

JNI

24^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Grenoble

et la région Auvergne-Rhône-Alpes

ALPEXPO

du mercredi 7 au vendredi 9 juin 2023



Futures options thérapeutiques

M BLANC

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

Intervenant : Myriam Blanc

Titre : Futures options thérapeutiques

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Stratégie mondiale de lutte contre le sida 2021–2026

Mettre fin aux inégalités, Mettre fin au sida

DES OBJECTIFS ET DES ENGAGEMENTS AMBITIEUX POUR 2025

Objectifs 2025 sur le VIH



MOINS DE 10 %
DES PERSONNES VIVANT AVEC
LE VIH ET DES POPULATIONS
CLÉS SONT VICTIMES DE
STIGMATISATION ET DE
DISCRIMINATION

MOINS DE 10 %
DES PERSONNES VIVANT AVEC
LE VIH, DES FEMMES ET DES
FILLES, ET DES POPULATIONS
CLÉS SONT VICTIMES
D'INÉGALITÉS ET DE VIOLENCES
REPOSANT SUR LE GENRE

MOINS DE 10 %
DES PAYS ONT DES LOIS ET
DES RÈGLES PUNITIVES

*Mettre au centre
les personnes
séropositives et
les communautés
exposées au VIH*

**95 % DES PERSONNES EXPOSÉES
AU VIH UTILISENT UNE PRÉVENTION
COMBINÉE**

**95 %–95 %–95 % POUR LE DÉPISTAGE,
LE TRAITEMENT ET LA SUPPRESSION
DE LA CHARGE VIRALE CHEZ LES
ADULTES ET LES ENFANTS**

**95 % DES FEMMES ONT ACCÈS À DES
SERVICES DE SANTÉ SEXUELLE ET
REPRODUCTIVE**

**95 % DE COUVERTURE DES SERVICES
D'ÉLIMINATION DE LA TRANSMISSION
VERTICALE DU VIH**

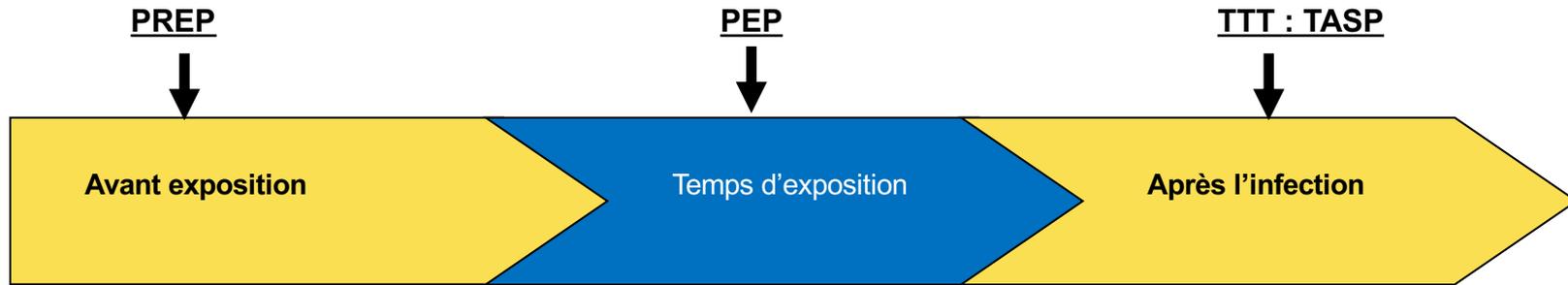
**90 % DES PERSONNES VIVANT AVEC
LE VIH OBTIENNENT UN TRAITEMENT
PRÉVENTIF CONTRE LA TUBERCULOSE**

**90 % DES PERSONNES
SÉROPOSITIVES ET EXPOSÉES AU VIH
SONT RENVOYÉES VERS D'AUTRES
SERVICES DE SANTÉ INTÉGRÉS**

Ce que l'on sait :

- **Il est plus facile d'éviter de contracter le VIH que de l'éradiquer**
- **On est tous différents :**
 - Age
 - Sexe et pratiques sexuelles, statut hormonal
 - Addictions
 - Comorbidités
 - Vision des EI et « tolérabilité » de ces derniers
- **Options thérapeutiques doivent aussi être différentes**
- **Objectif : « THE CURE » : le GRAAL**

Spectre de l'utilisation des ARV



Avantage :

- Efficacité démontrée

Défi :

- Adhérence
- Accessibilité (tous)
- « Délivrance »
- Résistance

Avantage :

- Plus court / Prep, efficace et bien toléré

Défi :

- Reconnaissance du risque
- Délai instauration < 48 h
- Accessibilité
- Adhérence

Avantage :

- bénéfice clinique et U =U

Défi :

- Grande échelle, limitation des ressources
- Adhérence
- Toxicité à long terme
- Résistance

