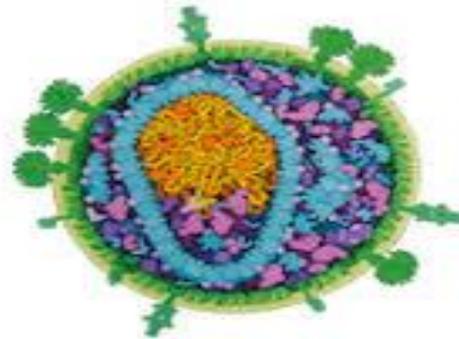


# ACTUALITÉS SCIENTIFIQUES ET MÉDICALES SUR LE VIH/SIDA ET LES HÉPATITES



**CROI**  
Conference on Retroviruses  
and Opportunistic Infections

**11 avril 2019**



**COREVIH**  
ILE-DE-FRANCE NORD



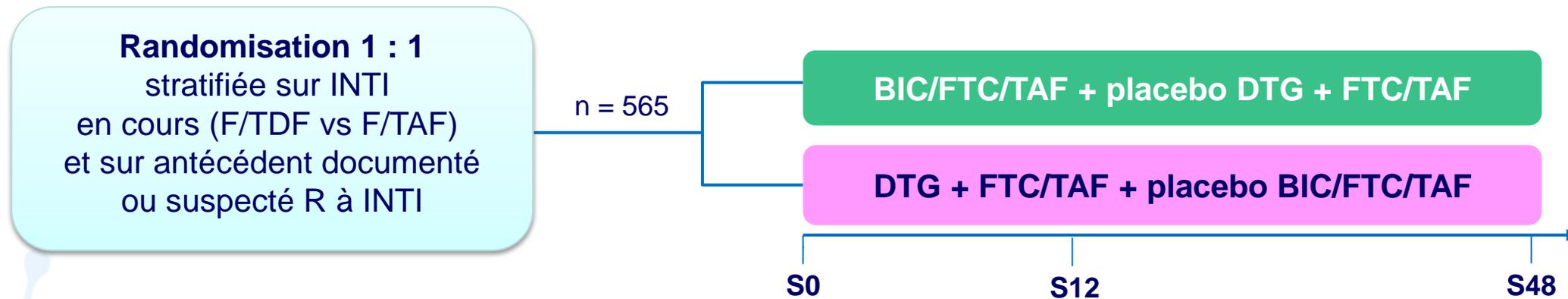
# **TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL : QUELLE NOUVEAUTE ?**

**Yazdan YAZDANPANAH**  
**COREVIH IDF NORD**



# Etude GS-US-380-4030 : B/F/TAF vs. DTG + FTC/TAF en switch patients avec de mutations INTI préexistantes (1)

- **Essai de phase 3** : randomisé, en double aveugle, double placebo,
  - Adultes VIH+
  - Sous DTG + F/TDF ou F/TAF
  - CV < 50 c/ml
  - Antécédent mutation résistance INTI, INNTI, IP autorisé
  - Pas de résistance documentée à INI ni d'antécédent d'échec virologique sous INI



- **Objectif** : non-infériorité de BIC/FTC/TAF : % CV  $\geq$  50 c/ml à S48, en intention de traiter



# Etude GS-US-380-4030 : B/F/TAF vs. DTG + FTC/TAF en switch patients avec de mutations INTI préexistantes (2)

## Caractéristiques des patients

	n = 565
Age médian, années	51
Homme, %	86
CD4/mm <sup>3</sup> , médiane	646
INTI à J0 : F/TDF ; F/TAF, %	31 ; 69
Mutations de R à INTI à J0 (historique et/ou génotype ADN), %	
Pas de mutation	76
K65R ou ≥ 3 TAMs ou ins69	5
Autres profils : M184V/I, < 2 TAMs, autres mutations	19

## CV < 50 c/ml à S12

### (données aveuglées - Comité Indépendant)

	n = 562
Ensemble	557/562 (99 %)
Selon profil R-INTI	
Aucune mutation	421/424 * (99 %)
K65R ou ≥ 3 TAMs	29/30 ** (97 %)
Autres profils	107/108 *** (99 %)
dont M184V/I	80/81 (98 %)

- **L'étude se poursuit avec analyse à S48 du critère principal (non-infériorité de B/F/TAF)**

