

16^e édition

Synergie
&
Résistances

Nouvelles Stratégies d'Utilisation des ARV

Pr Jacques REYNES

j-reynes@chu-montpellier.fr

3-4 octobre
2019

Aix-en-Provence
Centre de Congrès

Déclaration de potentiels liens d'intérêts : Jacques REYNES

- Consultant, ou membre d'un conseil scientifique, ou intervenant dans un symposium, ou ayant bénéficié d'un soutien pour un déplacement d'un laboratoire pharmaceutique:

Gilead, MSD, Pfizer, Janssen, ViiV Healthcare

- Investigateur principal d'un essai de l'industrie pharmaceutique

GSK- ViiV Healthcare, Gilead, MSD, Pfizer, Janssen

- Parts sociales ou actions dans un laboratoire pharmaceutique:

Aucune



IAS 2019

10TH IAS CONFERENCE ON HIV SCIENCE
Mexico City, Mexico  21-24 July 2019

Un tournant pour le futur

Reynes Oct 2019

Tout de suite ?

ESSAI IMEA 055- FAST

Instauration immédiate, dès le 1er contact médical, d'un traitement antirétroviral par : TENOFOVIR ALAFENAMIDE - EMTRICITABINE - BICTEGRAVIR ESSAI IMEA 055 - FAST

MISE EN PLACE
VERSION 3.0 DU 11 SEPTEMBRE 2019



reynies Oct 2019

Le troisième agent a changé

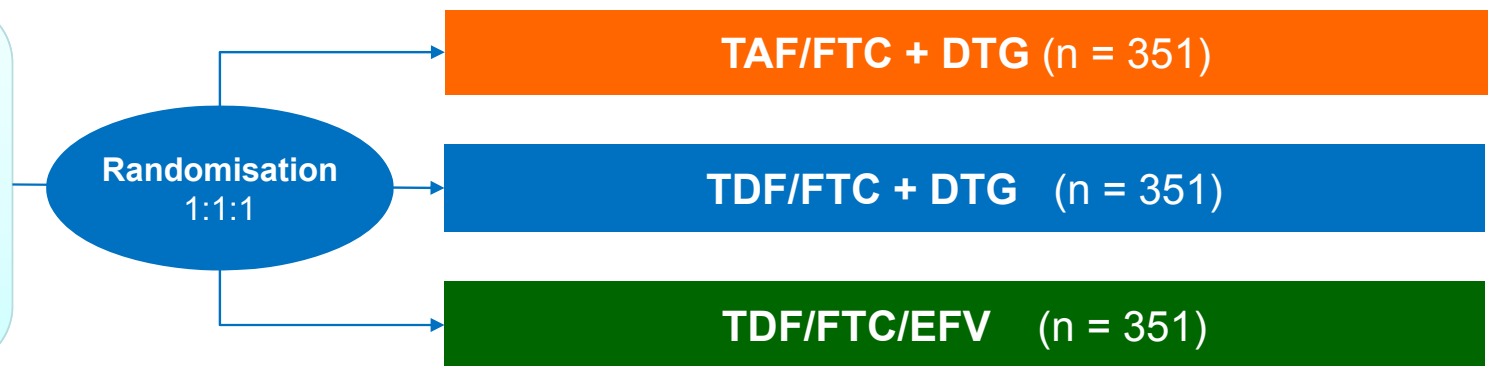


Essai ADVANCE : TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV en 1^{ère} ligne - Résultats à S48 (1)

- **Comparaison de 3 trithérapies** de 1^{ère} ligne, pour évaluer la place de TAF (vs TDF) et DTG (vs EFV) dans le contexte d'un pays à ressources contraintes
- **Essai de phase 3, randomisé, en ouvert, conduit en Afrique du Sud** (Johannesburg)

1 053 participants VIH-1+

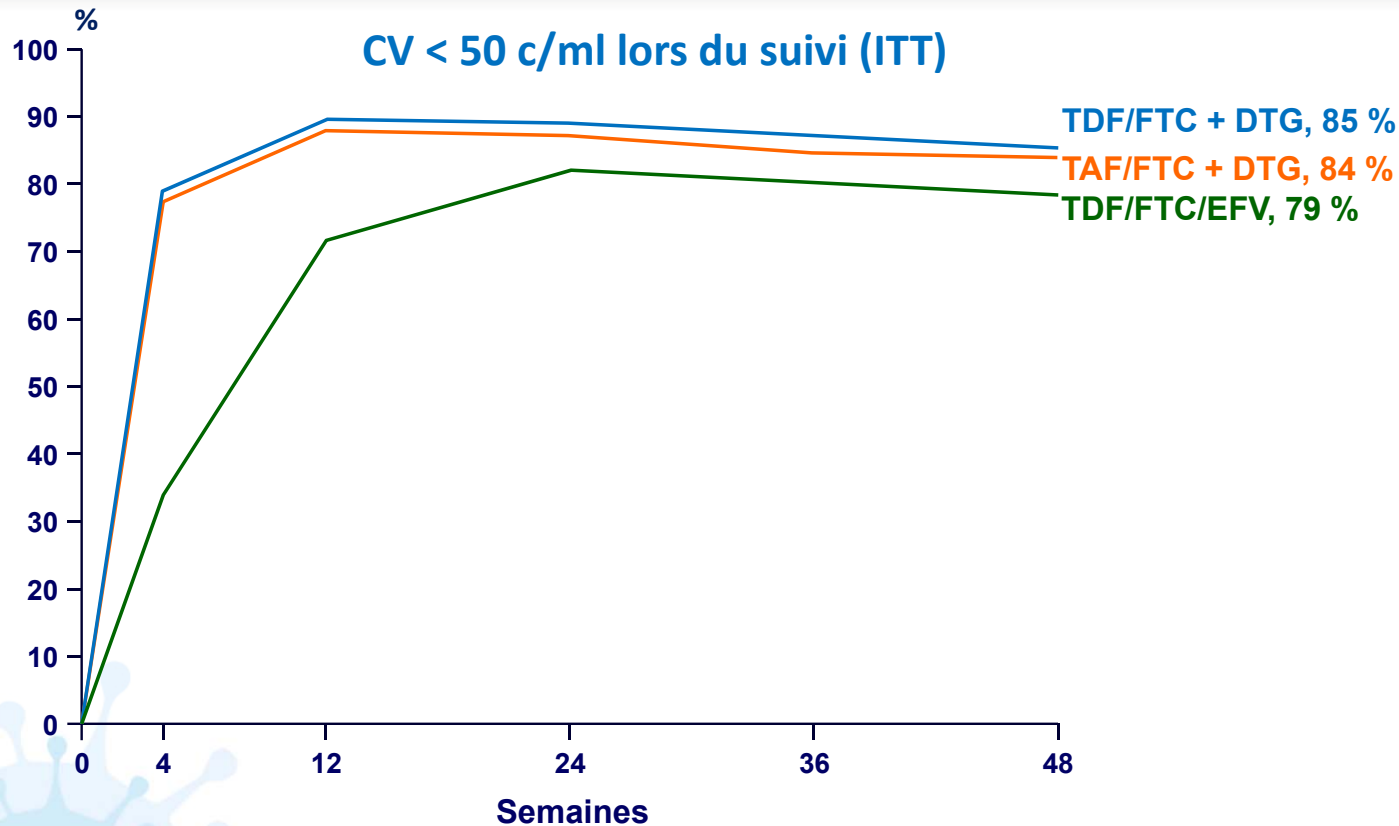
- Age \geq 12 ans
- Naïfs d'ARV
- CV > 500 c/ml
- Pas de tuberculose
- Pas de grossesse
- Pas de génotype à l'inclusion



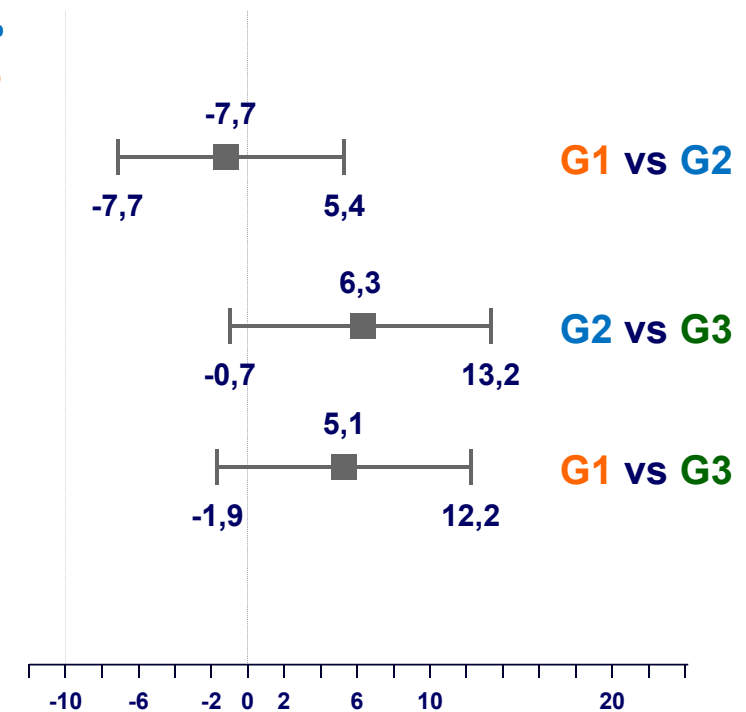
- **Objectif** : non infériorité à S48, % CV < 50 c/ml, analyse ITT snapshot (borne : - 10 %)
- **Caractéristiques à l'inclusion**
 - noirs > 99 %, femmes : 59 %, âge médian : 32 ans,
 - poids et IMC moyens : 67 kg, 21 kg/m² (hommes) et 69 kg, 26 kg/m² (femmes)
 - CV \leq 100 000 c/ml : 78 %, CV > 500 000 c/ml : 3 %
 - moyenne CD4 : 336/mm³



Essai ADVANCE : TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV en 1^{ère} ligne - Résultats à S48 (2)



Différence CV < 50 c/ml, % (IC 98,3 %)



- Différences en efficacité en ITT liées au nombre plus élevé (n = 61) de données manquantes dans le bras TDF/FTC/EFV
- En analyse per protocole, le % de CV < 50 c/ml à S48 est similaire dans les 3 bras (96 %, 95 %, 96 %)



