

Molécules antirétrovirales aujourd'hui et demain

Jade GHOSN

Département des Maladies Infectieuses
Hôpital Bichat – Claude Bernard, Paris

INSERM – UMR 1137 IAME
Université Paris Cité



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS NORD VAL DE SEINE
Bichat - Claude Bernard



Infection • Antimicrobiels • Modelling • Evolution

Liens d'intérêt

Board Member :

Gilead, ViiV Healthcare, MSD, Janssen, Astra Zeneca, Theratechnologies

Research grants :

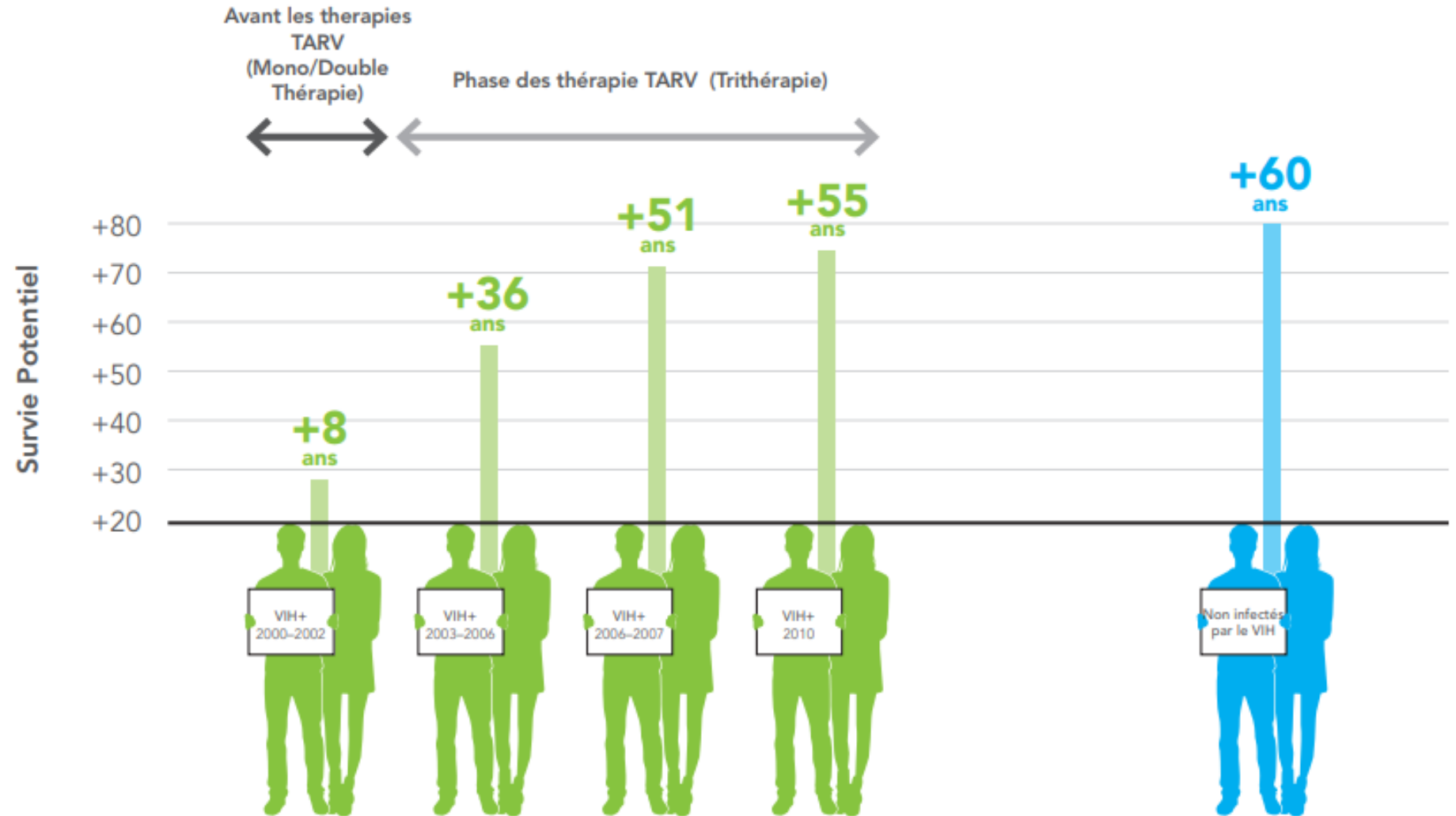
Gilead, ViiV Healthcare

Meeting/Conference attending expenses :

MSD, ViiV Healthcare

Espérance de vie PVVIH de 20 ans en 2022

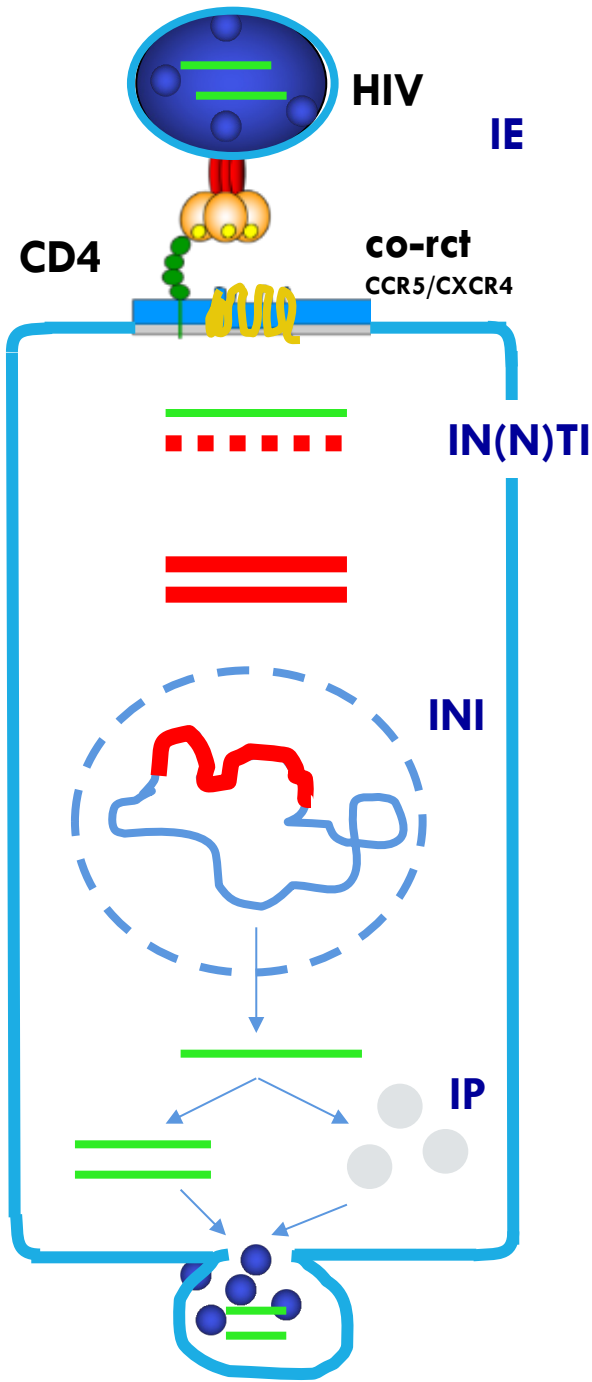
Une bonne nouvelle



Impact attendu du traitement du VIH sur la survie d'une personne âgée de 20 ans vivant avec le VIH dans un milieu à revenu élevé (différentes périodes)

Source : Samji H et al., PLoS ONE, 2013.

ARV
disponibles
(ou en ATU)
en 2022



FDA Approval of HIV Medicines

1981: First AIDS cases are reported in the United States.

'85-
'89

1987
Zidovudine (NRTI)

'90-
'94

1991
Didanosine* (NRTI)

1992
Zalcitabine* (NRTI)

1994
Stavudine* (NRTI)

'95-
'99

1995
Lamivudine (NRTI)
Saquinavir (PI)

1996
Indinavir* (PI)
Nevirapine (NNRTI)
Ritonavir (PI)

1997
Combivir (FDC)
Delavirdine* (NNRTI)
Nelfinavir* (PI)

1998
Abacavir (NRTI)
Efavirenz (NNRTI)

1999
Amprenavir* (PI)

'00-
'04

2000
Didanosine EC* (NRTI)
Kaletra (FDC)
Trizivir (FDC)

2001
Tenofovir DF (NRTI)

2003
Atazanavir (PI)
Emtricitabine (NRTI)
Enfuvirtide (FI)
Fosamprenavir (PI)

2004
Epzicom (FDC)
Truvada (FDC)

'05-
'09

2005
Tipranavir (PI)

2006
Atripla (FDC)
Darunavir (PI)

2007
Maraviroc (CA)
Raltegravir (INSTI)

2008
Etravirine (NNRTI)

'10-
'14

2011
Complera (FDC)
Nevirapine XR (NNRTI)
Rilpivirine (NNRTI)

2012
Stribild (FDC)

2013
Dolutegravir (INSTI)

2014
Cobicistat (PE)
Elvitegravir* (INSTI)
Triumeq (FDC)

'15-
'19

2015
Evotaz (FDC)
Genvoya (FDC)
Prezcobix (FDC)

2016
Descovy (FDC)
Odefsey (FDC)

2017
Juluca (FDC)

2018
Biktarvy (FDC)
Cimduo (FDC)
Delstrigo (FDC)
Doravirine (NNRTI)
Ibalizumab-uiyk (PAI)
Symfi (FDC)
Symfi Lo (FDC)
Symtuza (FDC)
Temixys (FDC)

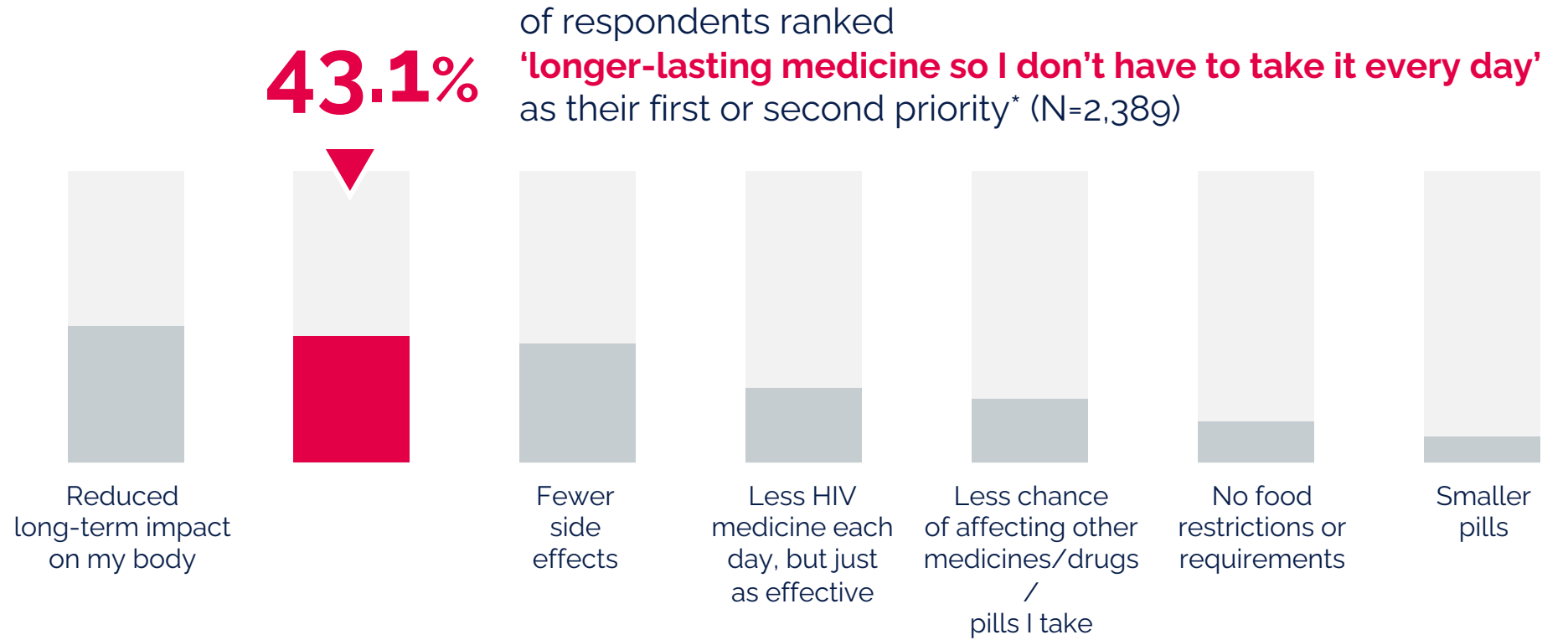
2019
Dovato (FDC)

'20-
'24

2020
Fostemsavir (AI)

2021
Cabenuva (FDC)
Cabotegravir (INSTI)

Que demandent les PVVIH ?



