

# 10TH IAS CONFERENCE ON HIV SCIENCE (IAS 2019)

MEXICO CITY, MEXICO | 21-24 JULY 2019



## 17TH EUROPEAN AIDS CONFERENCE

November 6-9, 2019

Basel, Switzerland

# Raltegravir + lamivudine en PrEP

- **Rationnel**

TRUVADA en PrEP : niveau preuve ++

**Autres options actuellement à l'étude :**

➤ per os :

TAF FTC (DISCOVER)

Maraviroc (resté en phase II...)

TAF Elvitegravir (préclinique CROI 2019)

➤ injection

cabotegravir phase III

rilpivirine phase II

- Formes implants etc.

*cf Session "New prevention products in the pipeline IAS 2019"*

*Hendrix C, Invited Lecture, IWCPAVT 2018,*

*<https://www.contagionlive.com/news/pipeline-of-prep-alternatives-grows-but-there-are-no-easy-answers>*

## Raltegravir + lamivudine en PrEP (2)

- **Et les INI ?**

Arguments en faveur :

- puissance antivirale
- profil de sécurité

Raltégravir ? L'INI le plus utilisé en G.B

- **Et 3TC ?**

Structure proche FTC même efficacité chez les malades

Quid en PrEP ? Pas de données

Utilisé en l'absence de disponibilité de Truvada

Peu de données de diffusion 3TC dans compartiment vaginal et rectal

# Raltegravir + lamivudine en PrEP (3)

- **Design :**

RCT ouvert Phase II

36 hommes et femmes HIV nég

Randomisation :

2 séquences de PrEP 7 Jours

– Raltegravir 400mg x2/J

W.O

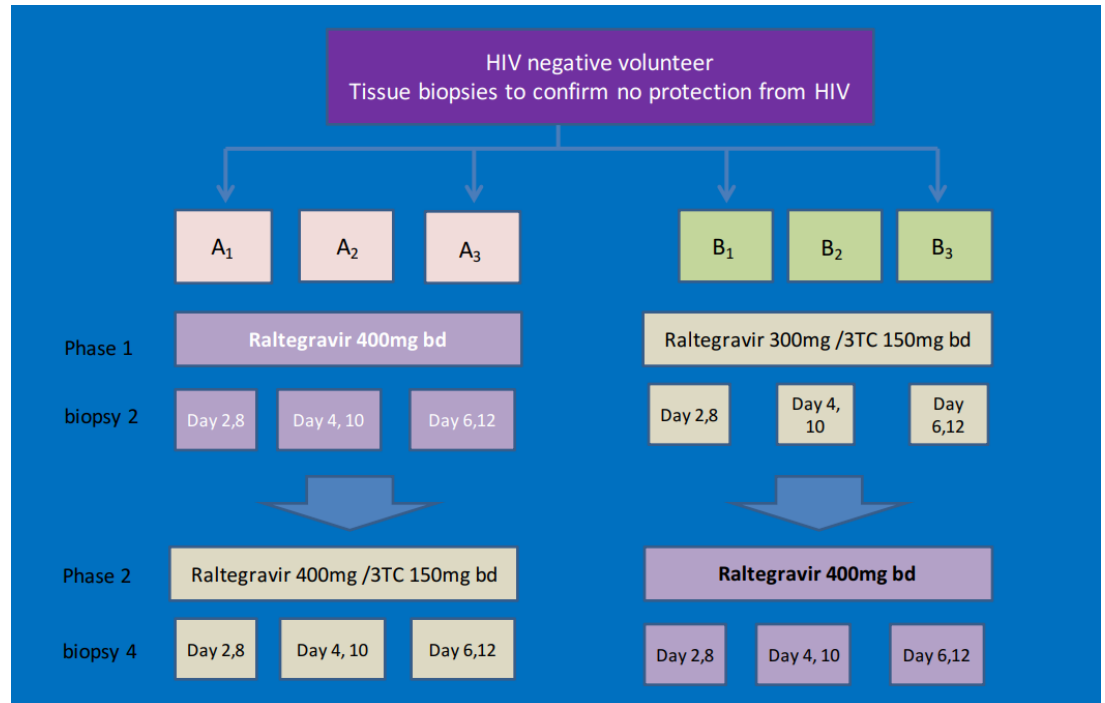
– Raltegravir 400mg/3TC 150mg 2x/J

Différents schémas de prélèvements :

Avant (J0), pendant (J 2,8) ou pendant/après ( J4,10 ) ( J6, 12)