Essai ADVANCE : TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV en 1^{ère} ligne - Résultats à S48 (3)

Analyse du devenir de la CV après S48 et émergence de mutations de résistance chez les patients avec CV > 50 c/ml à S48

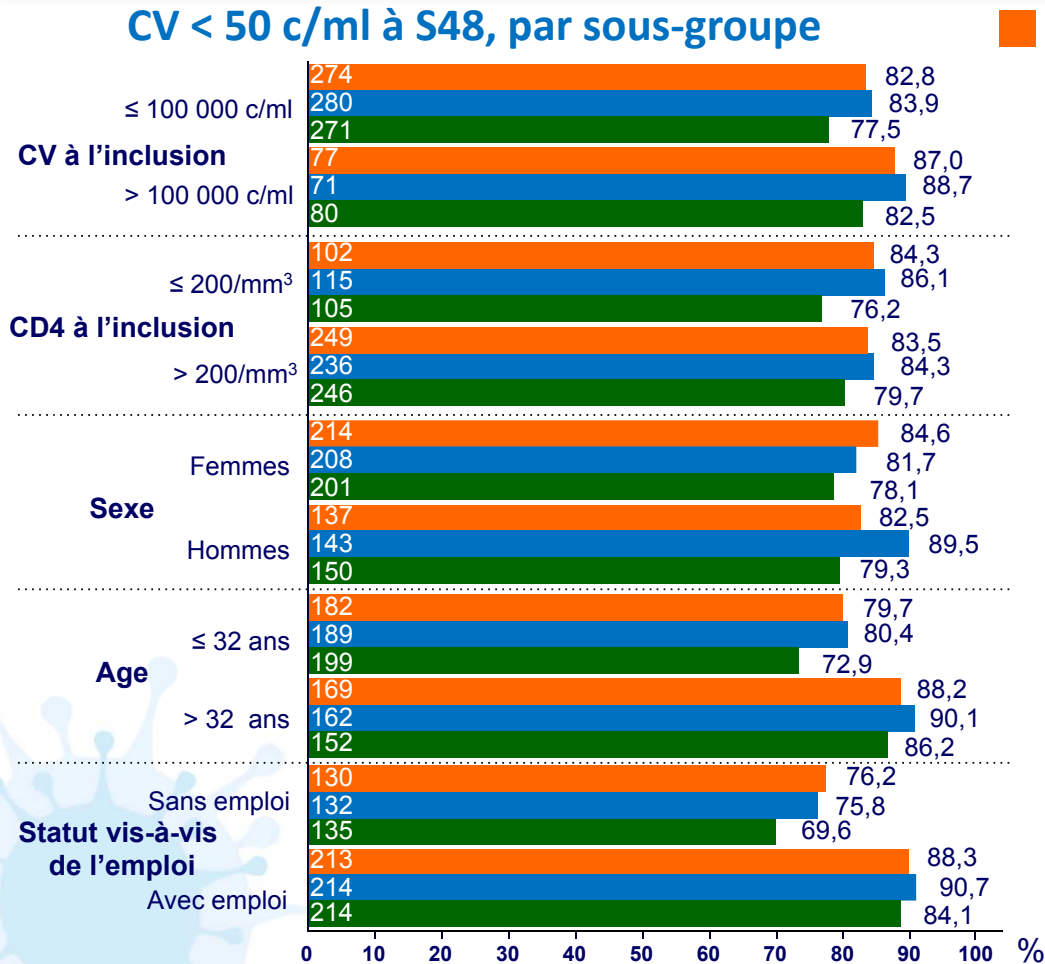
	TAF/FTC + DTG (n = 351)	TDF/FTC + DTG (n = 351)	TDF/FTC/EFV (n = 351)
CV > 50 c/ml à S48	18	19	16
CV < 50 c/ml post S48 après renforcement de l'observance	15/17	14/17	7/14
Patients testés pour résistance avec couple de génotypes (inclusion et à l'échec virologique confirmé)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	6 (2 %)
Emergence mutation INTI	0 (0 %)	1 (0,3 %) : M184V	4 (1 %)
Emergence mutation INNTI	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (1 %)
Emergence mutation INI	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

- La majorité des patients récupère une CV < 50 c/ml, après renforcement de l'observance
- Absence de mutations de résistance acquise aux inhibiteurs d'intégrase
- Emergence d'une résistance INTI chez un patient sous TDF/FTC + DTG et d'une résistance INTI et/ou INNTI chez 4 patients sous TDF/FTC/EFV



Essai ADVANCE : TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV en 1^{ère} ligne - Résultats à S48 (4)

CV < 50 c/ml à S48, par sous-groupe



■ TAF/FTC + DTG
 ■ TDF/FTC + DTG
 ■ TDF/FTC/EFV

- **Prédicteurs de non suppression virologique à S48**
 - En analyse multivariée, 2 prédicteurs de non suppression virologique : âge ≤ 32 ans, sans emploi

Toxicité et événements indésirables

- **Arrêts imputés à toxicité ARV :**
 - 10 dans le bras TDF/FTC/EFV : toxicité hépatique (5), rash (2), rénale (2), neuro-psychiatrique (1)
 - 1 dans le bras TAF/FTC +DTG : élévation asymptomatique des transaminases
- **Événements cliniques ou biologiques de grade 3 ou 4 :** pourcentage plus élevé dans bras TDF/FTC/EFV de perte de poids (4 % vs 1 %), de vertiges (3 % vs 0 %) et d'élévation des gamma-GT
- **Peu de cas de tuberculose** (n = 15, NB prophylaxie par INH) et d'IRIS
- **Survenue de 78 grossesses, sans anomalie identifiée du tube neural**
- **Prise de poids** plus importante avec DTG, TAF, et chez les femmes

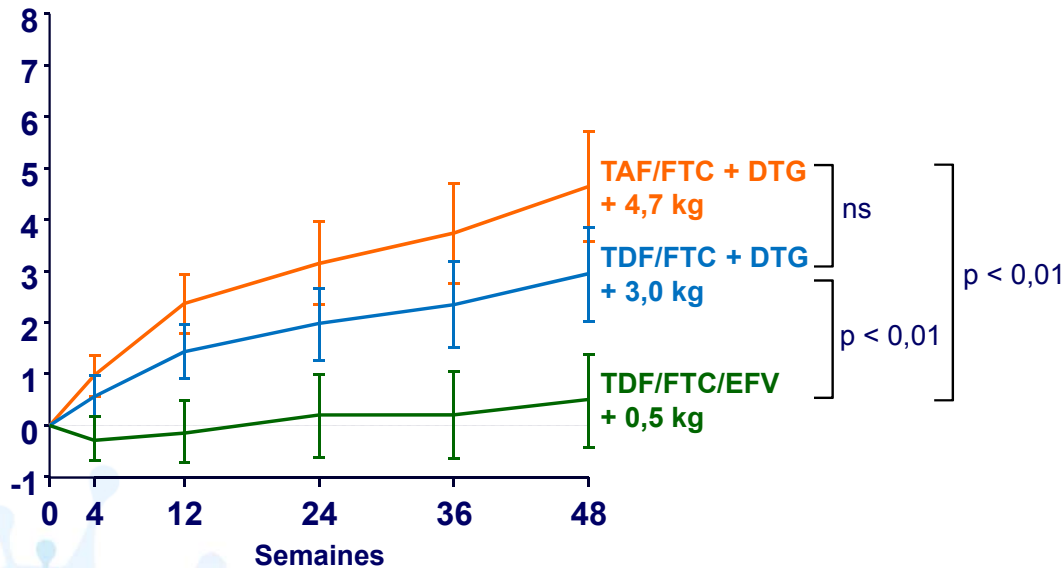


Essai ADVANCE: TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV en 1^{ère} ligne - Evolution du poids

Evolution moyenne du poids (kg)

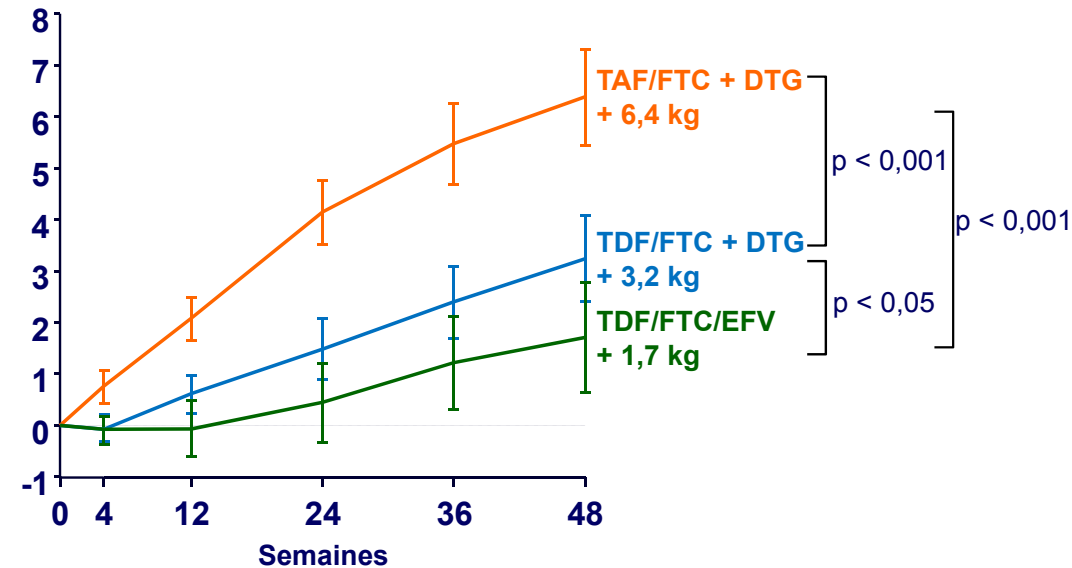
Hommes

IMC moyen à J0 : 21,7 kg/m²



Femmes (hors grossesse)