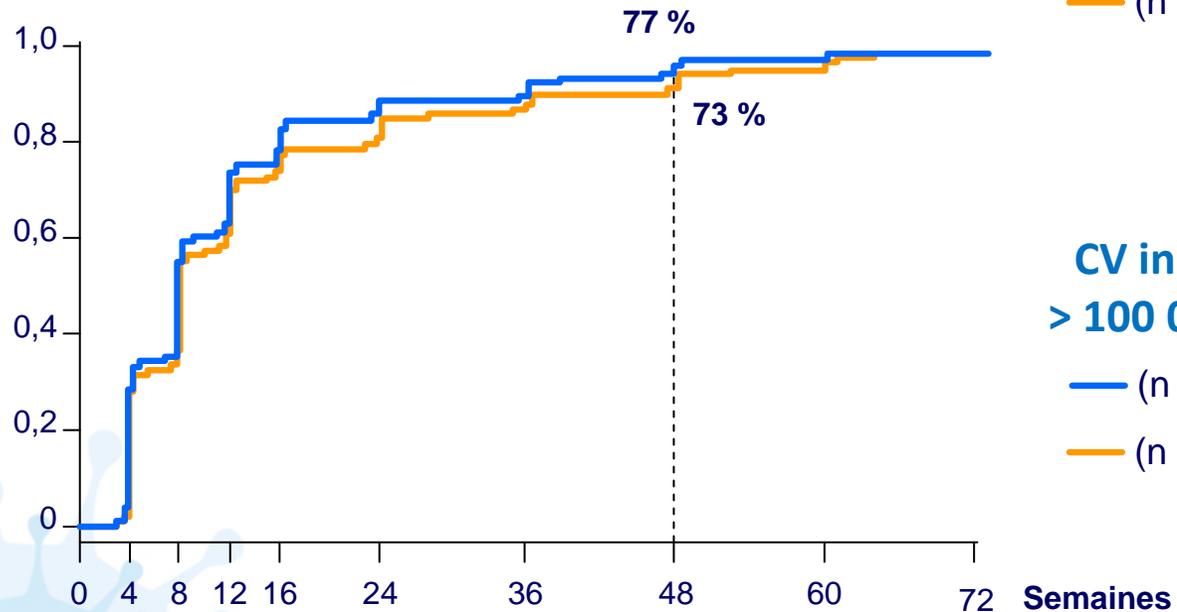


# Essais GEMINI 1 & 2 : 3TC + DTG vs FTC/TDF + DTG en 1<sup>ère</sup> ligne

## Délai obtention CV < 40 c/ml avec absence de signal (Kaplan-Meier)

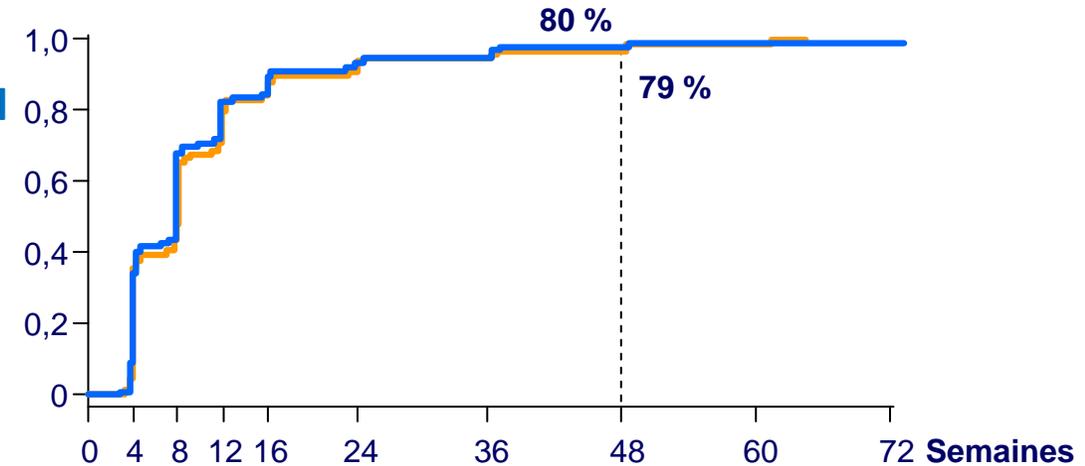
### Tous les patients

— DTG + 3TC (n = 716) — DTG + TDF/FTC (n = 717)