Long Acting

Osteoporosis



- Every 12 months
- On a given timeframe

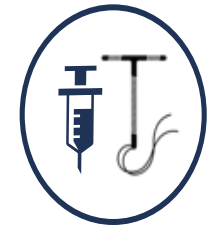
Schizophrenia



Long-acting injectable
antipsychotics

- Every 3 months
- Significant improvements
- Transformed treatment

Contraception



Long-acting injectables,
implants or devices

CAB + RIL IM Q2M



ATLAS¹
N=618

FLAIR²
N=566

ATLAS-2M³
N=1049

IM Q1M vs Oral CAR

Wk 48:
2% vs 1%

pVL ≥50 c/mL

IM Q1M vs DTG/ABC/3TC

Wk 48: 2% vs 2%

Wk 96: 3% vs 3%

pVL ≥50 c/mL

IM Q2M vs Q1M

Wk 48:
2% vs 1%

Wk 96:
2% vs 1%

pVL ≥50 c/mL

CAB +RPV LA :
Non-inferior to daily oral ART
Q2M non-inferior to Q1M dosing

Swindells S, et al. N Eng J Med 2020;382:1112–232.
Orkin C, et al. N Eng J Med 2020;382:1124–353.
Overton ET, et al. CROI 2020. Oral 3334,
Overton et al abstract 479 CROI 2022

Efficacité:

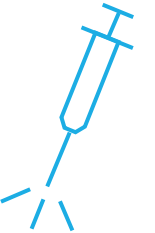
Non-infériorité vs TARV oral à S48, 96 et 124

Tolérance:

Légers/modérés

2% d'arrêt pour EI lié au traitement

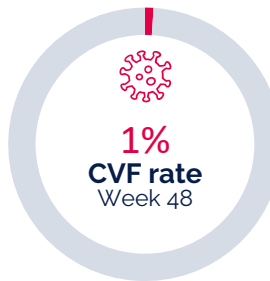
RSI diminuent au cours du temps



Echec virologique à S48:

1%

Confirmed virologic failure (n=17/1,636¹)



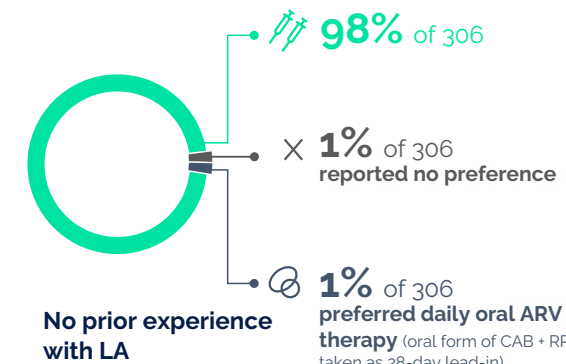
Résistance:

RAM aux deux classes (INI + INNTI)

Phase de lead-in oral:

optionnelle

Préférence:



Analyse multivariée : facteurs associés à l'échec dans les essais de phase III

CAB + RIL
IM

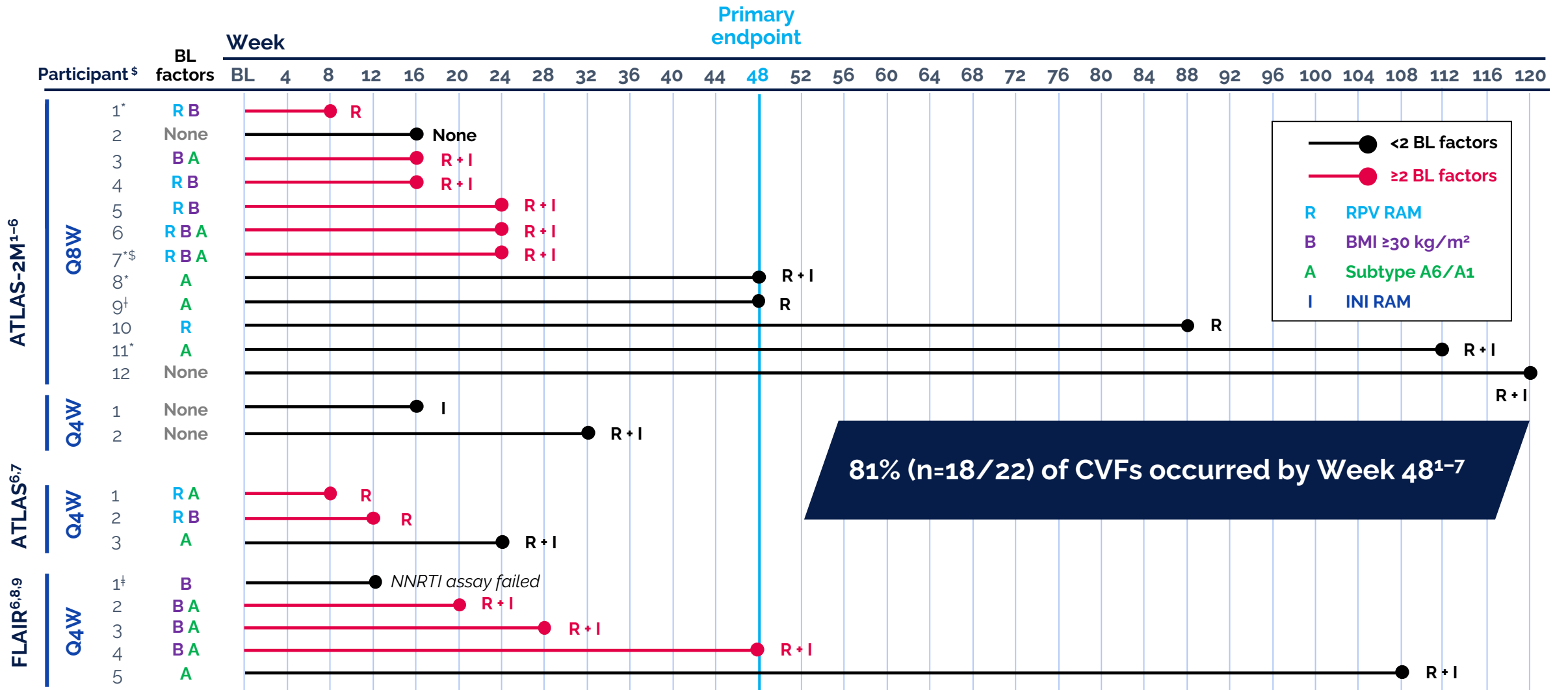
Facteurs
associés à
l'échec

Parameter	Final model OR (95%CI), p-value†2
RPV RAM(s) at BL*	40.36 (8.81, >99), p<0.001
BL HIV-1 subtype A6/A1	5.92 (1.62, 22.89), p=0.008
BMI (kg/m ²) at BL	1.13 (1.02, 1.24), p=0.020
Log ₂ of <i>post hoc</i> Week 8 RPV trough concentration	5.00 (1.79, 16.67)‡, p=0.002

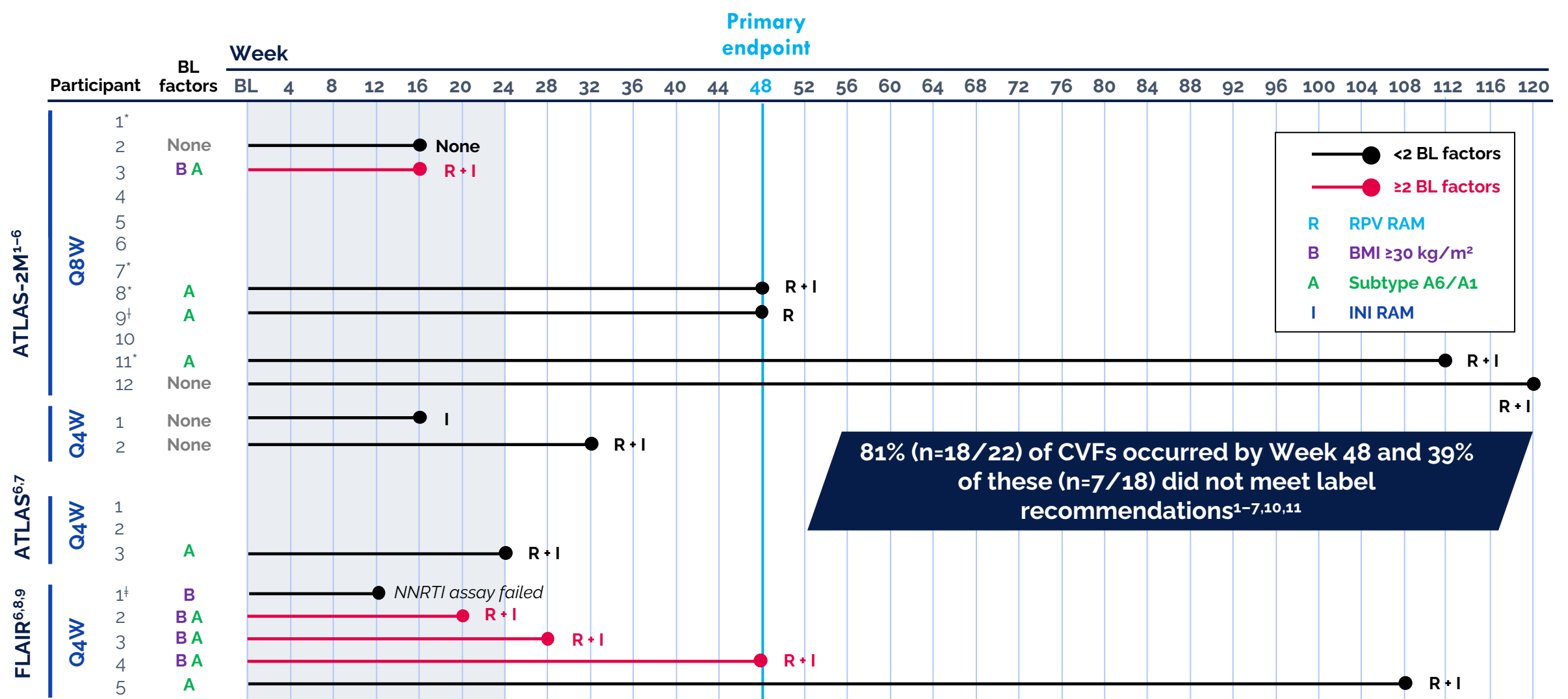
Sensitivity and specificity of at least two baseline factors is optimal:¹