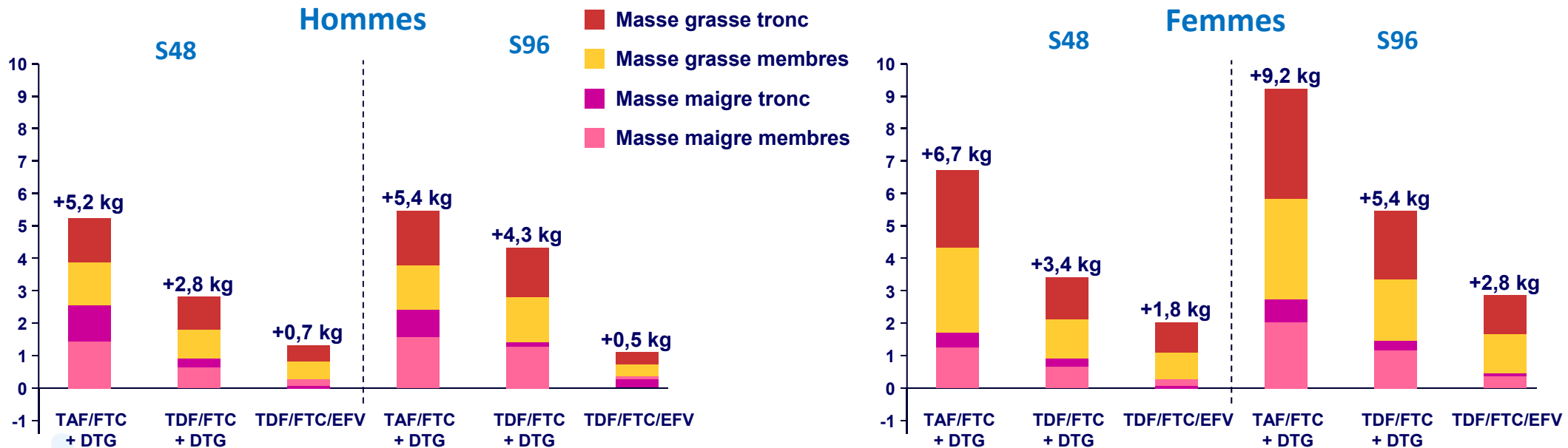
IMC moyen à J0 : 26 kg/m²



- Le gain de poids ≥ 10 % est associé à TAF/FTC + DTG, CV élevée à J0, CD4 bas à J0, sexe féminin, surpoids initial

Essai ADVANCE : TAF/FTC + DTG vs TDF/FTC + DTG vs TDF/FTC/EFV - Evolution de la composition corporelle (Dexa) et obésité

- Evolution moyenne des différentes masses corporelles (kg)



- Passage à obésité clinique (IMC ≥ 30 kg/m²)**

- Pourcentage plus élevé dans bras TAF/FTC + DTG, à S96 : 19 % vs 8 % vs 4 % (p < 0,01)
- Facteurs associés à l'émergence d'une obésité en analyse multivariée : TAF/FTC + DTG, CD4 et CV à l'inclusion, IMC à l'inclusion (si on exclut ce dernier facteur, le sexe féminin devient significativement prédicteur)

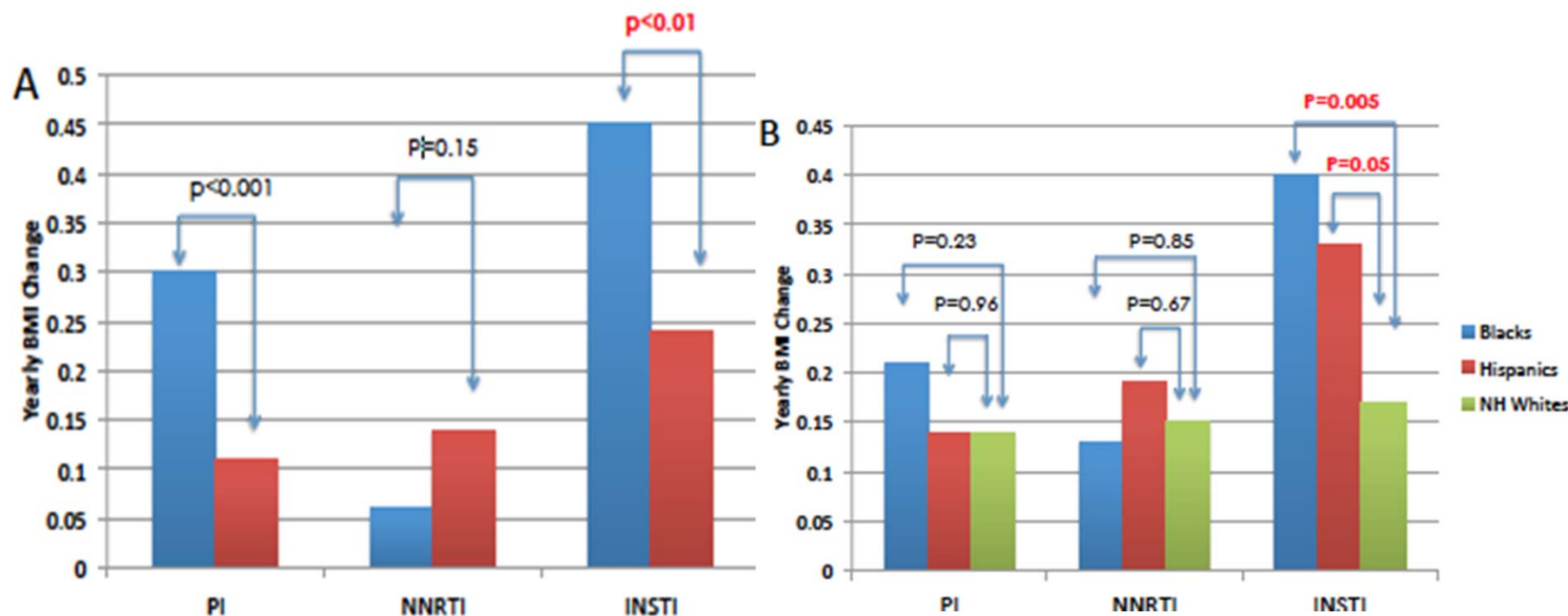
A total of 4048 patients enrolled with a median follow-up on HAART of 6.7 years. Baseline characteristics are presented in table 1.

Table 1: Baseline Characteristics

Baseline Characteristics		All (N=4048)
Race/ Ethnicity (N, %)	Black	2273 (53.2%)
	Hispanic	1185 (27.7%)
	Non Hispanic white	689 (16.1%)
	Other	127 (3.0%)
Sex (N, %)	Men	2942 (68.9%)
	Women	1257 (29.4%)
	Transgender M-F	75 (1.8%)
Age (Mean, SD)		46.4 (11.9)
Baseline BMI (SD)		27.0 (6.4)
Regimen (N, PY of exposure)	PI	2087 (6184)
	NNRTI	1364 (3546)
	INSTI	2264 (3090)

Femmes/Hommes

Noirs/Hispaniques/Blancs



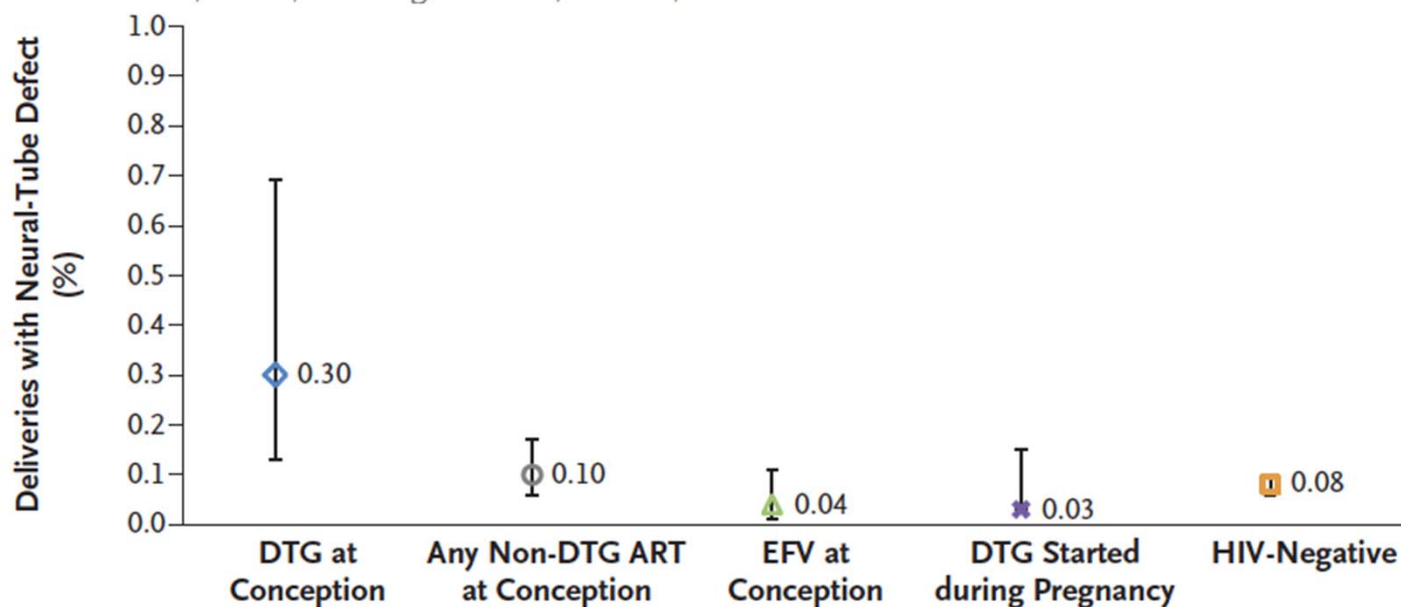
Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana

Rebecca Zash, M.D., Lewis Holmes, M.D., Modiegi Diseko, B.P.H.,

This article was published on July 22, 2019, at NEJM.org.

N Engl J Med 2019;381:827-40.

DOI: 10.1056/NEIMoa1905230



No. of Neural-Tube Defects	5	15	3	1	70
No. of Exposures	1683	14,792	7959	3840	89,372
Percent with Defect (95% CI)	0.30 (0.13–0.69)	0.10 (0.06–0.17)	0.04 (0.01–0.11)	0.03 (0.00–0.15)	0.08 (0.06–0.10)
Difference in Prevalence (95% CI)	Reference	0.20 (0.01–0.59)	0.26 (0.07–0.66)	0.27 (0.06–0.67)	0.22 (0.05–0.62)
— Percentage Points					

Figure 2. Neural-Tube Defects According to Maternal ART and HIV Infection Status, August 2014–March 2019.