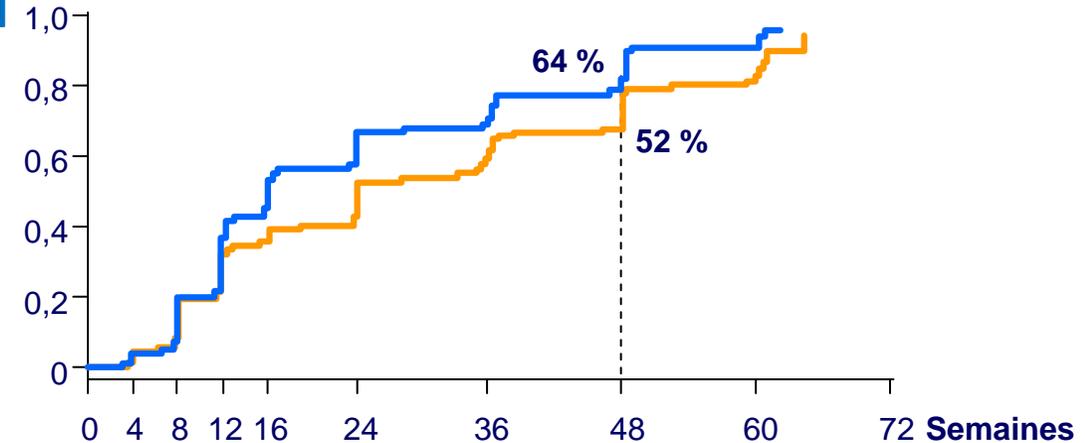
### CV inclusion $\leq 100\ 000$ c/ml

— (n = 576)  
— (n = 564)



### CV inclusion > 100 000 c/ml

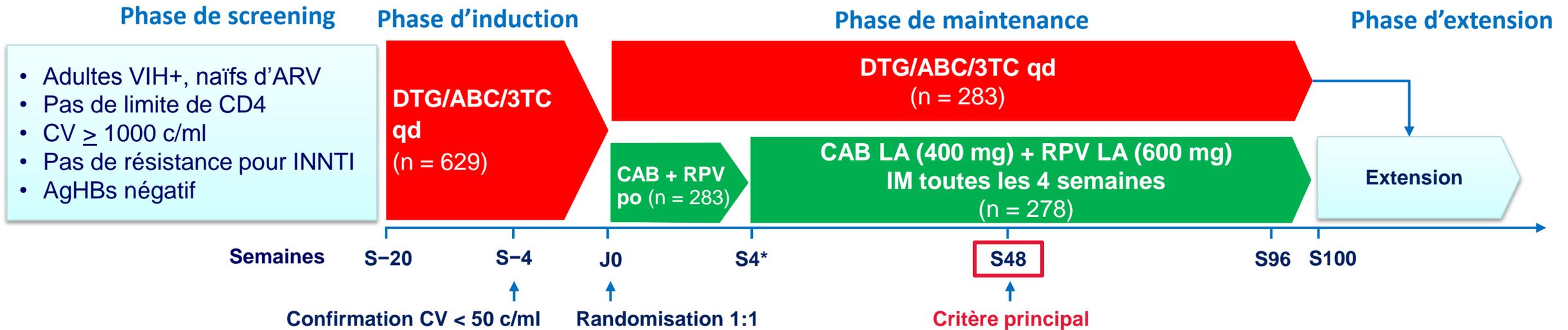
— (n = 140)  
— (n = 153)



# Essai FLAIR : CAB LA + RPV LA en maintenance

## Résultats à S48 (1)

- Essai international de phase 3, randomisé, en ouvert, de non infériorité



\* S4 dose de charge CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg

- **Critère principal de jugement**
  - % CV  $\geq$  50 c/ml à S48 (Snapshot), borne de non infériorité 6 %
- **Critères secondaires**
  - % CV < 50 c/ml à S48 (Snapshot)
  - Résistance associée à échec virologique confirmé (2 CV consécutives  $\geq$  200 c/ml)
  - Tolérance
  - Questionnaire de satisfaction et préférence

