

# Nouveaux traitements ARV injectables / de longue durée d'action

---

Dr Laurent HOCQUELOUX  
SMIT, CHR d'Orléans

COREVIH, Tours le 30 juin 2022



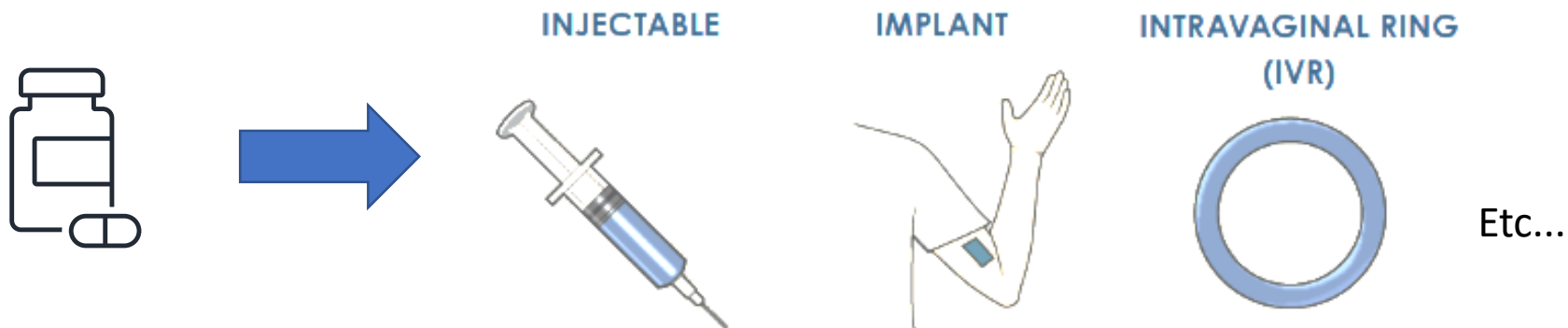
# Liens d'intérêt

- Gilead Sciences : paiements directs (boards, réunions...), prise en charge de congrès
- MSD : paiements directs (réunions...), prise en charge de congrès
- ViiV Healthcare : paiements directs (boards, réunions...), prise en charge de congrès

# Inj. / LDA : prochaine (r)évolution pour les ARV

Amélioration continue des ARV depuis l'AZT :

1. Efficacité (1996-2000) : trithérapies avec IP, NNRTI
2. Tolérance (2000-2010) : sélection des mieux tolérés
3. Simplicité (2008-aujourd'hui) : STR
4. Allègement (dernière décade) : bithérapies / schémas intermittents
5. Traitements injectables / de longue durée d'action (2021-)



1<sup>ère</sup> partie :  
injectables / LDA  
aujourd'hui et demain

# ARV-LDA : de quoi parle-t-on ?

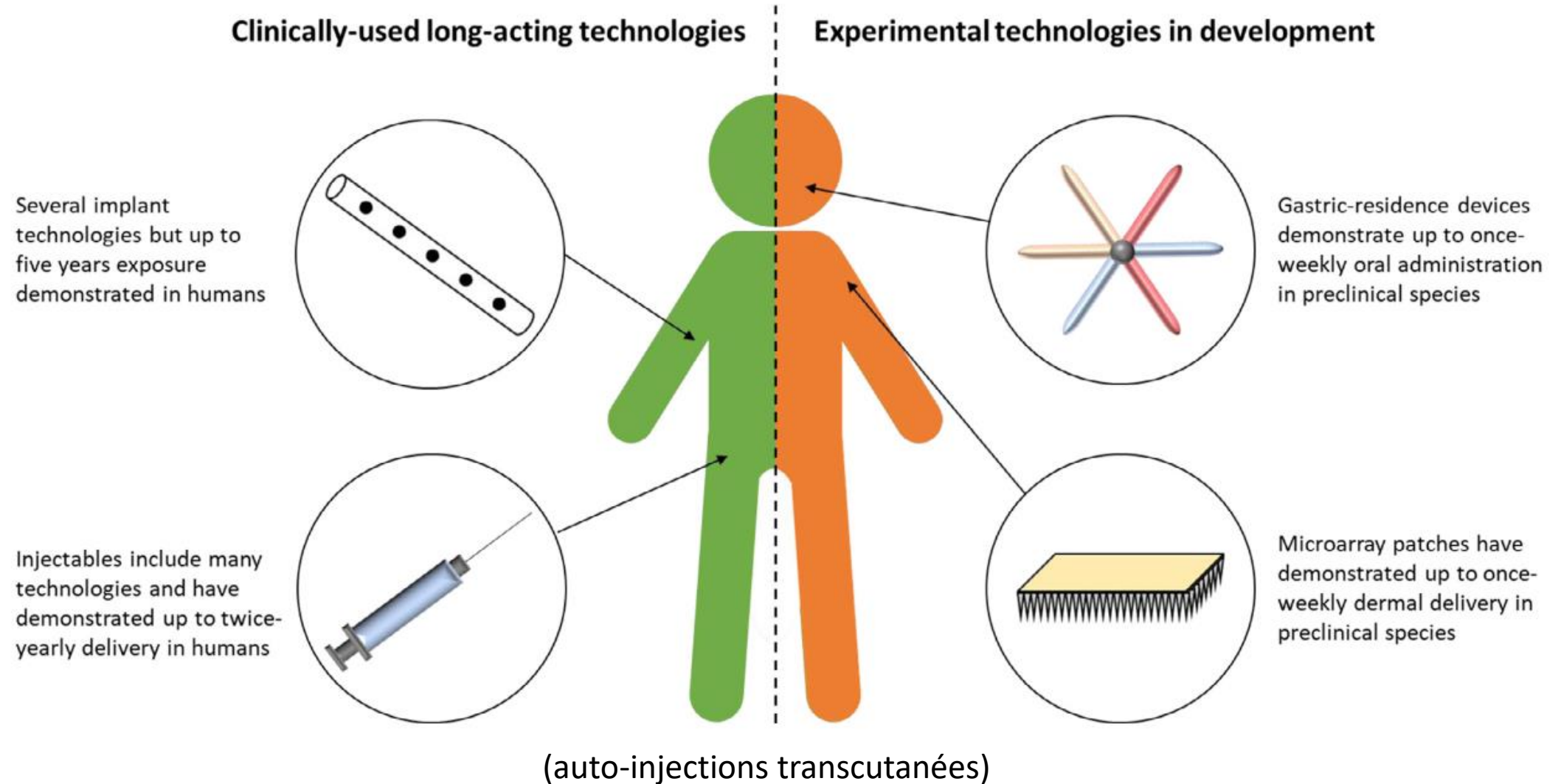
Molécules ayant une activité antirétrovirale et dont la **demi-vie apparente assure une efficacité durable** (>1 semaine) mais sans nécessité d'une prise quotidienne, du fait :

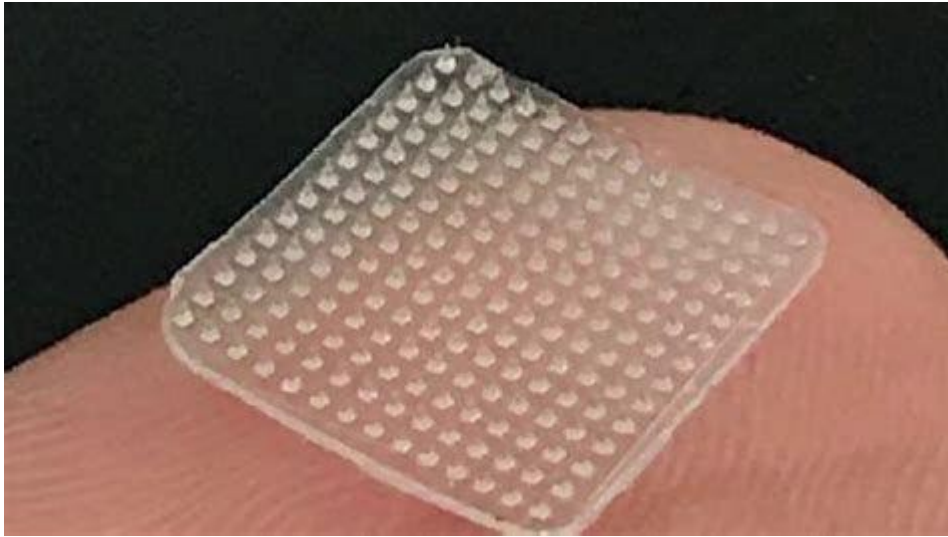
1. D'une longue  $\frac{1}{2}$  vie naturelle par voie orale / injectable IM ou SC (CBG, ISL, Lenacapavir, RPV et bNAbs) – éventuellement allongeable encore (RPV, CBG, bNAbs)
2. De la galénique / du mode d'administration : implants (ISL, TAF), MAP (microarray patches), anneaux vaginaux (Dapivirine)
3. De l'utilisation de molécules actives à des concentrations fentomolaires (contraintes volumiques)
4. *Auto-synthèse (bNAbs) ?*

# Quelques avantages attendus de ces ARV-LDA

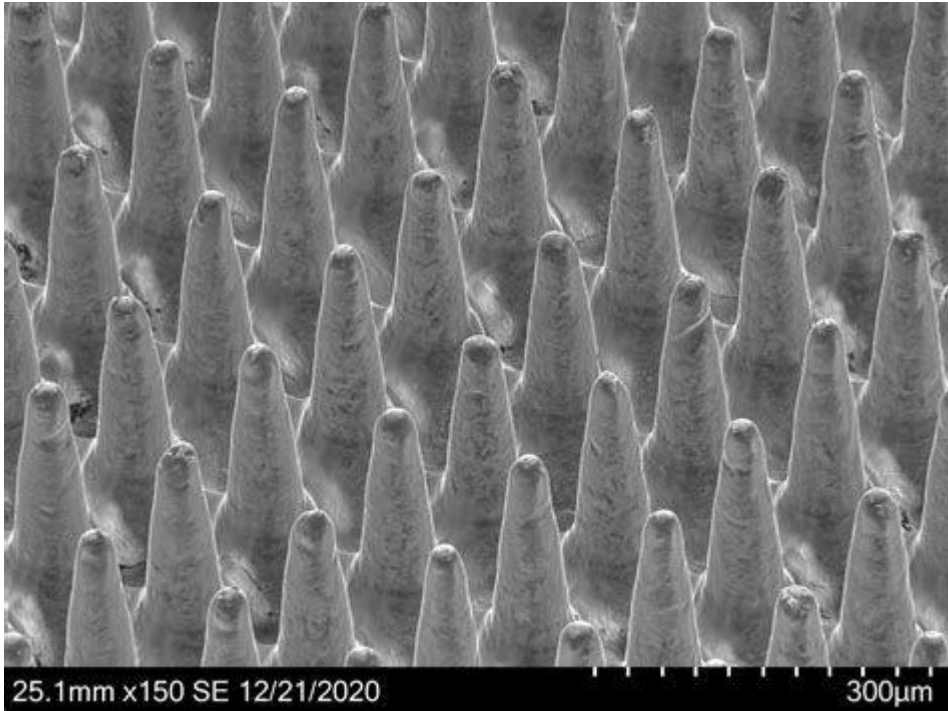
- Espacement considérable du rythme d'administration lié à un allongement de la demi-vie apparente : 1x par semaine, mois, semestre, année...
- Utilisation chez des PVVIH traités depuis longtemps par voie orale, dont la motivation diminue / prévention d'une mauvaise observance (ATTENTION)
- Meilleure protection de la vie privée des PVVIH, diminution de la stigmatisation
- Solution à certaines interactions médicamenteuses
- Diminution des doses unitaires (nano-formulations) : exemple CBV oral / inj
- Ciblage tissulaire, captation améliorée par les macrophages et les ganglions (nanoparticules)

# Quelles voies possibles ?

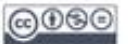




# Développeurs de micro-patches : ça intéresse du monde !



## Global Microarray Patch Developers



January 2020

# Pour quelles molécules (essais cliniques) ?

**Table 1**

Long-acting drugs in development for human immunodeficiency virus (HIV) prevention (Px) and treatment (Tx) by infusion, injection or implant.