Nouvelles recommandations OMS – Juillet 2019

UPDATE OF RECOMMENDATIONS ON FIRST- AND SECOND-LINE ANTIRETROVIRAL REGIMENS

JULY 2019

HIV TREATMENT

- **Rationnel**

1. Prévalence élevée de la résistance primaire aux INNTI dans les pays à faible et moyen revenu
2. Risque de défaut de fermeture du tube neural avec DTG compensé par les autres avantages de DTG dans ces situations
3. Plus faible risque d'interactions médicamenteuses
4. Suppression virologique plus rapide avec DTG qu'avec EFV
5. Barrière génétique à la résistance élevée
6. DTG actif sur VIH-2

- **Mise en garde** : avec DTG, prise de poids, troubles du sommeil

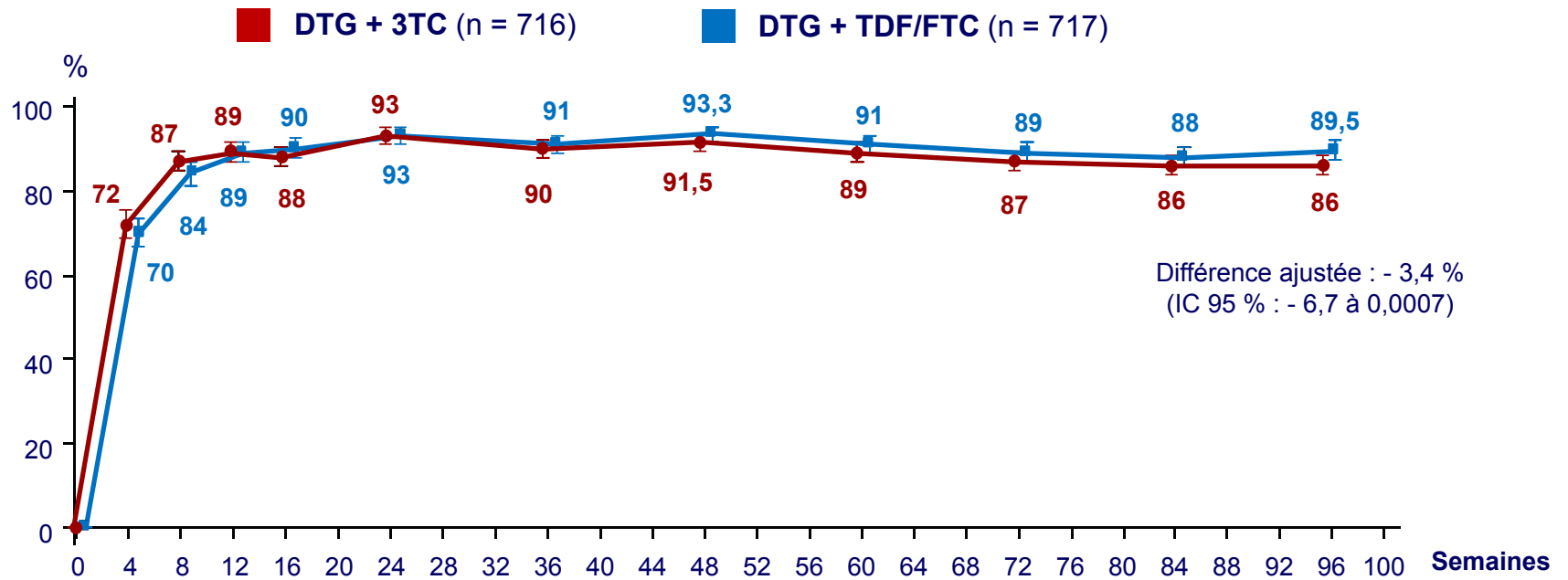
Schémas antirétroviraux de 1^{ère} ligne, préférés et alternatives OMS - Juillet 2019

Population	Préférés	Alternatives	Autres possibilités (situations particulières)
Adultes et adolescents	TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	TDF + 3TC + EFV 400 mg	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV 600 mg ZDV + 3TC + EFV 600 mg TDF + 3TC (ou FTC) + PI/r TDF + 3TC (ou FTC) + RAL TAF + 3TC (ou FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG
Enfants	ABC + 3TC + DTG	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL TAF + 3TC (ou FTC) + DTG	ABC + 3TC + EFV (ou NVP) ZDV + 3TC + EFV (ou NVP) ZDV + 3TC + LPV/r (ou RAL)
Nouveau-nés	ZDV + 3TC + RAL	ZDV + 3TC + NVP	ZDV + 3TC + LPV/r

Bithérapies

Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne – Résultats à S96

CV < 50 c/ml et IC 95 % (populations poolées), ITT snapshot



	CV ≥ 50 c/ml	Arrêt pour EI ou décès	Arrêt pour autre raison
DTG + 3TC	3,1 %	3 %	8 %
DTG + TDF/FTC	2 %	3 %	5 %



Islatravir (0,25 à 2,25 mg qd) associé à doravirine Essai de phase 2 MK-8591 011 - Résultats à S24 et S48

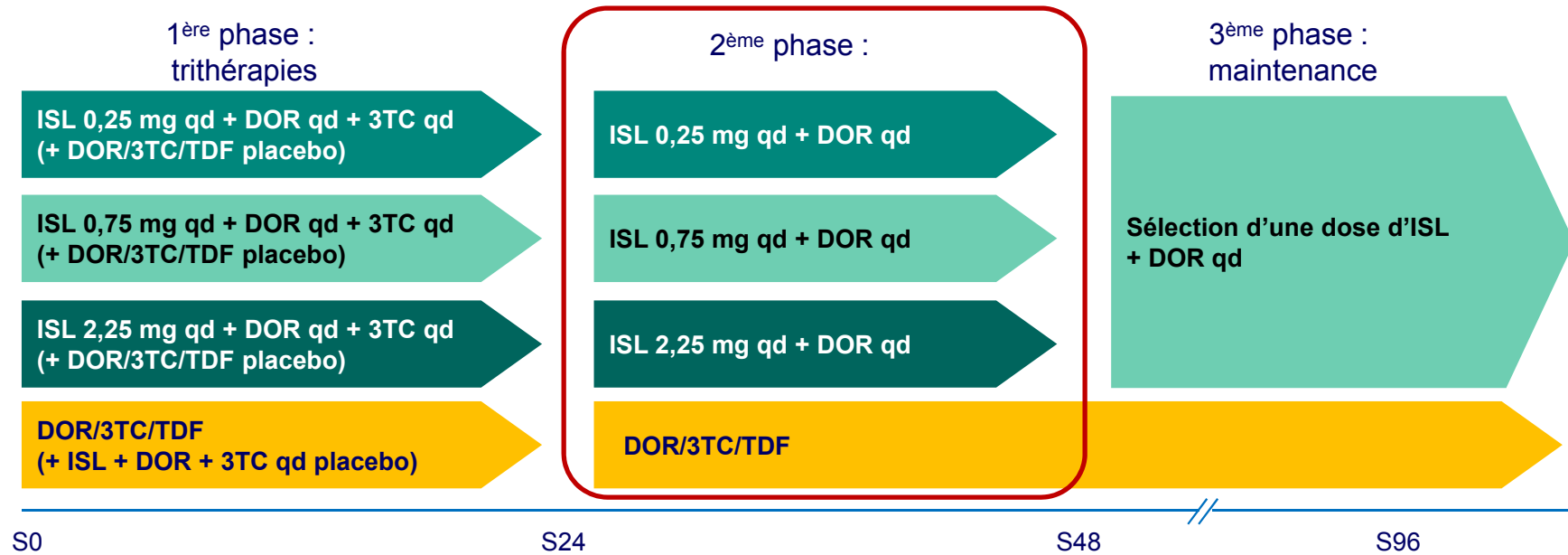
- Islatravir (ISL, MK-8591, EFdA) : premier analogue nucléosidique inhibiteur de la translocation au niveau de la transcriptase inverse (INTTI)
- Protocole d'étude de doses (0,25 mg, 0,75 mg, 2,25 mg qd) comportant 3 phases
- 1^{ère} phase : double aveugle, trithérapie, comparaison d'ISL (3 doses différentes) et TDF associés à DOR et 3TC
- 2^{ème} phase : ouverte, bithérapie ISL (3 doses en aveugle) + DOR comparée à DOR/3TC/TDF
- 3^{ème} phase : ouverte, maintenance avec sélection d'une dose d'ISL

Critères d'inclusion :

- Patients naïfs d'ARV
- CV > 1 000 c/ml
- CD4 > 200/mm³
- Pas de résistance aux ARV
- Pas d'hépatite virale B ou C active

Stratification :

CV ≤ ou > 100 000 c/ml
n = 30 par bras



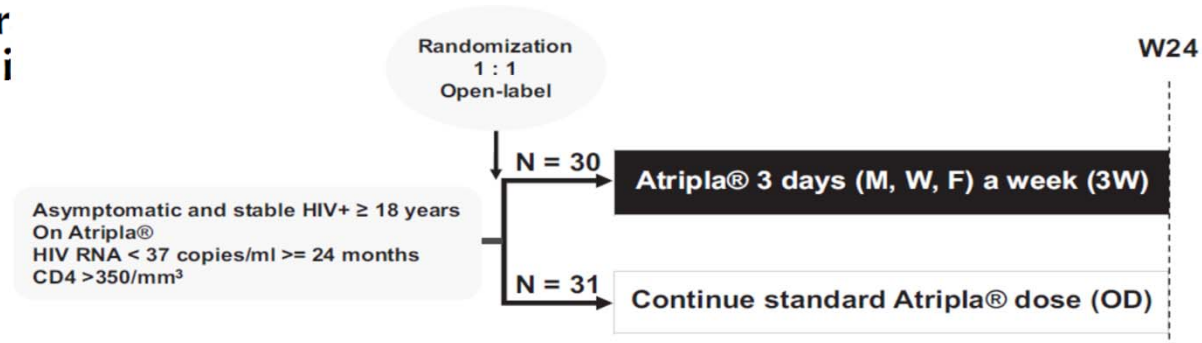
3 ou 4 jours par semaine

A-TRI-WEEK study

Rojas *et al.*

AIDS 2018, 32:1633–1641

A maintenance 3-day-per-week schedule with the single tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumar decreases sub-clini



Standard plasma viral load was measured at baseline, 12, and 24 weeks in both arms, and also intensively at 1, 2, 4, 6, and 8 weeks in the 3W arm.