Les anti-rétroviraux

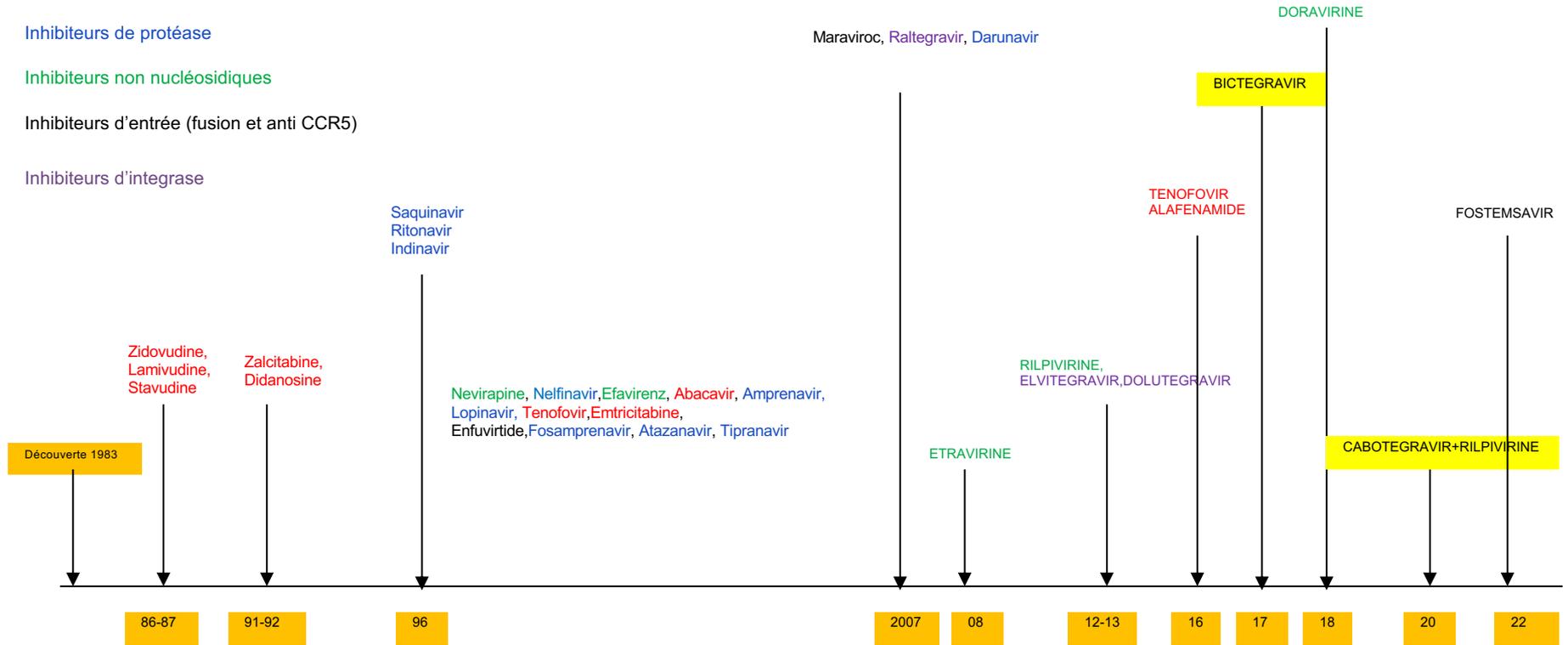
Inhibiteurs nucléosiques

Inhibiteurs de protéase

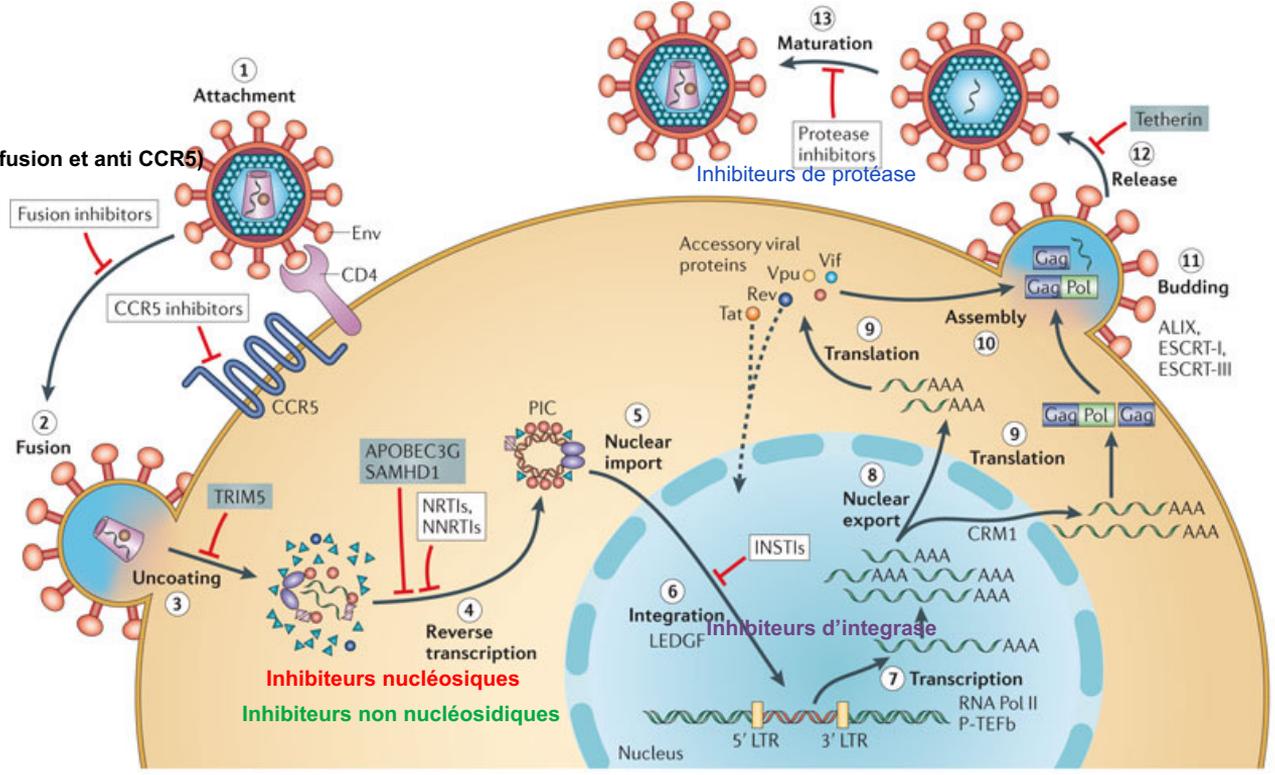
Inhibiteurs non nucléosidiques

Inhibiteurs d'entrée (fusion et anti CCR5)

Inhibiteurs d'intégrase



Inhibiteurs d'entrée (fusion et anti CCR5)



Futures options thérapeutiques

- PREP

OBJECTIFS DE HAUT NIVEAU POUR 2025²¹



95 % DES PERSONNES À RISQUE DE CONTRACTER LE VIH ONT ACCÈS À DES OPTIONS DE PRÉVENTION COMBINÉES APPROPRIÉES, PRIORITAIRES, AXÉES SUR LA PERSONNE ET EFFICACES ET LES UTILISENT.

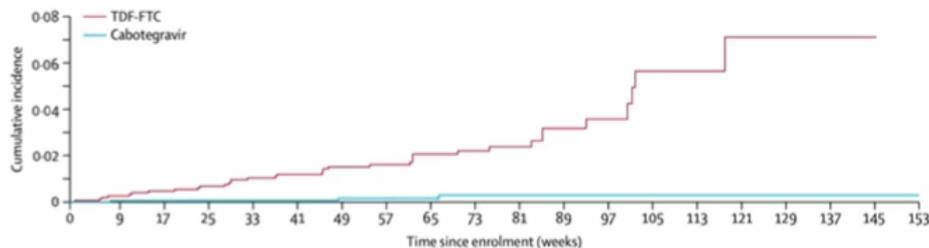
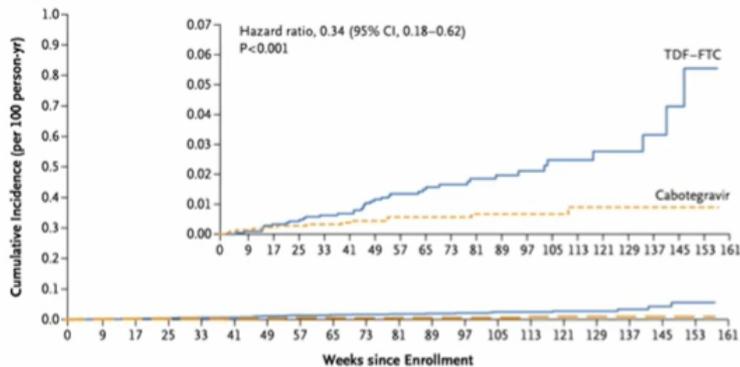
95 % des femmes en âge de procréer ont leurs besoins en matière de VIH et de services de santé sexuelle et reproductive satisfaits.

95 % DES FEMMES ENCEINTES ET ALLAITANTES VIVANT AVEC LE VIH ONT UNE CHARGE VIRALE SUPPRIMÉE.