Antiretroviral class/agent	Formulation	Development stage
<b>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)</b>		
Islatravir (MK-8591)	Implant/Oral	Phase 1/2 (Px)
TAF	Implant	Phase 1/2 (Px)
GS-9131	Implant	Preclinical
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)</b>		
Rilpivirine	Injectable	Phase 3/NDA
Elsulfavirine	Injectable	Preclinical
<b>Protease inhibitors (PI)</b>		
Atazanavir	Injectable	Preclinical
Ritonavir	Injectable	Preclinical
<b>Integrase strand transfer inhibitors (INSTI)</b>		
Cabotegravir	Injectable	Phase 3/NDA, phase 2/3 (Px)
Dolutegravir	Implant	Preclinical (Px)
Raltegravir	Injectable	Preclinical
<b>Entry inhibitors</b>		
Ibalizumab	Intravenous	FDA-approved (Tx)
Leronlimab (PRO 140)	Intravenous and Injectable	Phase 3
Albuvirtide	Intravenous and injectable	Approved in China
bnAbs (e.g. VRC01, VRC07)	Intravenous	Phase 1/2/3
Combinectin	Intravenous	Phase 1
<b>Capsid inhibitors</b>		
Lenacapavir (GS-6207)	Injectable	Phase 2

Indications :

- Traitement du VIH
- Prévention du VIH

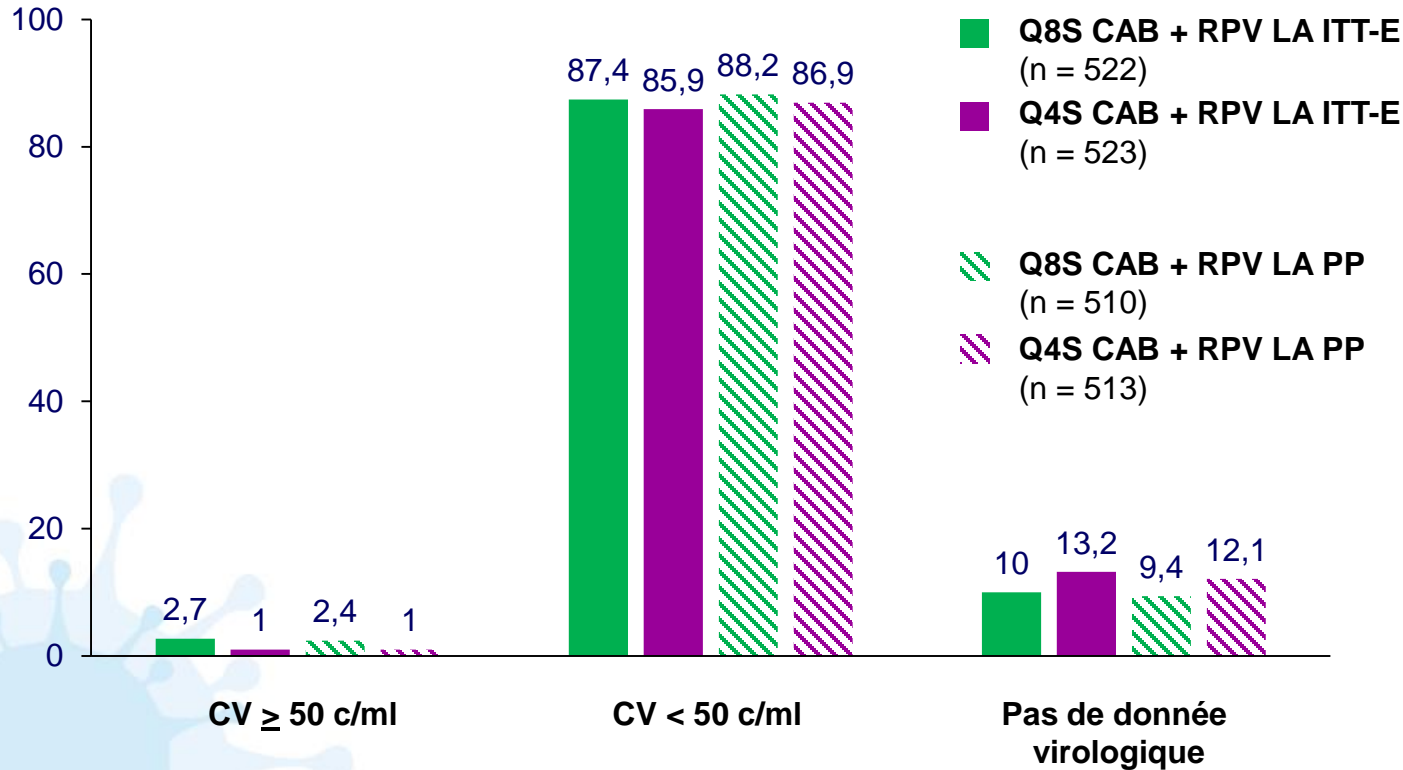
NDA, New Drug Application; FDA, US Food and Drug Administration; bnAbs, broadly-neutralising antibodies.

# Molécules disponibles aujourd'hui

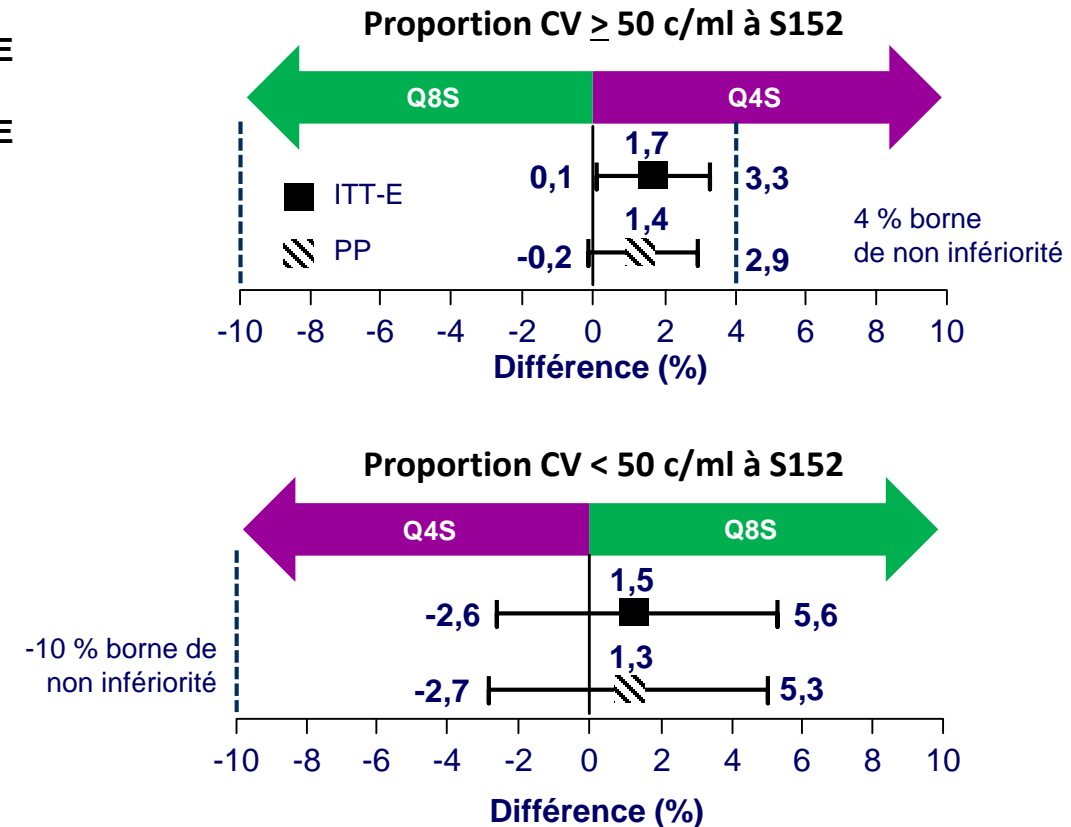
- Fuzéon (SC) : en association en échec
- AZT (IV) : accouchement
- **CAB/RPV-LA (IM) : maintenance (switch en succès virologique)**
- Trogarzo (IV) : échec, en association

- Caractéristiques à l'inclusion similaires dans les 2 bras (n = 1 045)  
Femmes : 27 %, âge médian : 42 ans, IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> : 20 %, exposition préalable à CAB + RPV : 37 %

## Réponse virologique à S152, %



## Différences ajustées



## Echecs virologiques confirmés (EVC = 2 CV consécutives $\geq$ 200 c/ml) à S152

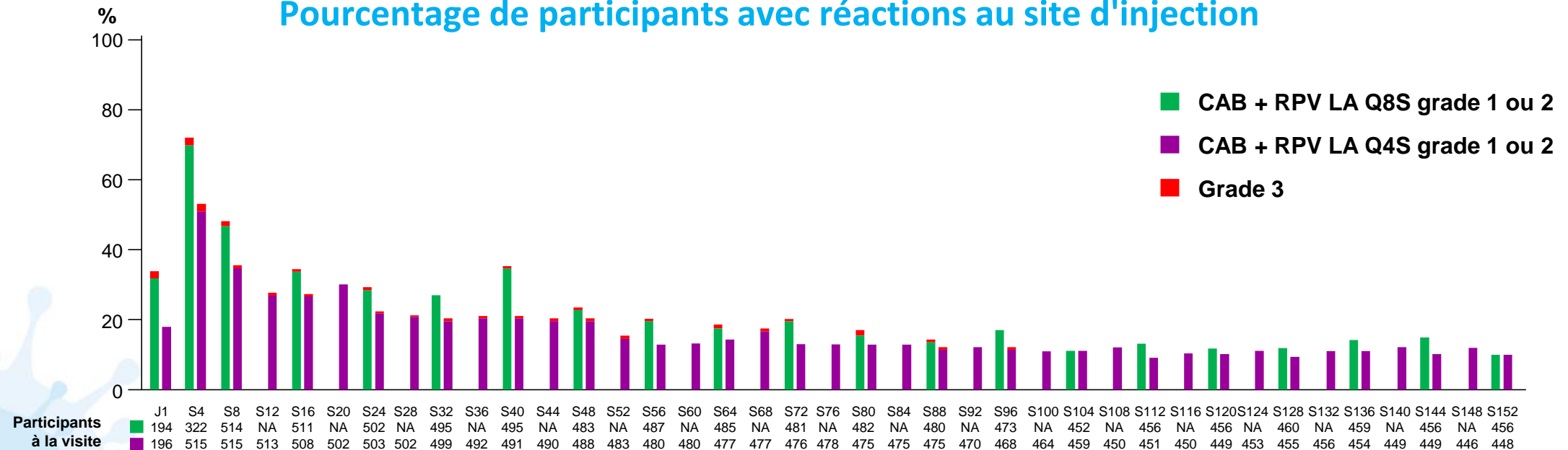
	n inclusions	EVC, n (%)	EVC avec émergence de mutations RPV	Mutations RPV à l'échec (1 ou 2 mutations selon les cas)	EVC avec émergence de mutations INI	Mutations INI à l'échec (1 ou 2 mutations selon les cas)
<b>Q8S</b>	522	11 (2,1 %)	7/11	K101E, E138E/K, E138A, Y188L, Y181C, M230M/L	7/11	Q148R, N155H
<b>Q4S</b>	523	2 (0,4 %)	1/2	K101E+M230L	2/2	E138E/K+Q148R, N155N/H

- **Au total, 13 échecs virologiques confirmés sur 152 semaines**
  - 10 survenus dans les 48 premières semaines, 1 entre S48 et S96, 2 entre S96 et S152
  - Dont 10/13 (77 %) avaient au moins 1 facteur de risque d'échec à J0 (mutation RPV dans provirus à l'inclusion, sous-type A6/A1, IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)
  - Aucun des 13 EVC n'avait eu d'injections plus de 7 jours après la visite programmée
  - 12/13 EVC ont obtenu une re-suppression virologique avec des traitements alternatifs (1 participant non observant à un traitement avec IP/r)
- **Par ailleurs, un échec virologique hors définition EVC** chez 1 participant à S48 dans le bras Q8S (sous-type A1, à J0 : pas de mutation, à la sortie de l'essai : mutations RPV E138K et CAB S230S/R)

## Arrêts pour événements indésirables liés au traitement

	Arrêts pour EI liés au traitement hors injection n (dont S96-S152), %	Arrêts pour EI liés aux injections n (dont S96-S152), %
<b>Q8S (n = 522)</b>	6 (0) ; 1,1 %	8 (+1) ; 1,5 %
<b>Q4S (n = 523)</b>	13 (+2) ; 2,5 %	13 (+2) ; 2,5 %

## Pourcentage de participants avec réactions au site d'injection



- Le nombre de participants rapportant des réactions (principalement douleur) diminuait à chaque visite pour se stabiliser à partir de 48 semaines

# Prévalence des facteurs virologiques de risque d'échec de la bithérapie CAB + RPV LA

- **Rationnel** : 4 facteurs ont été associés à l'échec de la bithérapie CAB + RPV LA, dont 2 critères virologiques déterminés à J0 (*Cutrell AG et al., AIDS, 2021*)

## Facteurs associés à l'échec de CAB + RPV LA (essais de phase 3)

	Modèle final OR (IC 95 %), p
Mutations de résistance RPV à J0	37,24 (8,44 - > 99), p < 0,001
Concentration plasmatique RPV à S8	4,17 (1,59 - 11,11), p = 0,004
Sous-type VIH-1 A6/A1	6,59 (1,82 - 25,26), p = 0,005
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) à J0	1,13 (1,03 - 1,25), p = 0,014

- **Objectif** : estimer la prévalence de ces 2 facteurs virologiques dans une population de patients naïfs d'ARV
- **Méthode**
  - Analyse des séquences de TI et intégrase de virus de patients naïfs d'ARV (bases de séquences de 3 hôpitaux de l'AP-HP)
  - Liste de mutations CAB et RPV : ANRS - MIE et IAS

# Prévalence des facteurs virologiques de risque d'échec de la bithérapie CAB + RPV LA

- **Prévalence de virus avec 1 des 2 facteurs virologiques de risque d'échec**
  - 183 séquences sous-type A6/A1
  - 244 virus résistants à RPV (non sous-type A6/A1)
    - ➔ **10,1 % de virus A6/A1 OU résistant à RPV**
- **Prévalence de virus avec 2 facteurs virologiques de risque d'échec**
  - 17 virus de sous-type A6/A1 résistants à RPV
    - ➔ **< 0,5 % de virus A6/A1 ET résistant à RPV**
- **Conclusions**
  - Nécessité de vérifier les facteurs de risque d'échec (sous-type A6/A1, mutations RPV ou CAB, et IMC) avant d'initier une bithérapie CAB + RPV LA
  - Facteur le plus fortement associé au risque d'échec : mutations RPV