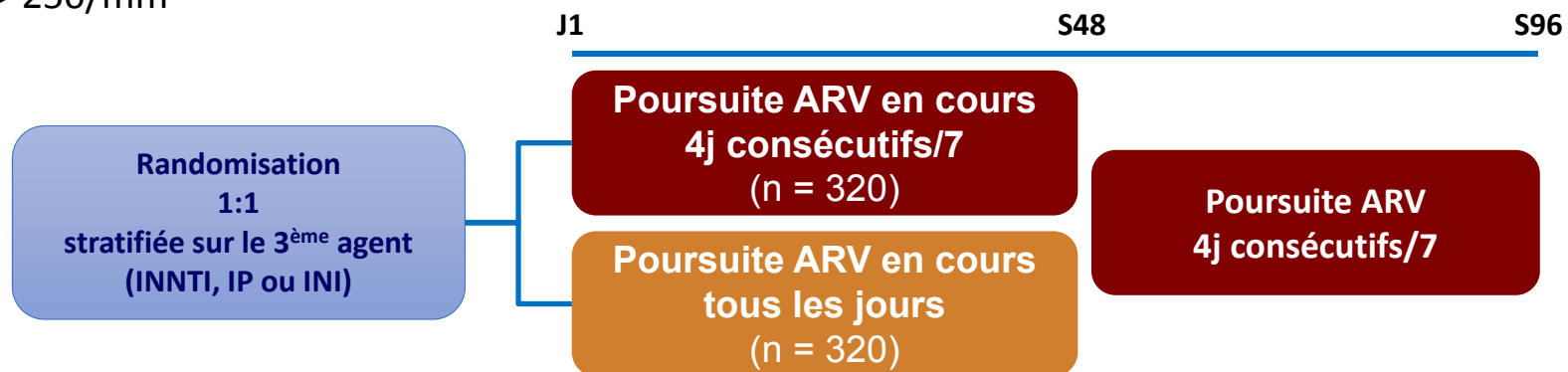
- **Primary end-point:** Patients free of treatment failure (noncompleter = failure) at 24 weeks.

- All patients in both arms remained **free of treatment failure** (95% CI -14.1 to 14.1).
- Ultrasensitive plasma HIV-1 RNA below detection threshold (**< 2 c/ml**) showed **no difference between arms (70% in the 3W arm vs. 71% in the OD arm)** at 24 weeks.
- **Femur T-score** significantly increased, whereas
- **PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index),**
- **albumin/creatinine and beta-2-microglobulin in urine** significantly decreased in the 3W arm relative to OD arm.

Essai QUATUOR (ANRS 170)

traitement ARV 4j/7 en allégement

- **Essai de phase 3**, randomisé (1:1), multicentrique, sans insu
- **Critères d'inclusion**
 - Adultes VIH-1 +
 - Sous traitement ARV avec 2 INTI+ INNTI ou IP ou INI, stable ≥ 4 mois
 - Sans résistance aux ARV en cours (génotype plasma historique ou génotype ADN à la pré-inclusion)
 - Au moins 3 CV < 50 c/ml au cours des 12 derniers mois (≤ 1 blip avec CV < 200 c/ml au cours de 12 derniers mois)
 - CD4 $> 250/\text{mm}^3$



- **Objectif principal** : non infériorité de la stratégie 4j/7 : succès thérapeutique à S48 (Kaplan-Meier), borne inférieure de l'IC 95 % de la différence = - 5 % en ITT et en per-protocole
 - Echec thérapeutique : CV confirmée > 50 c/ml, arrêt ou modification de la stratégie thérapeutique pendant > 30 jours

**Essai QUATUOR
(ANRS 170)**

traitement ARV 4j/7 en allégement

Caractéristiques à l'inclusion

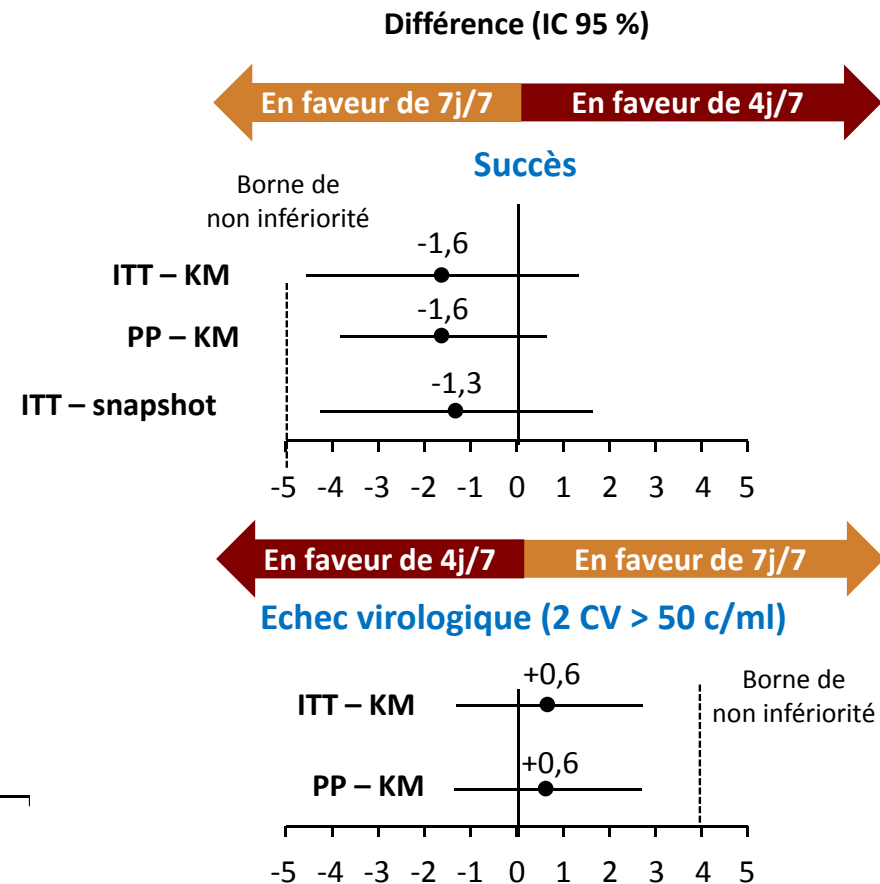
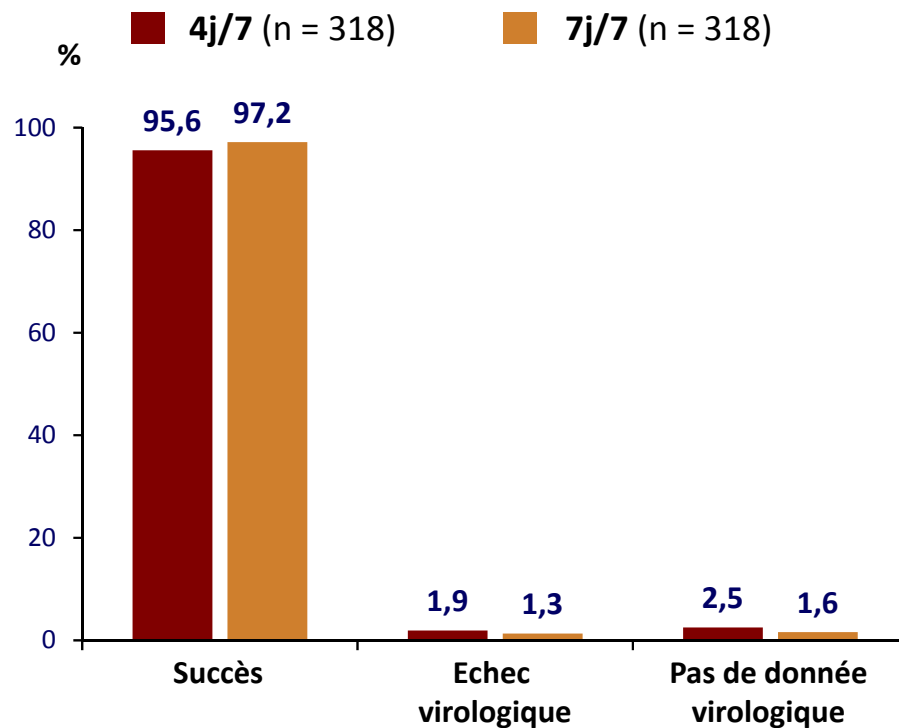
	4j/7 (n = 318)	7j/7 (n = 318)
Age, médiane (IQR), ans	50 (41 - 55)	49 (41 - 56)
Femme, %	15,1	15,4
Durée CV < 50 c/ml, années, médiane (IQR)	5,1 (3,0 - 8,6)	6,5 (3,5 - 10,3)
CD4/mm³ au screening, médiane	693	687
Nadir CD4/mm³, médiane	313	289
Schéma ARV à la pré-inclusion, %		
INI : DTG / EVG/c/ RAL	47,8 : 23 / 20 / 4.4	47,8 : 23,9 / 21,4 / 1,9
INNTI : RPV / EFV / ETR	46,5 : 37,1 / 7,5 / 1,9	46,5 : 34,6 / 10 / 1,9
IP : DRV/r / ATV/r / LPV/r	5,7 : 5,1 / 0,6 / 0	5,7 : 3,8 / 1,3 / 0,6
INTI : TDF/FTC ou TAF/FTC / ABC/3TC	72,3 / 27,7	73 / 27

Essai QUATUOR (ANRS 170)

traitement ARV 4j/7 en allégement

Résultats à S48 (analyse principale : ITT, Kaplan-Meier)

Succès : CV < 50 c/ml
sans interruption de la stratégie



Echecs et émergence de résistance, n

	4j/7 (n = 318)	7j/7 (n = 318)
Echec virologique :		
2 CV consécutives > 50 c/ml, n	6	4
Groupe INI (n = 304)	3 (2 EVG/c + 1 RAL)	1 (DTG)
Emergence de résistance	1 (sous RAL : M184I + N155H)	0
Groupe INNTI (n = 296)	3 (RPV)	3 (RPV)
Emergence de résistance	2 M184I + E138K, Y188L M184V + E138K, Y179I, H221Y	1 (K101E/K)
Echec non virologique, n	8	5
Décès	2 (décès brutal, cancer)	0
Arrêt pour événement indésirable	1 (dépression)	0
Perdu de vue	0	1
Décision du patient	5	4

