

# Un nouvel espoir Les molécules en développement dans le traitement du VIH

**Laurence Slama**

**Hôtel Dieu, APHP, Paris**

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

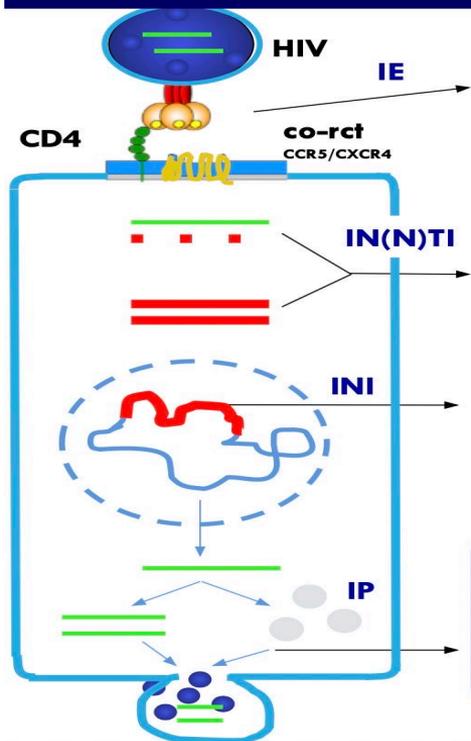
Intervenant : Laurence Slama

Titre de la présentation : Un nouvel espoir : Les molécules en développement dans le traitement du VIH

- **Membre d'un conseil scientifique: Gilead, ViiV, MSD**
- **Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : Gilead, ViiV, MSD**
- **Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique: ViiV, MSD**

# Les antirétroviraux disponibles en 2022 ...

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



**Inhibiteurs d'entrée**

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

**Inhib nucl de la RT (NRTI)**

AZT	zidovudine
ddI	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 \*\*  
DRV/cobi \*\*

**Inhibiteurs de protéase (PI)**

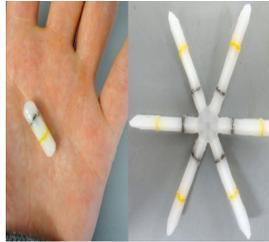
SQV	saquinavir
IDV	indinavir
NFV	nelfinavir
APV	amprenavir
FPV	fosamprenavir
TPV	tipranavir
LPV	lopinavir
ATV	atazanavir
DRV	darunavir

\* en cc  
\*\* non

# L'avenir: les ARV à longue durée d'action (LA)



Les injectables LA



Les comprimés LA



Les implants LA

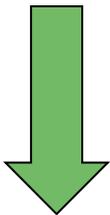


MICROARRAY PATCH

Les patch LA



Les anneaux vaginaux



Traitements diversifiés

Islatravir	 ORAL	Albuvirtido	Islatravir	
Lenacapavir		MI 254	bNabs	MI 934
			Lenacapavir	Elsulfavirine

# L'actualité des LA : CAB + RPV

## ATLAS

- N=618
- PvVIH contrôlés
- CAB+ RPV vs maintien cART

## FLAIR

- N=629
- PvVIH naïfs,
- Ag HbS –
- CAB+ RPV vs DTG/ABC/3TC

## ATLAS 2M

- N=1045
- CAB+ RPV Q8S vs Q4S

## SOLAR

- N=654
- CAB+ RPV Q8S vs FTC/TAF/BIC

*En cours*

## MOCHA

- N=150
- CAB+RPV
- 12-18 ans

*En cours*

# CAB + RPV: Efficacité à S124

- **Efficacité CAB + RPV :**
  - non-infériorité du LA comparé au c-ART à S48, S96 et S 124 (ATLAS et FLAIR)
  - Non infériorité des LA Q8S vs Q4S à S124 (ATLAS 2M)
- **Tolérance: 2% de sortie d'essai dus au EI (ISR)**
- **Résistance : 1-1,5 % d'échappement virologique (en général la première année, associée aux FDR d'échec : mutation RPV dans provirus à l'inclusion, sous-type A6/A1, IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)**
- **Une phase orale devenue optionnelle**
- **Très bonne acceptabilité des PvVIH**



# Avantages et inconvénients

## Avantages attendus

- Moins d'ARV au quotidien
- Meilleure absorption
- Pas de contraintes alimentaires
- Diminution des effets indésirables des traitements oraux
- Meilleure confidentialité
- Moins de stigmatisation
- Meilleure adhésion aux traitements (?)

