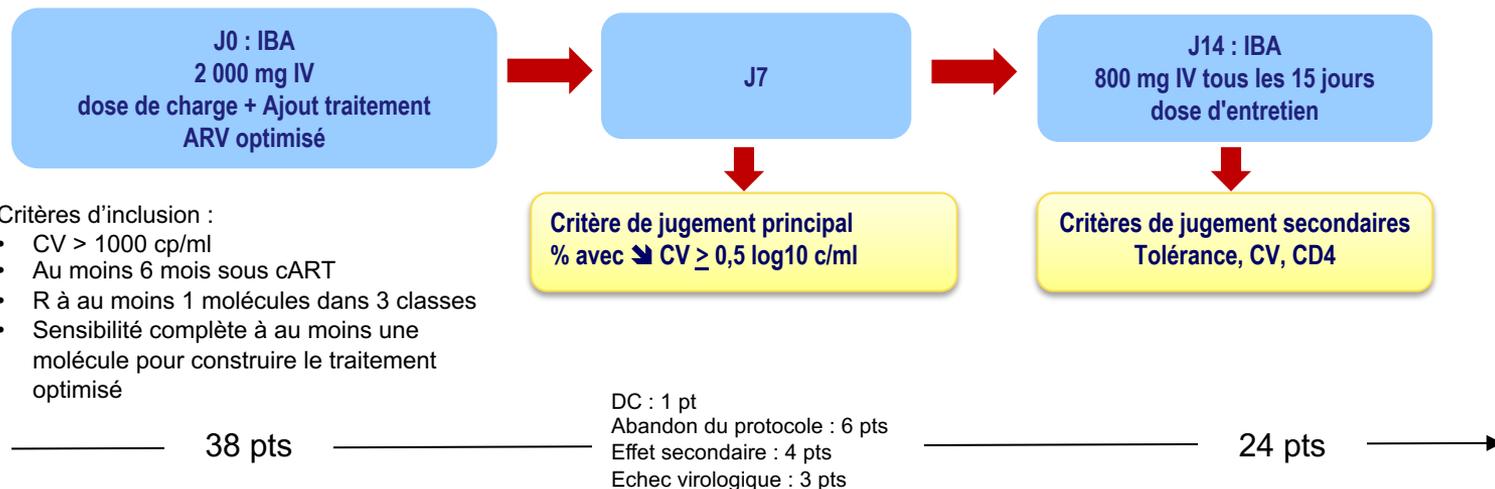
Résultats virologiques à S25 (ITT – MEF)

Percent with VL<50 copies	17/40 pts (43%)
Percent with VL<200 copies	20/40 pts (50%)
Mean VL decrease	1.6 log ₁₀
Percent with ≥ 1.0 log ₁₀ reduction	55%
Percent with ≥ 2.0 log ₁₀ reduction	48%

- Virologic failure (two consecutive measurements after D14 that showed a reduction from baseline in VL<0.5 log₁₀ cp/ml) : 7/40pts (18%)
- Viral rebound (increase of at least 1.0 log₁₀ cp/ml in VL from the nadir value) : 3/40 pts
- Virologic breakthrough (two consecutive VL measurements > 200 cp/ml after initial virologic suppression) : 1/7 pts
- 9/10 pts diminution de MPI

Ibalizumab – TMB 311

Expanded access



- Age moy 50 ans
- H : 87%
- CV : 4.7 log cp/ml
- > 5 log : 24%
- 21% fostemsavir/lironlimab

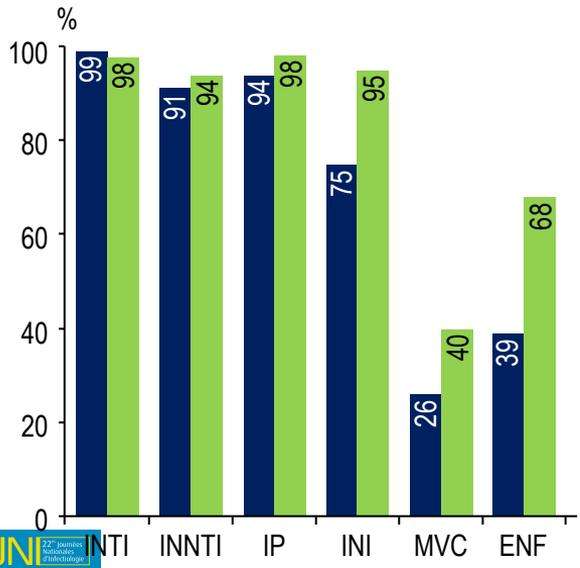
- Réduction de CV VIH (médiane) : 2.6 log₁₀ à S25
- Réduction de CV VIH (médiane) : 2.6 log₁₀ à S48
- A S24 : CV VIH <50 copies/mL : 46%
- A S48 : CV VIH <50 copies/mL : 47%