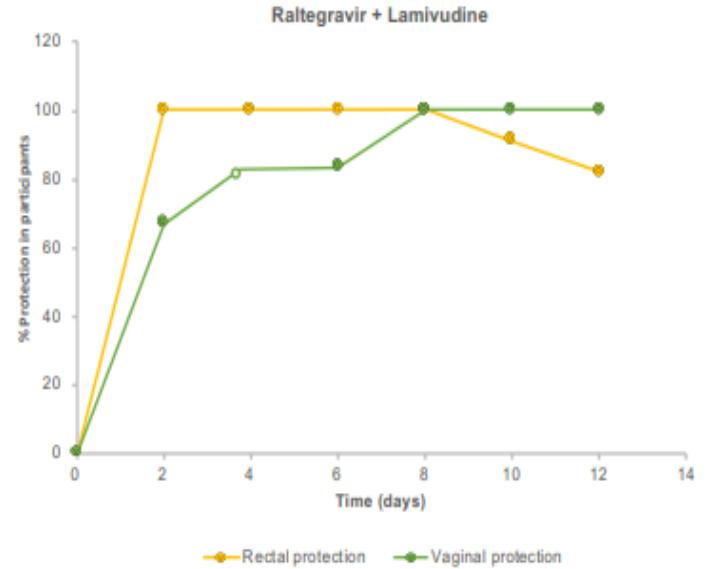
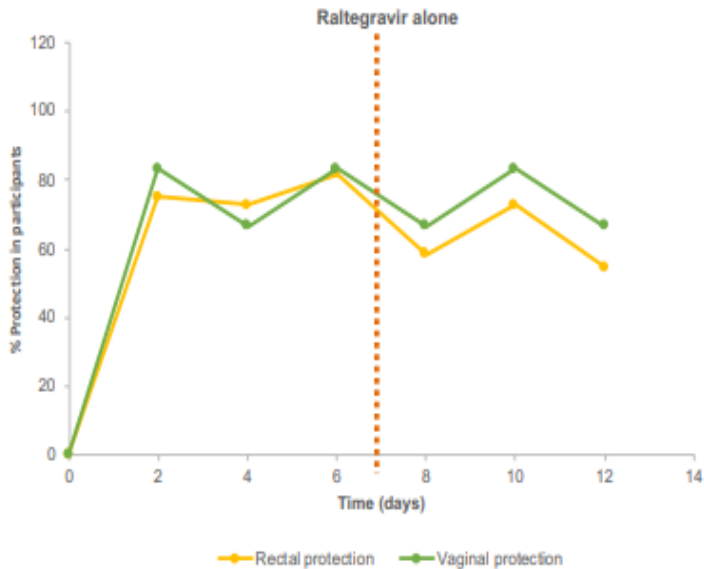
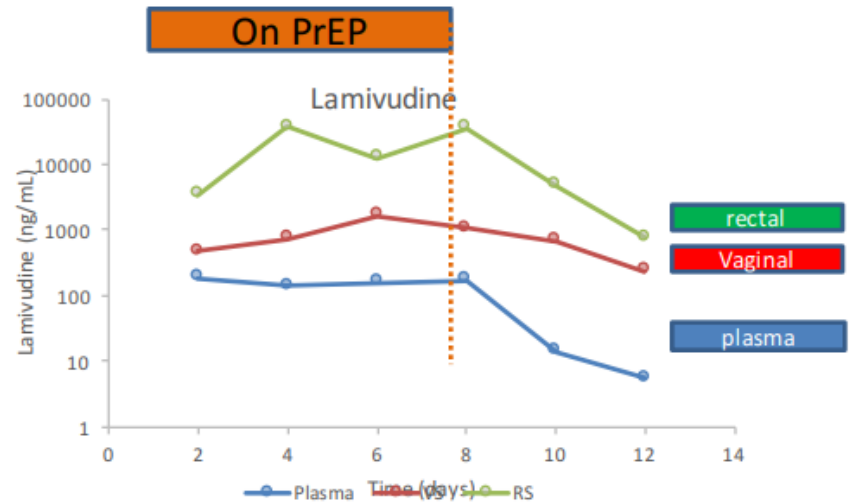
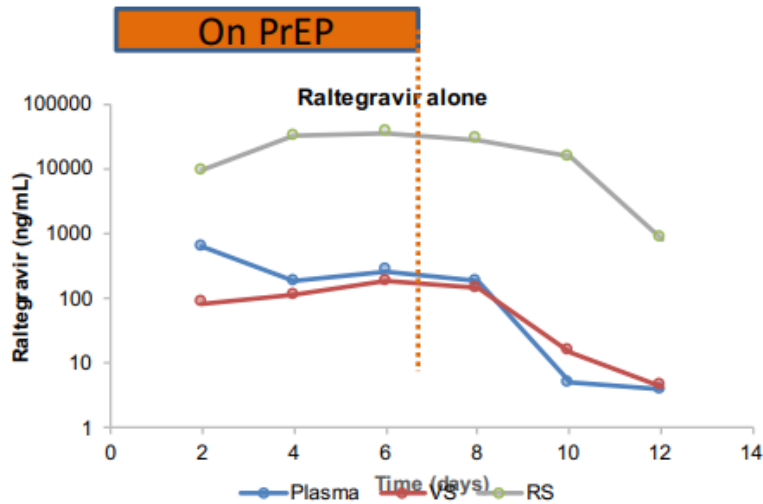
Mesure de l'activité antivirale sur biopsie par inoculation *ex vivo* :

définition protection : >60% réduction ag p24 après 15J de culture vs J0



# Raltégravir + lamivudine en PrEP (4)

## Résultats



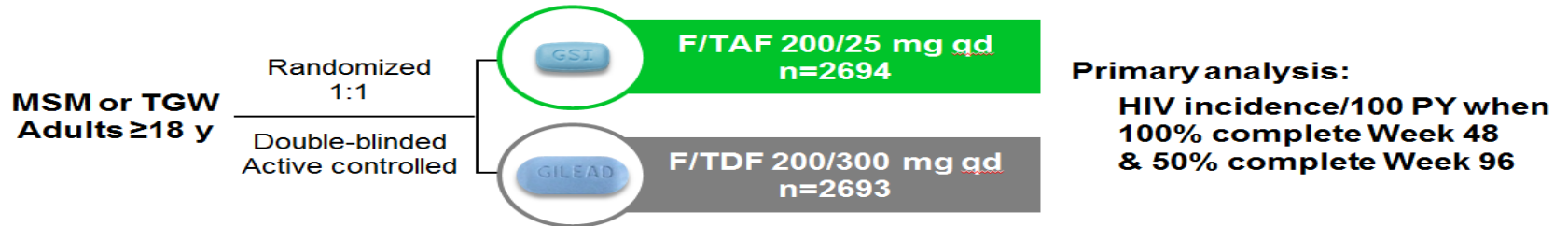
# Raltégravir + lamivudine en PrEP

- **Conclusion**

- Raltégravir : concentrations élevées dans RF>VF mais pas associé avec une différence de « protection »
- Lamivudine : concentrations élevées dans RF et VF.  
Quid de son effet propre ?
- Combinaison Raltégravir+3TC : meilleure efficacité sur le modèle en particulier dans RF.
- Raltégravir seul ou +3TC persistance d'une activité inhibitrice à J4 après arrêt.