# Molécules disponibles dans un avenir proche

- Dapivirine (anneaux) : en PrEP (Afrique sub-saharienne)
- CAB (IM) en PrEP
- Lenacapavir (SC)
  - En association avec ARV(s) oraux en initiation / maintenance / échec
  - En monothérapie en PrEP
- *ISL (oral, injectable, implant) ??*
  - *En association avec ARV(s) oraux en initiation / maintenance / échec*
  - *En monothérapie en PrEP*

# Dapivirine en anneau vaginal

- Anneau intravaginal en silicone qui permet l'administration de dapivirine sur 1 mois (et possiblement d'autres principes actifs en même temps)
- Première méthode topique de prévention du VIH à être soumise pour approbation réglementaire ; en cours d'examen par plusieurs pays d'Afrique subsaharienne (Eswatini, Kenya, Lesotho, Malawi, Rwanda, Afrique du Sud, Tanzanie, Ouganda, Zambie, Zimbabwe)
- Inclus comme une option supplémentaire dans les nouvelles recommandations pour la prévention du VIH chez les femmes à haut risque (OMS, mars 2021)



# Dapivirine en anneau vaginal

- Etudes de phase 3 (ASPIRE et Ring) : réduction d'incidence du VIH ≈30% (vs placebo) chez 4600 femmes Africaines (18-45 ans)<sup>1,2</sup>
  - **ASPIRE:** 27% réduction ( $P = .046$ )
  - **Ring Study:** 31% réduction ( $P = .04$ )
- Presque toutes les femmes ont trouvé l'anneau acceptable et ont exprimé leur intérêt à l'utiliser si efficace<sup>3</sup>
- Aucun problème de sécurité avec une utilisation à long terme dans les phases d'extension des deux études (en ouvert), ni dans les >40 études de sécurité de différentes formulations de dapivirine (orale, gel, film, anneau)<sup>3</sup>

	DREAM <sup>4</sup> (n = 938)	HOPE <sup>5</sup> (n = 1456)
Séroconversions HIV sous dapivirine anneau vaginal, n	18	35
Séroconversions, pour 100 personne-années (95% CI)	1.8 (1.0-2.6)	2.7 (1.9-3.8)

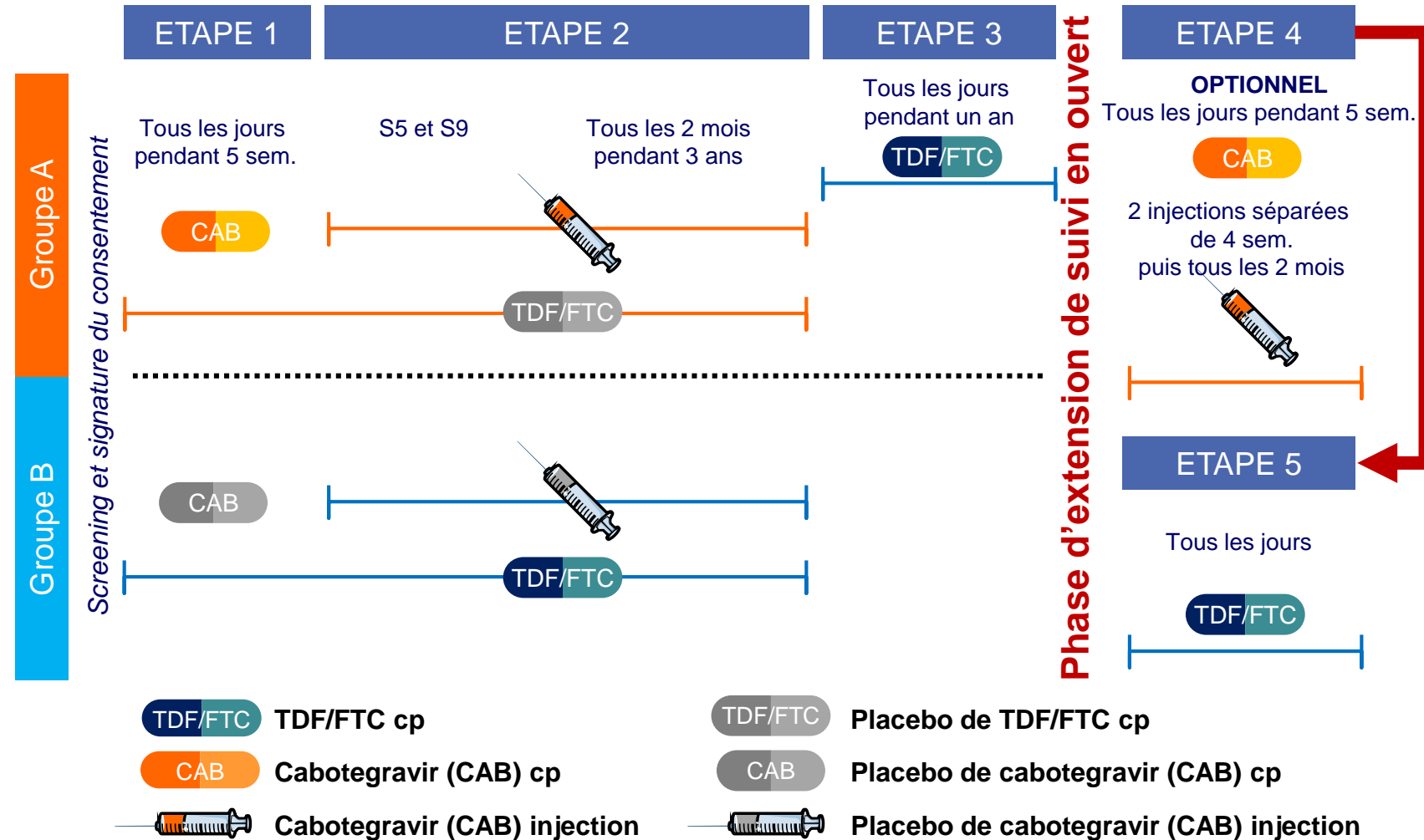
- Incidence des séroconversion VIH : -62 % dans DREAM (vs. simulation de placebo)
- L'efficacité supérieure par rapport à l'étude Ring peut refléter une meilleure adhérence (dans DREAM et HOPE : amélioration significative de l'adhérence, attestée par le produit restant dans l'anneau)

1. Baeten JM, *NEJM* 2016;375:2121. 2. Nel A, *NEJM* 2016;375:2133. 3. [www.ipmglobal.org/sites/default/files/attachments/publication/ipm\\_ring\\_backgrounder\\_mar\\_2021.pdf](http://www.ipmglobal.org/sites/default/files/attachments/publication/ipm_ring_backgrounder_mar_2021.pdf)

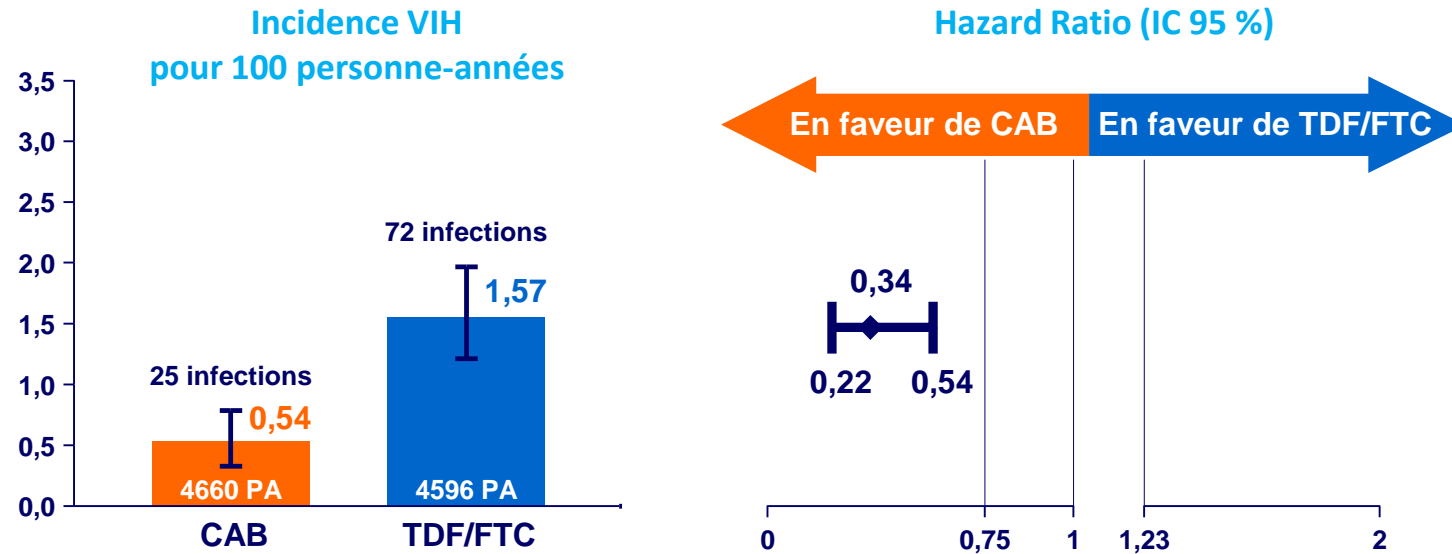
4. Nel A, *Lancet HIV* 2021;8:e77. 5. Baeten JM, *Lancet HIV* 2021;8:e87.

- Rappel : essai HPTN 083 arrêté prématurément en mai 2020 par le DSMB suite à la supériorité démontrée de CAB LA IM Q8S vs TDF/FTC PO tous les jours
- Première analyse principale sur la période en aveugle présentée en juillet 2020
- Mise à jour de l'analyse principale sur la période en aveugle présentée en mars 2021
- Nouvelle mise à jour des données avec inclusion de la phase d'extension de suivi en ouvert, en tenant compte de toutes les infections VIH incidentes jusqu'à août 2021
- Les infections incidentes survenant après plus de 3 ans de suivi sont censurées pour l'analyse principale mais décrites séparément

## Schéma de l'étude HPTN 083



## Données d'efficacité combinées (aveugle et ouvert)



Début du recrutement

16-12-2016

4,4 ans

Analyse principale

14-05-2020

1 an

Analyse en ouvert à un an

14-05-2021

DEC 2016    JUIN 2017    DEC 2017    JUIN 2018    DEC 2018    JUIN 2019    DEC 2019    JUIN 2020    DEC 2020    JUIN 2021    DEC 2021

# Essai HPTN 083 : analyse de la résistance

- **Contexte** : dans l'analyse principale, sur la période en aveugle, 16 séroconversions dans le bras CAB (4 à l'inclusion et 12 incidentes)
  - Détection de mutations aux INI dans 5/16 cas (incluant 1 des 4 cas à J0)
  - Absence de résultats pour 2 participants car CV trop faible (< 500 c/ml à toutes les visites)
- **Objectif** : analyse rétrospective de la résistance aux INI sur toutes les CV > 50 c/ml antérieures