Fostemsavir – Résultats à S96

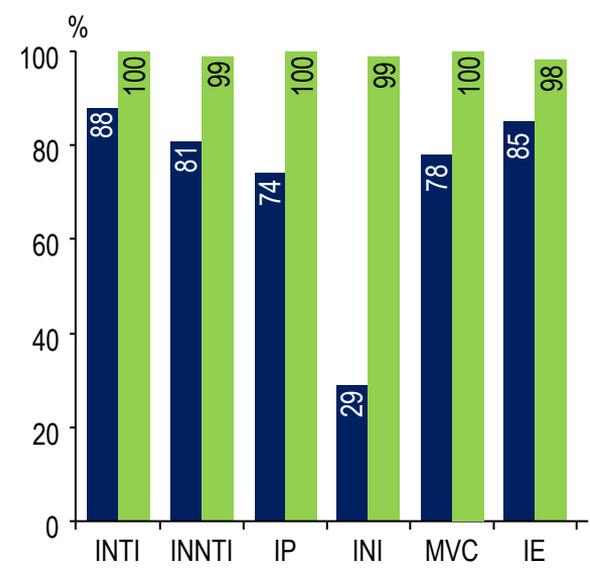
- **Caractéristiques à l'inclusion : médiane CD4 80/mm³ (IQR : 11 - 202), médiane CV : 4,6 log₁₀ c/ml (IQR : 3,9 - 5,0)**

Exposition aux ARV et résistances

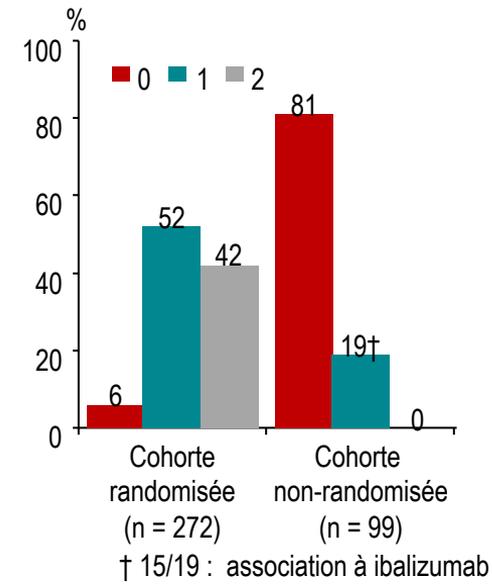
Exposition antérieure aux différentes classes



Classes sans ARV pleinement actifs



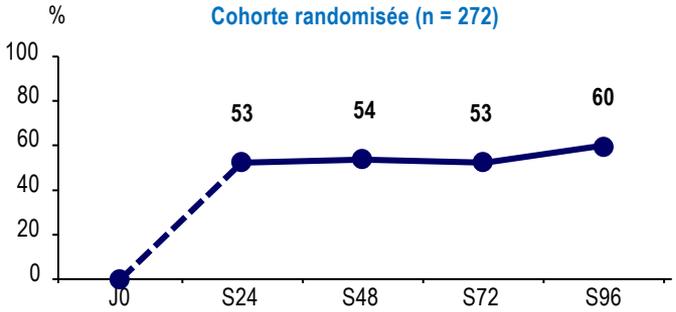
ARV pleinement actifs dans traitement optimisé