# Sous-étude Discover

- **DISCOVER = PREP F/TDF vs F/TAF**
- **Design**



Population : comportements à risques ++

Non-infériorité démontrée du TAF (étude princeps).

**CJP incidence diagnostic VIH à S48**

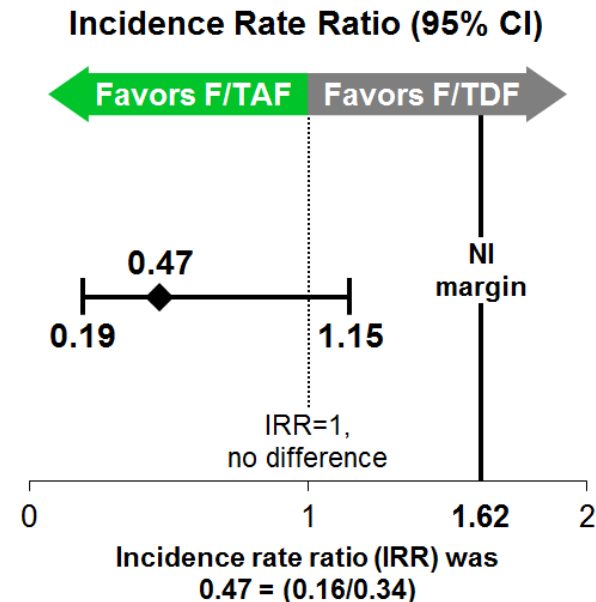
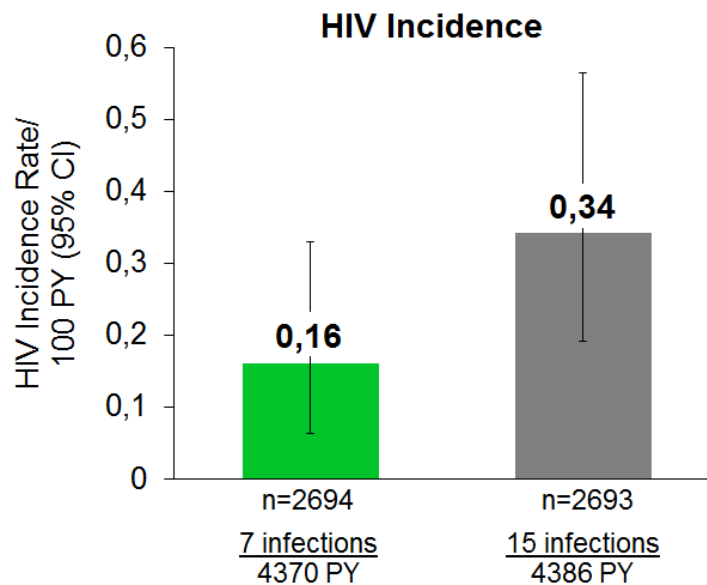
→ non infériorité F/TAF vs F/TDF

# Mais pourquoi moins d'infections dans le bras TAF ?

- Rationnel

Incidence : 0,16 groupe TAF vs 0,34 groupe TDF  
(= Incidence VIH/100 participant-années)

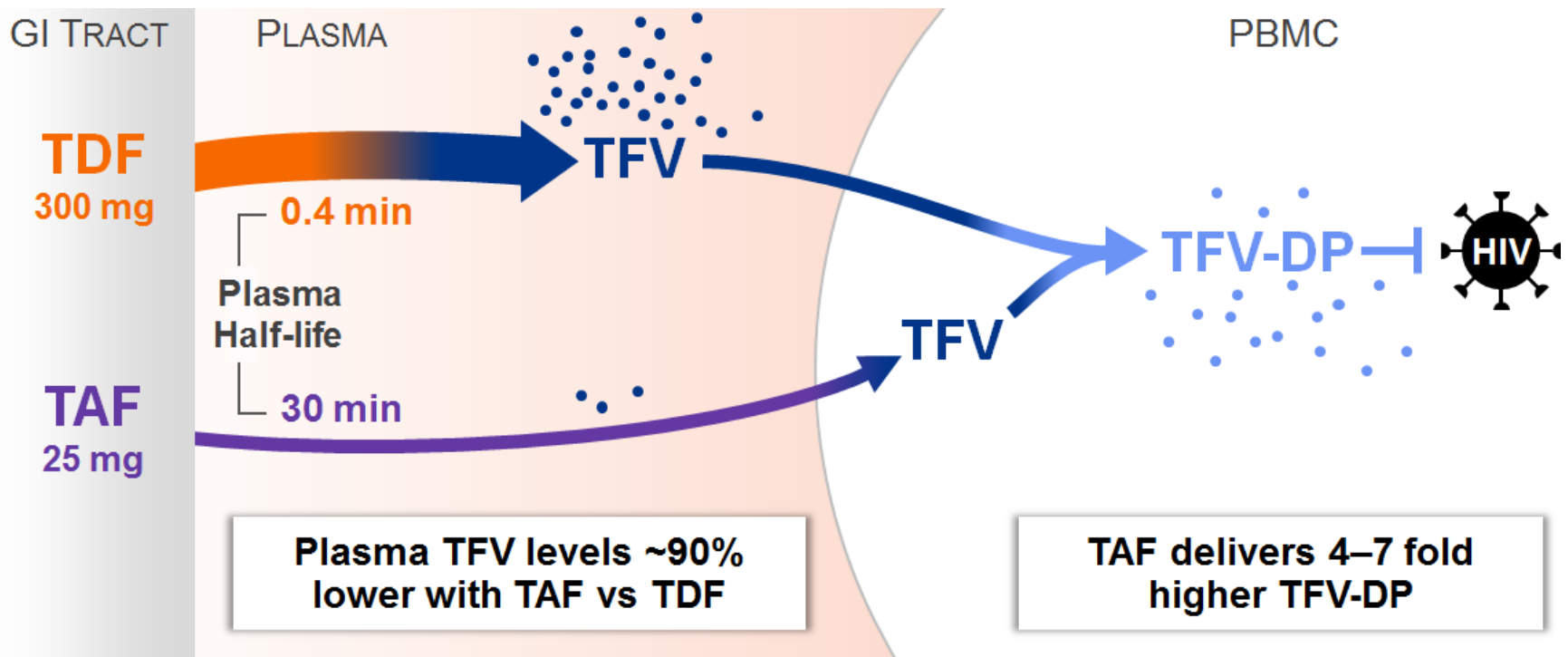
Ratio des incidences : 0.47 (95% CI 0.19, 1.15)