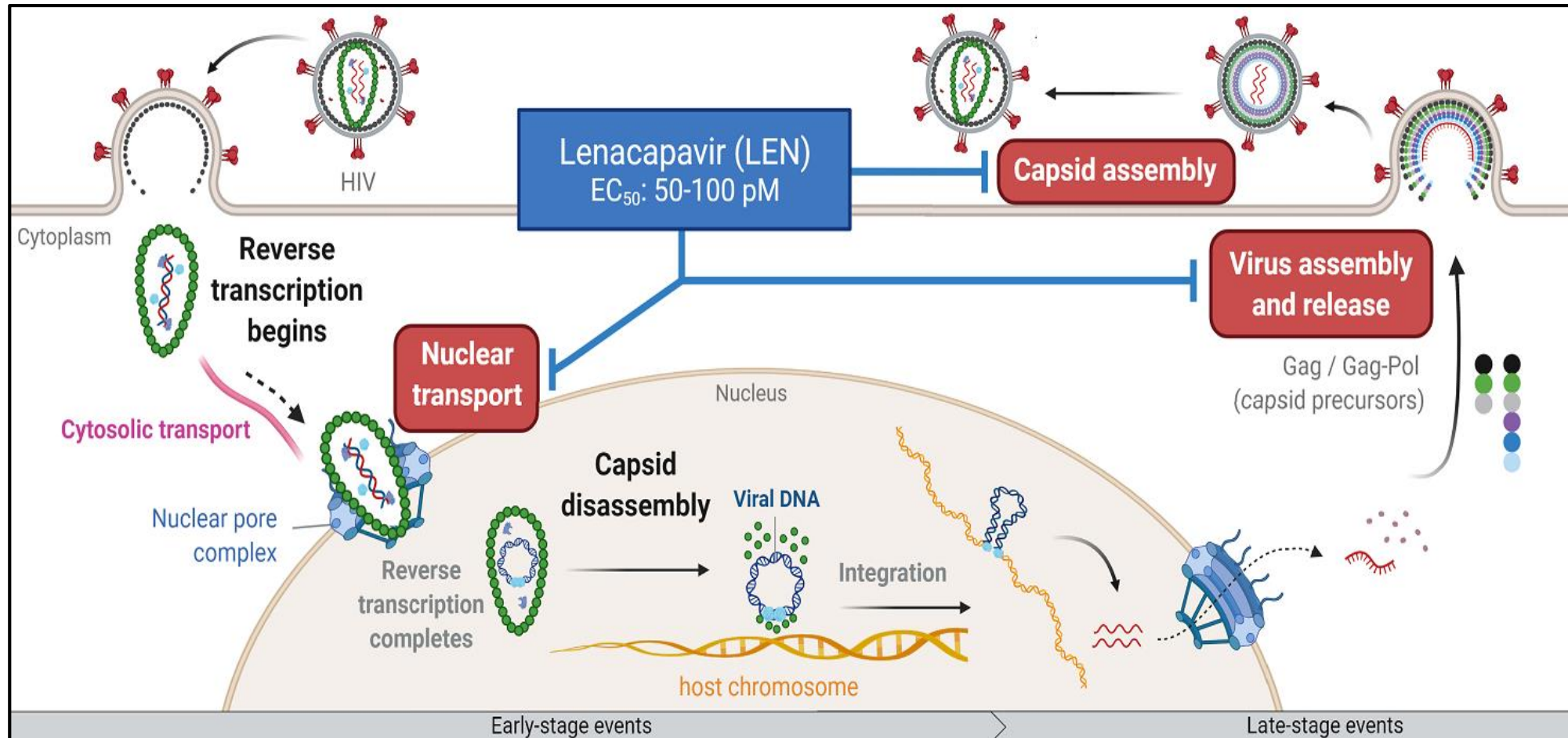
## Description des mutations aux INI

Pt	Détection initiale			Analyse rétrospective		
	Temps	CV (c/ml)	Mutation	Temps	CV (c/ml)	Mutation
A2	S8	1 660	E138K, Q148K	S5	204	E138E/K, Q148Q/K
C1	S9	2 540	L74I, E138K, G140G/S, Q148R, E157Q	S4	120	L74I, Q148Q/R, E157Q
D3	S35	5 510	R263K	S27	112	R263K
D4	S40	152 730	G140A, Q148R	S25	158	Q148R
D1	NF	NF	NF	S55 S72	130 71	N155H N155H, R263K
D2	NF	NF	NF	S67	NF	N155H

- La mesure en temps réel de la CV aurait permis de détecter l'infection avant l'émergence d'une mutation majeure aux INI (4 cas) ou avant l'accumulation d'une mutation supplémentaire (2 cas)

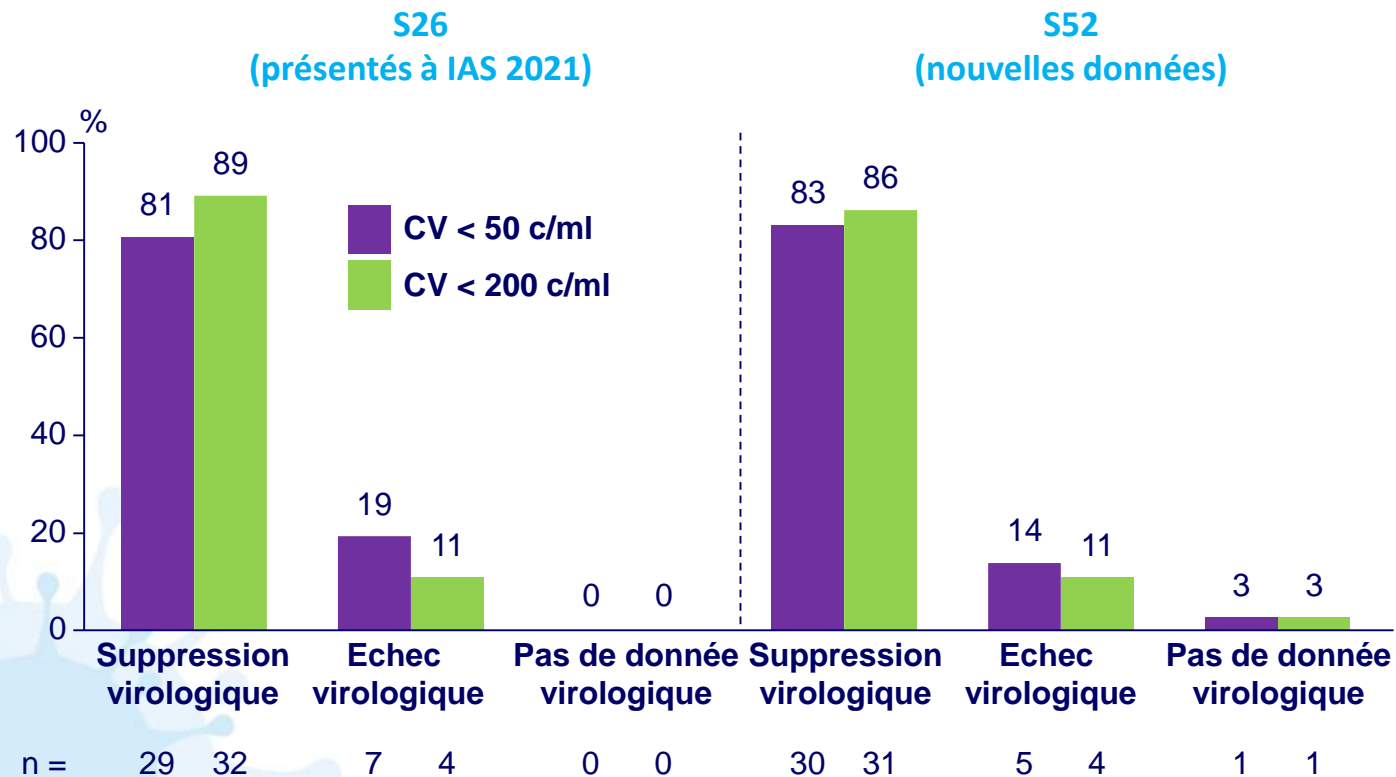
# Lenacapavir

- Oral / injectable tous les 6 mois en sous-cutané

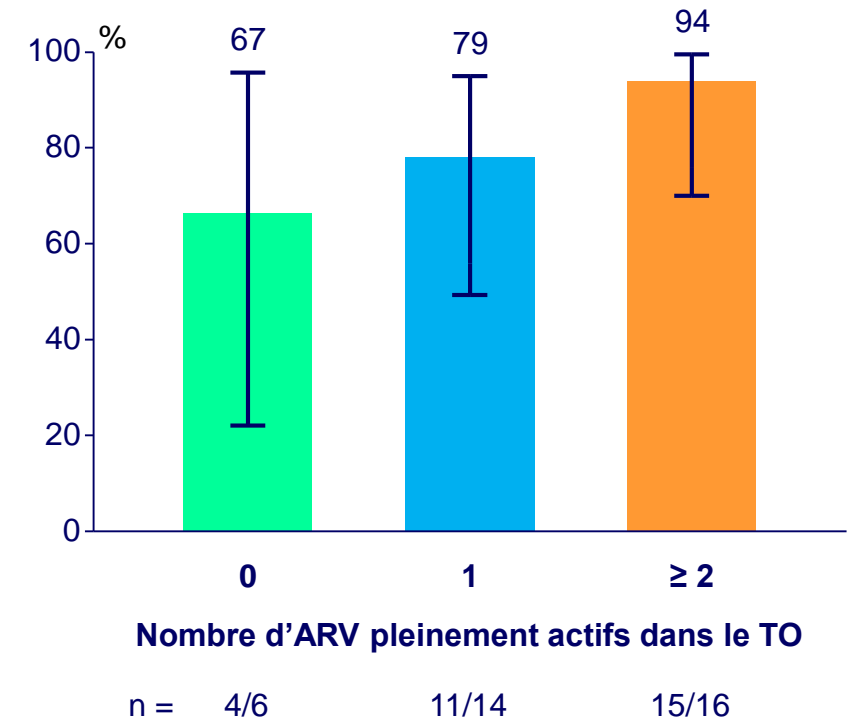


## Efficacité antivirale dans la cohorte randomisée (n = 36)

### Résultats virologiques à S26 et S52



### CV < 50 c/ml à S52 selon le nombre d'ARV pleinement actifs dans le traitement optimisé



## Emergence de résistance à LEN

n (%)	Cohorte randomisée (n = 36) (Présentée IAS 2021 et EACS 2021)	Cohorte non randomisée (n = 36) (nouvelles données)
Participants avec critère d'analyse de la résistance *	11 (31)	10 (28)
Emergence de résistance au LEN	4 (11)	4 (11)
M66I	4	2
Q67H/K/N	1	2
K70H/N/R/S	1	3
N74D/H/S	3	0
A105S/T	3	1
T107A/C/N	1	3

\* Test de résistance génotypique et phénotypique capsidé réalisé chez les participants avec (i) CV confirmée  $\geq 50$  c/ml ; (ii) réduction CV  $< 1 \log_{10}$  c/ml à S4 ou (iii) rebond avec CV  $\geq 50$  c/ml ou  $\blacktriangleright$  CV  $> 1 \log_{10}$  c/ml à partir du nadir

- 8 participants avec émergence de résistance à LEN
  - Résistance observée à S4 (n = 5), S10 (n = 2), S26 (n = 1)
  - Tous à haut risque d'échec :
    - 4 avec absence d'ARV pleinement actif dans TO
    - 4 avec inobservance au TO (monothérapie fonctionnelle de LEN)
- 3 participants avec CV recontrôlée à la dernière visite (1 sans et 2 avec changement du TO)

### 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  $\geq 50$  c/ml et réduction CV  $< 1 \log_{10}$  c/ml à S10, (ii) rebond  $\geq 50$  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

### Réactions au site d'injection (RSI) (groupes 1 et 2)

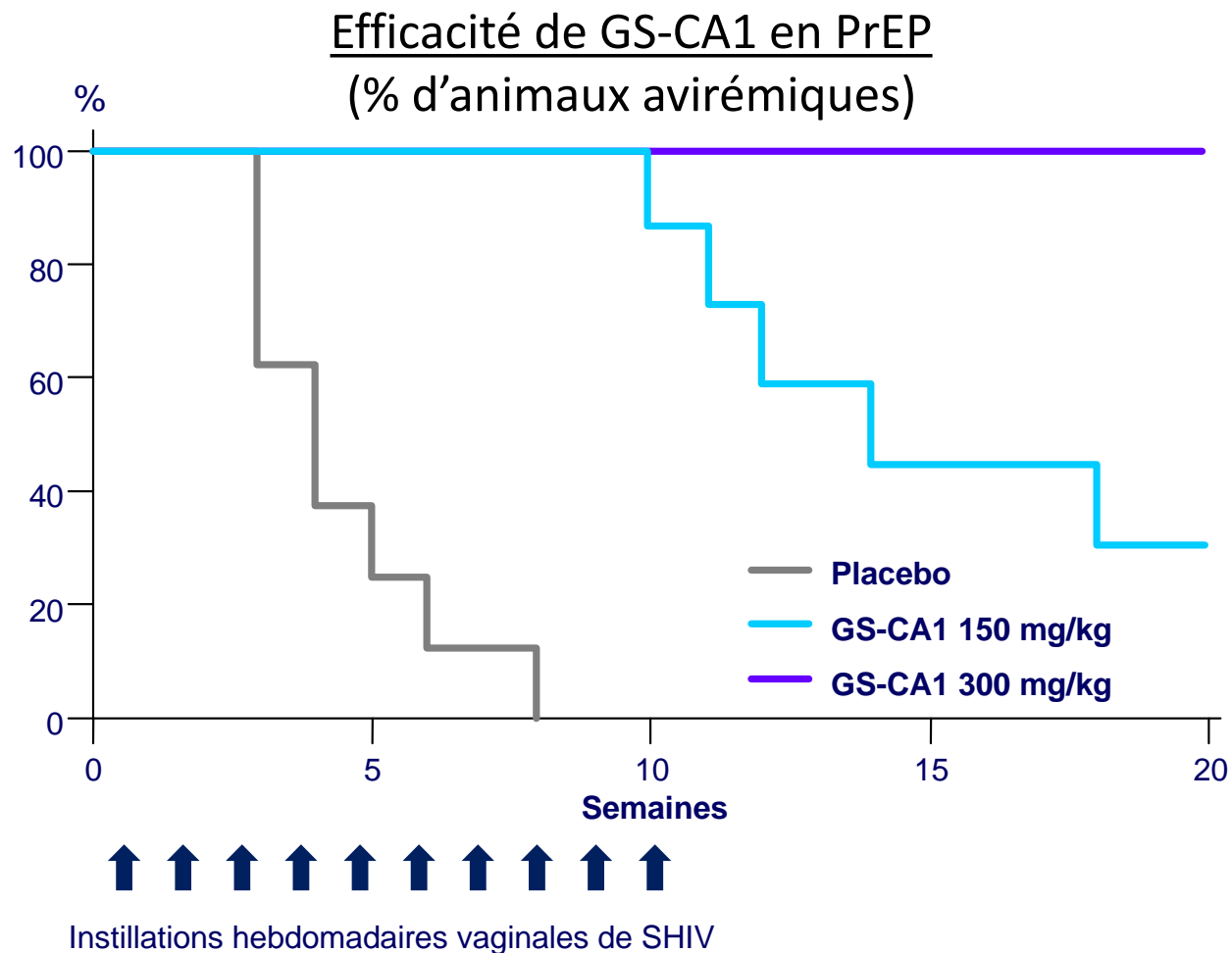
Type de réaction	Après 1 <sup>ère</sup> dose sc à S1 (n = 103)	Après 2 <sup>ème</sup> dose sc à S26 (n = 95)	Durée médiane (jours)
Gonflement	14 %	12 %	11
Erythème	14 %	18 %	5
Douleur	15 %	9 %	4
Nodule	11 %	8 %	195
Induration	9 %	6 %	202