*Babatunde Akinwunmi M, P014, Glasgow 2020  
Orkin C et al, abstr. OAB0302, IAS 2021*

## Questions en suspens

- Efficacité et tolérance à long terme ?
- Interactions avec les autres ARV?
- Volumes injectés encore trop élevés
- Nouvelles organisations des parcours de soins
- Ces traitements pourront il être auto-injectés ?
- Gestion des déchets?
- Implémentation dans les pays à ressources limités ?
- Quid des PvVIH non observants ?
- Quid des femmes?

# Quels sont les (autres) besoins ?

- **Des traitements efficaces pour tous, y compris pour les PvVIH lourdement prétraités**
- **Des traitements de plus en plus simples**
- **Des traitements bien tolérés, y compris pour les populations vulnérables**
- **Des traitements adaptés à chacun(e)**
- **Des traitements disponibles au Nord comme au Sud**

# Quoi de neuf ?



# Le lenacapavir (LEN) pour PvVIH naïfs et prétraités

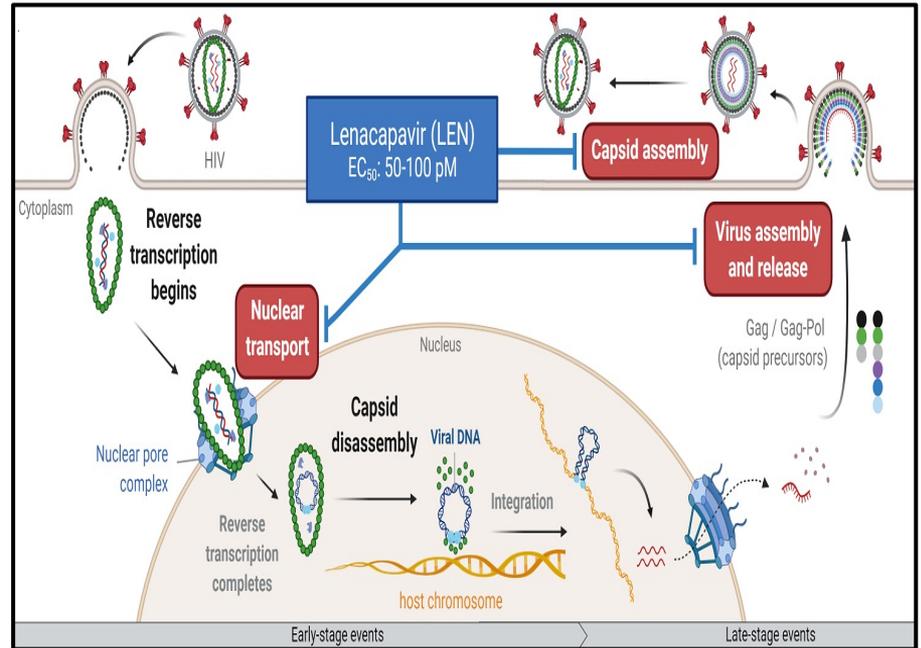
- Inhibiteur de capsid
- Cible différentes étapes de la réplication virale
- Pas de résistance croisée
- Per os (1 cp/s) ou sous cutané (/6M)

## CAPELLA

PvVIH lourdement  
prétraités  
LEN + OBR (S52)

## CALIBRATE

PvVIH naïfs  
LEN + FTC/TAF (S28)