	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
Two or more factors	26%	99.6%	69%	97.5%
Any one factor	<1%	98%	8%	74%

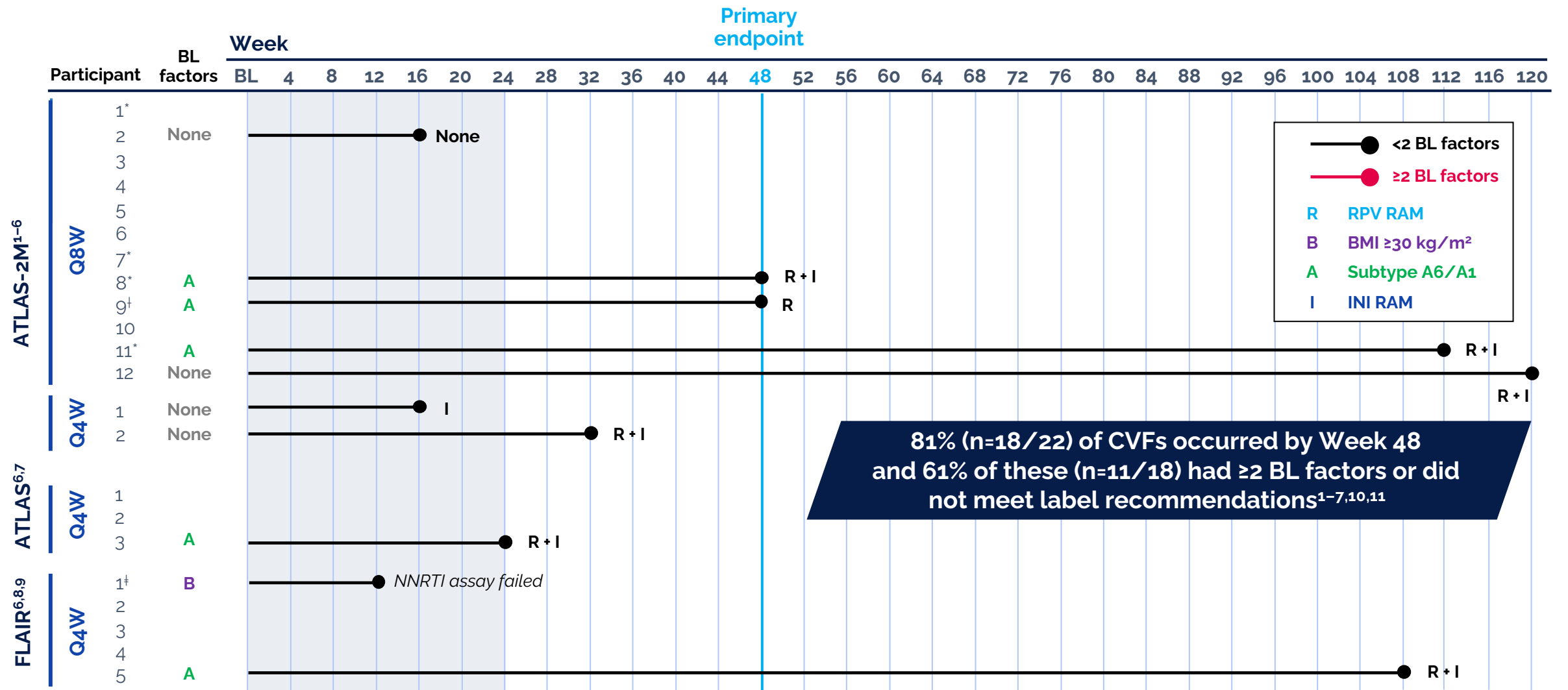
1. Margolis DA et al. HIV Glasgow 2020
 2. Cutrell AG et al. AIDS 2021;35:1333-1342
 3. Wensing AM, et al. Top Antivir Med. 2019;27(3):111-121



1. Overton ET, et al. Lancet 2021;396:1994–2005 (and suppl. appendix); 2. Jaeger H, et al. Lancet HIV 2021;8:e679-689; 3. Overton ET, et al. CROI 2022. Poster H03; 4. Jaeger H, et al. CROI 2021. Oral 401; 5. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150538; 6. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150855; 7. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150537; 8. Orkin C, et al. Lancet HIV 2021;8:e668–78; 9. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150540



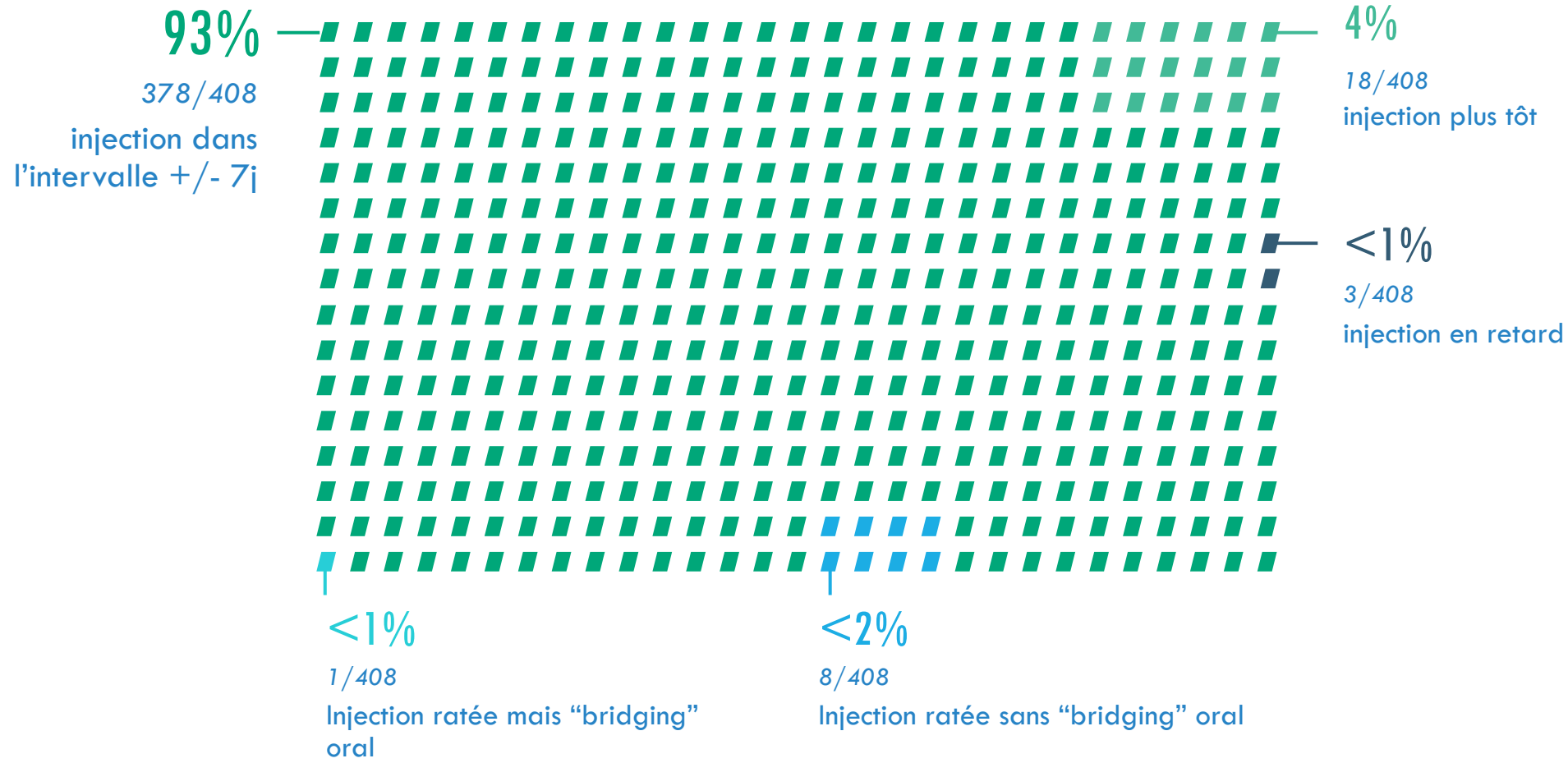
1. Overton ET, et al. Lancet 2021;396:1994–2005 (and suppl. appendix); 2. Jaeger H, et al. Lancet HIV 2021;8:e679-689; 3. Overton ET, et al. CROI 2022. Poster H03; 4. Jaeger H, et al. CROI 2021. Oral 401; 5. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150538; 6. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150855; 7. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150537; 8. Orkin C, et al. Lancet HIV 2021;8:e668–78; 9. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150540



1. Overton ET, et al. Lancet 2021;396:1994–2005 (and suppl. appendix); 2. Jaeger H, et al. Lancet HIV 2021;8:e679-689; 3. Overton ET, et al. CROI 2022. Poster H03; 4. Jaeger H, et al. CROI 2021. Oral 401; 5. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150538; 6. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150855; 7. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150537; 8. Orkin C, et al. Lancet HIV 2021;8:e668–78; 9. ViiV Healthcare. Data on File. REF-150540

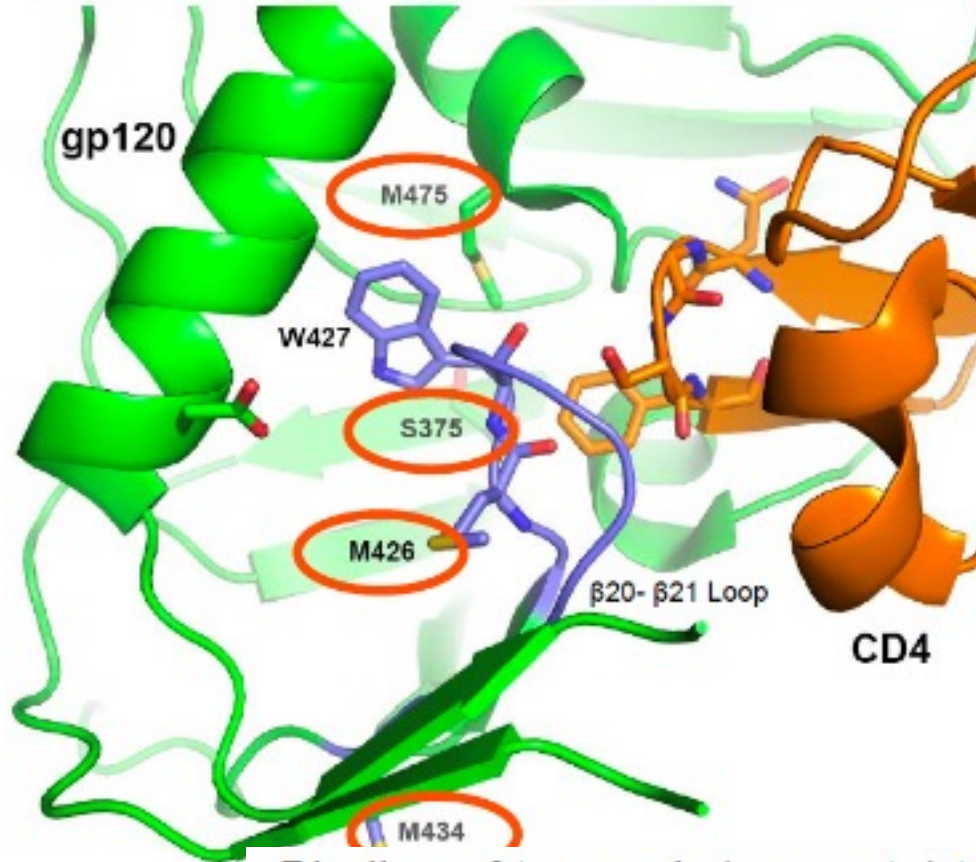
Implémentation ?