- **Majorité des RSI de grade 1 ou 2**
  - 1 grade 3 (nodule) après la 2<sup>ème</sup> dose SC
- **3 participants ont arrêté pour RSI**
  - 2 pour induration (grade 1, après la 1<sup>ère</sup> injection sc)
  - 1 pour gonflement et érythème (grade 1, après la 2<sup>ème</sup> injection sc)

### Tolérance (hors RSI)

- **Aucun EI sévère ou de grade 4 lié au traitement**
- **Aucun arrêt pour EI (hors RSI)**
- **EI digestifs**
  - LEN sc (groupes 1 et 2) vs LEN oral (groupe 3)
    - Nausées : 14 % vs 12 %
    - Diarrhées : 7 % vs 10 %
- **Anomalies biologiques de grade 3 ou 4**
  - LEN (tous groupes) : 25 % vs BIC/FTC/TAF : 24 %
  - Aucune cliniquement significative
  - Aucune responsable d'arrêt

# Lénacapavir (GS-CA1) en PrEP : efficacité dans un modèle macaque

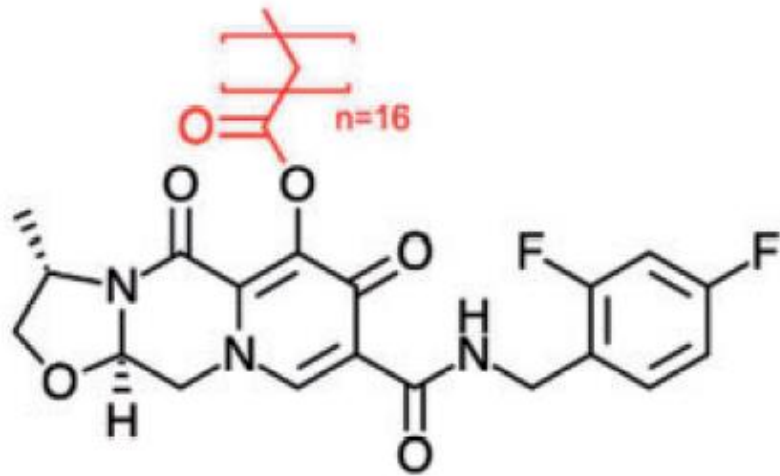


	N protégés	Délai médian en semaines jusqu'à la virémie (IC 95 %)	p vs placebo
Placebo	0/8	4 (3 ; 6)	N/A
GS-CA1 150 mg/kg	2/8	14 (10 ; -)	< 0,001
GS-CA1 300 mg/kg	8/8	Non atteint	< 0,001

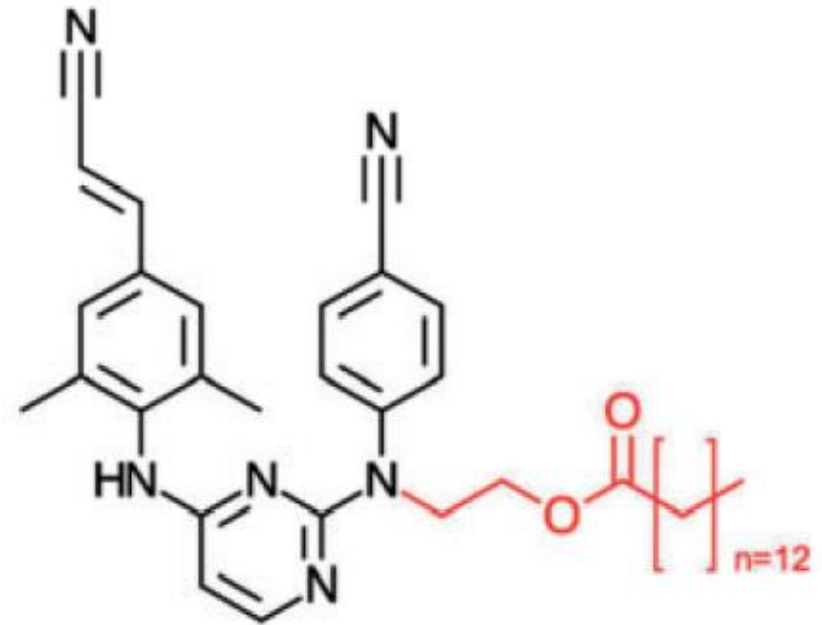
**Conclusion** : une administration unique SC de GS-CA1 permet une protection prolongée contre l'infection après des instillations intra-vaginales répétées de SHIV  
=> 2 grands essais de phase 3 (PURPOSE-1 et 2) en cours : Lenacapavir SC (927 mg toutes les 26 semaines) versus TAF ou TDF/FTC, visant toutes les populations à risque

# Amélioration d'ARV existants

Prodrug of cabotegravir

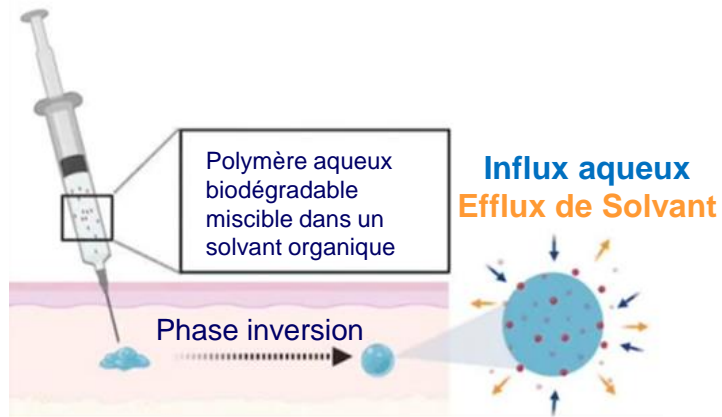


Prodrug of rilpivirine



# Co-formulation Long Acting Injectable d'ARV et contraceptif

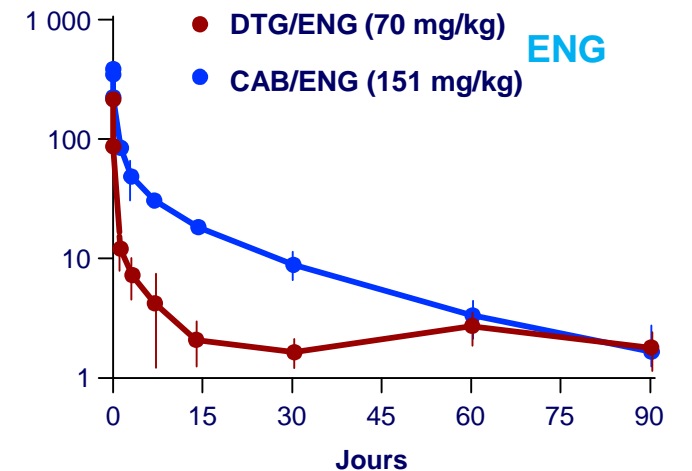
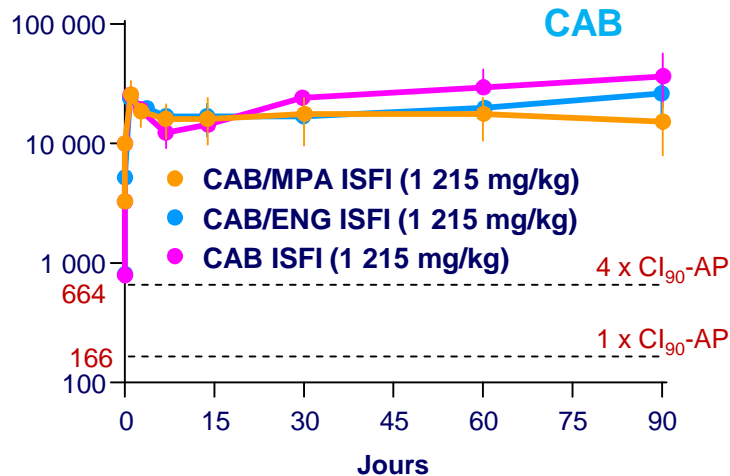
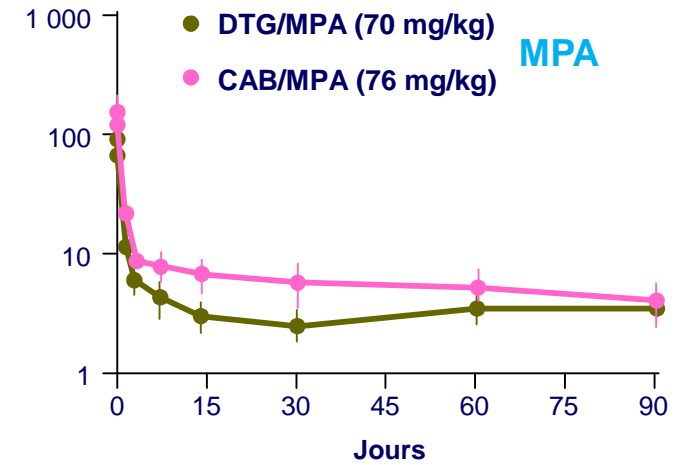
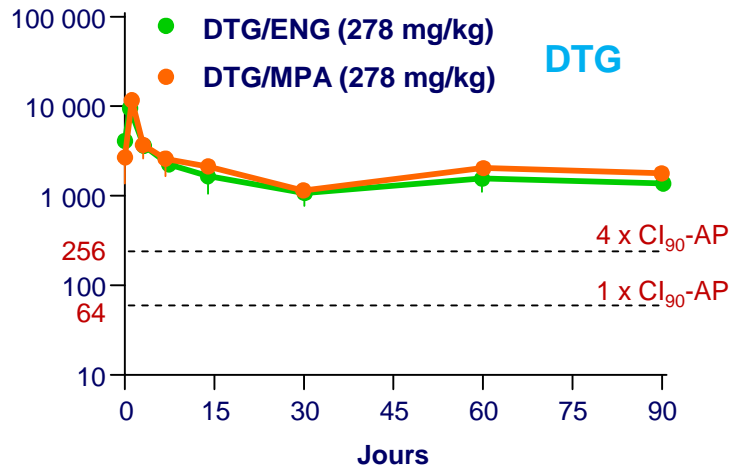
**ISFI (*in situ forming implant*)**  
 Injection sc, effet dépôt et libération lente du principe actif



**Mécanismes de libération du principe actif**



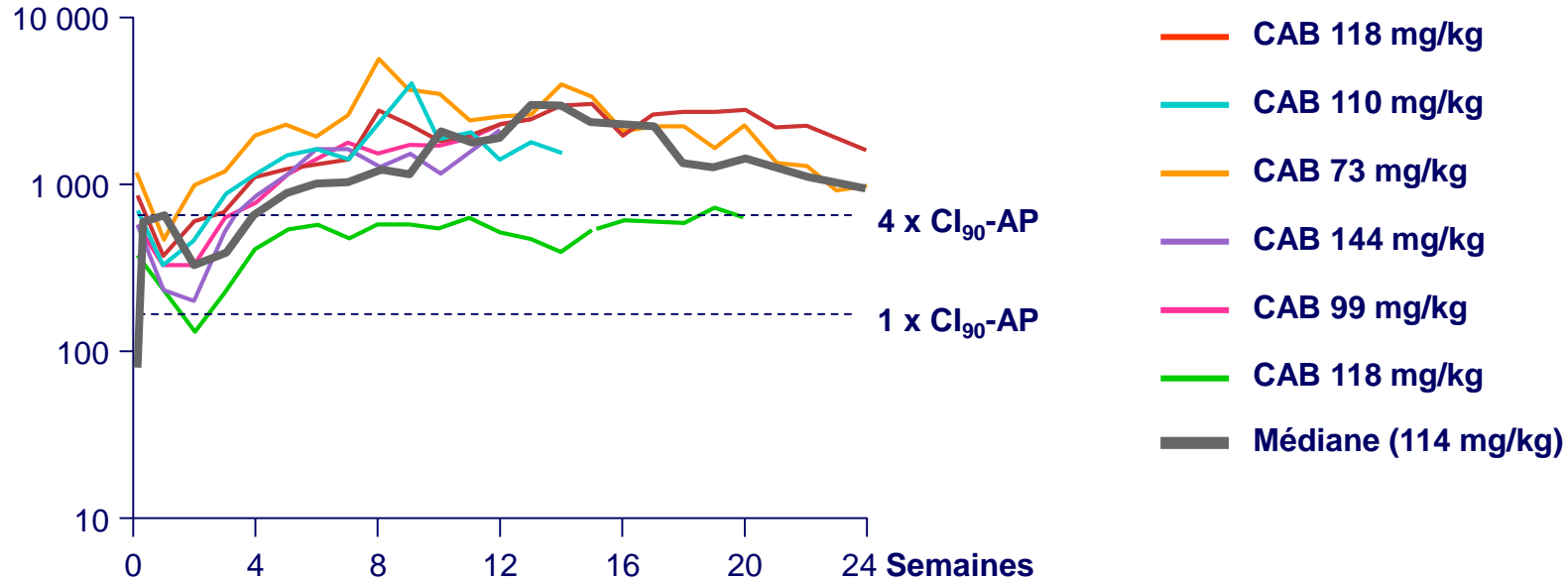
**Profils PK plasmatiques de DTG, CAB, MPA et ENG (ng/ml)**