# Essai Capella: LEN chez les PvVIH multirésistants:

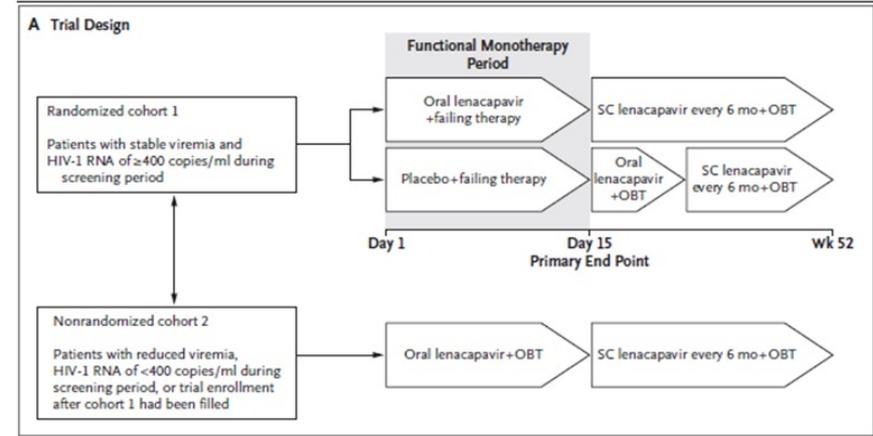
## Schéma de l'essai

- Essai international de phase 3
- N=72
- ≤ 2ARV pleinement actifs (INTI, INNTI, IP, INI)
- 2 cohortes: randomisée et non randomisée

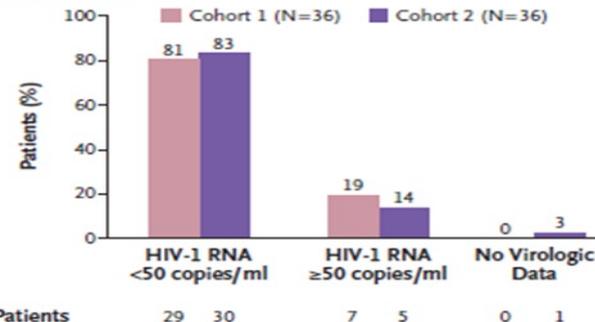
## Résultats

- Age médian: 52 ans (25% de femmes)
- Ancienneté du VIH : 24 ans
- Nombres ARV reçus : 11
- Résistance : INTI (99%), INNTI (97%), IP (81%), INI (69%)
- S26 : 81% et 83% ont une CV < 50 c/ml
- 8 échecs au LEN (6 avec M66I)
- EI : Troubles digestifs, ISR

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



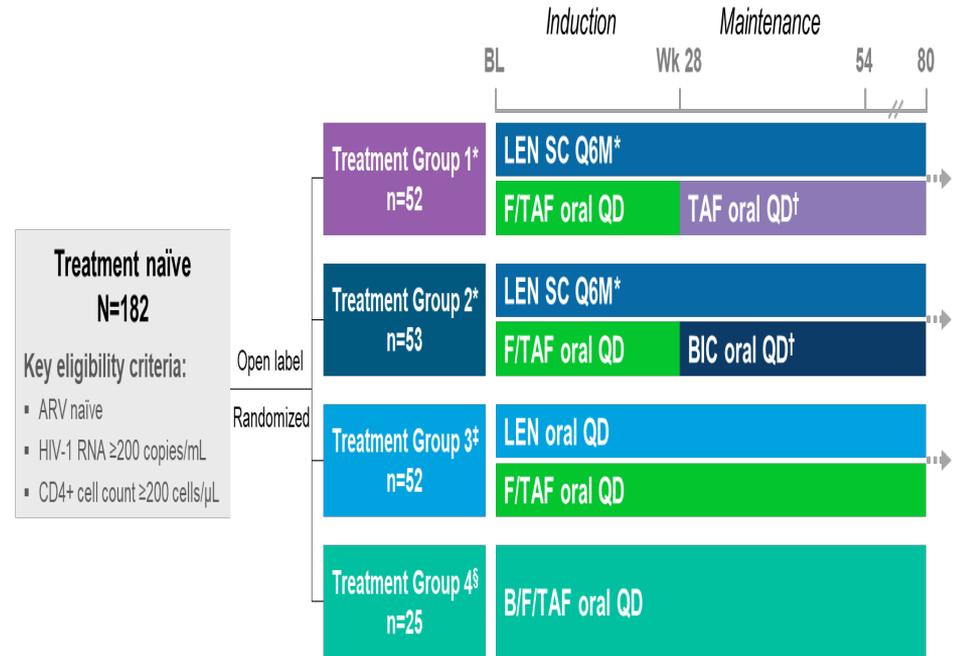
**B HIV-1 RNA at 26 Weeks**



# Essai Calibrate : LEN chez les PvVIH naïfs

- Âge médian : 29 ans (19-72)
- 93% hommes, 52% non caucasiens
- CV VIH > 100 000 copies/ml : 15%
- 94% de suppression virologique à S28