→ comment l'expliquer ?!



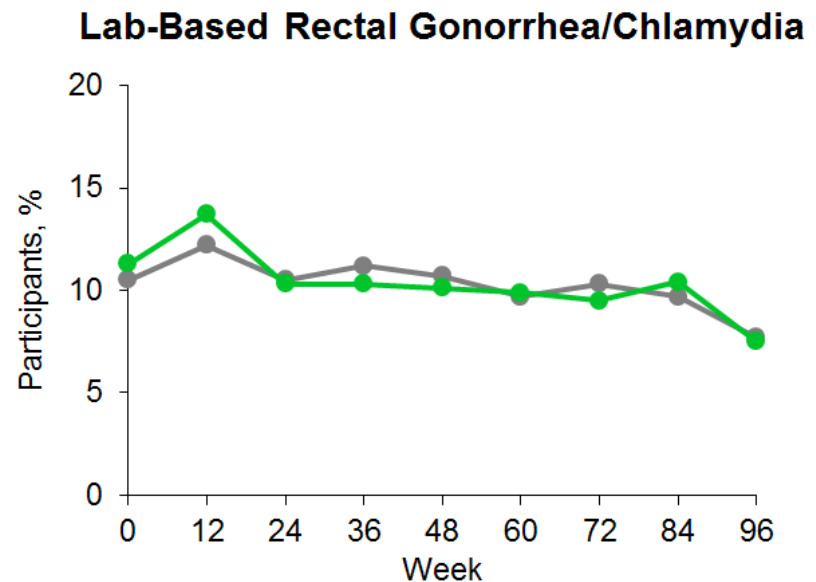
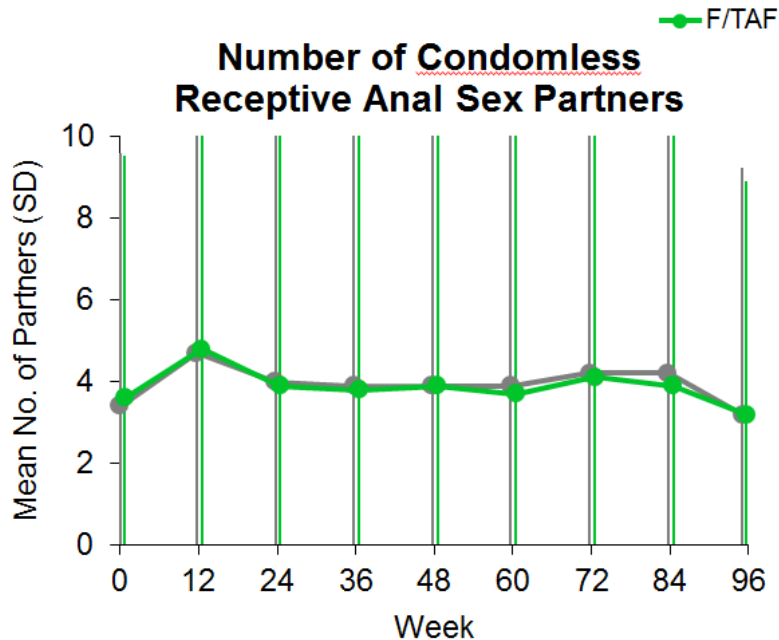
## Retour sur la différence TAF-TDF



# Sous-étude Discover

- Objectifs
  - Résultats
- Rechercher les paramètres pouvant expliquer cette différence :