Etude CARISEL

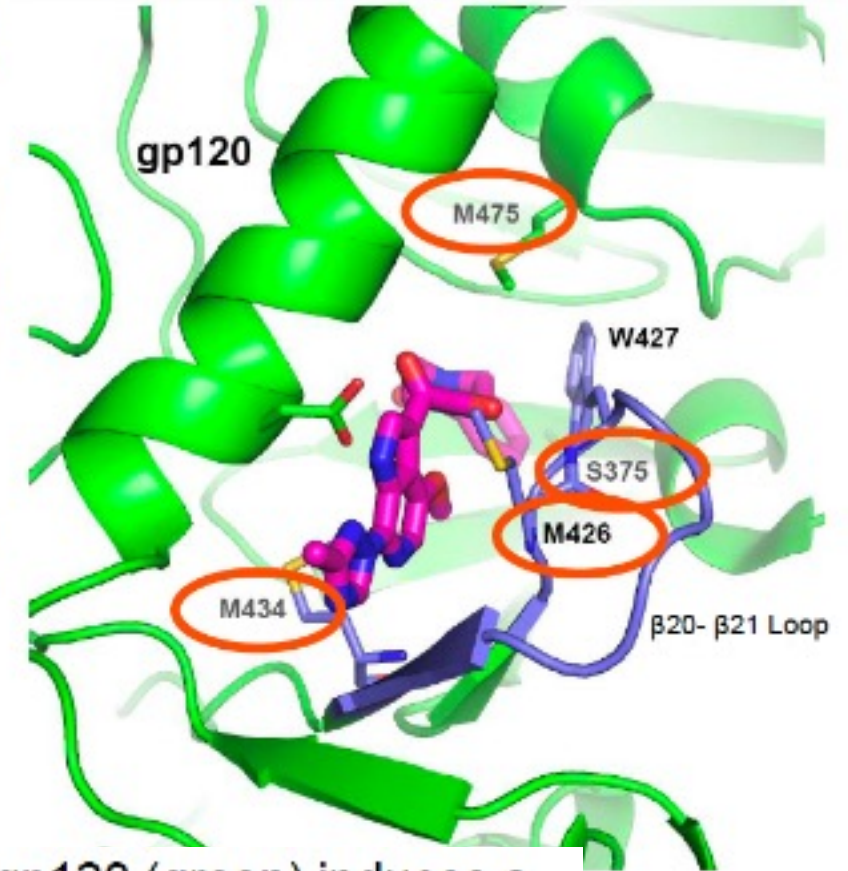


Inhibiteur
d'attachement:
Fostemsavir

gp120 bound with CD4²



gp120 bound with TMR²



Binding of temsavir (magenta) to gp120 (green) induces a significant conformational change in the b20-b21 loop (blue) that prevents the binding of CD4 (orange)

Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection

Michael Kozal, M.D., Judith Aberg, M.D., Gilles Pialoux, M.D., Pedro Cahn, M.D., Melanie Thompson, M.D., Jean-Michel Molina, M.D., Beatriz Grinsztejn, M.D., Ricardo Diaz, M.D., Antonella Castagna, M.D., Princy Kumar, M.D., Gulam Latiff, M.D., Edwin DeJesus, M.D., Mark Gummel, M.S., Margaret Garland, M.Sc., Amy Pierce, B.S., Peter Ackerman, M.D., Cyril Llamasa, M.D., and Max Lataillade, D.O., for the BRIGHTE Trial Team*

ABSTRACT

Randomised cohort:*

HTE participants failing current regimen with confirmed HIV-1 RNA ≥ 400 c/mL and:

- / 1 or 2 ARV classes remaining with ≥ 1 fully active[†] approved agent per class
- / Unable to construct viable regimen from remaining agents

Randomised
3:1

Blinded FTR
600 mg BID +
failing regimen

Blinded
placebo +
failing regimen

Open-label FTR 600 mg BID + OBT

Day 1 Day 8 –
primary
endpoint Day 9 –
open-label
FTR + OBT Week 24[‡] Week 48[‡] Week 96^{‡,**} End of
study[§]

Non-randomised cohort:*

HTE participants failing current regimen with confirmed HIV-1 RNA ≥ 400 c/mL and:

- / 0 ARV classes remaining and no remaining fully active[†] approved agents[¶]

Non-randomised

Open-label FTR 600 mg BID + OBT

Day 1 Week 24 Week 48 Week 96 End of
study[§]

Fostemsavir

Essai BRIGHTE

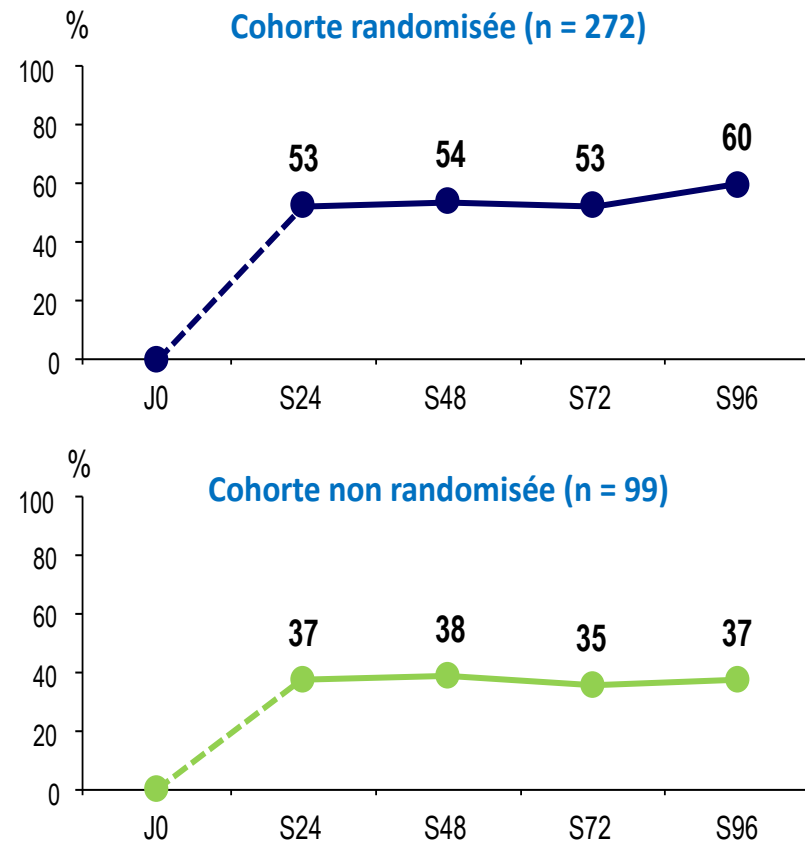
Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection

Michael Kozal, M.D., Judith Aberg, M.D., Gilles Pialoux, M.D., Pedro Cahn, M.D.,
 Melanie Thompson, M.D., Jean-Michel Molina, M.D., Beatriz Grinsztejn, M.D.,
 Ricardo Diaz, M.D., Antonella Castagna, M.D., Princy Kumar, M.D.,
 Gulam Latiff, M.D., Edwin DeJesus, M.D., Mark Gummel, M.S.,
 Margaret Gartland, M.Sc., Amy Pierce, B.S., Peter Ackerman, M.D.,
 Cyril Llamasa, M.D., and Max Lataillade, D.O., for the BRIGHTE Trial Team*

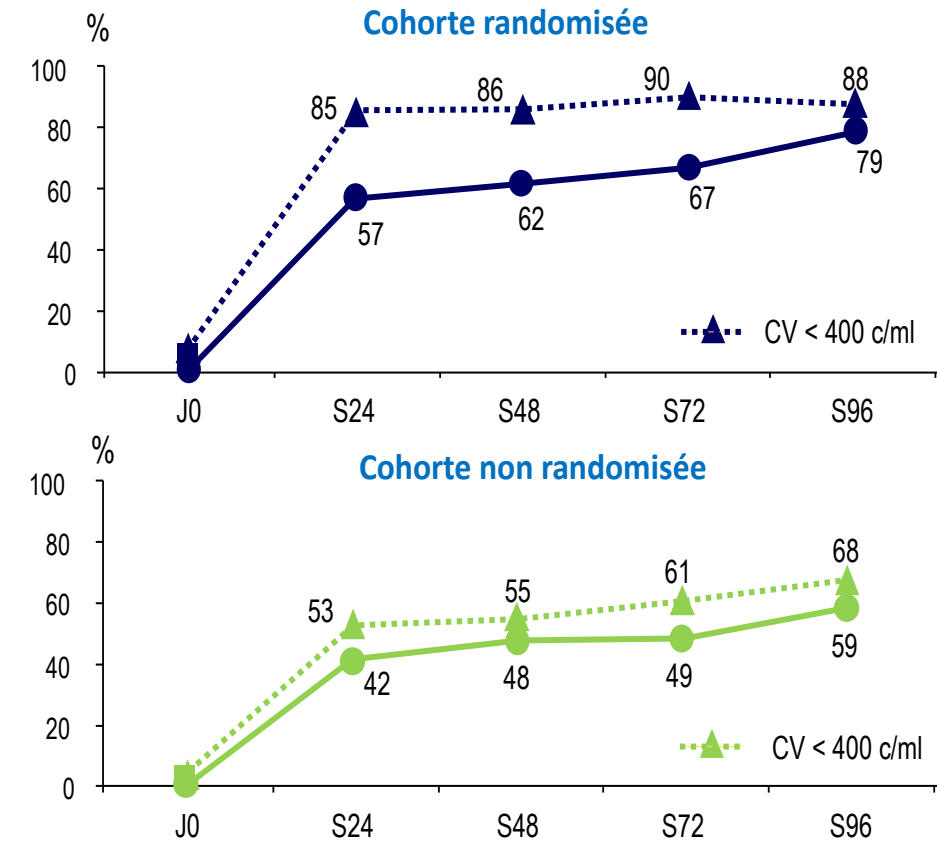
ABSTRACT

Réponse virologique (CV < 40 c/ml)