- Efficacité à 1 an : TG1+ TG 2 : LEN+ F/TAF+ TAF ou BIC
  - 88% (92/105) de ARN-VIH < 50 copies/ml
  - 93% (91/98) parmi les PvVIH à ARN-VIH < 50 copies/ml à S28
- Résistance : 2/157 (1,5%) : 1 PvVIH de TG2 à S10 (Q67H+K70R+ M184 M/I), 1 PvVIH du TG3 à S54 (Q67H)
- EI : nausées, céphalées (~12%), ISR (~14%)





# ISLATRAVIR

## Inhibiteur nucléosidique de la translocation de la transcriptase inverse (INTTI)

### Nouveau mécanisme d'action multiple : INTTI

Markowitz M, et al. Curr Opin HIV AIDS. 2020;15(1):27-32.  
Markowitz CROI 2020.  
Friedman E. CROI 2016, Abs. 437LB.  
McComsey CROI 2020.  
Molina IAS 2019.  
Grobler CROI 2019.  
Sohl CD et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2012;56(3):1630-1634.  
DeJesus IAC 2020.  
Grobler J et al. CROI 2017.  
Matthews IAS 2017, CROI 2018, IAS 2019.

Puissance élevée

Profil de résistance

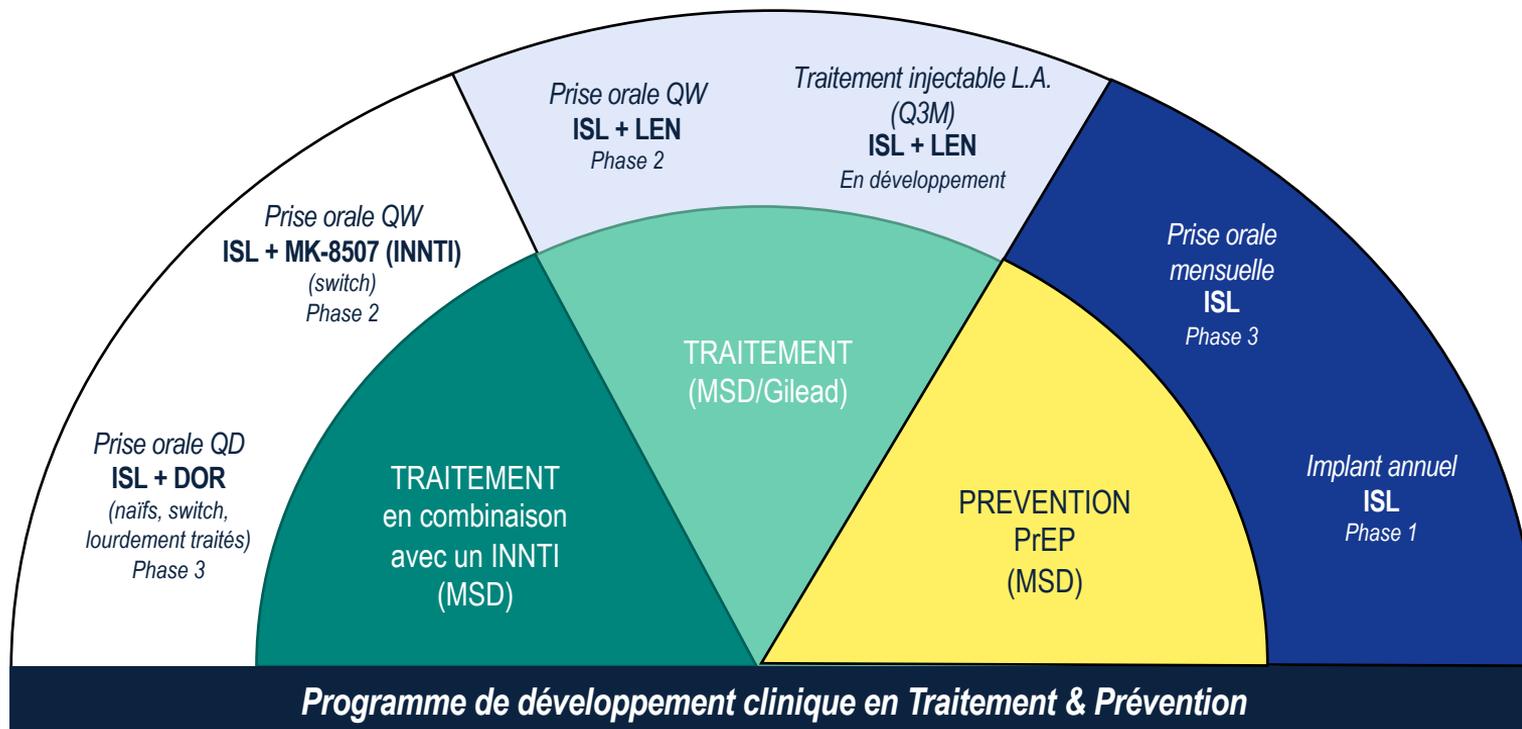
Tolérance

Demi-vie longue

Bonne distribution dans les tissus

1. **-1,78 log<sub>10</sub>** de réduction de la CV après 10 jours d'une dose unique de 10 mg de MK-8591 en monothérapie.
2. **Quotient inhibiteur élevé** même sur les souches M184I/V, TAMs, K65R et K70E, même en présence de certaines mutations associées à une réduction de l'IC<sub>50</sub> (M184I/V).  
**Possibilité de traiter des patients en échec et avec des résistances à d'autres ARVs.**
3. **Faible risque de toxicité mitochondriale** : *in vitro* l'ADN polymérase  $\gamma$  mitochondriale incorpore MK-8591-TP 760 fois moins rapidement et avec une affinité 5,6 fois plus faible que le substrat naturel.  