Essai QUATUOR (ANRS 170)

traitement ARV 4j/7 en allégement

Echecs virologiques (2 CV > 50 c/ml) en ITT, Kaplan-Meier selon la classe d'ARV

	4j/7	7j/7
IP (n=36)	0	0
INI (n=304)	3 (2,0 %)	1 (0,7 %)
INNTI (n=296)	3 (2,0 %)	3 (2,0 %)

- Pas de différence d'échec virologique selon le nadir de CD4, le rapport CD4:CD8, la durée de CV < 50 c/ml pré-randomisation, un antécédent échec virologique

Blips lors du suivi

	4j/7	7j/7
J0	6	4
Après J0	13	17

- **Paramètres biologiques lors du suivi**
 - Pas de différence de modification pour :
 - transaminases
 - glycémie, lipides
 - CD4, CD8, CD4:CD8
 - Différence significative ↗ DFGe groupe 4j/7 (+ 5,5 ml/min vs + 1,3 ml/min)
- Aucune évolution du **poids** dans les 2 groupes
- **Evénements indésirables grade 3-4**
groupe 4j/7 : 7,9 %
vs 7j/7 : 9,4 % ; p = 0,594

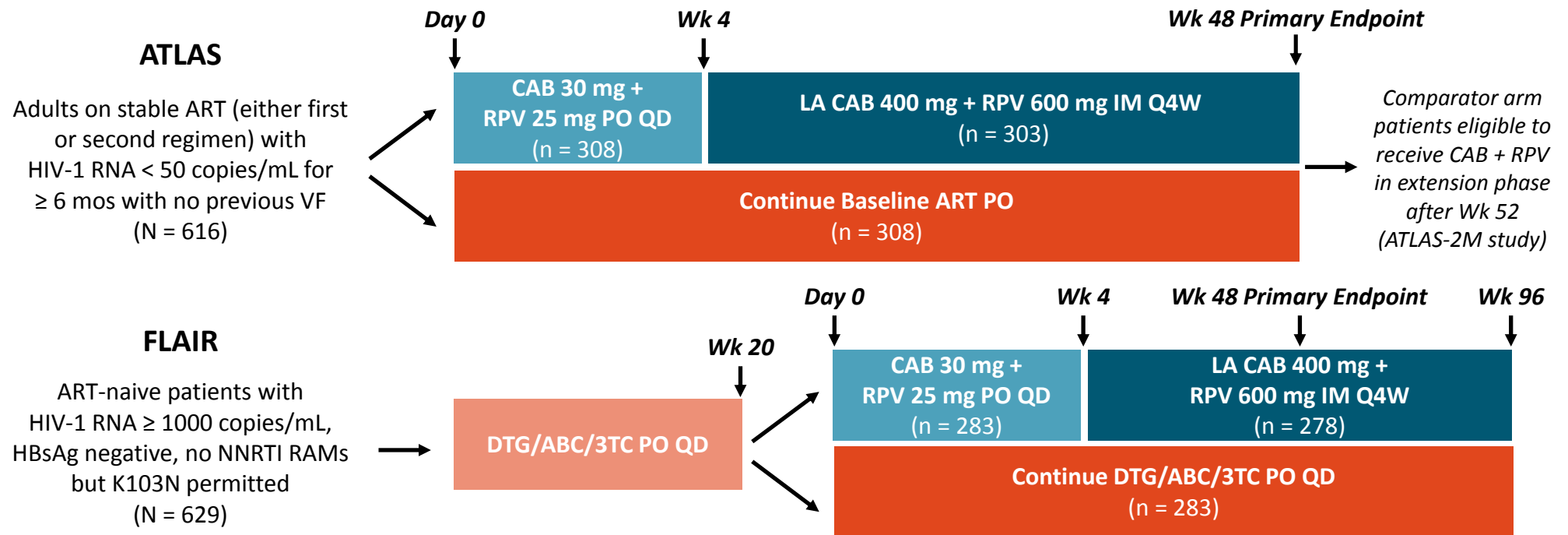
Landman R, IAS 2019, Mexico, Abs. WEAB0406LB

Essai QUATUOR (ANRS 170)

- **Conclusions** (provisoires)
 - Non infériorité sur le critère principal de jugement (succès thérapeutique) à S48
 - Taux d'échec virologique sous INI : 2 % sous 4j/7 vs 0,7 % sous INI 7j/7
 - Émergence de résistance aux INI dans 2 des 3 échecs du groupe 4j/7
 - Nécessité de données complémentaires
 - Poursuite du suivi à S96 de tous les patients à 4j/7 entre S48 et S96
 - Données pharmacologiques
 - Réservoir
 - Sperme
 - Paramètres activation immune
 - Applicabilité en vie réelle, en dehors du contexte d'un essai clinique très « encadré » ?

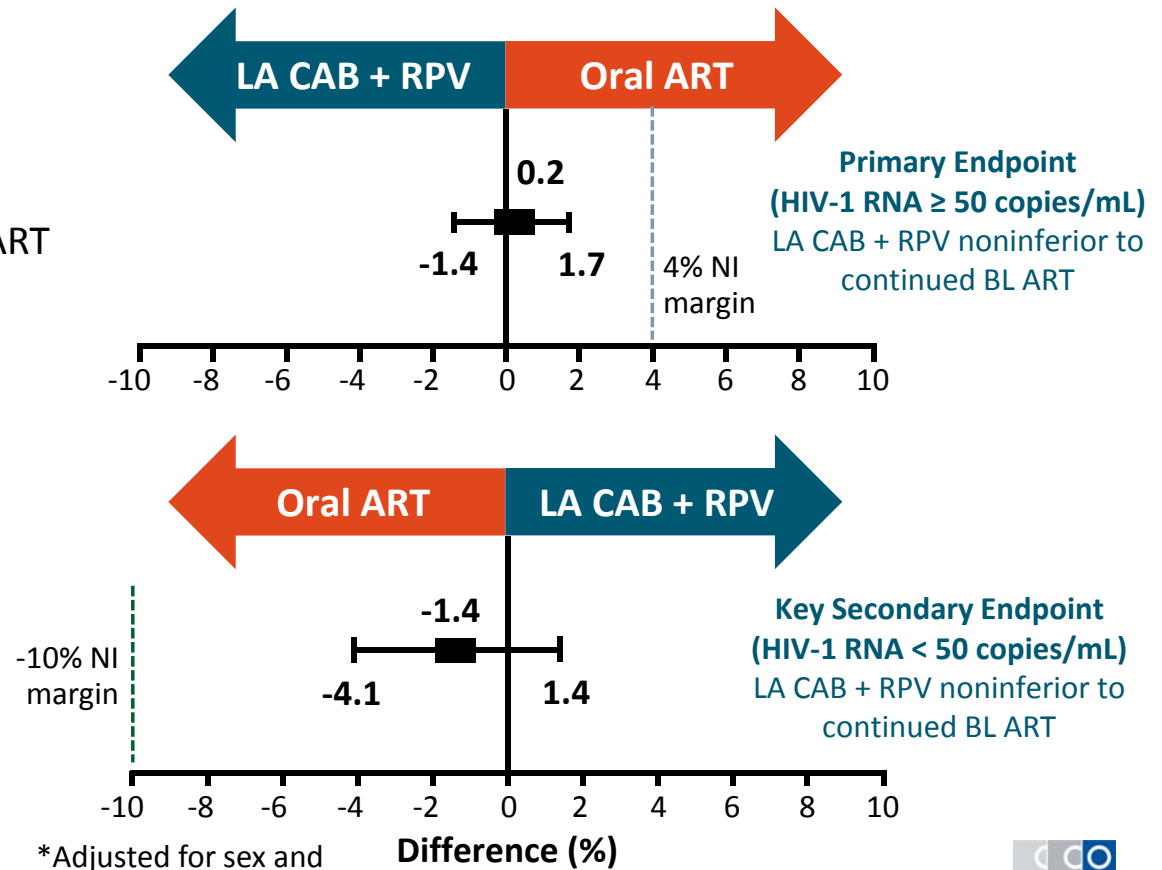
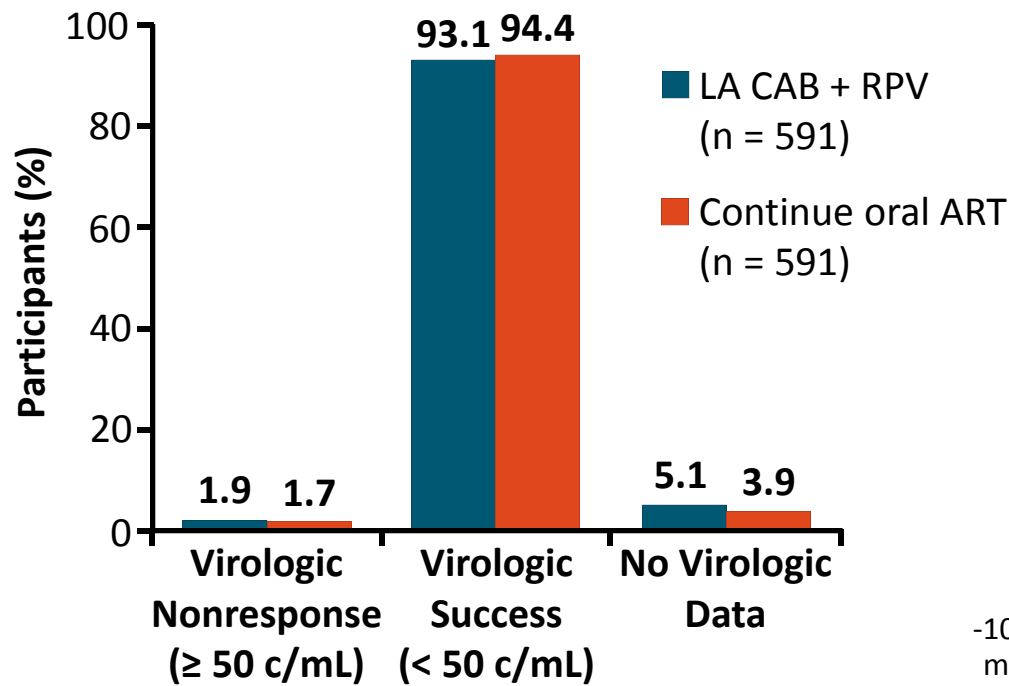
ATLAS and FLAIR Pooled Analysis: Long-Acting Injectable CAB + RPV vs Daily Oral 3-Drug ART