# Essai FLAIR : CAB LA + RPV LA en maintenance

## Résultats à S48 (2)

### Caractéristiques initiales (population ITT-Exposée)

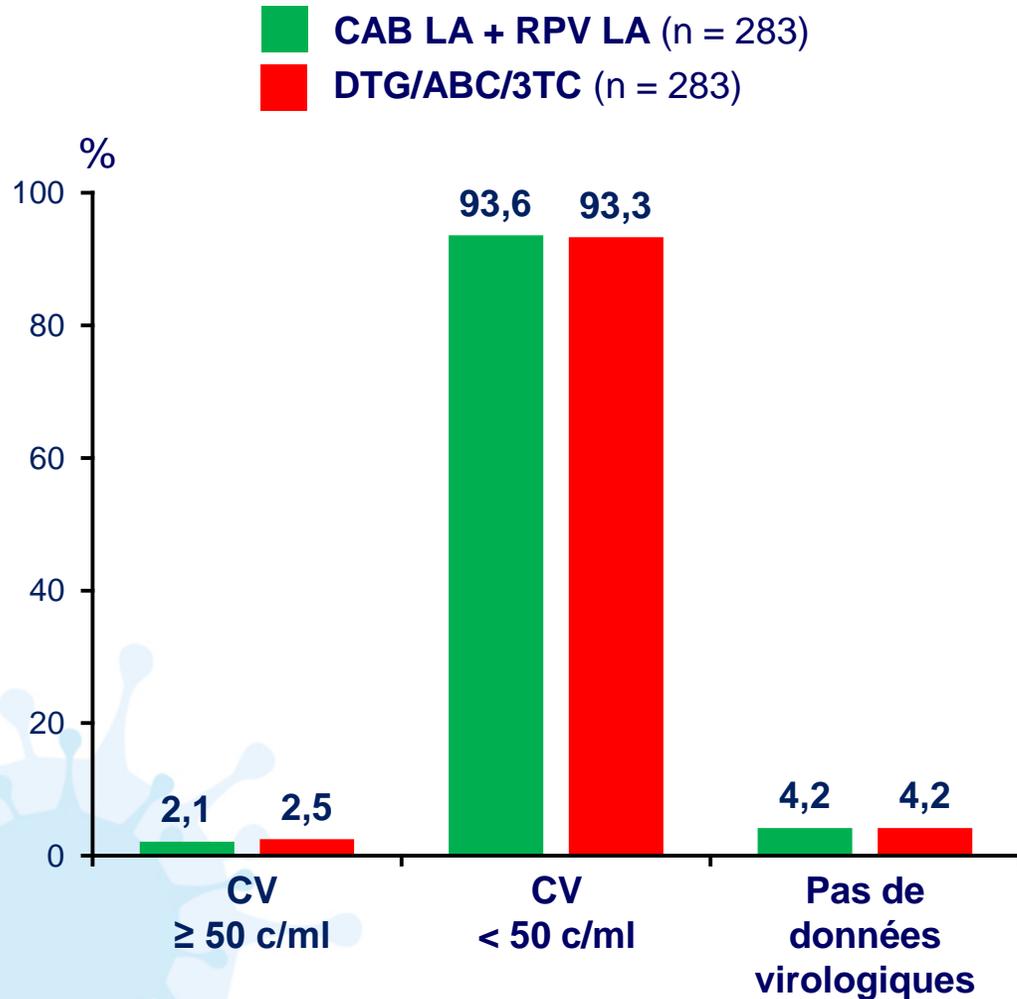
	CAB LA + RPV LA (n = 283)	DTG/ABC/3TC (n = 283)
<b>Age médian (extrêmes), ans</b>	34 (19 – 68)	34 (18 – 68)
<b>Femme, %</b>	22	23
<b>Ethnie, %</b>		
Blanche	76	71
Noire ou Afro-Américaine	17	20
Autre ou manquante	7	9
<b>IMC médian, (extrêmes), kg/m<sup>2</sup></b>	24 (17 – 45)	24 (13 – 47)
<b>CV, c/ml, %</b>		
< 100 000 / ≥ 100 000	80 / 20	80 / 20
<b>CD4 à S-20 médiane (IQR), /mm<sup>3</sup></b>	437 (314 – 609)	452 (321 – 604)
< 200, %	6	8
<b>CD4 à J0 médiane (IQR), /mm<sup>3</sup></b>	624 (473 – 839)	625 (472 – 799)
<b>Co-infection VHC, %</b>	7	3



# Essai FLAIR : CAB LA + RPV LA en maintenance

## Résultats à S48 (3)

### CV à S48 (analyse ITT, snapshot)





# Essai FLAIR : CAB LA + RPV LA en maintenance

## Résultats à S48 (7)

- Événements indésirables (hors réactions au site d'injection)**

	<b>CAB LA + RPV LA</b> (n = 283)	<b>DTG/ABC/3TC</b> (n = 283)
El rattachés au traitement > 3 %, n (%)		
Tout EI	79 * (28)	28 (10)
Céphalées	14 (5)	4 (1)
Fièvre	13 (5)	0
EI conduisant à l'arrêt **	9 (3)	4 (1)

\* 74/79 (94 %) de grade 1 ou 2, aucun cas d'hypersensibilité ou d'hépatite médicamenteuse