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



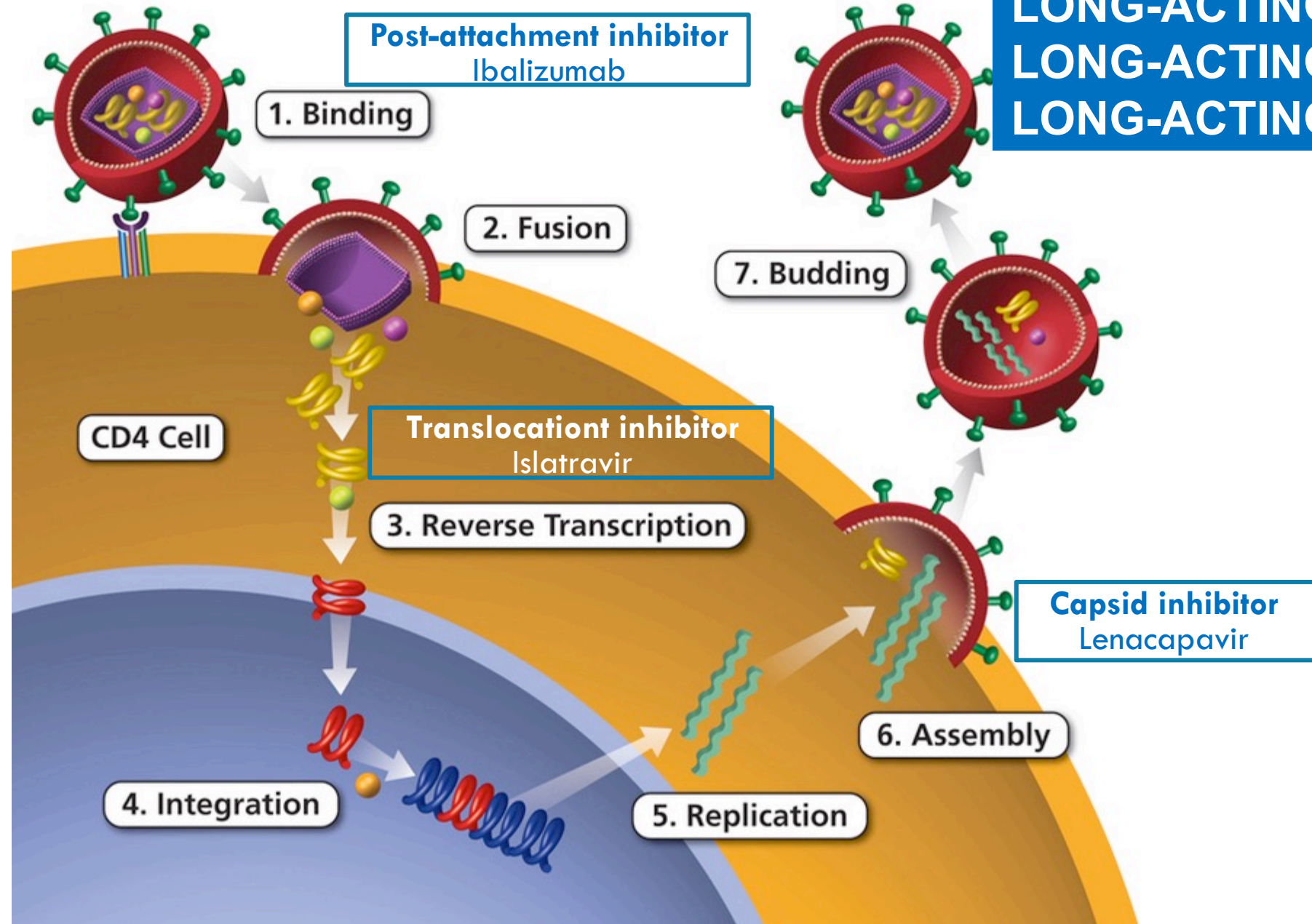
Analyse ITT-E snapshot
 (modification TO initial pour non efficacité autorisée)



Fostemsavir

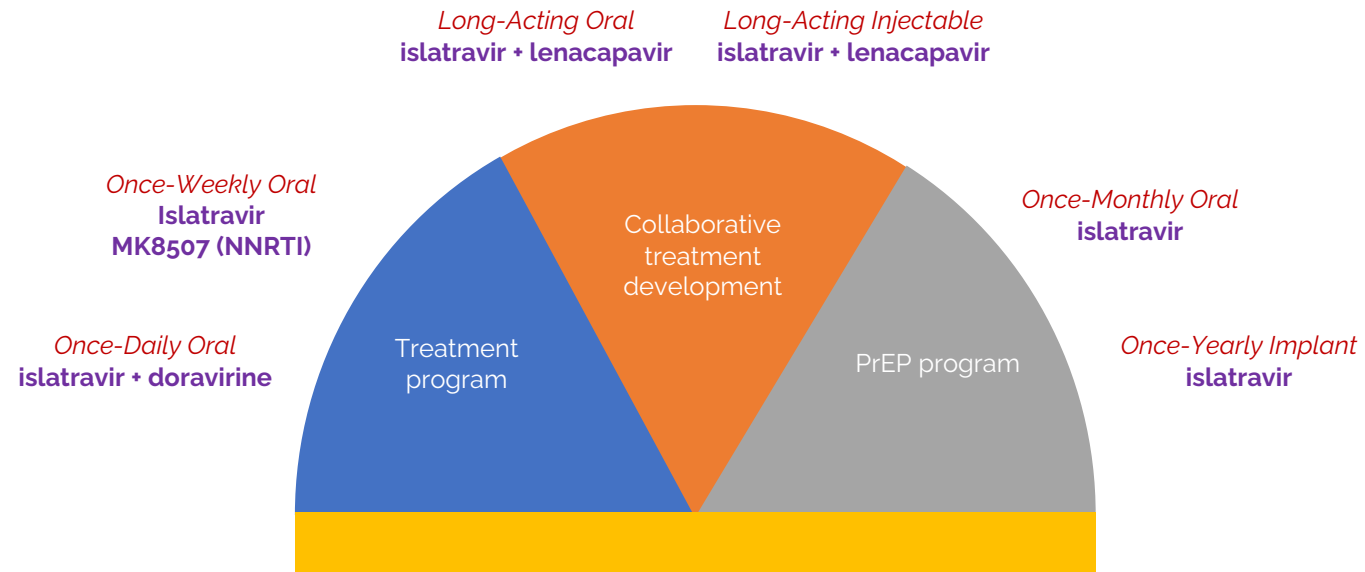
Essai BRIGHTE

LONG-ACTING
LONG-ACTING
LONG-ACTING
LONG-ACTING



Demain ?

Islatravir

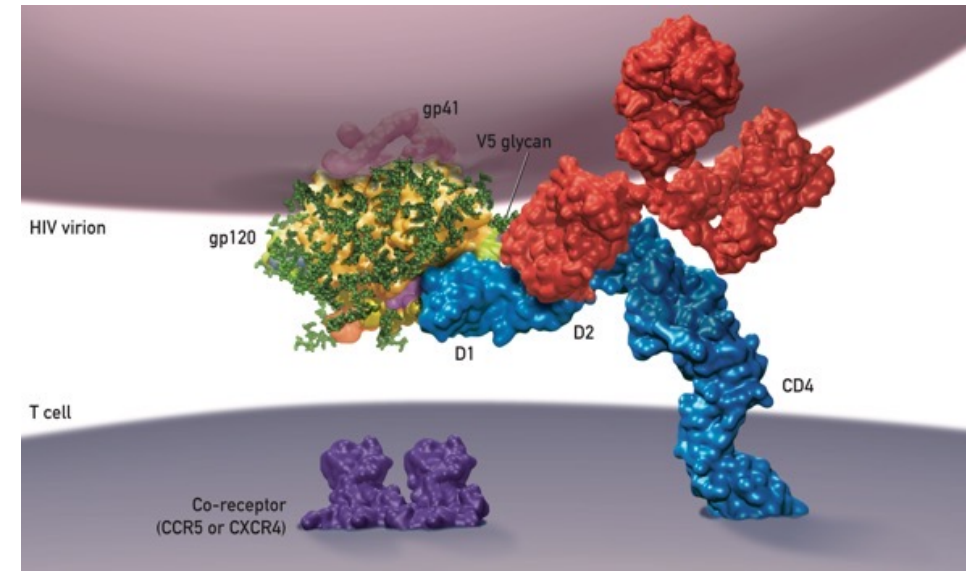
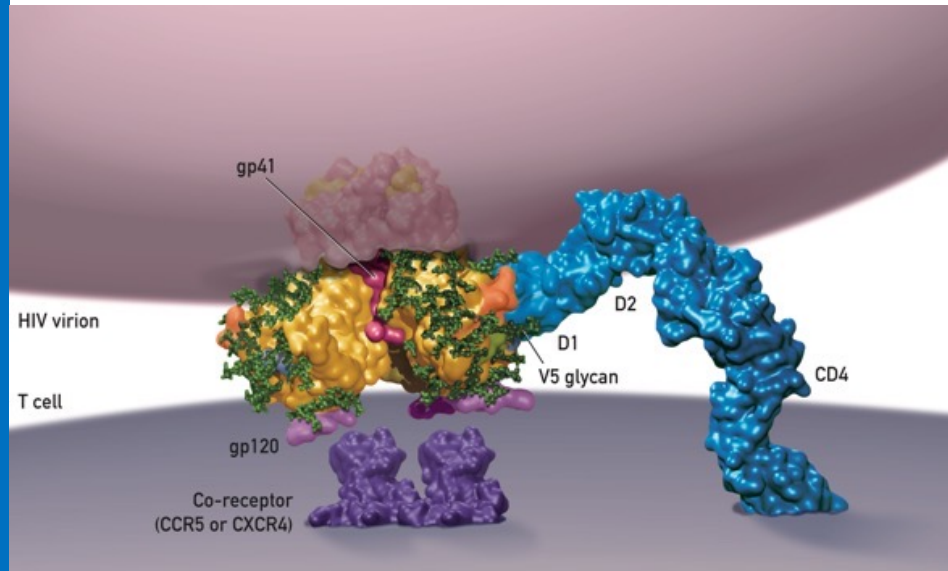


Etudes/programmes suspendus pour des raisons immunologiques **doses-dépendantes**:

- Baisse du compte de CD4
- Programmes PrEP – baisse du nombre total de lymphocytes totaux
- Absence d'événements cliniques significatifs

Ibalizumab

- 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+
- Aucune résistance croisée entre l'ibalizumab et l'une des classes actuellement approuvées de médicaments antirétroviraux n'a été rapportée
- Mode d'administration : voie IV tous les 15 jours