- **Ce qui est acquis :**
 - Efficacité de Tenofovir et du TAF (++) chez l'homme)
 - Cabotegravir en long acting (homme et femme)

Long-acting Cabotegravir for PrEP

A Incident HIV Infection



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Cabotegravir for HIV Prevention
in Cisgender Men and Transgender Women

Reduction in HIV incidence compared to F/TDF:

66%

THE LANCET

Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results
from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial

Reduction in HIV incidence compared to F/TDF:

88%

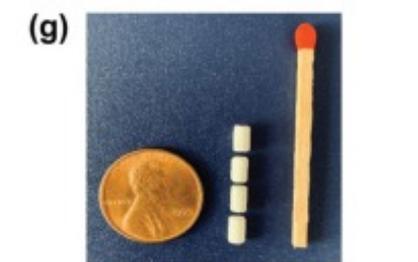
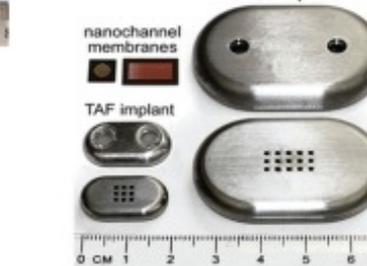
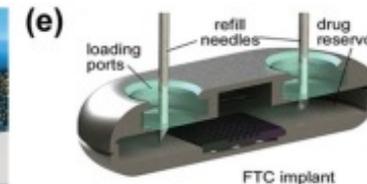
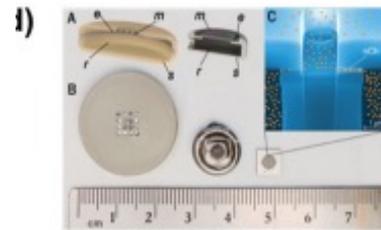
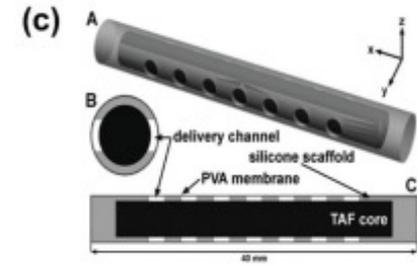
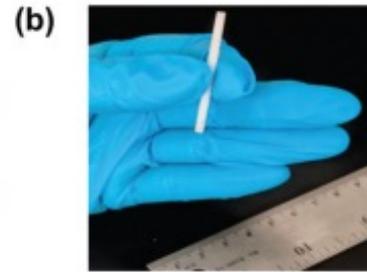
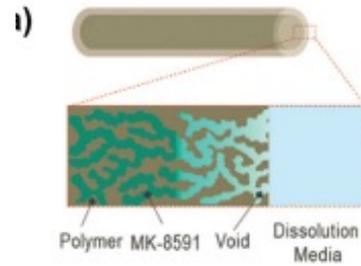
- **Populations particulières :**
 - Femmes : HPTN 084
 - Adolescentes : HPTN 084-01
 - Femmes enceintes : MTN-042 : DELIVER, B PROTECTED
 - UDIV
 - Hommes cis genre/ Transgenre/ Noirs : HPTN-083
 - Enfants (allaitement maternel)

■ A la demande

- Insert vaginal ou rectal à dissolution rapide associant TAF+EVG
 - Efficacité primate voie rectale et vaginale (MTN-039)
 - Tolerance Ok, PK/PD Ok chez humain
- Anneau vaginal de Dapivirine

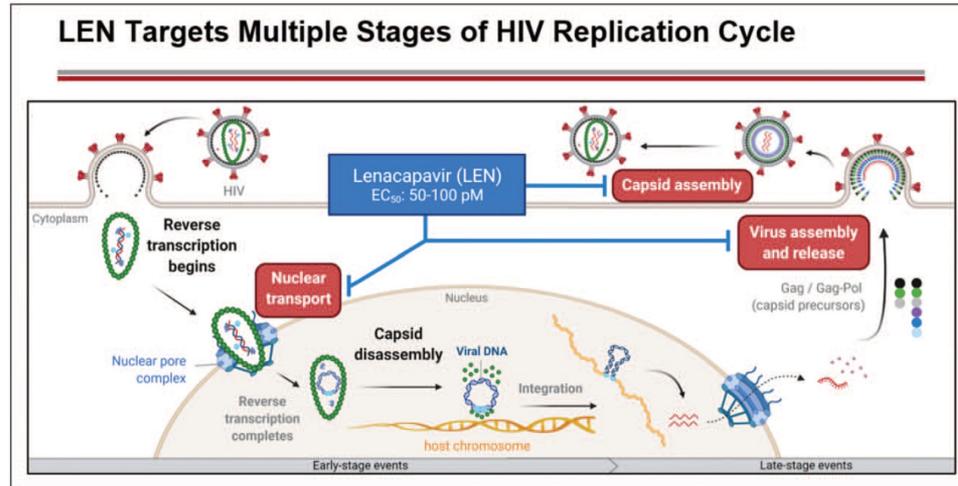


■ En continu



■ Nouvelles molécules

- Islatravir : implants SC mais baisse CD4. En pause
- Lenacapavir : inhibiteur de capsid . Injection SC/6 mois (études de phase III : PURPOSE-1, PURPOSE-2)



Prep (nombreuses études en cours)

Table 1.

Long-acting (LA) HIV PrEP subdermal/subcutaneous reservoir or matrix-type implants in clinical and preclinical phases.

Device type	Developer	Resorbability	Design type	Drug	Implant material or coating polymer	Targeted duration	Development phase	Ref
Hot-melt extruded	Merck & Co., Inc.	Non-biodegradable (NBD)	Matrix	Islatravir (EFdA)	EVA	6–12 months	Currently on clinical hold [34]	[35]
		Biodegradable (BD)		Islatravir (EFdA)	PLA and PCL			[35]
Hot-melt extruded	Research Triangle Institute	BD	Reservoir	TAF	PCL	6–12 months	Preclinical	[84,87,88]
Platinum-cured micro-perforated silicone	Oak Crest Institute	NBD	Reservoir	TAF	PVA	6–12 months	Phase 1/2	[91,95–97]
Osmotic mini pump	Intarcia Therapeutics	NBD	Osmotic pump reservoir	TAF	Titanium	6–12 months	Early preclinical	[91,92]
Nanochannel delivery implant	Houston Methodist Research Institute	NBD	Refillable reservoir	TAF, FTC	Silicone	12 months	Preclinical	[93,94]
				CAB	PEEK or titanium reservoir coated with Silicone		Early preclinical	[98]
Extruded/sealed tube	Northwestern University	NBD	Reservoir	CAB	PU	6–12 months	Preclinical	[99]
				TAF			Discontinued	[89,90]
Multi-pellet system	CONRAD	BD	Reservoir	CAB	PCL	6–12 months	Preclinical	[100]

CAB: cabotegravir; EFdA: 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine; EVA: ethylene co-vinyl acetate; FTC: emtricitabine; PCL: polycaprolactone; PEEK: polyether ether ketone; PLA: polylactic acid; PU: polyurethane; PVA: polyvinyl alcohol; TAF: tenofovir alafenamide fumarate

Prep (nombreuses études en cours)

Long-acting (LA) HIV PrEP formulations (other than reservoir or matrix-type implants) in clinical and preclinical phases.