→ Comportement sexuel, incidence IST, observance, PK



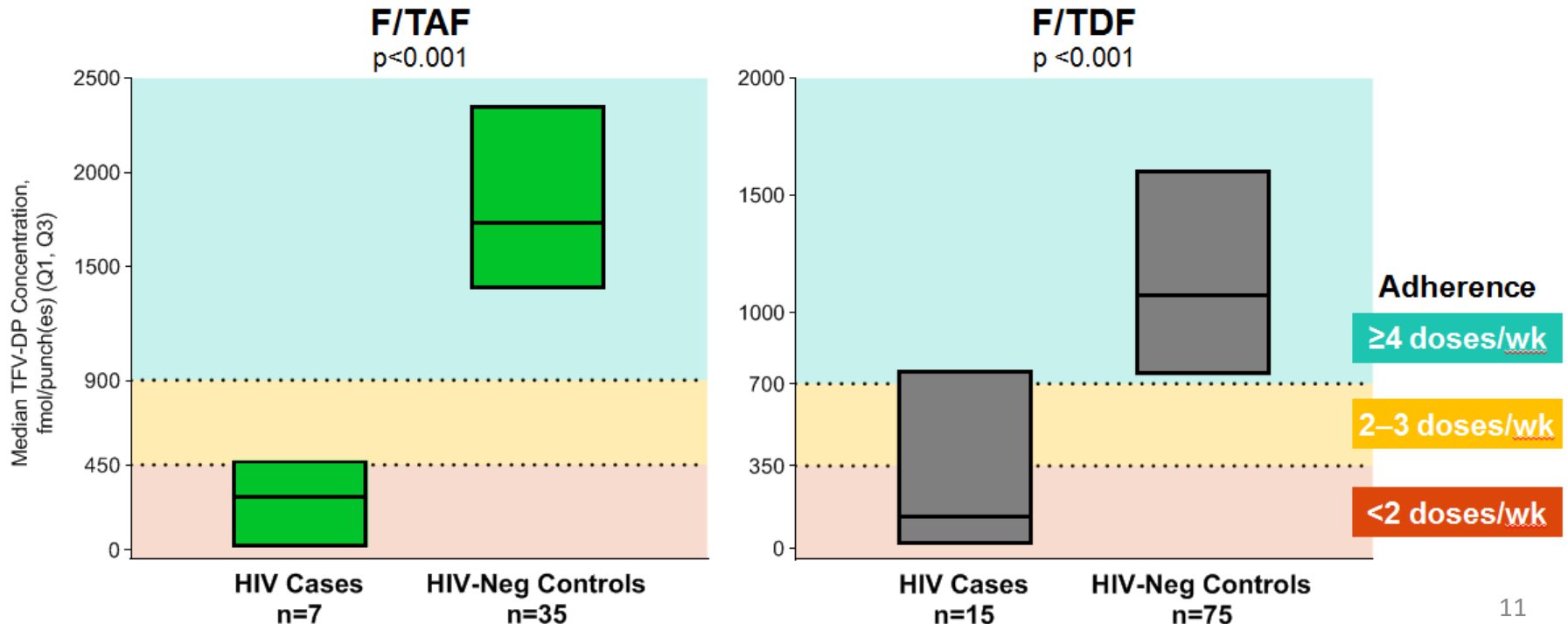
- ◆ AE-based incidence of gonorrhoea, chlamydia, and syphilis:
  - F/TAF: 145/100 PY; F/TDF: 139/100 PY

# Observance et PK intracellulaire

Pas de différence d'observance entre groupe TAF vs TDF (mesure TFV DP en DBS n=536) et par comptage des cp.

Observance comparée par les concentrations de TFV-DP (fmol/punch(es) dans DBS, médiane (IQR 25-75%) au moment du diagnostic VIH : cas (n = 22) et témoins (n = 110)

→ lien observance-cc intracellulaires-risque de survenue d'infection quelque soit le groupe !!