Ibalizumab

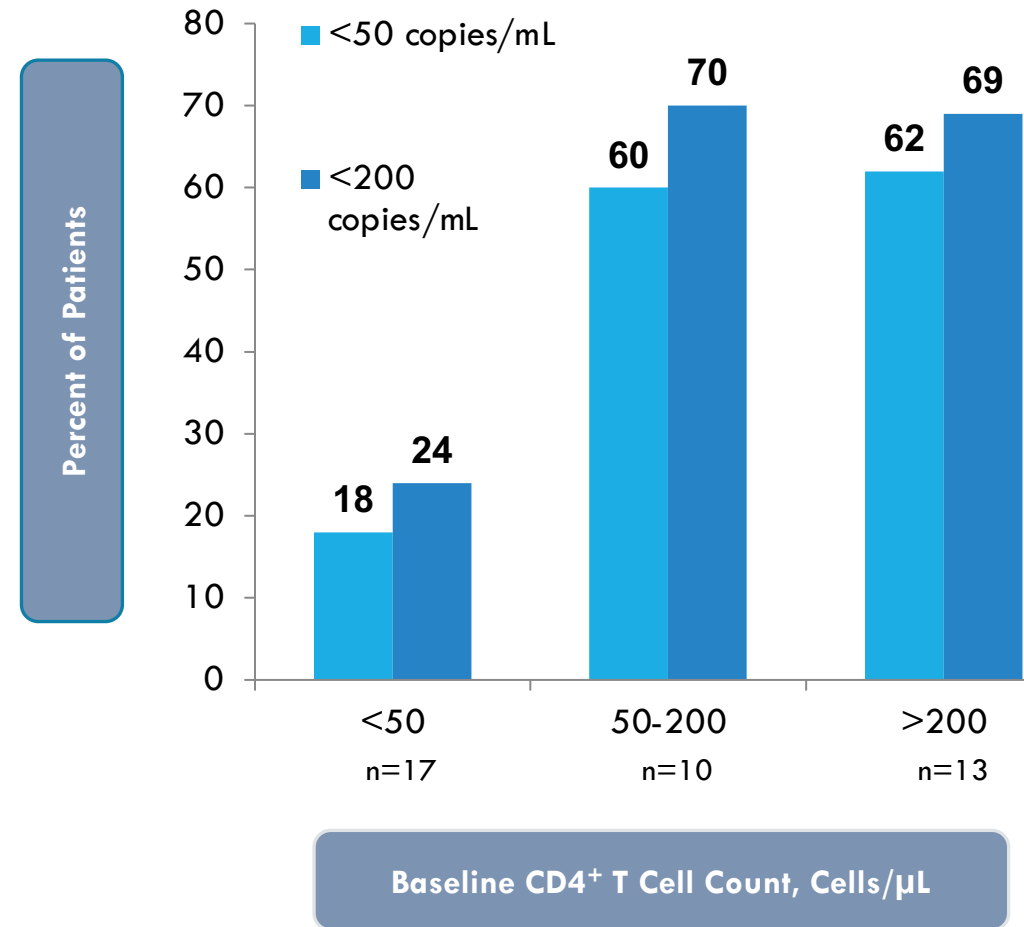
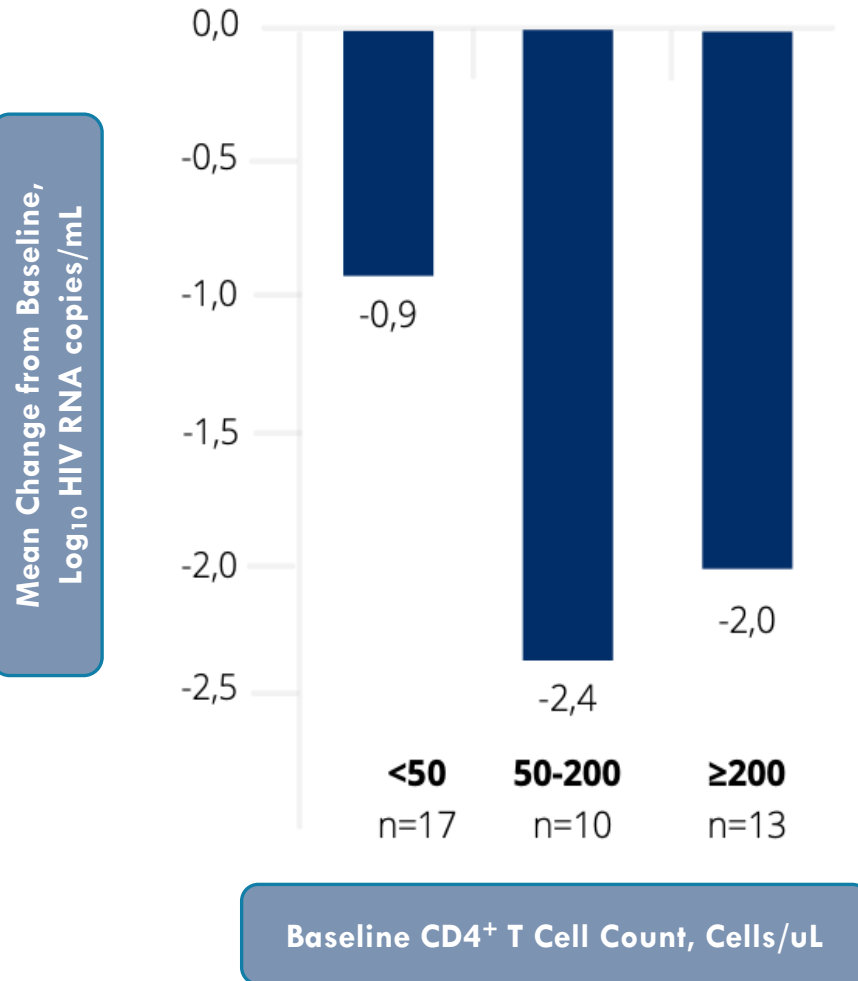
Réponse virologique à S25 en fonction des CD4 à l'inclusion (ITT-MEF)

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





Theratechnologies to Focus Its Commercialization Activities on the North American Territory

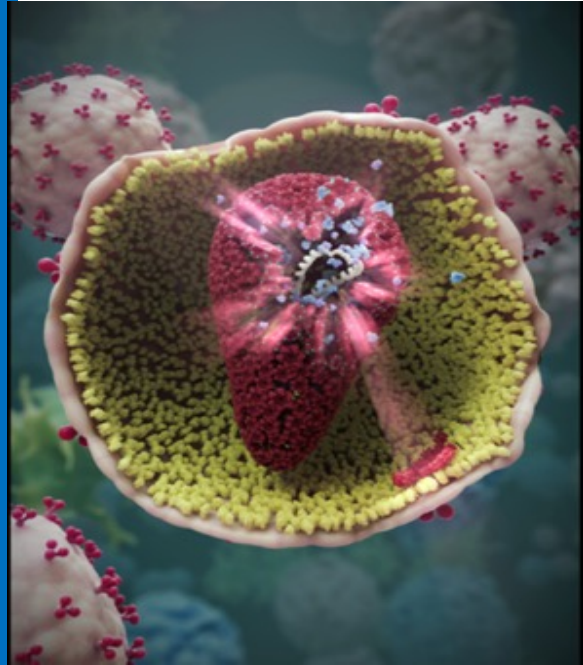
April 27, 2022

MONTREAL, April 27, 2022 (GLOBE NEWSWIRE) -- **Theratechnologies Inc.** (Theratechnologies or Company) (TSX: TH) (NASDAQ: THTX), a biopharmaceutical company focused on the development and commercialization of innovative therapies, today announced that it will focus its commercialization activities on the North American territory only and, as a result, will cease its Trogarzo[®] commercialization operations in Europe. The Company has sent a notice of termination to TaiMed Biologics Inc. (TaiMed) as per our contractual obligations and will return the European commercialization rights to Trogarzo[®] for TaiMed within the next 180 days. TaiMed is currently considering options for the continued commercial availability of Trogarzo in Europe.

“It is unfortunate that we had to come to this conclusion, but the pricing and reimbursement conditions for Trogarzo[®] in key European countries were not satisfactory to Theratechnologies. While Trogarzo[®] is an important and effective therapy for people living with HIV-1, the continued commercial sale of Trogarzo[®] at the proposed pricing and reimbursement conditions by various European governments would have resulted in continuing losses for Theratechnologies. We intend to honor our regulatory obligations vis-à-vis patients who are currently receiving Trogarzo[®] over the required period of time, and we will work with TaiMed to evaluate their options regarding the continued commercial availability of Trogarzo[®] in Europe”, said Paul Lévesque, President and Chief Executive Officer, Theratechnologies. “The effect of such a decision means that we will restructure our wholly-owned Dublin-based subsidiary and let go some of our colleagues. However, not everyone will be impacted by this decision as some roles which provide services to our global operations will be retained. This decision will in no way impact our commitment to providing our innovative medicines, Egrifta SV[®] and Trogarzo[®], to North American patients, as we continue to focus on the execution of our aggressive growth plans in the United States”, added Mr. Lévesque.

Lenacapavir

Capsid: cone-shaped structural core within the HIV virion



Cibles multiples dans le cycle de replication: assemblage de la capside, désassemblage et translocation nucléaire

En administration orale (lead-in) puis sous-cutanée tous les 6 mois

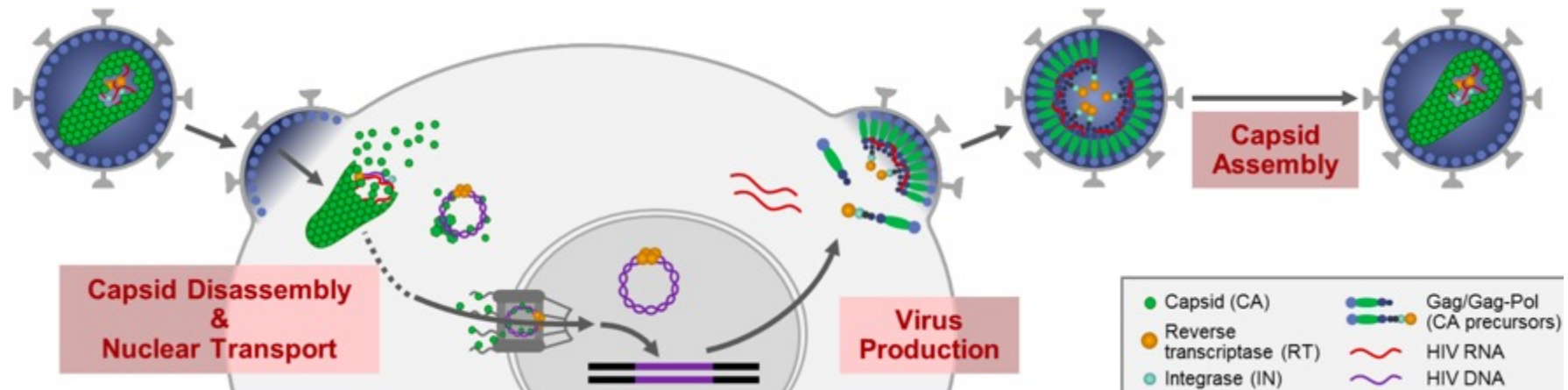
Efficacité:

83% de succès virologique chez les pré-traités en échec
Non-inférieur à BIC/F/TAF chez les naïfs

Tolérance:

RSI

Pas d'EIG ou d'EI grade 3-4

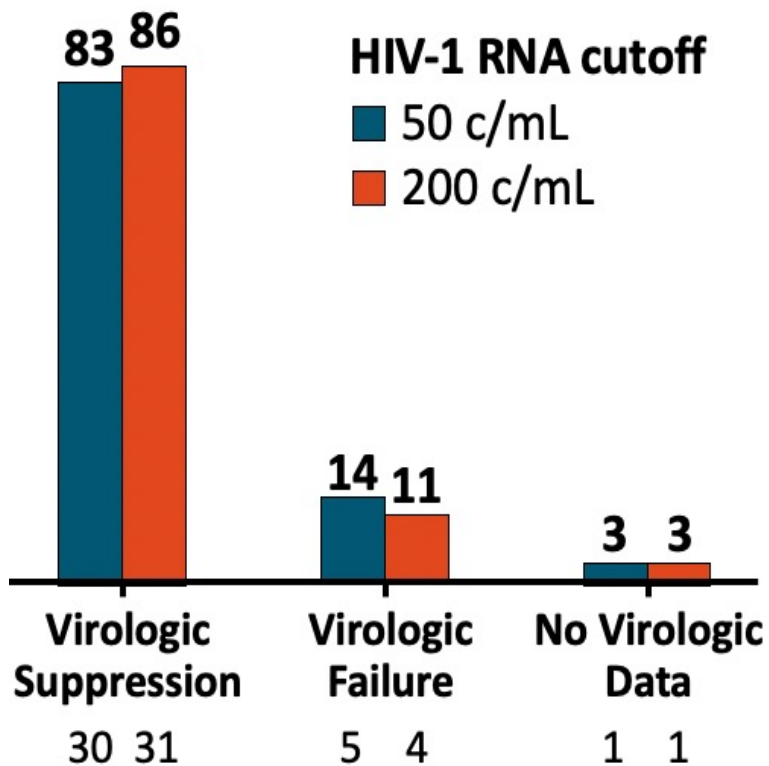


Lenacapavir

Essai CAPELLA

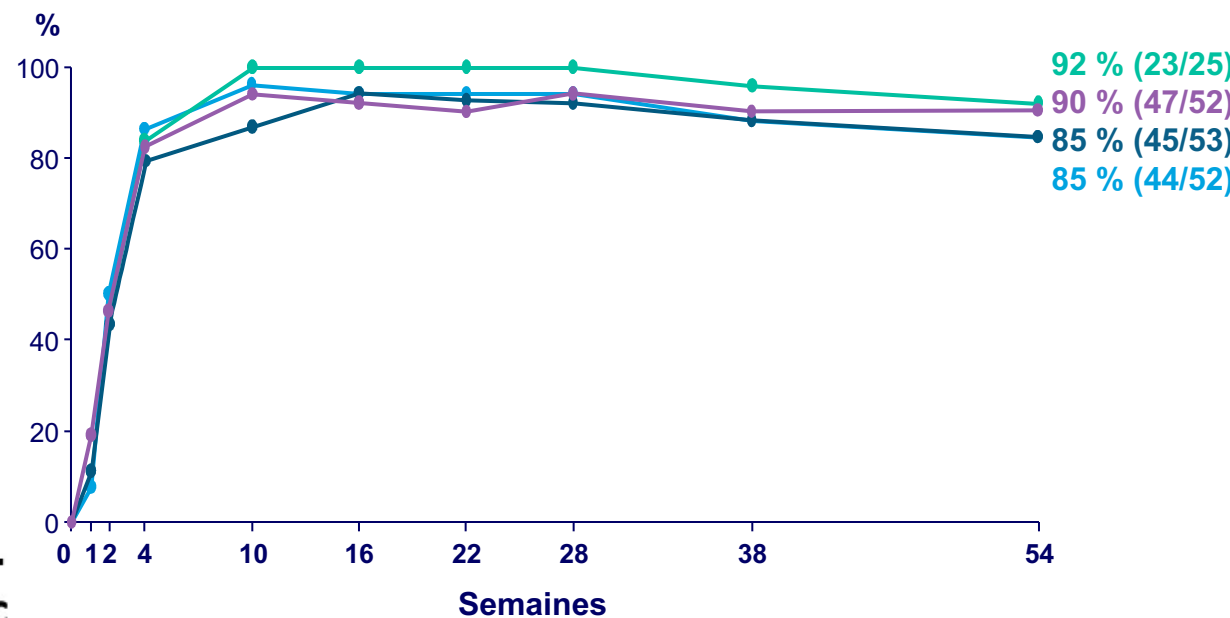
Cohorte des patients randomisés

Wk 52
(new data)



Essai CALIBRATE

% CV < 50 c/ml sous traitement
(absence de données = échec)



- Groupe 1 : LEN oral/sc + FTC/TAF puis à partir de S28 LEN sc + T
- Groupe 2 : LEN oral/sc + FTC/TAF puis à partir de S28 LEN sc + BIC
- Groupe 3 : LEN oral + FTC/TAF
- Groupe 4 : BIC/FTC/TAF

Analyse de la résistance

	Groupe 1 LEN oral/sc + FTC/TAF puis LEN sc + TAF (n = 52)	Groupe 2 LEN oral/sc + FTC/TAF puis LEN sc + BIC (n = 53)	Groupe 3 LEN oral qd + FTC/TAF (n = 52)	Groupe 4 BIC/FTC/TAF (n = 25)
Participants avec critère d'évaluation de la résistance*	1	1	3	1
Émergence de résistance à LEN	0	1	1	0

* Tests génotypiques et phénotypiques réalisés si : (i) CV confirmée ≥ 50 c/ml et réduction CV $< 1 \log_{10}$ c/ml à S10, (ii) rebond ≥ 50 c/ml après obtention d'une CV < 50 c/ml, (iii) augmentation CV $> 1 \log_{10}$ c/ml par rapport au nadir de CV

- **Émergence de résistance à LEN chez 2 des 157 participants (1,5 %)**
 - Mutations Q67H + K70R (FC LEN = 20) dans la capsid et M184M/I à S10 chez 1 participant du groupe 2 (M184I et M184V détectées à S2 et S4)
Le profil d'émergence des mutations suggère une observance incomplète à FTC/TAF
 - Mutation Q67H (FC LEN = 7) à S54 chez 1 participant du groupe 3
Une inobservance vis à vis de TAF/FTC était documentée par décompte des comprimés et taux sanguins
 - Les 2 participants ont obtenu une re-suppression virologique sous 2 INTI + INI

Lenacapavir

Les études LEN sont
partiellement
suspendues par la FDA
pour remplacer les
flacons en verre, mais
les participants peuvent
rester sous LEN oral.

REDUIRE LA TAILLE DU RESERVOIR POUR ENVISAGER LA GUERISON

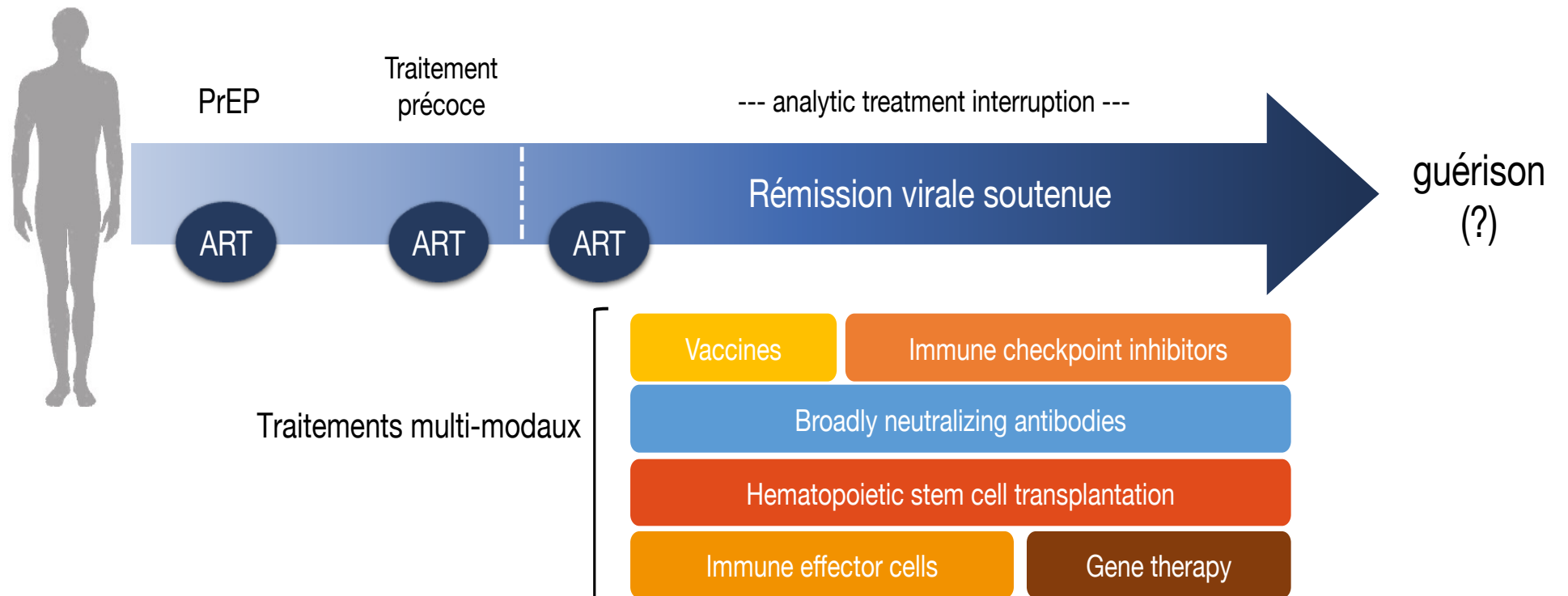
DEFIS TRAITEMENTS

✗ Pas de guérison*

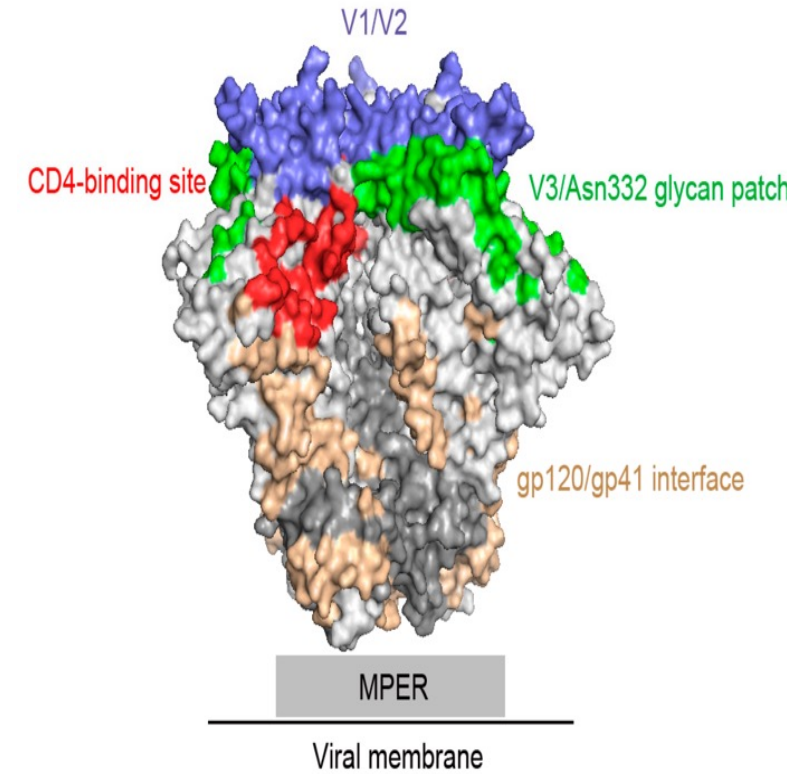
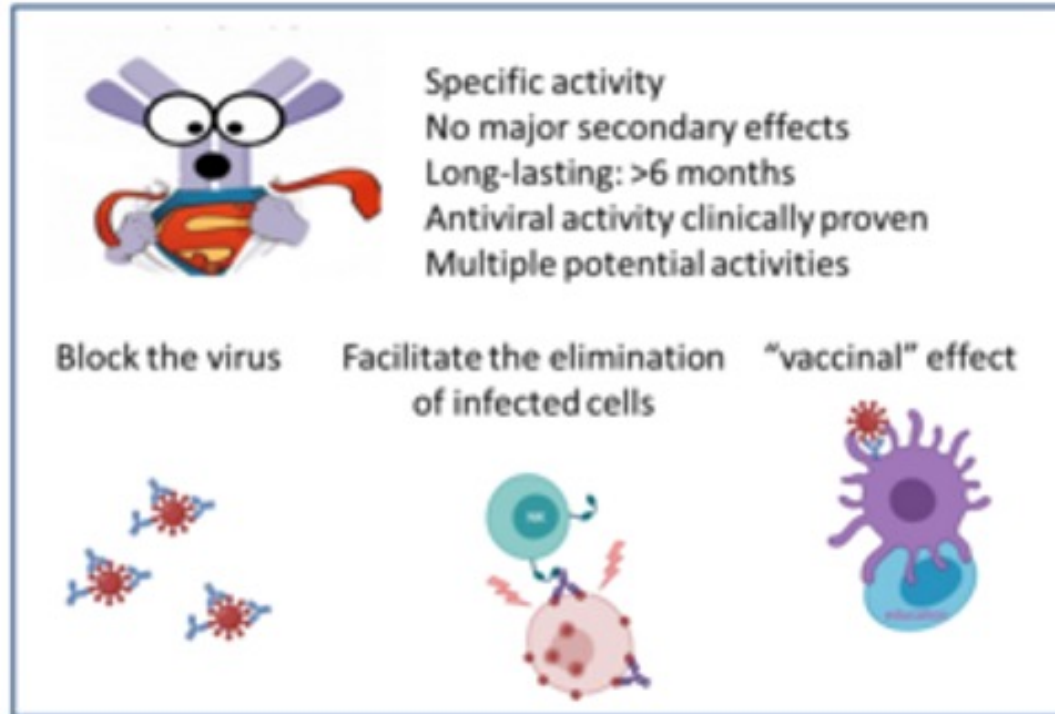
Réduire la taille du réservoir

1. Protect cells from HIV infection
2. Enhance immune response
3. Deplete HIV infected cells

Après
demain ?