**Bonne tolérance quelle que soit la dose (S48), EI modérés et transitoires avec peu d'arrêts pour effets indésirables (phase II 011).**
4. **T<sub>1/2</sub> ISL : 2,3-59,7h et T<sub>1/2</sub> ISL-TP : 78,5-128h**  
Il peut être administré **per os** 1 fois par jour ou de manière, moins fréquente (1x/semaine voire 1 fois/mois) ou par **voie parentérale** (implant) en traitement et en prophylaxie.  
Pas d'effet de l'alimentation.
5. **Bonne distribution** dans les tissus clés, notamment rectaux, vaginaux et lymphatiques [ISL-TP] dans tissus rectaux et vaginaux similaires concentrations dans les PBMC à l'état d'équilibre.

# L'islatravir : programme de développement



# L'islatravir: l'avenir est incertain

**Programme de développement interrompu : Baisse des CD4**

**Pas d'impact clinique rapporté**

**Analyses complémentaires en cours** : résultats préliminaires à venir ...

**Pharmacocinétique** : modélisation de la réponse dose/exposition

**Mode d'action** : modèles non cliniques in vivo et in vitro

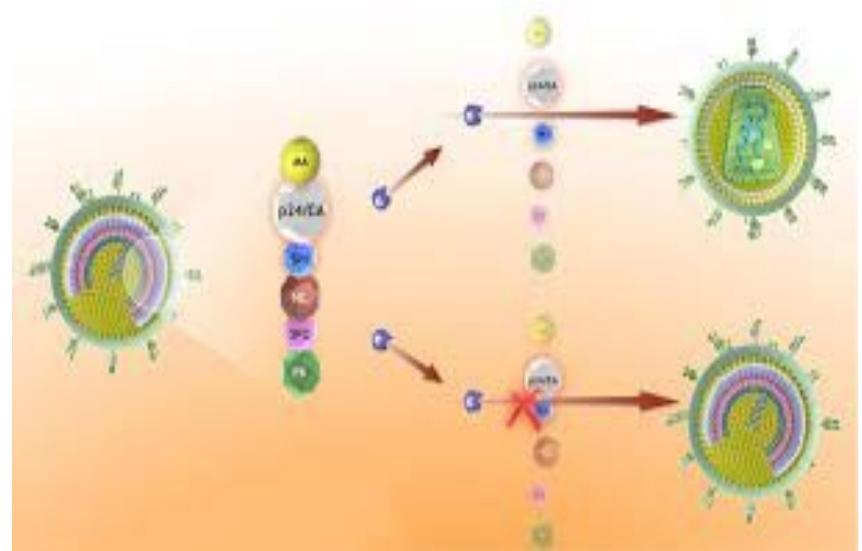
**Immunologie** : rapport CD4/CD8, LT, LB, NK

# Les inhibiteurs de la maturation (MI)

- MI 254 per os
- Agit au stade tardif du cycle de la réplication virale
- Phase 2
- Seul et en association avec le FTC/DTG