MPA = acétate de médroxyprogestérone; ENG = etonorgestrel

# Nouvelle formulation de CAB Ultra-LA ISFI pour la PrEP

## PK plasma de CAB ( $\mu\text{g/ml}$ ) après différentes doses de CAB LA ISFI (5 doses chez 6 singes)



### Résultats

- Aucune réaction locale au site d'injection ou autre EI à rapporter chez aucun des macaques recevant CAB LA ISFI
- Cette formulation originale confère une protection efficace et durable contre l'infection SHIV dans un modèle de transmission rectale chez le macaque
- Bonne tolérance

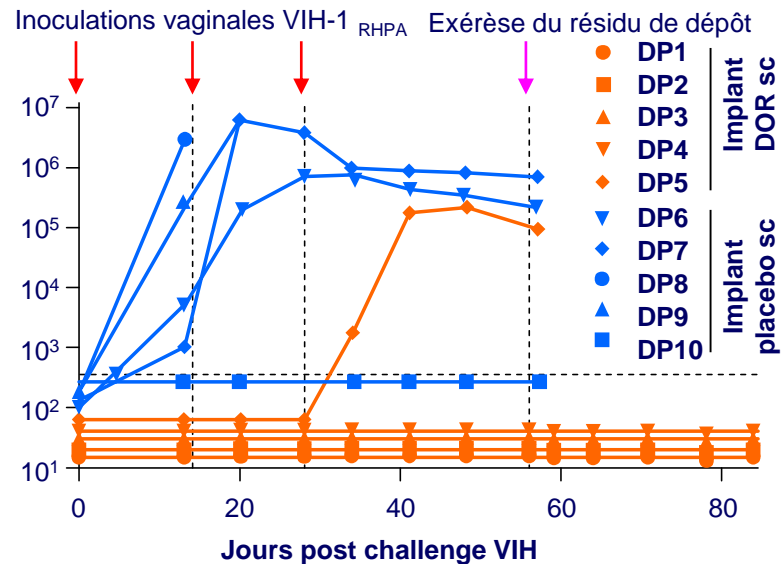
## Concentrations plasmatiques et tissulaires médianes (extrêmes) de CAB

	S1	S4	S8	S12	S16	S20	S24
<b>Plasma, ng/ml</b>	338 (216 - 464)	982 (406 - 1 977)	1 950 (578 - 5 628)	2 270 (1 430 - 2 553)	2 003 (1 923 - 2 083)	2 528 (2 227 - 2 828)	1 278 (971 - 1 585)
<b>Tissu vaginal, ng/g (n = 3)</b>		293 (< LOQ - 356)	849 (238 - 1 016)	822 (265 - 9 577)			
<b>Tissu rectal, ng/g (n = 3)</b>		333 (256 - 1 034)	1 004 (699 - 4 554)	713 (615 - 1 377)			

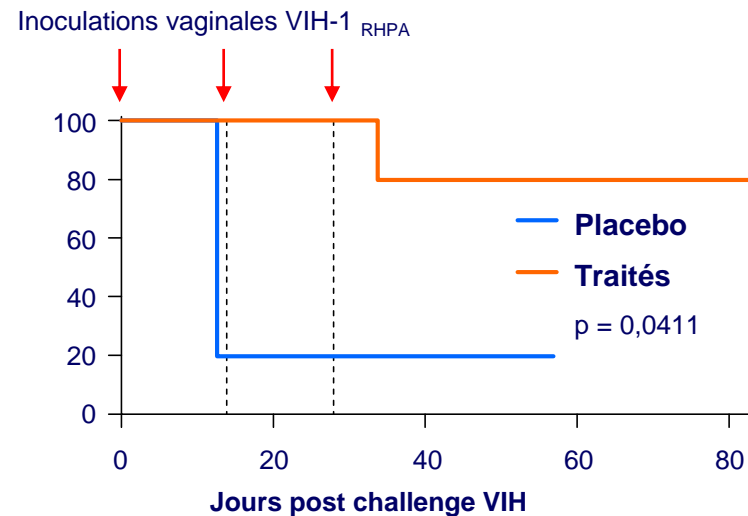
# Formulations Long Acting Injectable de DOR

Etude de prévention : efficacité antivirale post DOR-LA sc du 6,8 mg (n = 5) vs placebo (n = 5)

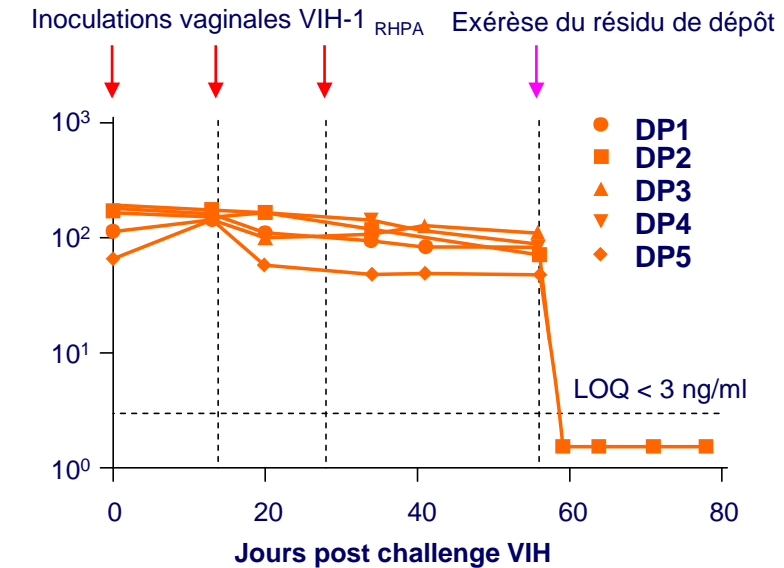
CV (c/ml)



Animaux protégés (%), Kaplan-Meier



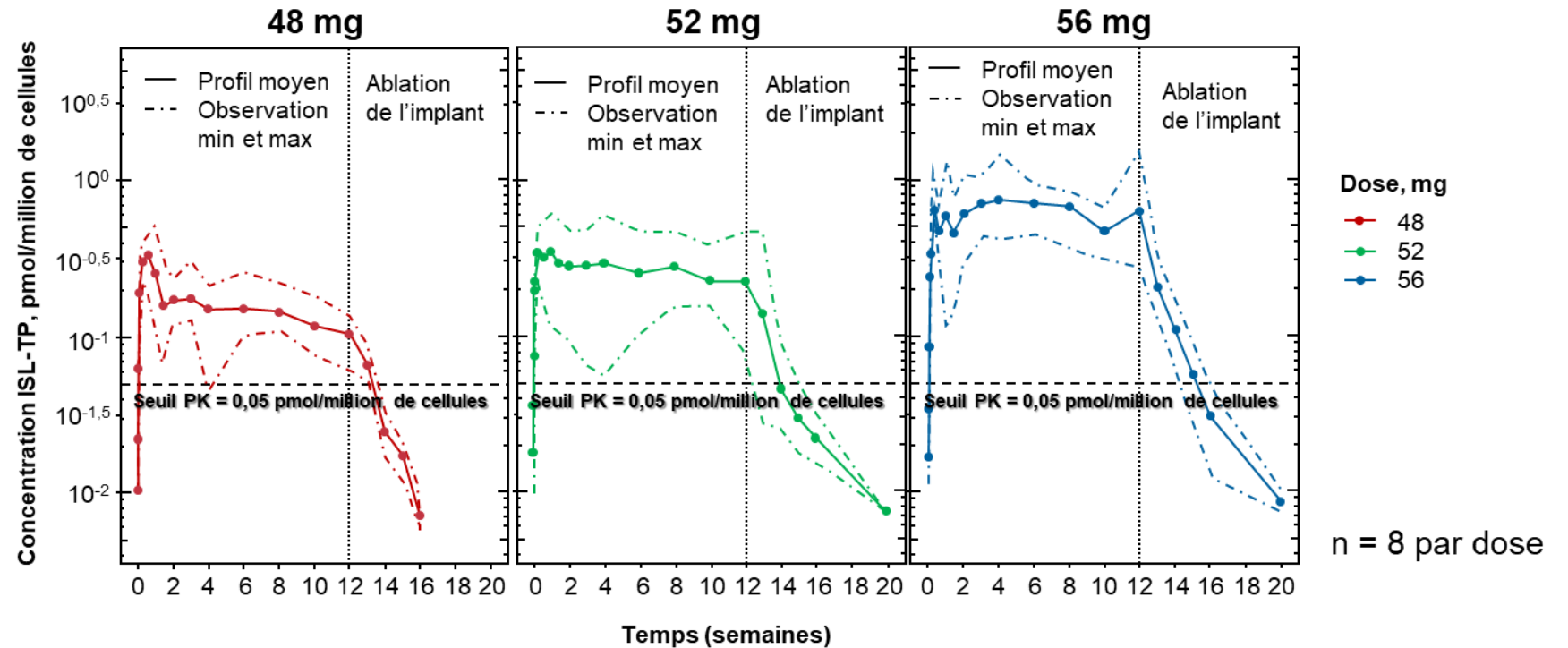
Concentration plasma DOR (ng/ml)



## Conclusions

- **Etude PK** : les formulations de DOR-LA délivrent des concentrations plasma de DOR  $> 10 \times CI_{95}$  (soit  $10 \times 8,2$  ng/ml) pendant 16 semaines avec des rapports de concentrations tissu / plasma  $> 1$
- **Efficacité antivirale** : une dose unique de DOR-LA sc (6,8 mg DOR) contrôle une infection VIH établie dans le plasma ( $\downarrow 2 \log_{10}$  c/ml) et FCV ( $\downarrow 3-5 \log_{10}$  c/ml) chez toutes les souris BLT humanisées traitées
- **PrEP** : infection VIH de 4 / 5 souris placebo vs 1 / 8 des souris traitées par DOR-LA ; après exérèse du dépôt de DOR, pas de reprise de réplication virale mise en évidence

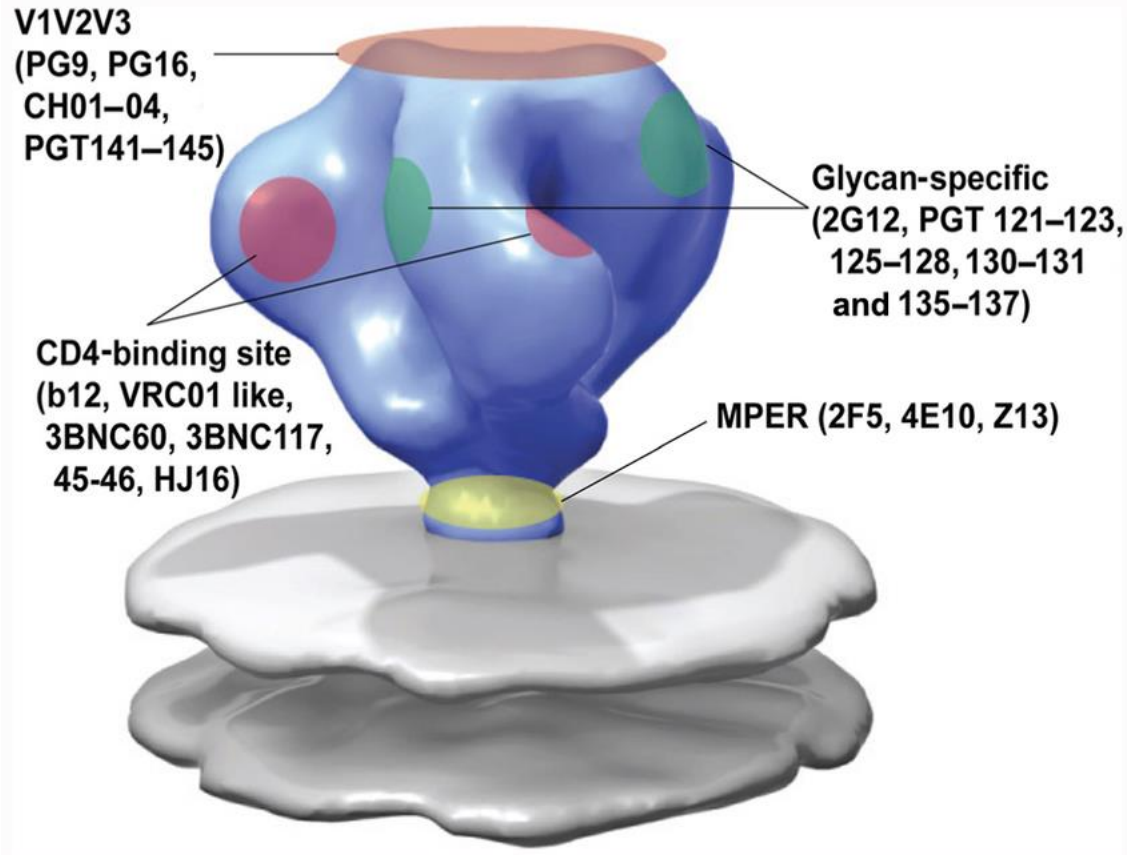
# Islatravir : on rêvait d'un implant annuel...