## Lien cc TFV-DP intra PBMC et risque d'infection

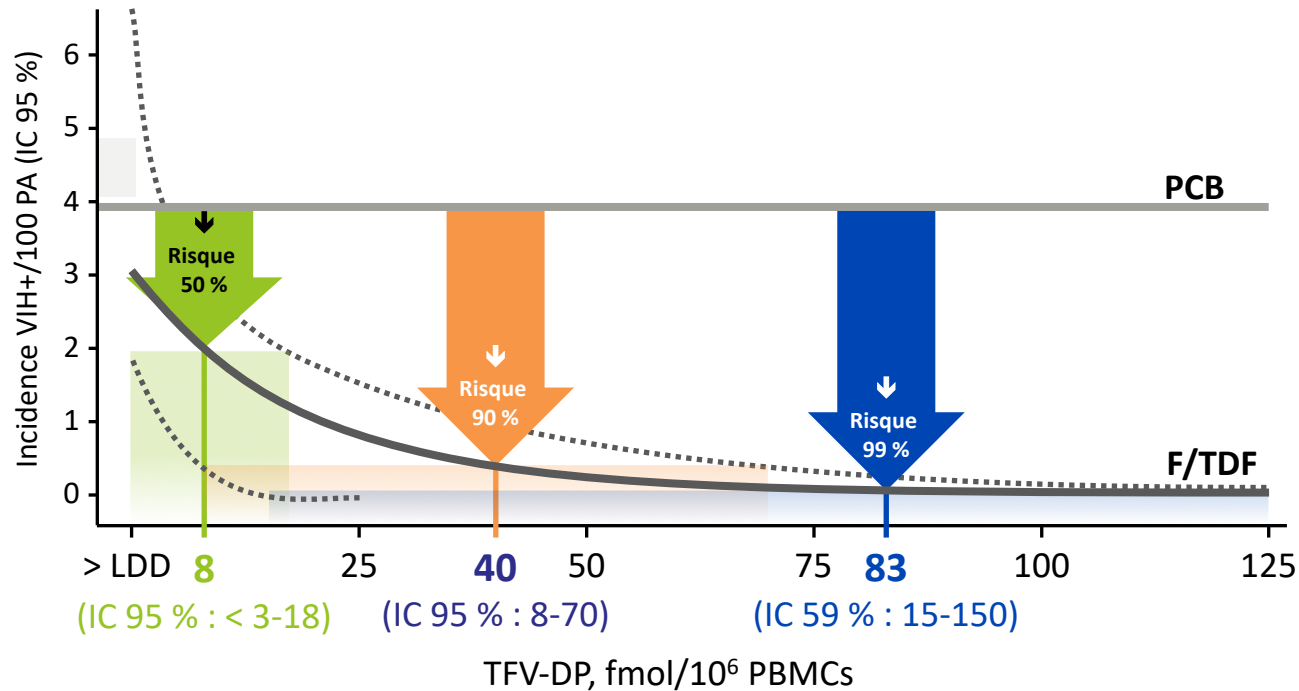
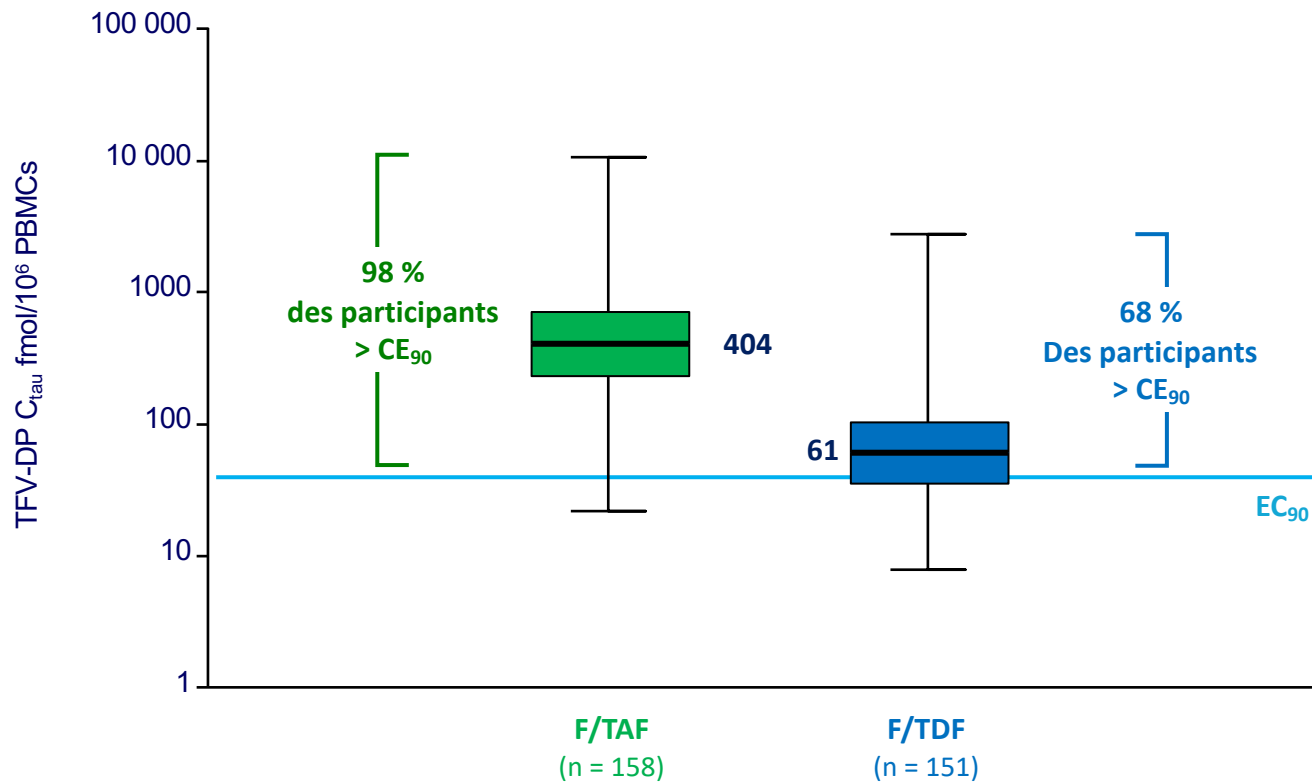


Figure adaptée de Anderson PL, *Sci Transl Med* 2012

Cc TFV-DP de 40 fmol/10<sup>6</sup> PBMC associées à une réduction du risque d'infection VIH de 90 % (Anderson P, CROI 2012)

# Concentrations en TFV-DP par groupe de traitement



# Sous-étude DISCOVER

## Conclusion

L'étude conclut que le FTC/TAF est potentiellement plus efficace que FTC/TDF en PrEP

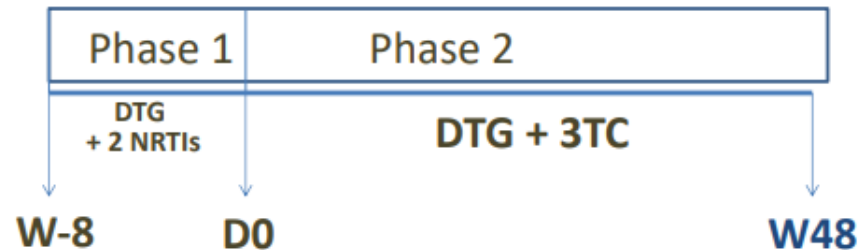
- Seul élément expliquant la différence d'incidence entre les deux groupes repose donc sur le lien PK/PD du TDF-DP.
- Pertinence de la cible PK-PD d'une part, de l'intérêt de l'atteindre dans les PBMC en PREP d'une autre ?
- Constat paradoxal : l'étude princeps démontre une non infériorité !

# Sous-étude ANRS 167 LAMIDOL

- Etude LAMIDOL

Bithérapie DTG + 3TC chez des patients traités avec CV < 50 c/ml depuis au moins 2 ans et sans échec virologique antérieur

- Design global LAMIDOL



- Rationnel sous étude :

La détection d'ARN viral dans le liquide séminal peut survenir chez des patients présentant une CV indétectable

Peu de données virologiques VIH dans le liquide séminal chez les patients en maintenance bith.