- MI 937 en LA : SC ou IM
- Phase 1
- ≥ 2 mois

- MI : potentiel partenaire futur du CAB LA



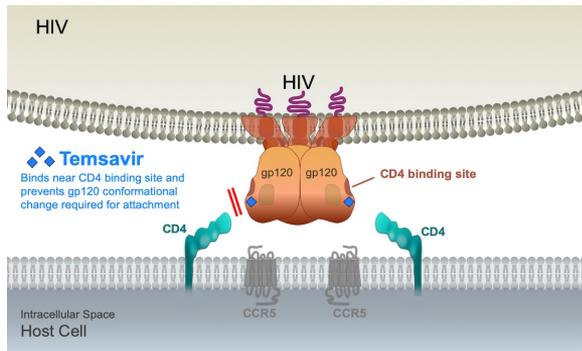
Antimicrob Agents Chemother  
2022 Jan 18;66(1):e0187621.  
doi: 10.1128/AAC.01876-21.Epub 2021 Nov 15.

## GSK3640254 Is a Novel HIV-1 Maturation Inhibitor with an Optimized Virology Profile

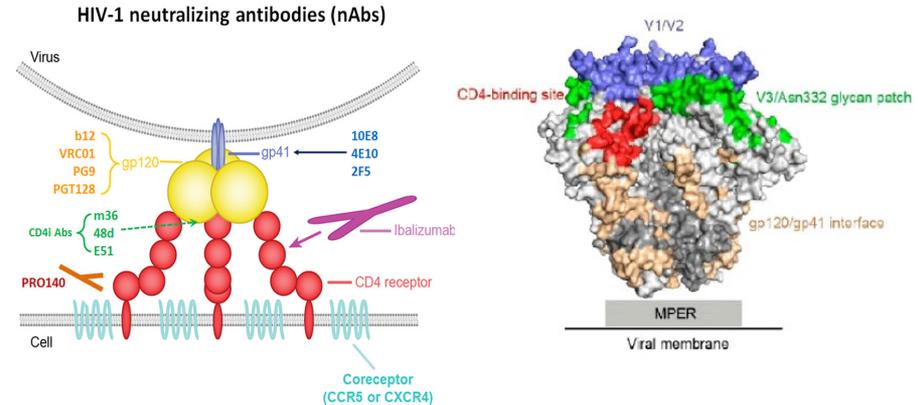
Ira Dicker<sup>1</sup>, Jerry L Jeffrey<sup>2</sup>, Tricia Protack<sup>3</sup>, Zeyu Lin<sup>3</sup>, Mark Cockett<sup>1</sup>, Yan Chen<sup>3</sup>, Sing-Yuen Sit<sup>3</sup>, Martin Gartland<sup>2</sup>, Nicholas A Meanwell<sup>3</sup>, Alicia Regueiro-Ren<sup>3</sup>, Dieter Drexler<sup>2</sup>, Joseph Cantone<sup>3</sup>, Brian McAuliffe<sup>1</sup>, Mark Krystal<sup>1</sup>

# Les inhibiteurs d'entrée

- 1<sup>er</sup> de sa classe : Maraviroc (2007)
- Inhibiteur d'attachement:  
Fostemsavir (Rukobia®), prodrogue  
du Temsavir: inhibe attachement de  
la gp120 au récepteur CD4



- Ac monoclonal humanisé: Ibalizumab (Trogarzo®) empêche liaison du CD4 au virus
- Ac neutralisants (bNabs): LA essai en cours LEN + GS 5423+ GS 2872 LA



# Nouveau défi : une approche multiple

- Réduire la taille du réservoir viral
- Protéger les cellules de l'infection
- Améliorer la réponse immunitaire
- Détruire les cellules infectées.
- Des traitements combinés



# En attendant ...

**Two-thirds of people living with HIV would like to try injectable treatment, according to European survey. [Roger Pebody](#), [aidsmap](#), oct.2020**

- **Les traitements LA: Re-penser les parcours de soins**
- **Quels types de traitements pour quels patients?**
- **Repérer les populations cibles : Femmes? Enfants? SDF ? Usagers de drogues ? PvVIH et troubles neuropsychiatriques ?**
- **L'introduction de CAB+ RPV dans les pays du Sud augmenterait la proportion de PvVIH traités, augmenterait le nombre de patients à Cv VIH indétectable, diminueraient le nombre de comorbidités liées au VIH (*Phillips AN Lancet 2021*)**

# En conclusion