Dosage form	Developer	Administration route	Drug	Targeted duration	Development phase	Ref
Injectable suspension	ViiV Healthcare	Intramuscular (IM)	CAB (nanosized)	2 months	FDA approved [26]	[25]
	Viriom Inc.	IM	VM-1500A (nanosized)	1–2 months	Phase 2	[117]
	Gilead Sciences	Subcutaneous (SC)	LEN	6 months	Phase 3	[80]
Injectable nanocrystal	University of Nebraska Medical Center	IM	CAB prodrug (nanosized)	12 months	Advanced preclinical	[119,120]
			DTG prodrug (nanosized)			[71,72]
Injectable nanoparticles	Creighton University	SC	BIC/TAF	Monthly	Early preclinical	[114,115]
Injectable in-situ forming implant	University of North Carolina at Chapel Hill (UNC)	SC	DTG	12 months	Preclinical	[105]
			CAB		Preclinical	[107]
	UNC	SC	DTG and RPV alone or in combination	12 months	Early preclinical	[109]
Injectable silica matrix hydrogel depot	CONRAD/DelsiTech, Inc.	SC	CAB	3–6 months	Preclinical	–
Tablet	Merck & Co., Inc.	Oral	EFdA	Weekly/Monthly	Currently on clinical hold [34]	[121]
Capsule	Massachusetts Institute of Technology	Oral	DTG, RPV, CAB	Weekly	Preclinical	[122]
Suspension patch	CONRAD/Mercer University	Transdermal (TD)	TAF	Weekly	Preclinical	[123,126]
Microarray patch	PATH/Queens University	TD	RPV	Weekly	Preclinical	[129]
			CAB	Monthly	Early preclinical	[130]
			TAF	TBD	Early preclinical	[131]

BIC: bictegrovir; CAB: cabotegrovir; DTG: dolutegrovir; EFdA: 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine; LEN: lenacapavir; RPV: rilpivirine; TAF: tenofovir alafenamide fumarate; TBD: to be determined

Futures options thérapeutiques chez les PVVIH

Données mondiales sur le VIH

	2000	2005	2010	2020	2021
Personnes vivant avec le VIH	26.0 millions [22.9 millions – 29.7 millions]	28.5 millions [25.1 millions – 32.5 millions]	30.8 millions [27.2 millions – 35.2 millions]	37.8 millions [33.3 millions – 43.1 millions]	38.4 millions [33.9 millions – 43.8 millions]
Nouvelles infections à VIH (total)	2.9 millions [2.2 millions – 3.9 millions]	2.5 millions [1.9million– 3.3 millions]	2.2 millions [1.7 million – 2.9 millions]	1.5 million [1.2 million – 2.0 millions]	1.5 million [1.1 million – 2.2 millions]
Nouvelles infections à VIH (15 ans et plus)	2.4 millions [1.8 million– 3.2 millions]	2.0 millions [1.5 million – 2.7 millions]	1.9 million [1.4 million – 2.5 millions]	1.4 million [1.0 million – 1.8 million]	1.3 million [990 000 – 1.8 million]
Nouvelles infections à VIH (0 - 14 ans)	520 000 [350 000 – 770 000]	470 000 [320 000 – 700 000]	320 000 [220 000 – 480 000]	170 000 [110 000 – 250 000]	160 000 [110 000 – 230 000]
Décès liés au sida	1.7 million [1.3 million – 2.2 millions]	2.0 millions [1.6 million – 2.6 millions]	1.4 million [1.1 million – 1.8 million]	690 000 [540 000 – 900 000]	650 000 [510 000 – 860 000]
Personnes ayant accès au traitement antirétroviral	560 000	2.0 millions	7.8 millions	27.2 millions	28.7 millions
Ressources disponibles pour le VIH *	US\$ 5.1 milliards	US\$ 9.3 milliards	US\$ 16.7 milliards	US\$ 21.6 milliards	US\$ 21.4 milliards

38,4 millions PVVIH

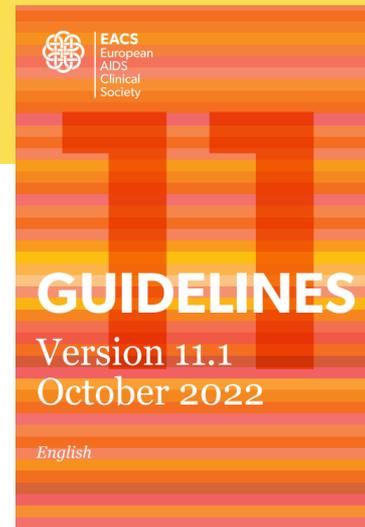
28,7 millions traités

* Dollars américains constants de 2019
Source: Estimations épidémiologiques de l'ONUSIDA 2022.

Accessibilité au traitement

- **Disparités d'accès au traitement :**
 - dans le monde
 - régionale dans un même pays
 - En fonction de l'âge et du sexe
 - 75% PVVIH ont accès au traitement ARV
 - 76% chez >15 ans
 - 52% chez 0-14 ans
 - 80% femmes >15 ans, 70% hommes >15 ans
 - 81% femmes enceinte VIH ont eu accès au TTT ARV pour la PTME

Futures options thérapeutiques



■ Naifs

- Selon les recommandations :

- OMS : 2tude NAMSAL : DTG 1ere ligne
- Britanniques :
- USA : Rajesh T, JAMA 2023; 239 (1): 63-84
- Françaises



Clinical Review & Education

JAMA | Special Communication

Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults

2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel

Rajesh T. Gandhi, MD; Roger Bedimo, MD; Jennifer F. Hoy, MBBS; Raphael J. Landovitz, MD; Davey M. Smith, MD; Ellen F. Eaton, MD; Clara Lehmann, MD; Sandra A. Springer, MD; Paul E. Sax, MD; Melanie A. Thompson, MD; Constance A. Benson, MD; Susan P. Buchbinder, MD; Carlos del Rio, MD; Joseph J. Eron Jr, MD; Huldrych F. Günthard, MD; Jean-Michel Molina, MD; Donna M. Jacobsen, BS; Michael S. Saag, MD