- Multicenter, randomized, open-label phase III noninferiority trials



- Primary endpoint for both trials: HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Wk 48 by FDA Snapshot in ITT-E

ATLAS and FLAIR Pooled Analysis: Efficacy at Wk 48 in ITT-E Population

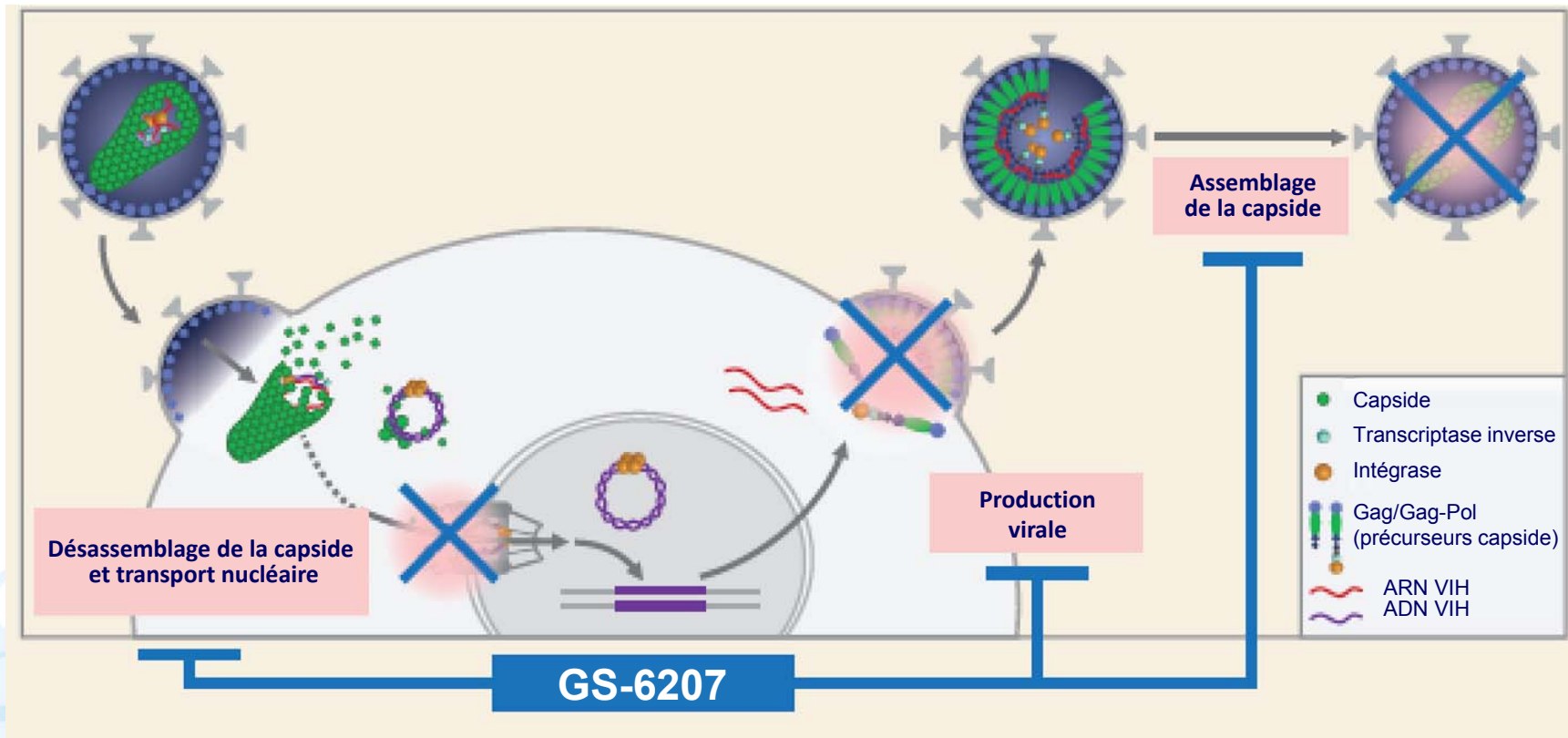


De nouvelles classes

GS-6207, inhibiteur de capsid

$CE_{50} = 50 \text{ pM}$

Administration SC, demi-vie plasmatique longue (4 à 6 semaines)



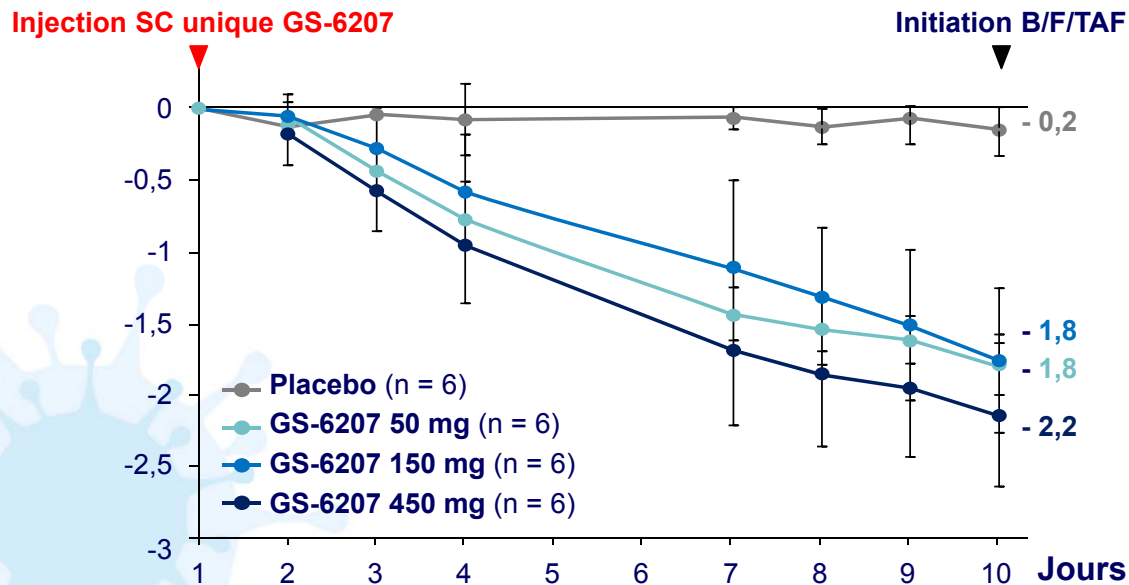
CE_{50} : concentration efficace 50 %

Daar ES, IAS 2019, Abs. LBPEB13

GS-6207, inhibiteur de capsid : étude de Phase 1b

- 24 patients VIH+, naïfs d'inhibiteur d'intégrase et d'inhibiteur de capsid
- CV entre 5 000 et 400 000 c/ml (médiane 4,48 log₁₀ c/ml), CD4 > 200/mm³
- Randomisation 3:1 entre **1 dose unique SC** de GS-6207 (50 mg ou 150 mg ou 450 mg, 6 patients par groupe) ou de placebo (2 patients par groupe)
- Tous les patients débutaient B/F/TAF à J10

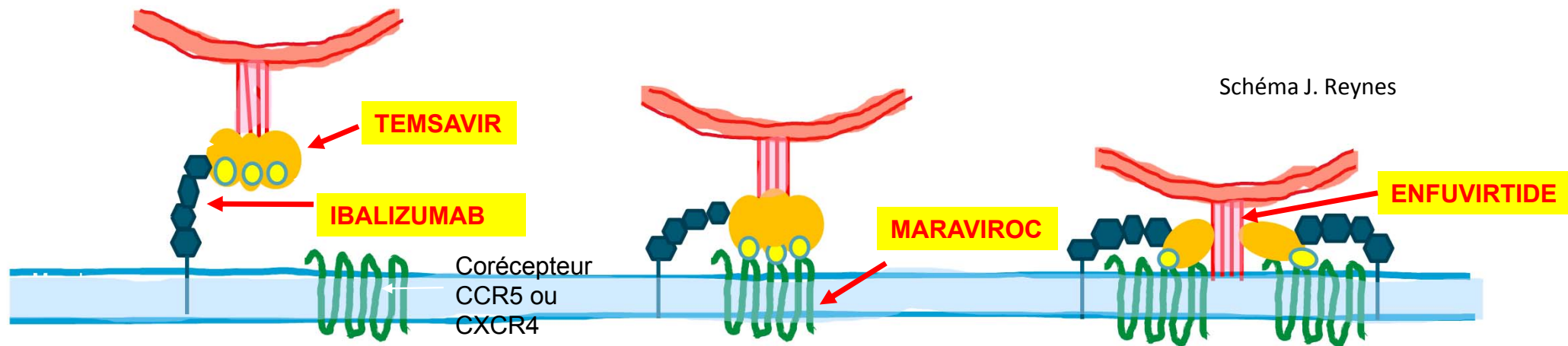
Modification moyenne CV, log₁₀ c/ml (IC 95 %)



- Aux doses de 50 à 450 mg, les concentrations à J10 de GS-6207 étaient de 1,1 à 9,9 fois supérieures à la CE₉₅
- Réaction modérée au site d'injection SC chez 63 % des patients, de résolution rapide
- 2 événements indésirables de grade 3-4 (groupe 150 mg) : 1 augmentation lipase, 1 augmentation CK

Schéma des étapes d'entrée du VIH et des cibles des inhibiteurs d'entrée

- Attachement de la gp120 au récepteur CD4
- Attachement de la gp120 au corécepteur CCR5 ou CXCR4
- Ancrage de la gp41 à la membrane cellulaire par peptide de fusion puis repliement de la gp41 et fusion des membranes



Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96

- **Fostemsavir (FTR)** : prodrogue métabolisée en temsavir (TMR) qui agit en se liant à la gp120 de l'enveloppe virale, empêchant ainsi l'attachement du virus au récepteur CD4
- **BRIGHTE** : essai de phase 3 évaluant le FTR per os chez des patients en échec, lourdement prétraités et avec une souche VIH-1 multirésistante

Etude randomisée :