DTG+3TC

## Sous-étude ANRS 167 LAMIDOL (2)

- **Objectifs**

- Etablir CV séminale et plasmatique à J0 vs S24
- Concentrations plasmatiques et séminales résiduelles de DTG et 3TC à S24
- Etablir ADN proviral plasmatique S0 vs S24

- **Méthode**

- N=18 participants dont 16 «paires»
- Quantification CV dans plasma (Ultra-sensitive HIV RNA (USpVL) ) et liq. séminal (COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, v2.0 (Roche®) (LOQ = 100 c/mL)
- Mesure des concentrations plasmatiques et séminales de DTG et 3TC (UPLC-MS/MS)

IC90 DTG = 64 ng/mL

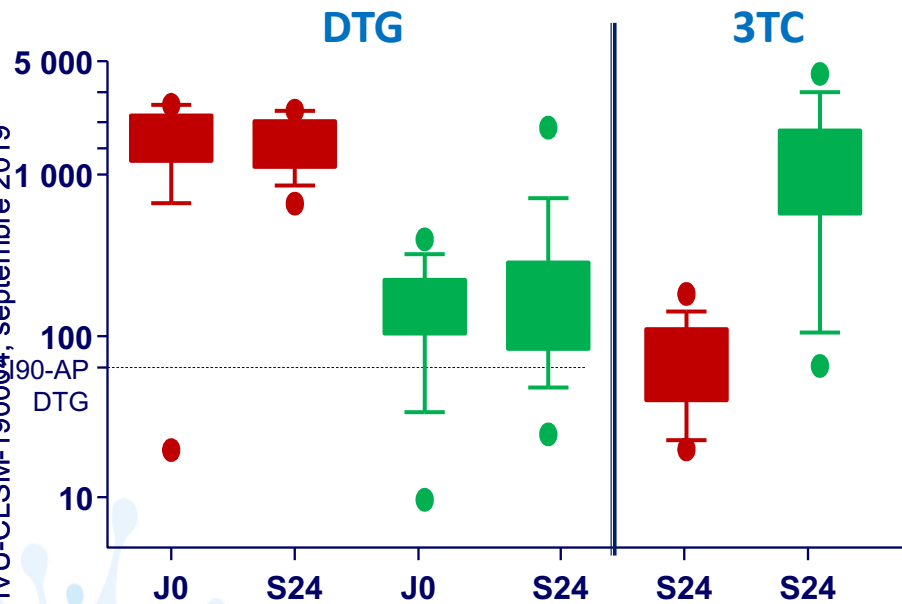
Cmin 3TC = 100 - 200 ng/mL



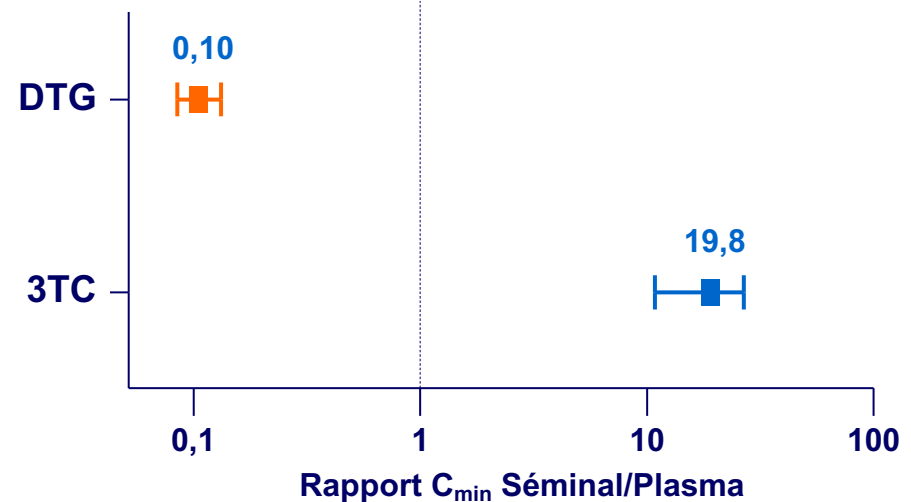
# Sous-étude ANRS 167 LAMIDOL : résultats (1)

## $C_{\min}$ plasmatiques et séminales totales (ng/ml)

■ Sang ■ Plasma séminal



## Rapport des $C_{\min}$ séminale/plasma de DTG et 3TC



Pénétration  
séminale  
modérée de  
DTG

Bonne  
pénétration  
séminale  
de 3TC

# Sous-étude ANRS 167 LAMIDOL résultats (2)

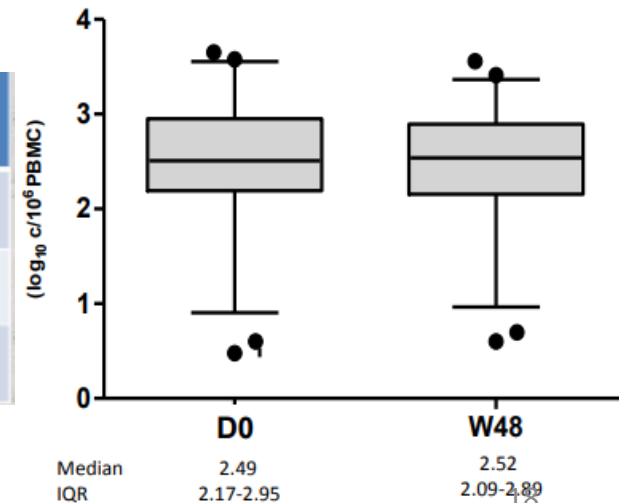
## Analyses virologiques

### Sperme :

- CV détectable à J0 chez 1 patient : 5,9 % (IC 95 % : 0,1 - 28,6), CV = 475 c/ml
- CV détectable **S24** chez 2 patients : 11,9 % (IC 95 % : 1,5 - 36,4), CV = 440 c/ml et 365 c/ml
- 2 des 3 participants avaient des concentrations totales « adéquates » de DTG (168, 129, 50 ng/mL)
- Absence d'IST concomitante, de blip et d'échec pour les 3 participants avec une CV détectable dans le sperme

### Plasma :

Virology USpVL	D0 (n = 101)	W24 (n = 101)	W48 (n = 99)
USpVL < LOD	38%	41%	49%
LOD < USpVL < LOQ	30%	30%	21%
USpVL > LOQ	32%	29%	30%



## • Conclusions

Pas de différence significative dans la proportion de patients avec une CV quantifiable dans le sang entre les échantillons recueillis sous trithérapie vs ceux bithérapie DTG + 3TC à S24

Les concentrations de DTG mesurées dans le sperme sont plus faibles que celles mesurées dans le plasma d'un facteur 10 environ,  
→ conditions diffusion/transport du DTG dans le tractus génital masculin ?