- EI surtout liés à l'implant (sans relation avec la dose d'ISL), hormis des céphalées
- Pas d'EI conduisant à l'arrêt du traitement, pas d'EIG
- Implant de 56 mg choisi pour la suite (administration d'un an)

**Problème : toxicité intracellulaire (lymphocytes / CD4)... fin de partie pour l'ISL ?**

# BnAbs (Ac neutralisants à large spectre)



Rasoirs à deux lames / double action :



1. Blocage de la réplication (comme les ARV)
2. Clairance des cellules infectées (pas comme les ARV !)

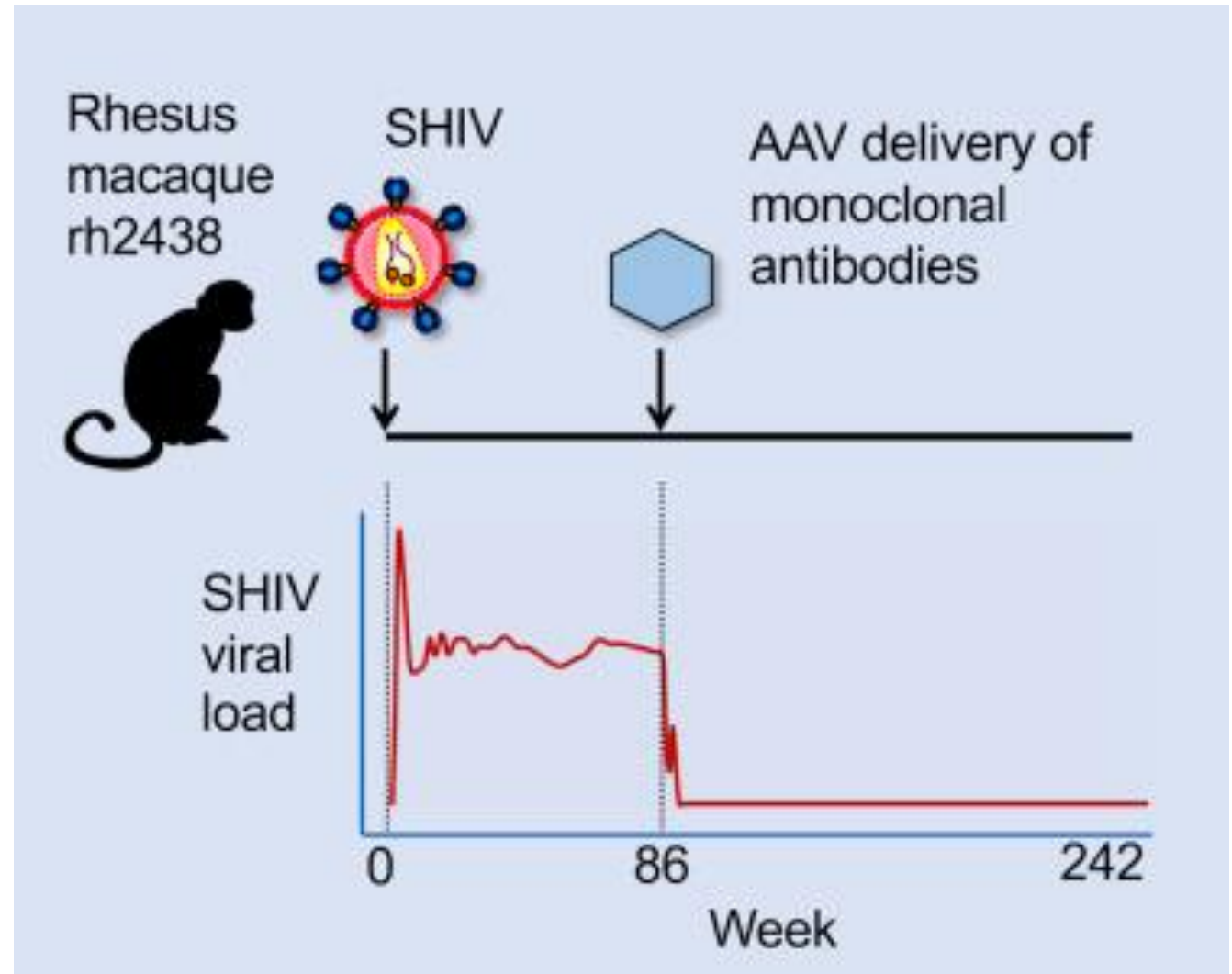
# Rôle prometteur des bNAbs

- Plusieurs modèles de « cure » chez l'animal +++
- Relais des ARV chez des enfants sous traitement depuis la naissance (CROI 2022, essai TATELO)
- Traitement de l'adulte en primo-infection (plusieurs essais en cours)
- Développement de bNAbs « long acting »

# Modèle d'auto-synthèse de son propre traitement

- Miami monkey (BnAbs)
  - Auto-production de 2 Ac neutralisants vectorisés par des adénovirus (AAV)

- Possible échappement virologique
- Possible résistance (Ac anti BnAbs / vecteur)



2<sup>ème</sup> partie :

partage d'expérience CAB/RPV-LA

# Partage d'expérience autour de CAB/RPV inj.

- Expérience du service du CHR d'Orléans :
  - Essai clinique avec nombreuses inclusions
  - Phase commerciale où le **traitement est proposé à toute PVVIH éligible**
- 50 PVVIH pendant 1 an (étude CARISEL) et depuis la commercialisation effectifs x2 (10% de la file active)
- Phase orale (4 semaines) obligatoire => optionnelle (supprimée +++)
- Plus de 1000 injections faites par nos 3 IDEs de Cs (avec 2 renforts)

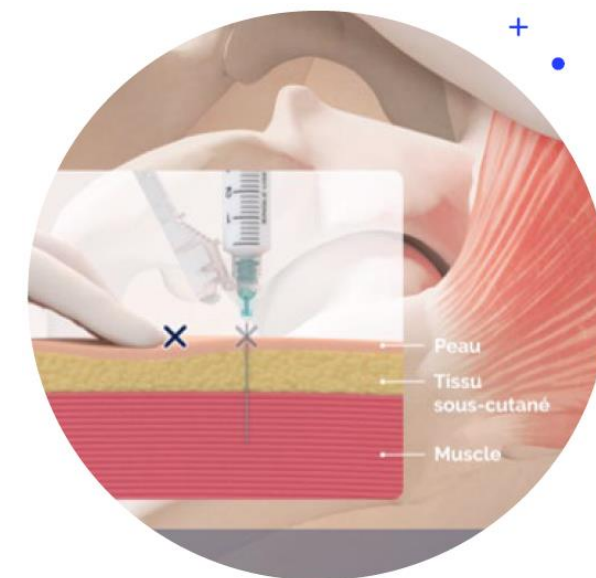
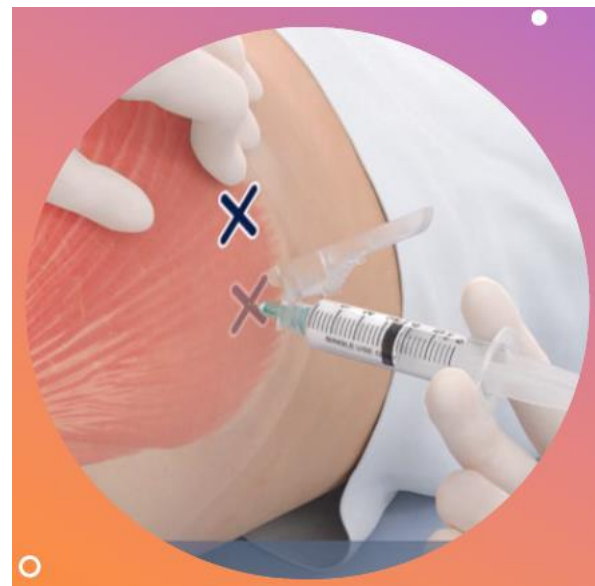
# La bithérapie injectable (CAB/RPV-LA)

Pour qui ?

- CV indétectable
- Pas d'HBV chronique
- Pas de résistance CAB ni RPV (génotype ADN VIH éventuellement)
- Pas de CI aux inj. IM (AVK, peur...)
- **Désir du patient d'essayer**

Points pratiques :

- Conservation TA / réfrigérateur
- Préparation / administration (environ 15 minutes)
- IM stricte avec technique en Z



Technique en Z  
strictement IM

# Points positifs

## **Retours des patients +++**

« ça a changé ma vie » (en bien !)

- Plus de traitement à prendre
- Oubli de la condition de « malade du VIH » entre 2 injections
- Confidentialité (rien à la maison) / traitement à domicile

## **Pour l'équipe soignante**

- Observance
- Satisfaction des patients

# Points négatifs

- Douleurs locales
- Obésité (IM vraiment ?)
- Génotype préférable (sous-type, résistance)
- Passage à l'hôpital / 8 semaines => planning chargé pour les IDEs...  
(6 mois = très attendu !)
- Gestion du désir de grossesse
- Effet rémanent si effet indésirable (en théorie)
- Prix

# Points de vigilance

- **Gestion des perdus de vue +++**
- **Bridging / gestion des arrêts (involontaires)**
- EI et interactions médicamenteuses : il y a en encore !
- Femmes en âge de procréer...
- Critères prédictifs d'échec (intérêt du géno ADN ?)
- Réplication HBV à l'arrêt du tenofovir
- Résistance à l'échec ? (pas d'échec virologique à ce jour)

# Comment diminuer les douleurs ?

- Décontraction du patient +++
- Pré/post-médication par paracétamol
- Injections plus basses que le schéma officiel
- Injections lentes
- Aiguilles longues de 50 mm (?)
- *Pas d'anesthésique pour le moment...*

# Nouveaux déficits organisationnels

- 3 premières injections à l'hôpital
  - Circuit avec la PUI
- Puis possibilité théorique de passer de l'hôpital à la ville avec problématiques suivantes :
  - Délivrance (en ville surtout) / double circuit (TA / froid)
  - Perte de la confidentialité
  - Planning / formation / rémunération des IDE
- Suivi des patients (validation des injections, gestions des perdus de vue)  
=> outil souhaitable +++

## COSI :

- Aide à la programmation des traitements cadencés
- Mise en relation du patient avec ses professionnels de santé (IDE, médecin...)
- Synthèse des patients suivis / alerte si injection manquée



# COSI, coté patient



## Nouveau cadencement

Date de début : 16/10/2022



OK

Ajouter au calendrier existant

#1 le 16/10/2021				
#2 le 16/12/2021				
#3 le 19/02/2022				
#4 Le 16/04/2022				
#5 Le 16/06/2022				
#6 Le 16/08/2022				

Valider ce cadencement

# COSI, coté SMIT



Prescripteur **cosi** Tableau de bord 17/02/2022 12:06

#	Type	Délai	Date injection	Acquisition traitement	RDV IDEL
C72B5AC5-91B7	Acquisition traitement	J0	17/02/2022	NOK	OK
5FBC69E3-24C7	Injection	J+6	11/02/2022	OK	OK
67D07517-1402	RDV IDEL	J+2	15/02/2022	NOK	NOK
5C9F6C3C-DE6F	Acquisition traitement	J-1	18/02/2022	NOK	OK
5286C69C-ADA0	Injection	J+2	15/02/2022	OK	OK
65466E0B-BB93	Acquisition traitement	J-6	22/02/2022	NOK	OK
DFA85415-6DDD	RDV IDEL	J-7	23/02/2022	NOK	NOK

Type	Délai	Date injection	Acquisition traitement	RDV IDEL	
5FBC69E3-24C7	Injection	J+5	12/02/2022	OK	OK
40F5931C-7430	Acquisition traitement	J-5	22/02/2022	OK	OK
E8CDC250-D33E	RDV IDEL	J-20	09/03/2021	NOK	OK
AE2077BE-1E5C	Injection	J0	17/02/2022	OK	OK