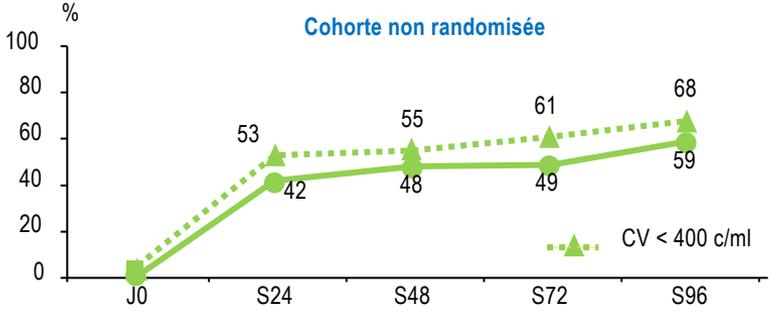
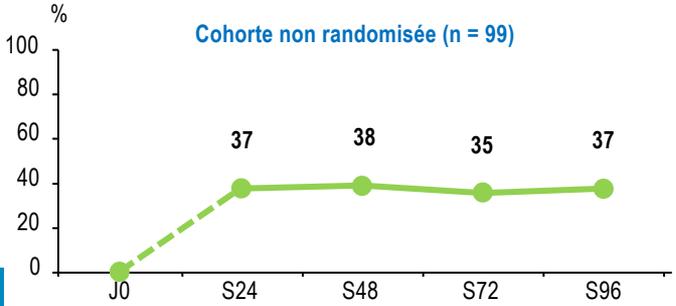
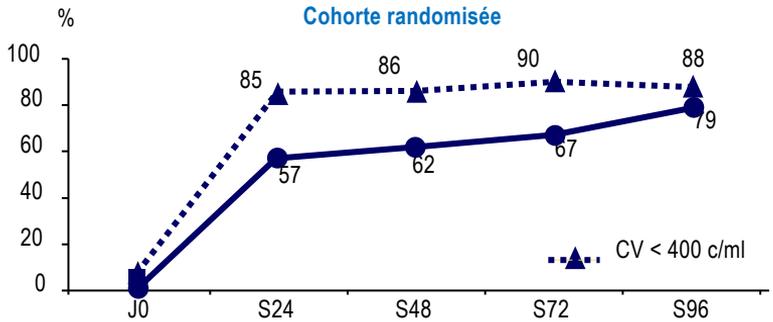
Fostemsavir – Résultats à S96

Réponse virologique (CV < 40 c/ml)

Analyse ITT-E snapshot
(modification TO pour manque d'efficacité = échec)



Analyse ITT-E snapshot
(modification TO initial pour non efficacité autorisée)



Parmi les 15 participants ayant reçu dans le T0 initial l'ibalizumab, le taux de réponse (CV < 40 c/ml) à S96 est de 33 %

P. Ackerman et al. AIDS: June 1, 2021, Volume 35, Issue 7, p 1061-1072

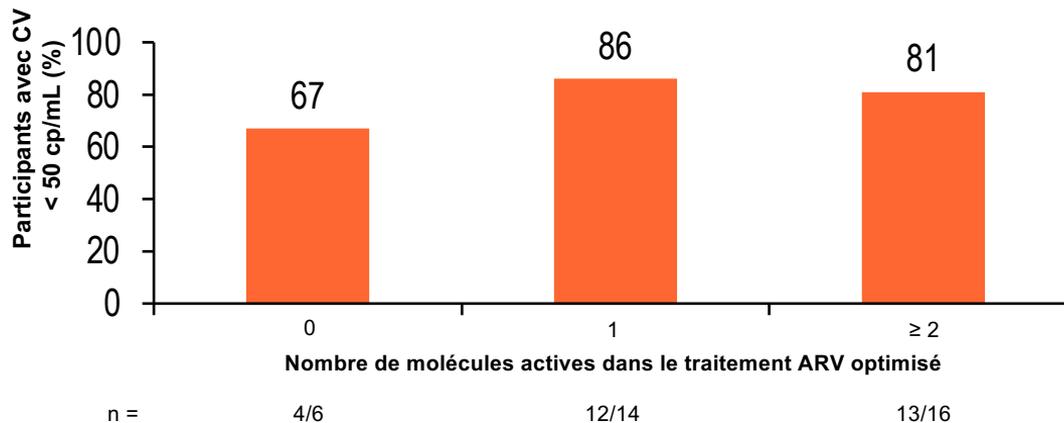
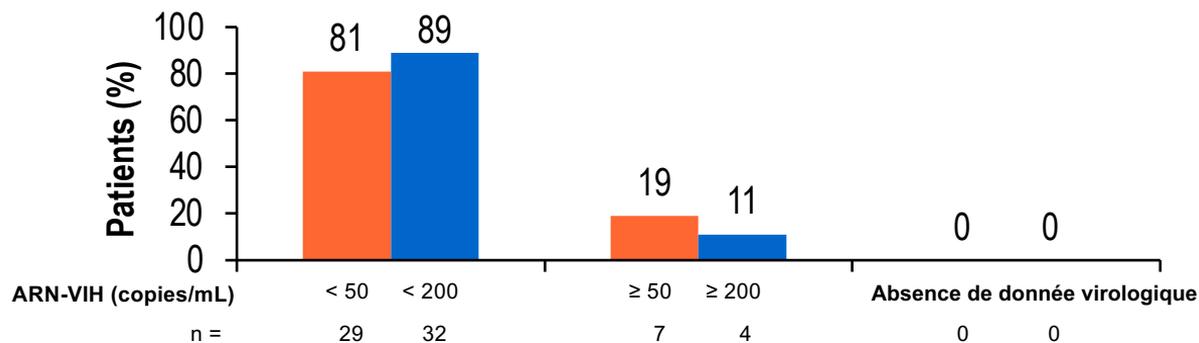
Étude de phase II/III CAPELLA (2)