Futures options thérapeutiques naïfs

- **Nouvelles molécules**

Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial

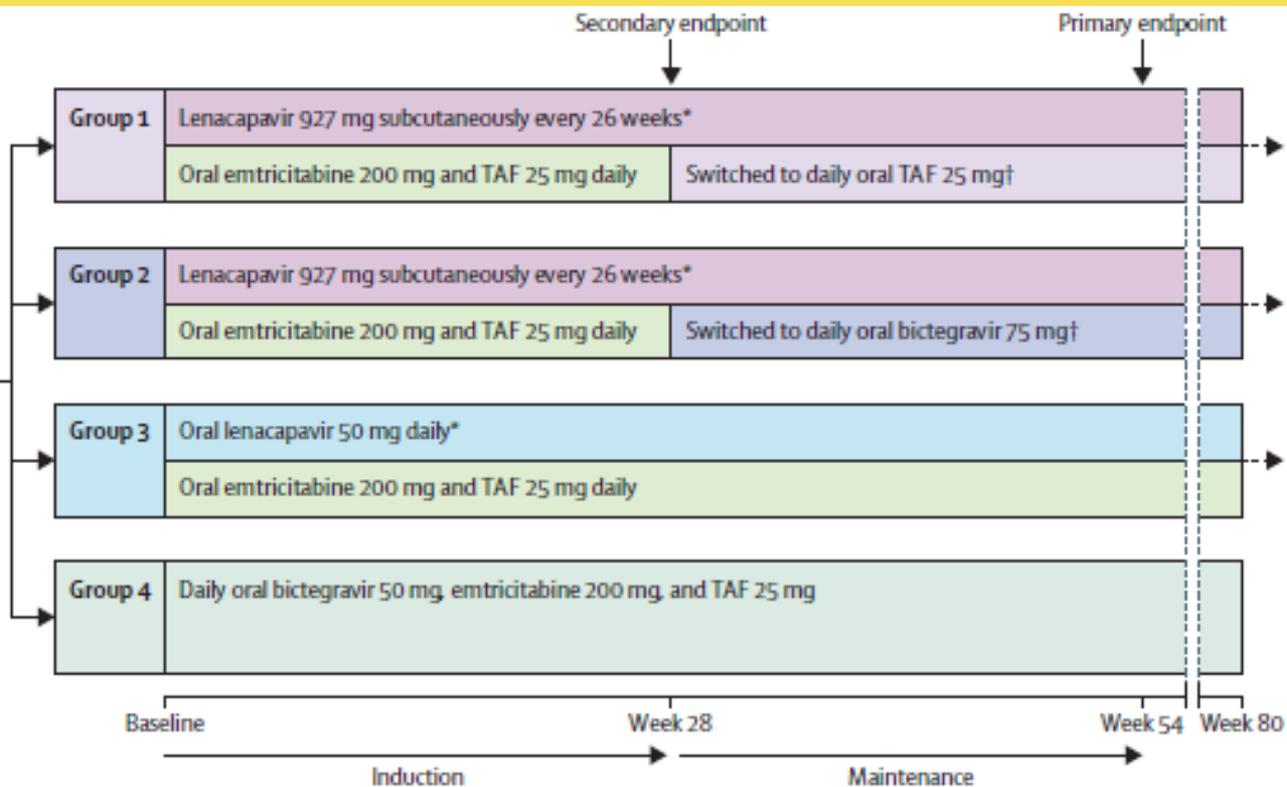
Samir K Gupta, Mezgebe Berhe, Gordon Crofoot, Paul Benson, Moti Ramgopal, James Sims, Cheryl McDonald, Peter Ruane, William E Sanchez, Anita Scribner, Shan-Yu Liu, Laurie AVanderVeen, Hadas Dvory-Sobol, Martin S Rhee, Jared M Baeten, Ellen Koenig

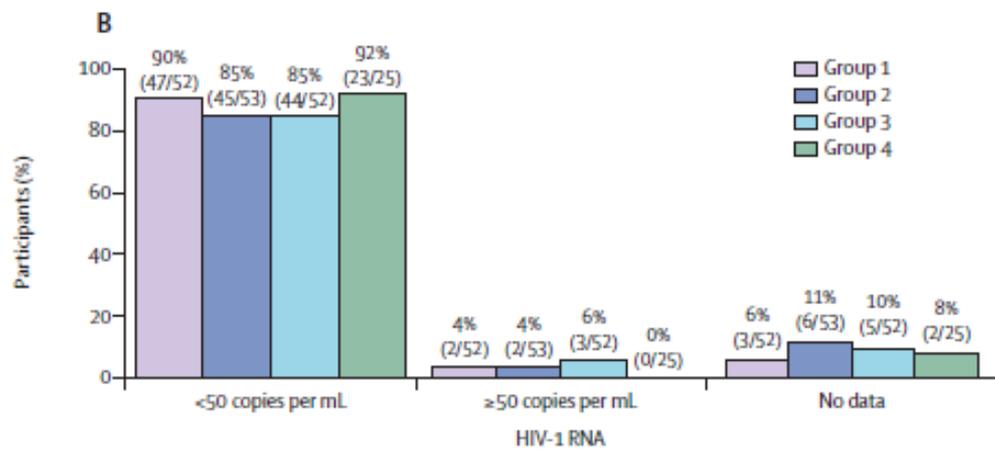
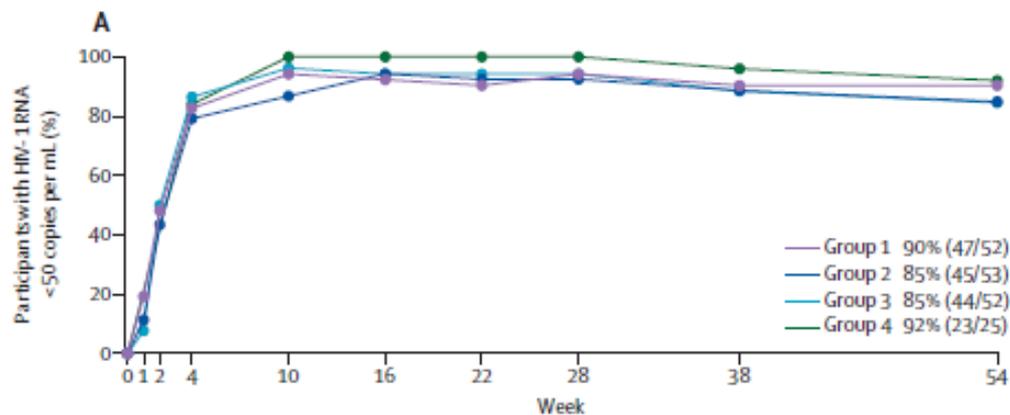
Lancet HIV 2023; 10: e15–23

Treatment naive
 n=182
 Key eligibility criteria:

- Not previously had antiretroviral therapy
- At least 200 copies per mL HIV-1 RNA
- CD4 count at least 200 cells per μ L

Open label
 Randomised





Futures options thérapeutiques patients contrôlés

- **Traitement séquentiels :**
 - 4/7 ou 5/7 : Quatuor

THE LANCET HIV



Volume 9, Issue 2, February 2022, Pages e79-e90

Articles

A 4-days-on and 3-days-off maintenance treatment strategy for adults with HIV-1 (ANRS 170 QUATUOR): a randomised, open-label, multicentre, parallel, non-inferiority trial

[Roland Landman MD](#)^{a,f}, [Pierre de Truchis MD](#)^b, [Lambert Assoumou PhD](#)^c, [Sidonie Lambert PharmD](#)^d, [Jonathan Bellet BSc](#)^e, [Karine Amat MSc](#)^f, [Bénédicte Lefebvre MD](#)^g, [Clotilde Allavena MD](#)^h, [Prof Christine Katlama MD](#)ⁱ, [Prof Yazdan Yazdanpanah MD](#)^a, [Prof Jean-Michel Molina MD](#)^j, [Ventzislava Petrov-Sanchez PharmD](#)^k, [Séverine Gibowski PharmD](#)^k, [Prof Jean-Claude Alvarez PharmD](#)^l, [Jacques Leibowitch MD](#)^{b,*}, [Prof Jacqueline Capeau MD](#)^m, [Soraya Fellahi PharmD](#)^m, [Martin Duracinsky MD](#)ⁿ, [Prof Laurence Morand-Joubert MD](#)^d

Futures options thérapeutiques patients contrôlés

■ Bithérapies

- Long acting

- CABOTEGRAVIR/RILPIVIRINE en switch

- FLAIR : switch chez naïfs après 20 semaines de ABC/3TC/DTG PO
- ATLAS : chez patients prétraités indétectables, IM/Mois
- ATLAS 2M : idem mais tous les 2 mois
- SOLAR : comparaison poursuite Bictegravir vs switch CABO/RILPI