Après demain ? bNAbs



Des enfants avec CV indétectable sous ARVs, reçoivent des injections mensuelles d'un cocktail de VRC01LS et 10-1074

44% d'entre eux maintiennent une charge virale indétectable 24 semaines après le début des injections

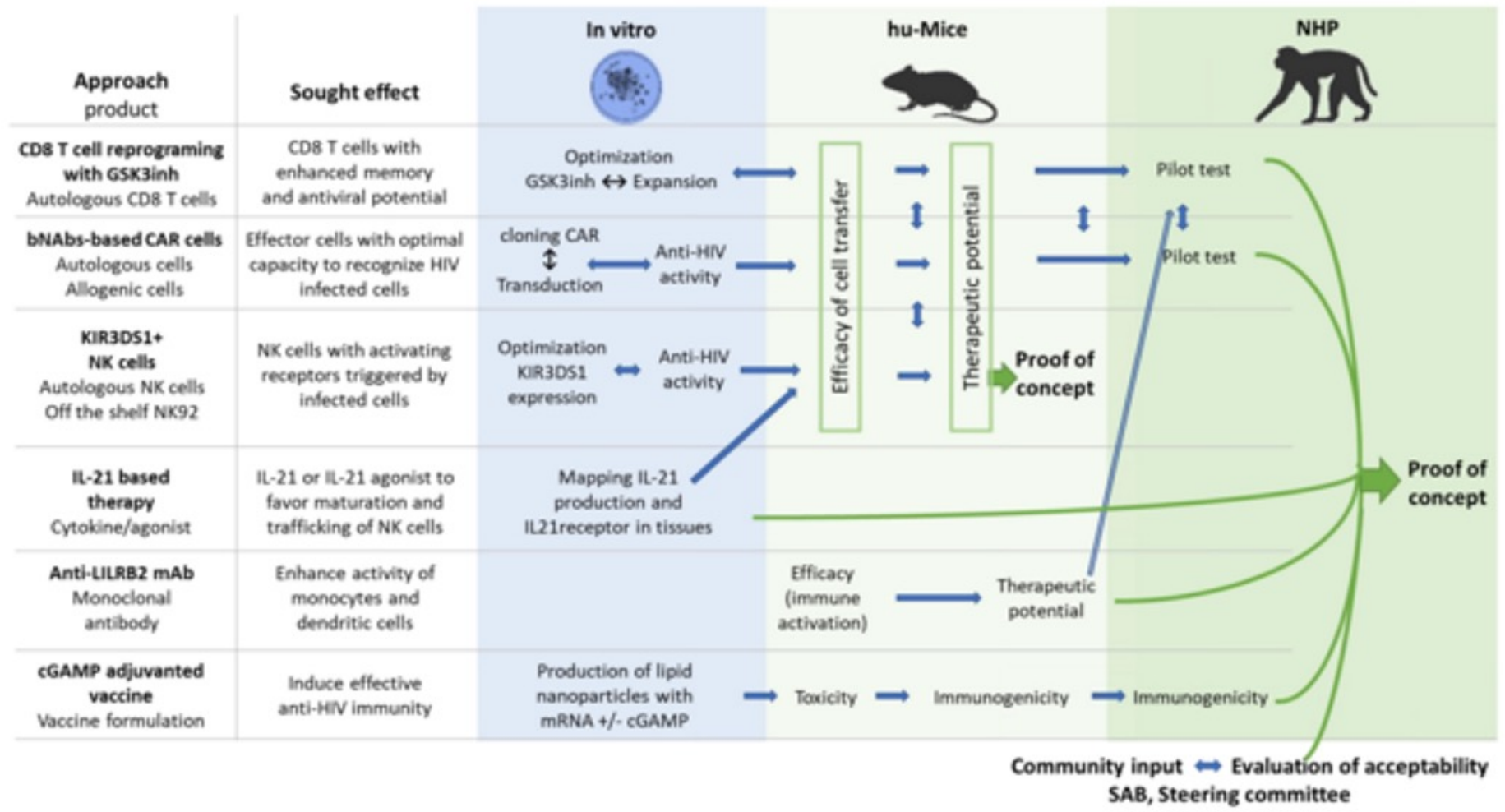
Après
demain ?
bNAbs

Enrolled	Visit Week on bNAbs Alone																
	0	1	2	3	4	6	7*	8	10	12	14	15*	16	18	20	22	24
1	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
2	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
3	--	--	--	--	--	--		--	890								
4	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
5	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
6	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		234	--	--	--	--
7	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
8	--	--	--	43K													
9	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
10	--	--	--	58	37K												
11	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
12	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
13	--	--	--	225	23K												
14	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
15	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	--	--
16	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	--	--	1K	
17	--	--	--	742													
18	--	--	--	119	31K												
19	--	--	--	--	--	--		--	--	--	--		--	42	6K		
20	--	--	6K														
21	--	246	85K														
22	--	--	--	--	--	293	438										
23	--	--	--	--	--	--		7K									
24	--	--	--	--	--	--		--	--	--	369	3K					
25	--	1K															

-- indicates HIV RNA < 40 copies/mL

*additional visit scheduled if prior HIV RNA 40-399 copies/mL

Après demain ? bNAbs



Après demain ? Les molécules en développement

Entry fusion inhibitor	bNAb	NRTI/NRTTI	NNRTI	Integrase inhibitor	Protease inhibitor	Capsid inhibitor	Maturation inhibitor	TLR 7 agonist
------------------------	------	------------	-------	---------------------	--------------------	------------------	----------------------	---------------

Albuvirtide	UB-421					capavir	GSK254	Dapivirine
-------------	--------	--	--	--	--	---------	--------	------------

Leronlimab
(PRO-140)

VRC 01/LS
VRC 07/LS

PG121 +
Elipovimab

GS-6423
GS2872

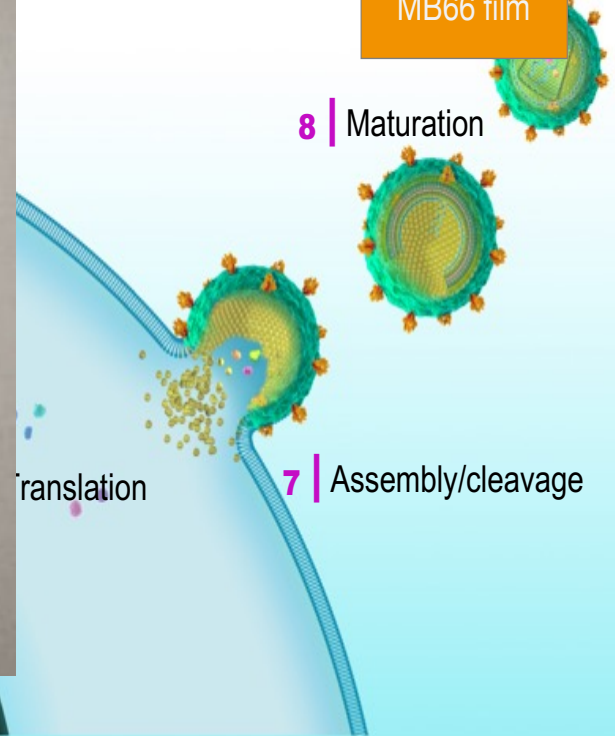
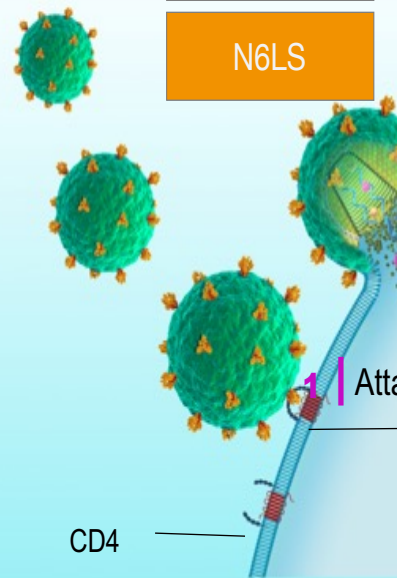
N6LS



							GSK937	MIV 150 PC1005 gel
--	--	--	--	--	--	--	--------	-----------------------

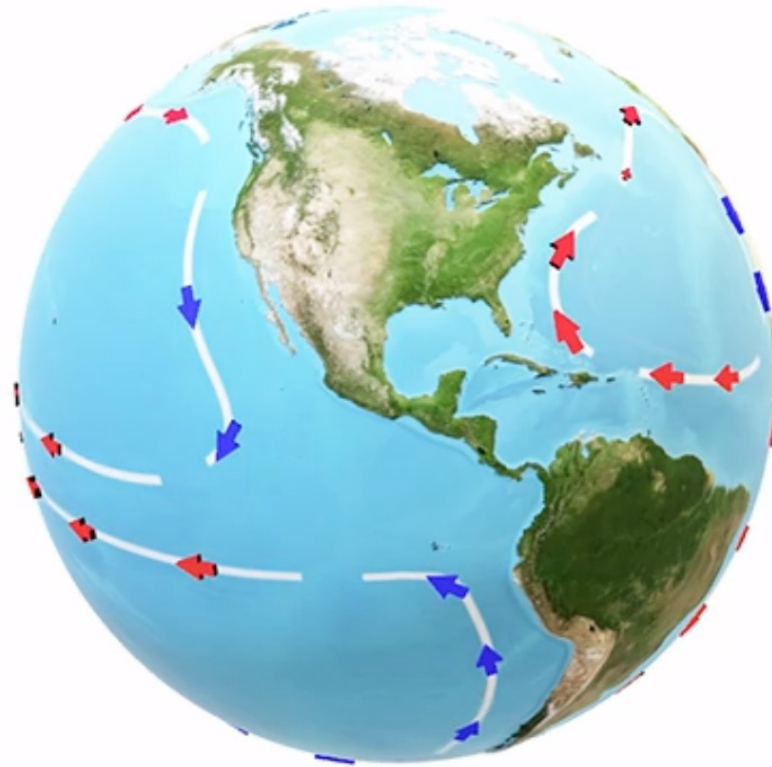
EVO-100 gel

MB66 film





Attention



Enjeux de la prise en charge

Accès universel à des TAR robustes, bien tolérés selon les recommandations internationales

Élimination de la stigmatisation et de la discrimination liées au VIH grâce à la mise en œuvre d'interventions sociales appropriées