272 patients en échec
 • CV \geq 400 c/ml
 • 1 ou 2 classes restant actives avec au moins 1 ARV commercialisé pleinement actif

Randomisation 3:1

Traitement en échec + FTR 600mg bid

Traitement en échec + placebo

Phase ouverte : traitement optimisé + FTR 600 mg bid

J1

J8

J9

S48

S96

Critère principal : réduction CV J8

Cohorte non randomisée :

99 patients en échec
 • CV \geq 400 c/ml
 • Aucun ARV commercialisé pleinement actif

Pas de randomisation

Traitement optimisé + FTR 600 mg bid

J1

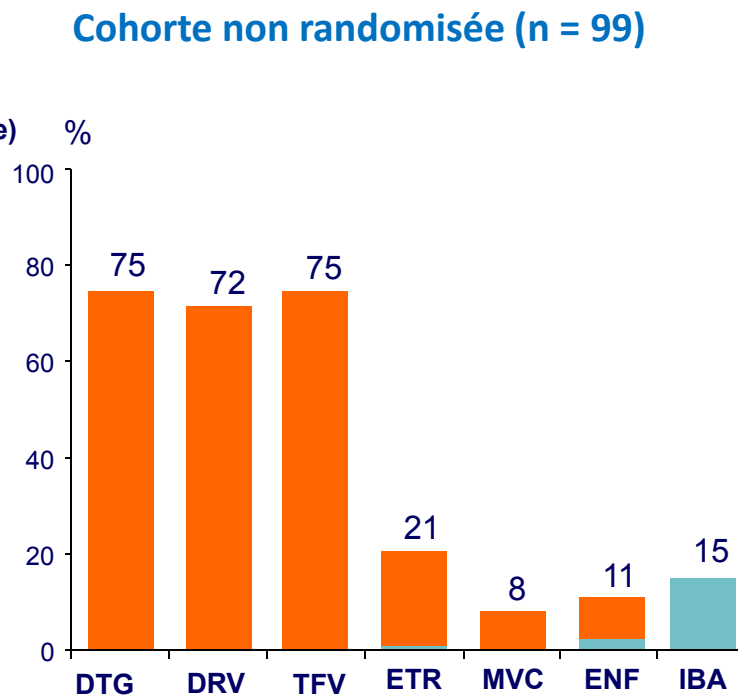
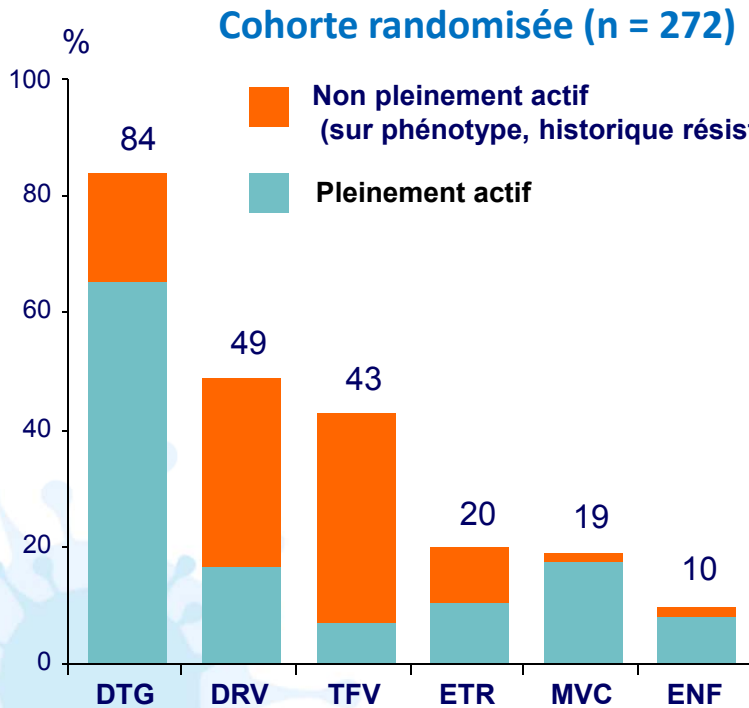
S48

S96

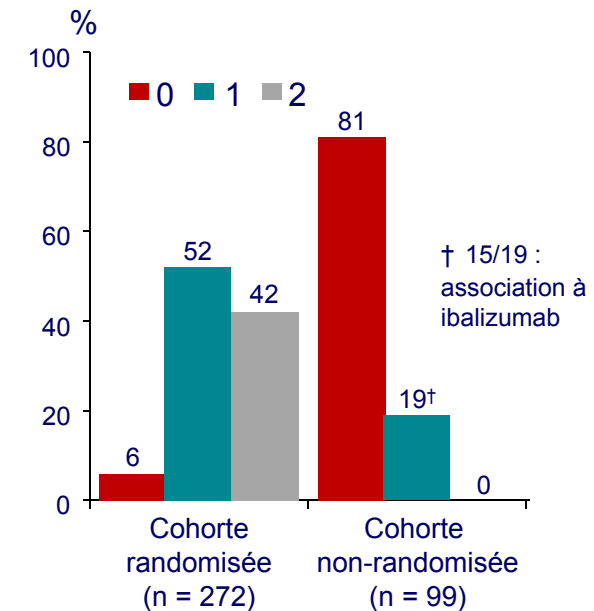


Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96 (2)

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



Nombre d'ARV pleinement actifs dans traitement optimisé



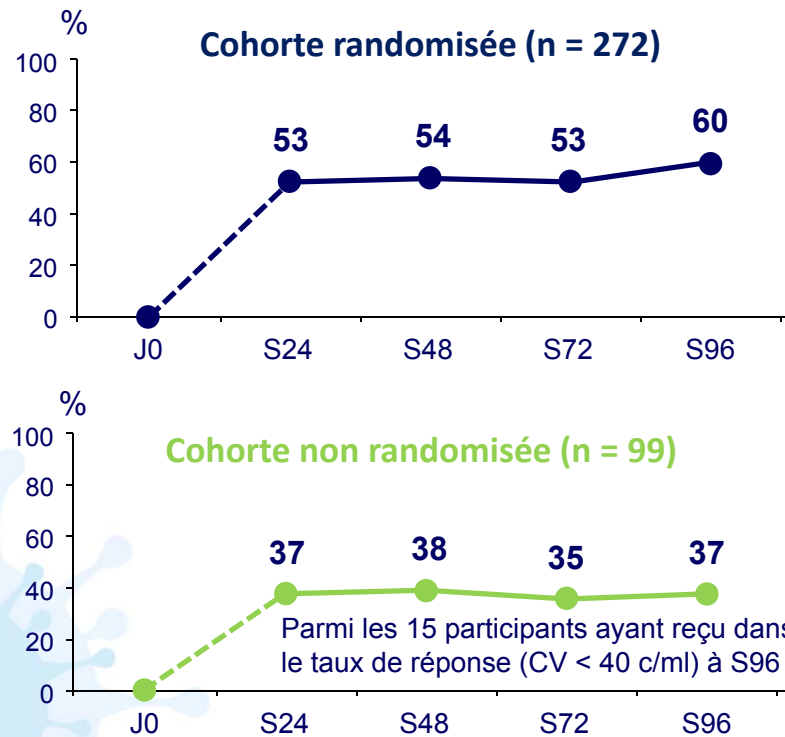


Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96

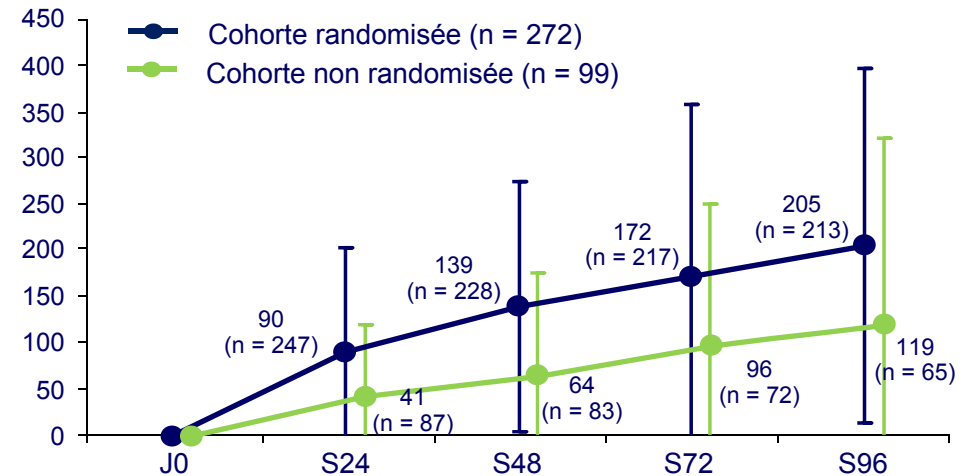
Réponse virologique (CV < 40 c/ml)

Analyse ITT-E snapshot

(modification TO pour manque d'efficacité = échec)



CD4/mm³ : évolution moyenne (+/- DS)



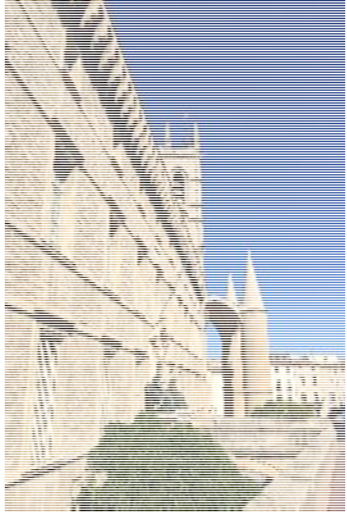
La route en 2020 ? : Synergie et Résistances

SUPER, on fonce !

- 1. Des trithérapies efficaces et pardonnantes**
- 2. Vite et bien**
- 3. Les bithérapies marchent**
- 4. Les allégements marchent**
- 5. Les LA marchent**
- 6. De nouvelles classes**
- 7. De nouvelles possibilités pour les multirésistants: ARV et Autres**

Des obstacles !

- 1. Vie réelle ?**
- 2. Efficacité et tolérance (poids) long terme?**
- 3. Résistances ?**
- 4. La grossesse**
- 5. Co-infections : VHB , Tuberculose**
- 6. Les CV très élevées**
- 7. Réplication dans compartiments (Cerveau)**



Montpellier 2019

- Passé
- Présent
- Futur