- ISLATRAVIR

- ISL 20 : MK-8591
- ISL 20 : MK-8591

Stop

Futures options thérapeutiques patients contrôlés

■ Bithérapies

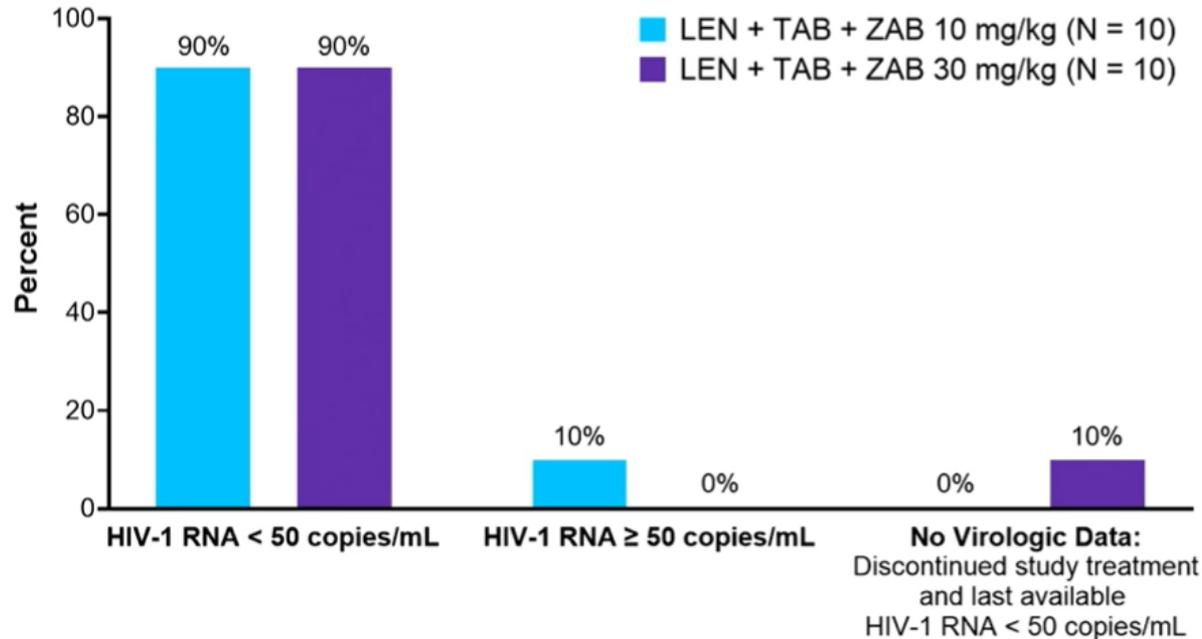
- ISLATRAVIR/Doravirine

- Switch ARV pour DOR100/ ISL0,75 : 672 patients. Non infériorité
- BIC/Taf switch DOR/ISL