# Conclusions

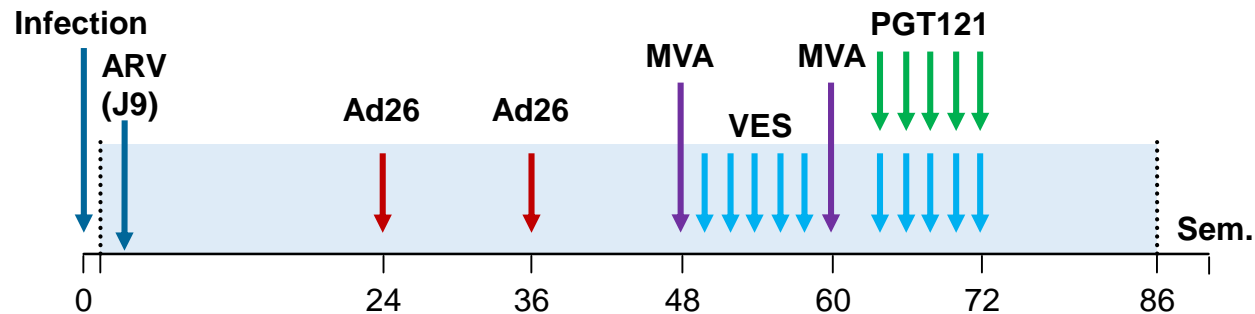
- Les ARV-LDA sont déjà une solution très séduisante et efficace pour la prise en charge des PVVIH :
  - Intérêt pour faire reculer la place du VIH (vie quotidienne, psychologique, stigma)
  - Intérêt pour pallier (en partie) aux difficultés d'adhérence / poids du traitement quotidien
  - **Vigilance autour des administrations / échecs virologiques +++**
- Les ARV-LDA ne seront pas une solution universelle / remède à tous les maux, mais un pas supplémentaire vers une médecine « sur mesure » à la fois pour le traitement et la prévention



# Contrôle virologique après arrêt des ARV chez les macaques : impact de vesatolimod + vaccination + bNAb

- Objectif : déterminer chez les macaques, l'impact de l'ajout aux ARV d'un agoniste de TLR7 (vesatolimod, VES) associé à une vaccination thérapeutique Ad26/MVA et au bNAb PGT121 sur la capacité à contrôler l'infection après l'arrêt des ARV

## Schéma de l'essai



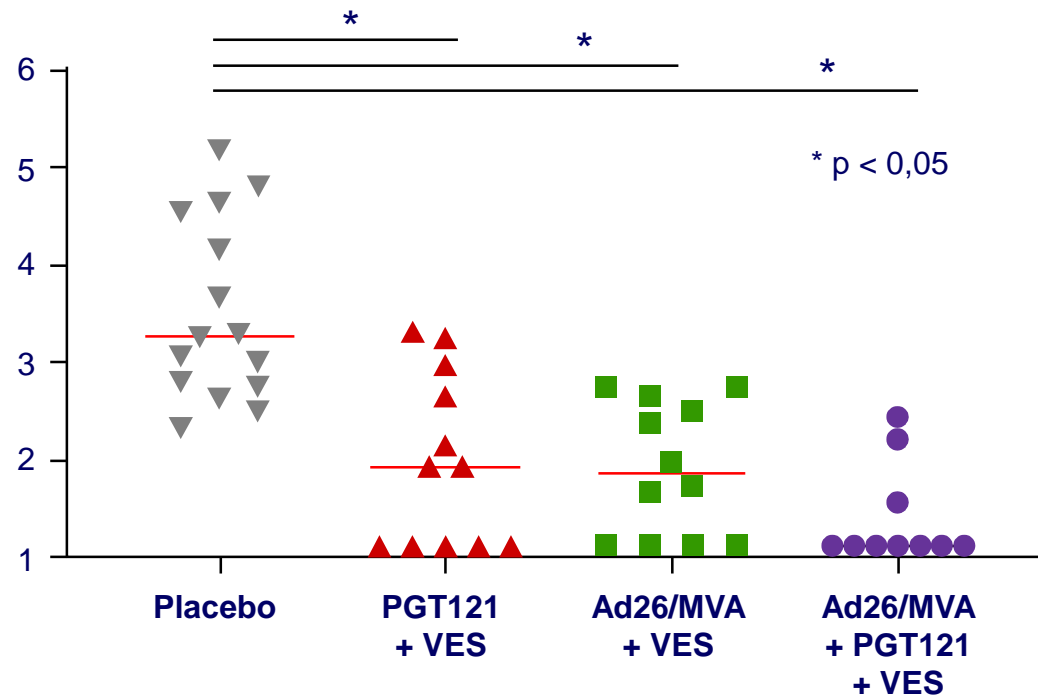
- 51 rhésus macaques, inoculation intra-rectale avec SHIV-SF162P3
- Initiation des ARV (TDF/FTC/DTG) à J9
- Groupe 1 : Ad26/MVAIm + PGT121 + VES (n = 12)
- Groupe 2 : Ad26/MVA + VES (n = 12)
- Groupe 3 : PGT121 + VES (n = 12)
- Groupe 4 : Placebo (n = 15)

## % de macaques sans rebond virologique ou avec un contrôle post-rebond après l'arrêt des ARV

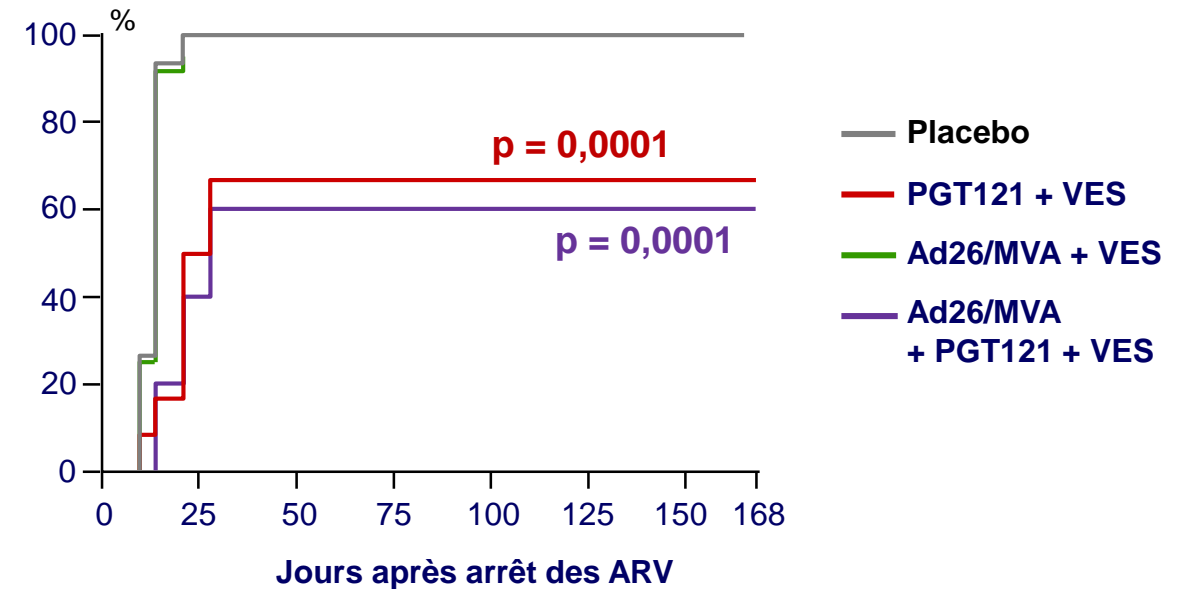
	Vaccination + VES	PGT121 + VES	Vaccination + PGT121+ VES	Placebo
% sans rebond virologique	0 %	34 %	40 %	0 %
% avec contrôle post-rebond	4/12 (33 %)	5/12 (42 %)	7/10 (70 %)	0 %

# Contrôle virologique après arrêt des ARV chez les macaques : impact de vesatolimod + vaccination + bNAb

## ARN SHIV au pic du rebond ( $\log_{10}$ c/ml)



## Rebond virologique (%)



- Réduction du niveau de la CV au rebond dans tous les groupes par rapport au groupe contrôle
- L'ajout du bNAb PGT121 → réduction du risque de rebond virologique et augmentation du délai de survenue du rebond virologique

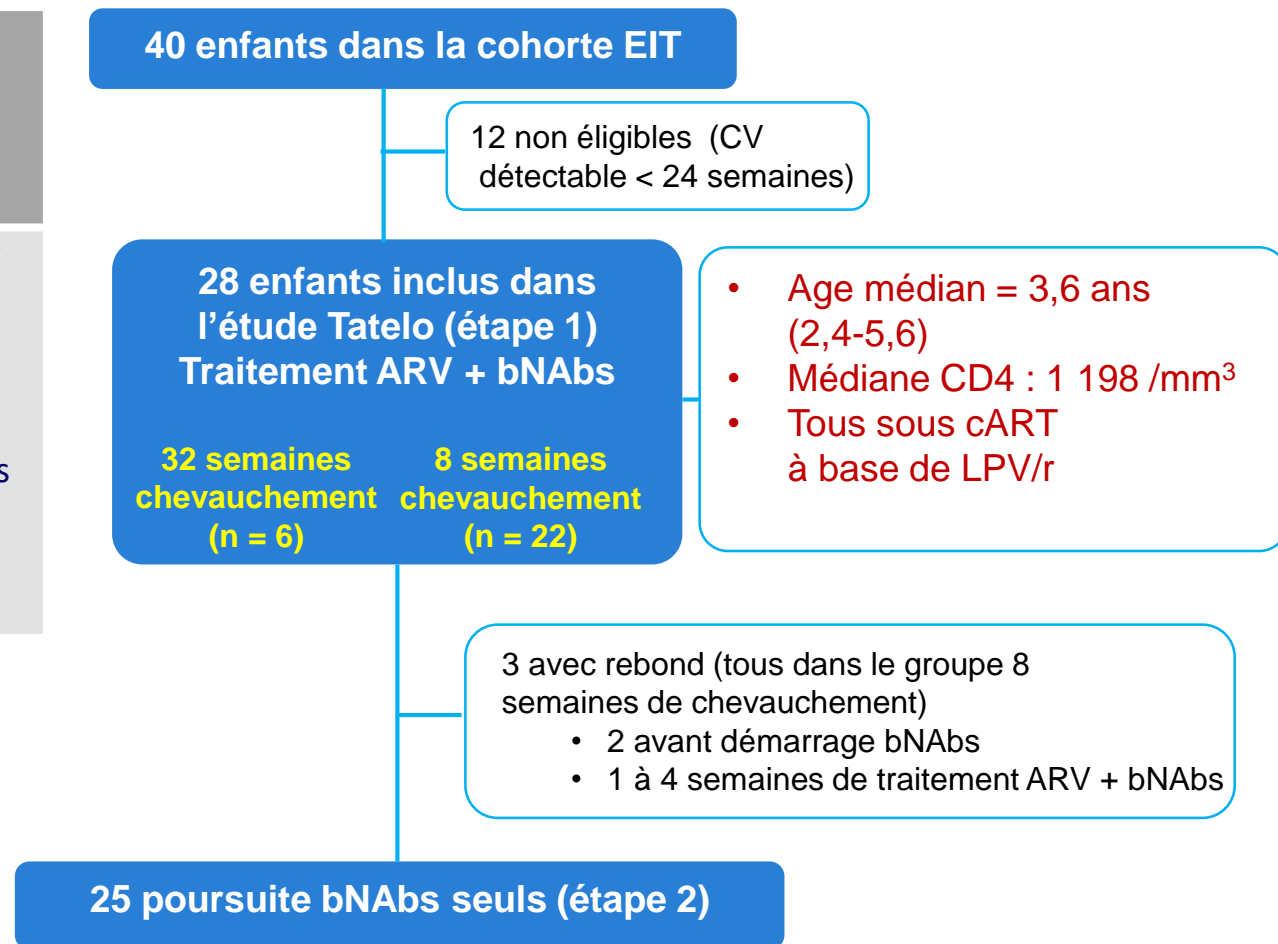
# Essai TATELO : traitement des nouveau-nés VIH+ par bithérapie d'anticorps neutralisants à large spectre

## Schéma de l'étude

Etape 1 ARV + bithérapie bNAbs (8-32 semaines)	Etape 2 interruption ARV + poursuite bithérapie bNAbs (jusqu'à 24 semaines)	Etape 3 arrêt bNAbs et réintroduction ARV
Premiers 6 enfants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>32 semaines de chevauchement</b> en attendant analyses PK</li> </ul> Enfants suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>8 semaines de chevauchement</b></li> </ul>	CV mesurée toutes les 2-4 semaines	ARV réintroduits si CV <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 400 c/ml</li> </ul> ou <ul style="list-style-type: none"> <li>• après 24 semaines de bNAbs</li> </ul>

- **bNAbs par voie iv toutes les 4 semaines**
  - VRC01LS : 30 mg/kg iv dose de charge, puis 15 mg/kg iv toutes les 4 semaines
  - 10-1074 : 30 mg/kg iv toutes les 4 semaines

## Diagramme de flux



# Essai TATELO : traitement des nouveau-nés VIH+ par bithérapie d'anticorps neutralisants à large spectre

- Conclusions

- **Dans cette étude de preuve de concept, une bithérapie de bNAbs avec VRC01LS et 10-1074 a maintenu le contrôle virologique pendant 24 semaines chez 44 % des enfants en l'absence de traitement ARV**
- Le traitement par bNAbs a été bien toléré (1 neutropénie de grade 3 possiblement liée au traitement par bNAbs, aucun EI de grade 4)
- Les concentrations résiduelles plasmatiques médianes (avant la nouvelle injection) des deux bNAbs étaient dans la fourchette thérapeutique attendue (281 µg/ml pour VRC01LS et 256 µg/ml pour 10-1074)
- De nouvelles combinaisons de bNAbs, avec un spectre plus large et un meilleur pouvoir neutralisant, pourraient améliorer les taux de succès de cette stratégie sans ARV chez des enfants bien sélectionnés avec de bonnes caractéristiques pré-thérapeutiques et une période suffisamment longue de chevauchement entre traitement ARV et bNAbs