Caractéristiques des participants à l'inclusion

	Cohorte randomisée		Cohorte non randomisée	Total (n = 72)
	Lénacapavir (n = 24)	Placebo (n = 12)	Lénacapavir (n = 36)	
Âge, années, médiane (extrêmes)	55 (24-71)	54 (27-59)	49 (23-78)	52 (23-78)
Sexe, femmes, %	29	25	22	25
Ethnie, Noirs, %	42	55	31	38
Ethnie, Hispaniques et Latinos, %	25	36	14	21
CV, log ₁₀ cp/mL, médiane (extrêmes) > 75 000 cp/mL, %	4,2 (2,3-5,4) 17	4,9 (4,3-5,3) 50	4,5 (1,3-5,7) 28	4,5 (1,3-5,7) 28
CD4, cellules/mm ³ , médiane (extrêmes) ≤ 200 cellules/mm ³ , %	172 (16-827) 67	85 (6-237) 92	195 (3-1 296) 53	150 (3-1 296) 64
Délai depuis le diagnostic de VIH, années, médiane (extrêmes)	27 (13-39)	26 (14-35)	23 (9-44)	24 (9-44)
Nombre de lignes d'ARV, médiane (extrêmes)	9 (2-24)	9 (3-22)	13 (3-25)	11 (2-25)
Nombre de molécules présentes dans le traitement précédent en échec, médiane (extrêmes)	3 (1-7)	3 (2-6)	4 (2-7)	3 (1-7)
Résistance connue à au moins 2 molécules dans la classe, %				
INTI	96	100	100	99
INNTI	92	100	100	97
IP	83	67	83	81
INI	83	58	64	69

Étude de phase II/III CAPELLA (3)