Baisse de CD4 inexpliquée.. Poursuite développement à la dose de 0,25 mg/j

- DOLUTEGRAVIR/3TC : Eude SALSA (CID 2023:76 (15 February) • Libre et al

Virologic Efficacy Outcomes at Week 26 by FDA Snapshot Algorithm

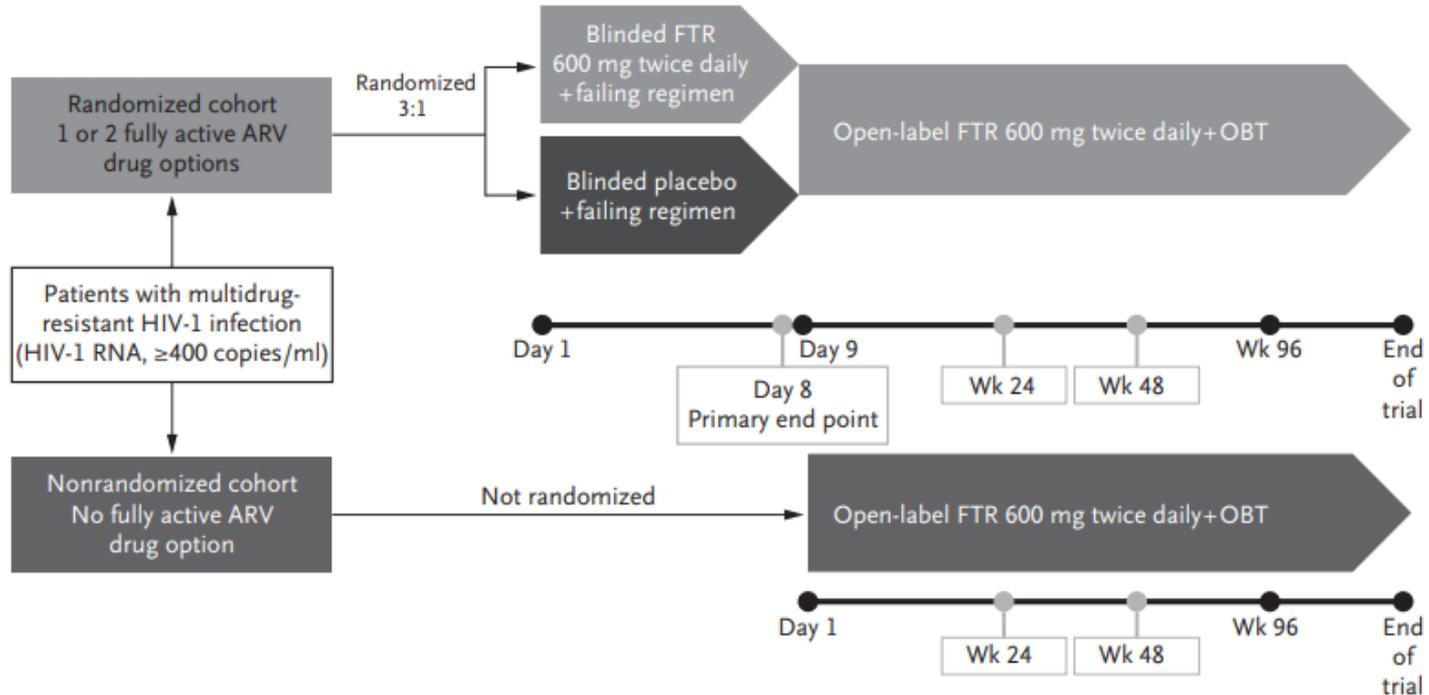


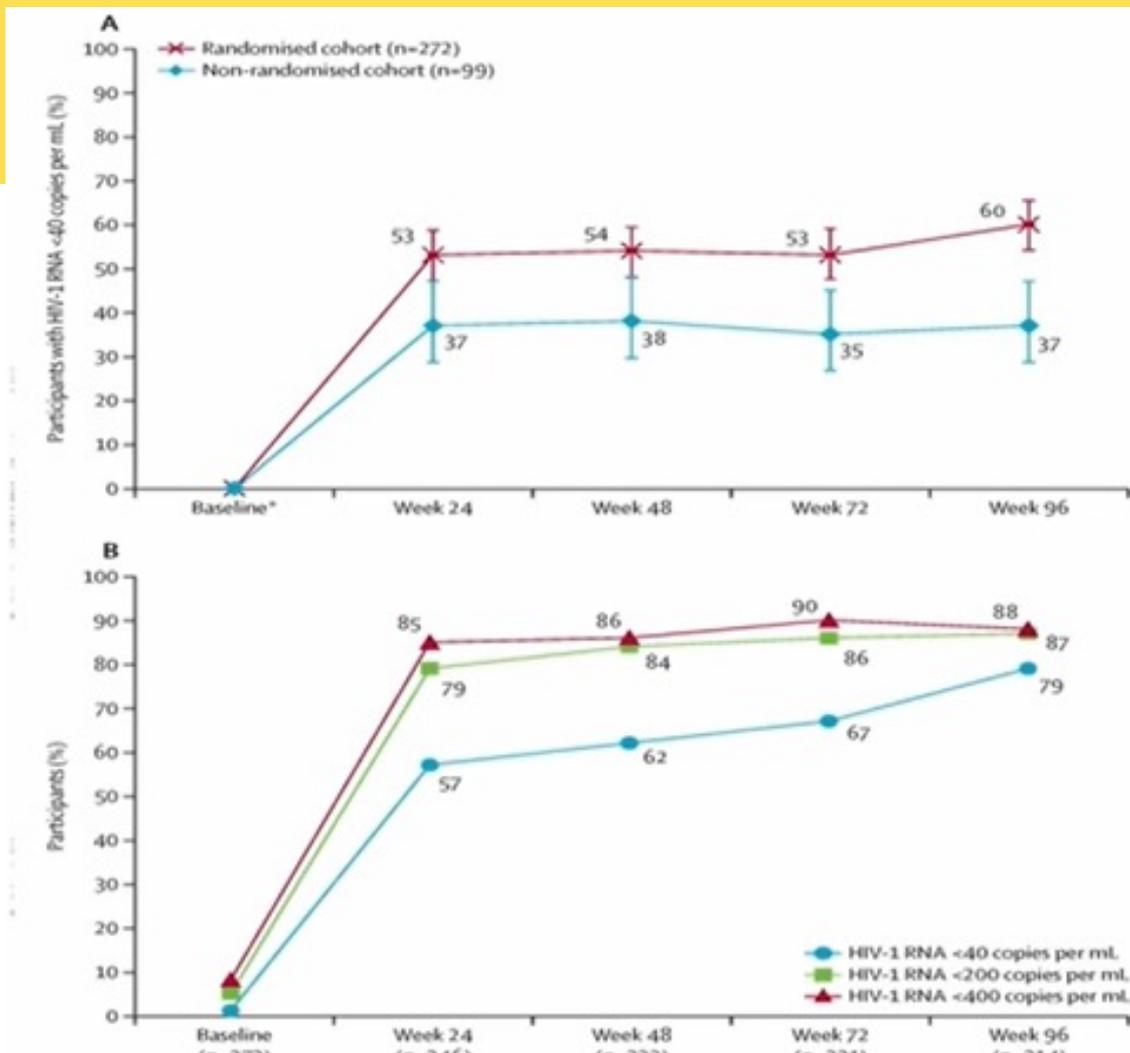
- 18 out of 20 participants maintained viral suppression on study regimen through Week 26.
- One participant withdrew¹ at Week 12 with HIV-1 RNA < 50 copies/mL.
- One participant had a confirmed virologic rebound at Week 16 and was resuppressed on baseline oral ART.

- **Qu'attend on d'une nouvelle molécule :**
 - Barrière génétique haute à la résistance
 - Avoir un profil de résistance spécifique (pas de résistance croisée)
 - Etre active sur des virus déjà mutés
 - Ne pas être impactée par les polymorphismes, la diversité génétique et être active sur tous les types de virus et les formes recombinantes

Futures options thérapeutiques chez les patients en multi echec

■ Fostemsavir : RUKOBIA



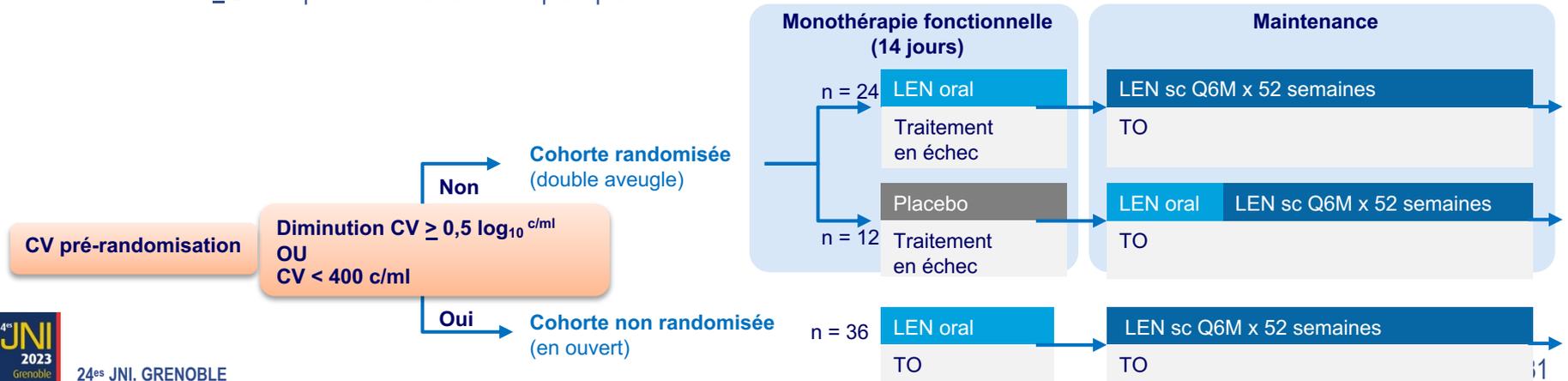


Futures options thérapeutiques chez les patients en multi echec

▪ Lenacapavir : SULENCA

CAPELLA

- Essai international de phase 2/3
 - 72 PVVIH lourdement prétraités
 - CV > 400 c/ml
 - VIH-1 résistant à au moins 2 ARV de 3 des 4 principales classes (INTI, INNTI, IP et INI)
 - ≤ 2 ARV pleinement actifs des 4 principales classes



- **Caractéristiques des patients à l'inclusion, médiane ou % (n = 72)**
 - Age : 52 ans, femmes : 25 %, ancienneté VIH : 24 ans, nombre d'ARV reçus : 11
 - CV : 4,5 log₁₀ c/ml, CD4 : 150/mm³
 - % résistance documentée à ≥ 2 ARV dans la classe : INTI : 99 %, INNTI : 97 %, IP : 81 %, INI : 69 %
 - Nombre d'ARV pleinement actifs dans TO : 0 ARV : 17 %, 1 ARV : 36 %, 2 ARV : 47 %