\*\* **Bras CAB LA + RPV LA** : hépatite A (1), hépatite A/syphilis II (1), hépatite B aiguë (1), hépatite C aiguë (1), élévation transaminases (1), douleur au site d'injection (1), douleur au site d'injection/diarrhée/vomissement (1), adénocarcinome colique (1)  
**Bras DTG/ABC/3TC** : fatigue/nausées/vertige (1), amnésie/trouble de l'attention/dysarthrie (1), tentative de suicide (1), insuffisance rénale (1)

- Réactions au site d'injection (RSI)**

- Globalement dans 28,6 % des injections (2 207/7 704 injections)
- Majorité (85,3 %) de type douleur au point d'injection, plus rarement nodule/injection (7,6 %)
- Majorité (90 %) des RSI de grade 1-2 et de durée brève (médiane 3 jours, 88 % ≤ 7 j)
- Arrêts pour RSI : 2 pour douleurs, 2 pour intolérance aux injections

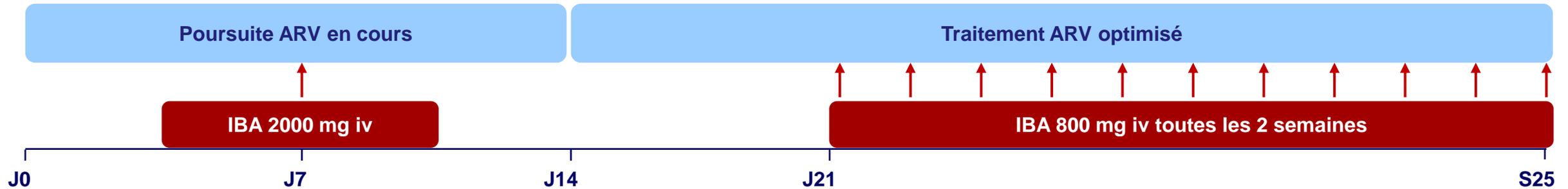
- Score de satisfaction** : supérieur dans le bras CAB LA + RPV LA



# Ibalizumab chez des patients avec virus multi-résistants : Résultats à S96

## • Critères d'inclusion

- > 6 mois de traitement ARV, non modifié depuis > 8 sem. et CV > 1 000 c/ml
- Résistance documentée à  $\geq 3$  classes d'ARV avec sensibilité conservée à  $\geq 1$  ARV



- **Critère principal** : % de patients avec une baisse de CV  $\geq 0,5 \log_{10}$  c/ml à J7 d'IBA en add-on  
 → n = 33/40 (83 %) avec une baisse médiane de CV de  $1,1 \log_{10}$  c/ml (*Emu B et al., NEJM, 2018*)
- Poursuite entre S25 et S96 chez les patients des Etats-Unis et Porto Rico (IBA 800 mg toutes les 2 sem.)

## • Résultats à S96

- 22/27 patients ont poursuivi jusqu'à S96 : 2 retraits de consentement, 1 décision du médecin, 2 décès (maladie cardio-vasculaire et maladie à CMV)
- Gain médian de cellules CD4 : + 45/mm<sup>3</sup>
- **Patients avec CV < 50 c/ml à S25 maintenue jusqu'à S96 : 15/27 (56 %)**
- ↘ CV depuis J0 IBA + TO : - 2,5  $\log_{10}$  c/ml à S25 et - 2,8  $\log_{10}$  c/ml à S96