Taux de succès virologique et d'échec virologique à S26

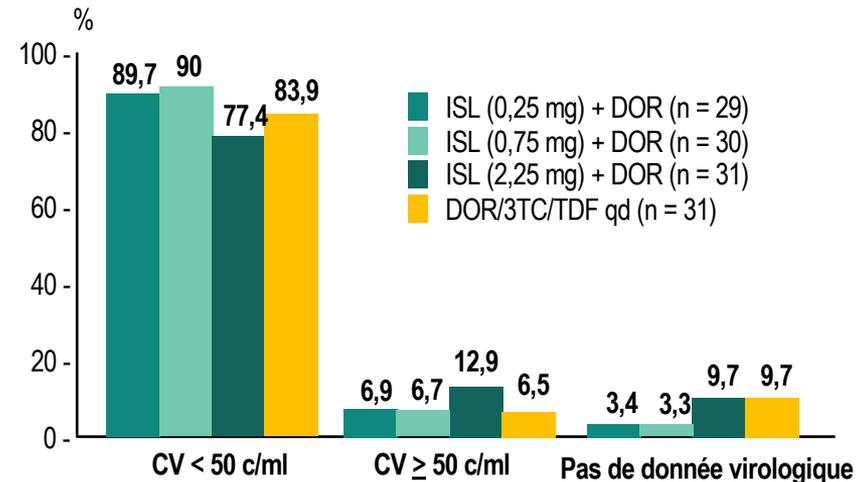


Islatravir (0,25 à 2,25 mg qd) associé à doravirine

Essai de phase 2 MK-8591 011 - Résultats à S24 et S48

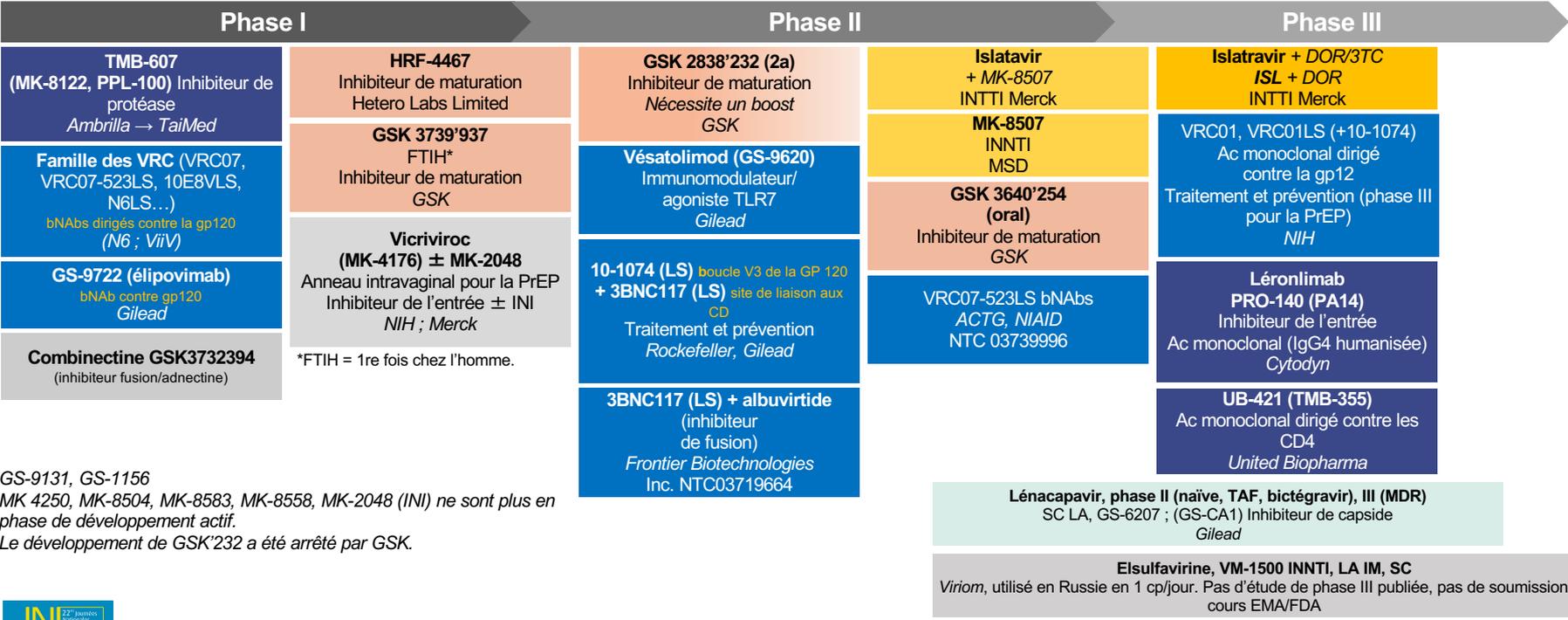
- MK-8591 (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine) est un inhibiteur de RT bloquant la translocation
- Efficacité antivirale chez les patients VIH+ (- 1,78 log₁₀ de réduction de la CV)
- Bonne tolérance
- PK linéaire du composé parent (ISL) dans le plasma et du dérivé TP actif dans PBMC
 - T_{1/2} ISL : 50-60 h
 - T_{1/2} ISL-TP : 120-177 h
- Pas d'effet de l'alimentation sur l'absorption
- Les concentrations d'ISL-TP à l'état d'équilibre dans les tissus rectal et vaginal sont du même ordre que celles dans les PBMC
- Pas d'interaction
- Pas de résistance croisée avec les autres INRT
- Impact mineur de la 184V
- Prévention et soin

Résultat virologique (snapshot)



Prespectives thérapeutiques en 2021

Pipeline – 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.



Perspectives virologiques

- **Lamivudine/emtricitabine et activité résiduelle**

Ciaffi L et al. ANRS12 286/MOBIDIP. Lancet HIV, 2017; 4:e384–e392.

Reynes J, et al. Four years data from DOLULAM study [Abstract PEB0241]. San Francisco, USA, 23rd AIDS International Conference, 2020.

Delaugerre C et al. J Antimicrob Chemother, 2021; 76(5):1286-1293.

- **Cinétique des mutations de résistance dans le génome viral**

Nouchi A, et al. Dynamics of drug resistance-associated mutations in HIV-1 DNA reverse transcriptase sequence during effective ART. J Antimicrob Chemother. 2018;58:1312-1316.

Gantner P, et al. Drug resistance and tropism as markers of the dynamics of HIV-1 DNA quasispecies in blood cells of heavily pretreated patients who achieved sustained virological suppression. J Antimicrob Chemother, 2016; 71:751–761.

Palich R. et al. Kinetics of archived M184V mutation in treatment-experienced virally suppressed HIV-infected patients, in press

Qualité du virus / virus défectif

Conclusion

- **Les molécules qui arrivent sont la première étape d'une nouvelle révolution thérapeutique.**
 - Nouvelle famille thérapeutique
 - Formes orales & injectables
 - Implants
- **Possibilité d'une meilleur gestion de l'échec thérapeutique**
- **Possibilité d'une simplification des traitements antirétroviraux chez les patients recevant des multithérapies**