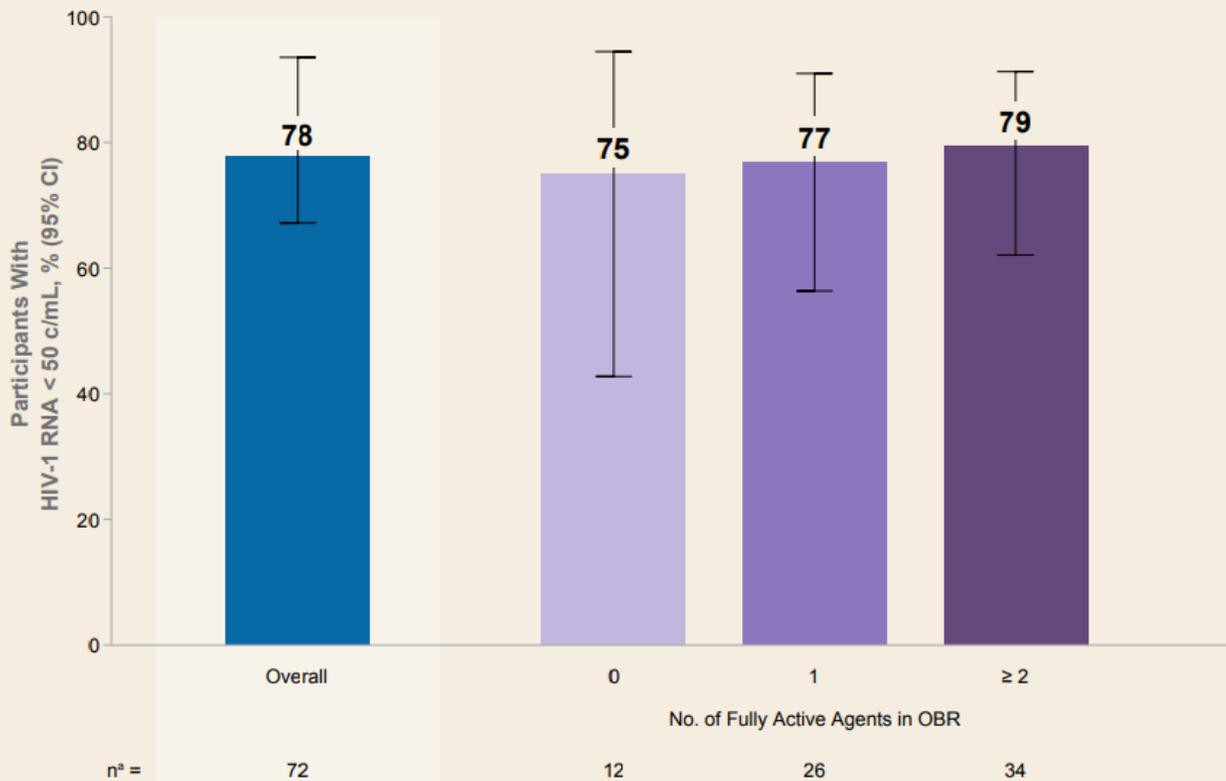
Résistance ≥ 2 ARV de la classe

INTI	INNTI	IP	INI	Cohorte 1 (n = 36)	Cohorte 2 (n = 36)
✓	✓	✓	✓	17 (47 %)	16 (44 %)
✓	✓	✓		9 (25 %)	13 (36 %)
✓	✓		✓	8 (22 %)	5 (14 %)
✓		✓	✓	2 (6 %)	0
	✓	✓	✓	0	1 (3 %)
	✓		✓	0	1 (3 %)

ARV utilisés et sensibilité

	Schéma ARV lors de l'échec (n = 72)	Traitement optimisé (n = 72)
INTI	82	85
INI	68	65
IP	63	63
INNTI	31	33
Ibalizumab	19	24
Maraviroc	14	14
Fostemsavir	6	11
Enfuvirtide	6	7
Nombre d'ARV complètement actifs, %		
0	42	17
1	36	36
≥ 2	22	47
Score de sensibilité, total médian	1,0	2,0

Week 52 Efficacy by Number of Fully Active Agents in OBR



Post hoc subgroup analyses of efficacy at Week 52; post hoc analyses indicated no significant differences between groups ($P > 0.05$). ^aTotal n in each subgroup.

Abst 523 Ogbuagu, CROI 2023

Futures options thérapeutiques chez les patients en multi échec

■ Ibalizumab (TROGARZO)

- 1^{er} des Ac monoclonaux
- Toutes les 2 semaines iv en perfusion ou IVD (30s)
 - Patients multiresistants
 - Essai phase III / TMB-301
 - S24 : 43% CV <50 copies d'ARN/ml
 - S48 : 59% CV <50 copies d'ARN/ml
 - Essai phase 3/ TMB-311
 - S24 : 46% CV <50 copies d'ARN/ml
 - S48 : 47% CV <50 copies d'ARN/ml
 - S96 : 55%

Mais encore...

- Anticorps monoclonaux
- Car-T cells
- Shock and kill
- Vaccination

Conclusion

- **Arrêt de l'épidémie possible**
 - PREVENTION combinée nécessaire
 - Utilisation des méthodes de prévention par tous et toutes
 - Traitement avec objectif faisable 95-95-95
- **Traitement « haute couture »**
- **Révolution thérapeutique**

Conclusion : un jour surement !!!

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation

Gero Hütter, M.D., Daniel Nowak, M.D., Maximilian Müntzer, B.S., Susanne Günzler, M.D., Arne Müllig, M.D., Kristina Allers, Ph.D., Thomas Schneider, M.D., Ph.D., Jörg Hoffmann, Ph.D., Claudia Köcherer, M.D., Olga Blum, M.D., Igor W. Blum, M.D., Wolf F. Hofmann, M.D., and Eckhard Thiel, M.D.

SUMMARY

Infection with the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) requires the presence of a CD4 receptor and a chemokine receptor, principally chemokine receptor 5 (CCR5). Homozygosity for a 32bp deletion in the CCR5 allele provides resistance against HIV-1 acquisition. We transplanted stem cells from a donor who was homozygous for CCR5 delta32 in a patient with acute myeloid leukemia and HIV-1 infection. The patient remained without viral rebound 20 months after transplantation and discontinuation of antiretroviral therapy. This outcome demonstrates the critical role CCR5 plays in maintaining HIV-1 infection.



Timothy Ray Brown 1996-2020



GLADSTONE NEWS | OCTOBER 24, 2022

In Conversations with Adam Castillejo, the London Patient

Adam is one of a very small group of individuals who have been "cured" of HIV following stem cell transplantation and has become a global advocate for HIV Cure research.

24^{es} JNI, GRENOBLE

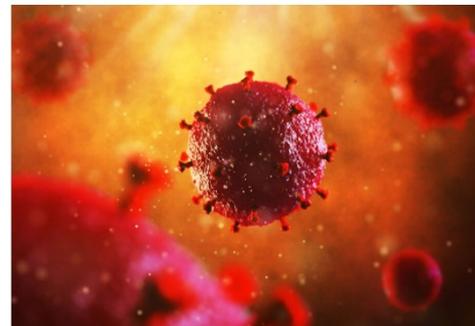


Réalités Biomédicales

Rien que de la médecine et de la biologie, mais sous un autre angle

18 NOVEMBRE 2021

Un second cas de patiente guérie d'une infection par le VIH sans intervention médicale



Représentation artistique du VIH. © CDC

C'est l'histoire d'une femme qui, après avoir été infectée par le virus du sida, serait la seconde personne au monde à avoir

La patiente Esperanza