# CROI 2019 – Nouvelles molécules

ARV	Classe	Données présentées	Abstract
<b>MK-8591</b>	INTTI* (termineur de chaîne)	Profil activité in vitro et profil PK : T <sub>1/2</sub> intracellulaire <b>avec 1 administration per os/semaine</b> Quotient Inhibiteur >> autres INTI (dont TDF et FTC)	<i>Grober A.</i> <i>Abs. 481</i>
GS-9131	INTTI (termineur de chaîne)	Prodrogue de GS-9148 ; GS-9148-DP CE <sub>50</sub> = 10 µM Actif sur la plupart des souches avec R aux INTI. In vitro, sélection mutation L187F/M	<i>Illanca-Ibanescu R.</i> <i>Abs. 482</i>
GSK2388232	Inhibiteur de maturation	Doit être co-administré avec cobicistat 150 mg. CI <sub>50</sub> = 1,6 nM ; T <sub>1/2</sub> : 16-19h Phase 2a : ⚡ CV dose-dépendante : - 1.7 log <sub>10</sub> c/ml à J11 après 200 mg qd x 10 j. Emergence résistance à J11 chez 2 patients (dose 50 mg et 100 mg). Bonne tolérance	<i>DeJesus E.</i> <i>Abs. 142</i>
<b>GS-6207</b>	Inhibiteur de capsid	Formulation parentérale à libération prolongée (SC) Phase 1, dose unique SC, 4 doses testées <b>Données PK supportent administration, au moins tous les 3 mois</b>	<i>Sager JE</i> <i>Abs. 141</i>
<b>PGT121</b>	Ac neutralisant monospécifique	Ac monoclonal IgG1 recombinant humain ciblant un épitope glycane-dépendant de la région V3 de Env	<i>Stephenson HE.</i> <i>Abs. 145LB</i>
<b>GS-9722</b>	Ac neutralisant monospécifique	Variant amélioré de PGT121: même profil de neutralisation, fonction effectrice supérieure, PK optimisée, moins immunogène	<i>Thomsen N.</i> <i>Abs. 356</i>
Ac neutralisants bispécifiques : PGDM1400 + RG7356		Ciblant Env et CD44	<i>Djin-Ye Oh.</i> <i>Abs. 76LB</i>
<b>Ac neutralisants trispécifiques</b>		Puissante activité in vitro. Réduction virémie chez macaques (3 log <sub>10</sub> c/ml)	<i>Pegu A.</i> <i>Abs. 28LB</i>
<b>10-1074 et 3BNC117</b>	Ac neutralisants	Efficace seul ou associé : prévient l'infection du macaque par voie pénienne ou iv	<i>Garber A.</i> <i>Abs. 100</i>

\*INTTI : Inhibiteur de translocation de la transcriptase inverse





# CROI 2019 – Nouvelles molécules

ARV	Classe	Données présentées	Abstract
<b>MK-8591</b>	INTTI* (termineur de chaîne)	Profil activité in vitro et profil PK : T <sub>1/2</sub> intracellulaire <b>avec 1 administration per os/semaine</b> Quotient Inhibiteur >> autres INTI (dont TDF et FTC)	<i>Grober A.</i> <i>Abs. 481</i>
GS-9131	INTTI (termineur de chaîne)	Prodrogue de GS-9148 ; GS-9148-DP CE <sub>50</sub> = 10 µM Actif sur la plupart des souches avec R aux INTI. In vitro, sélection mutation L187F/M	<i>Illanca-Ibanescu R.</i> <i>Abs. 482</i>
GSK2388232	Inhibiteur de maturation	Doit être co-administré avec cobicistat 150 mg. CI <sub>50</sub> = 1,6 nM ; T <sub>1/2</sub> : 16-19h Phase 2a : ⚡ CV dose-dépendante : - 1.7 log <sub>10</sub> c/ml à J11 après 200 mg qd x 10 j. Emergence résistance à J11 chez 2 patients (dose 50 mg et 100 mg). Bonne tolérance	<i>DeJesus E.</i> <i>Abs. 142</i>
<b>GS-6207</b>	Inhibiteur de capsid	Formulation parentérale à libération prolongée (SC) Phase 1, dose unique SC, 4 doses testées <b>Données PK supportent administration, au moins tous les 3 mois</b>	<i>Sager JE</i> <i>Abs. 141</i>
<b>PGT121</b>	Ac neutralisant monospécifique	Ac monoclonal IgG1 recombinant humain ciblant un épitope glycane-dépendant de la région V3 de Env	<i>Stephenson HE.</i> <i>Abs. 145LB</i>
<b>GS-9722</b>	Ac neutralisant monospécifique	Variant amélioré de PGT121: même profil de neutralisation, fonction effectrice supérieure, PK optimisée, moins immunogène	<i>Thomsen N.</i> <i>Abs. 356</i>
Ac neutralisants bispécifiques : PGDM1400 + RG7356		Ciblant Env et CD44	<i>Djin-Ye Oh.</i> <i>Abs. 76LB</i>
<b>Ac neutralisants trispécifiques</b>		Puissante activité in vitro. Réduction virémie chez macaques (3 log <sub>10</sub> c/ml)	<i>Pegu A.</i> <i>Abs. 28LB</i>
<b>10-1074 et 3BNC117</b>	Ac neutralisants	Efficace seul ou associé : prévient l'infection du macaque par voie pénienne ou iv	<i>Garber A.</i> <i>Abs. 100</i>

\*INTTI : Inhibiteur de translocation de la transcriptase inverse