Très bonne pénétration du 3TC dans le tractus génital masculin

Au total, la bithérapie DTG + 3TC confère un même bénéfice que la trithérapie en termes de prévention de la transmission dans cette population « triée sur le volet »

# ARV *long acting* : différentes modalités



## Traitements *long acting*

### Dispositif

#### Implant

*islatravir PREP annuel*

#### Anneau vaginal

*1x/mois dapivirine (IAS)*

#### Patch micro-aiguille

### Injection parentérale

#### Dépôt huileux

#### Anticorps monoclonal

*Ibalizumab sur CD4*

#### Gel *in situ*

#### Dispersion aqueuse

#### Microsphère de polymère

# Essai ATLAS : CAB LA + RPV LA en maintenance - Résultats à S48 (1)

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

## Phase de screening

- Adultes VIH+
- traitement depuis  $\geq 6$  mois par 2 INTI + (IP/INNTI/INI (cbinaison ABC/3TC/DTG exclu) CV  $< 50$  cp/mL

## Phase de maintenance

**CAR**  
(n = 308)

**CAB + RPV**  
po  
(n = 308)

**CAB LA (400 mg) + RPV LA (600 mg)**  
toutes les 4 semaines (n = 303)

## Phase d'extension

Phase d'extension ou transition vers essai ATLAS-2M



\* 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 %



# Essai ATLAS : CAB LA + RPV LA en maintenance - Résultats à S48 (2)



## Caractéristiques initiales (population ITT-E)

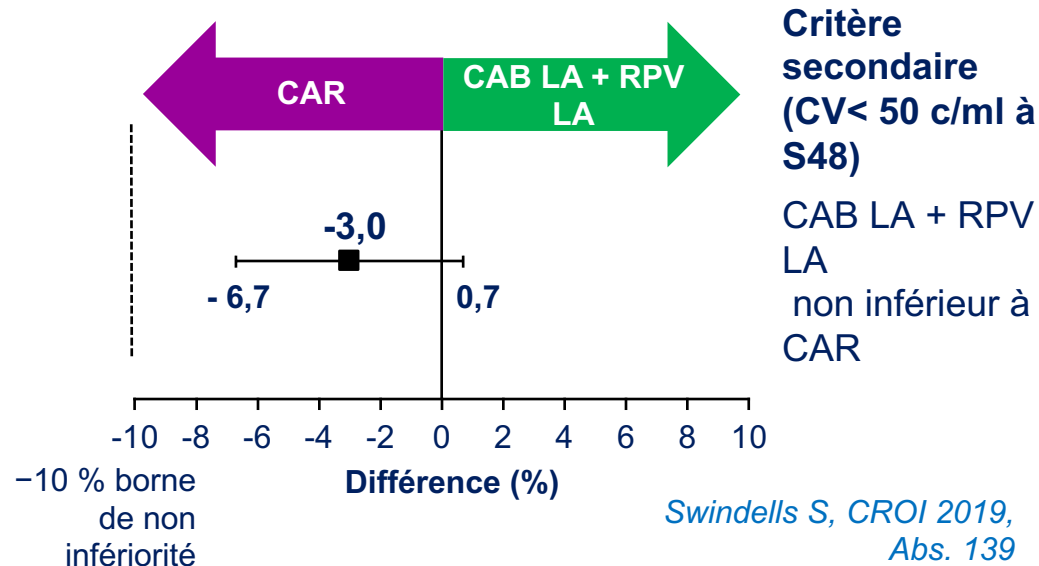
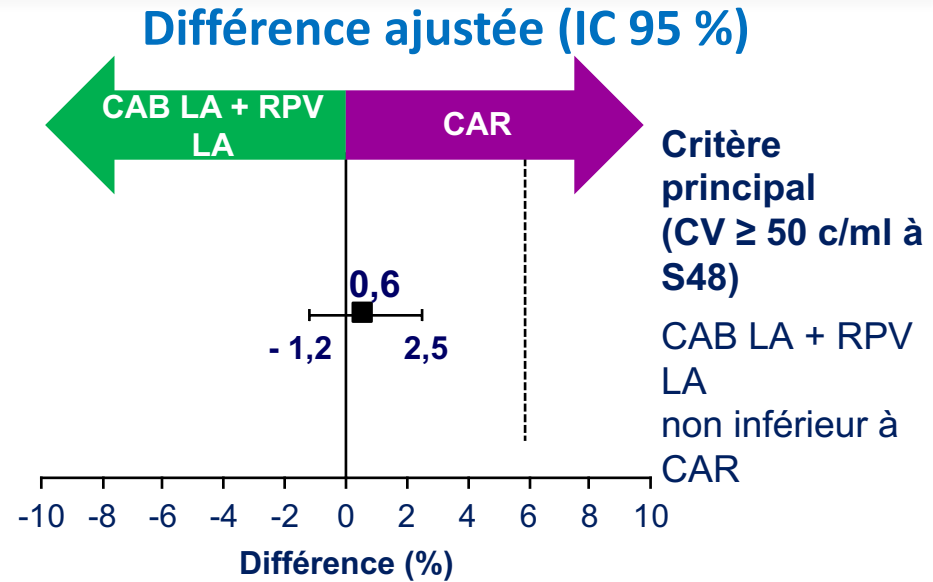
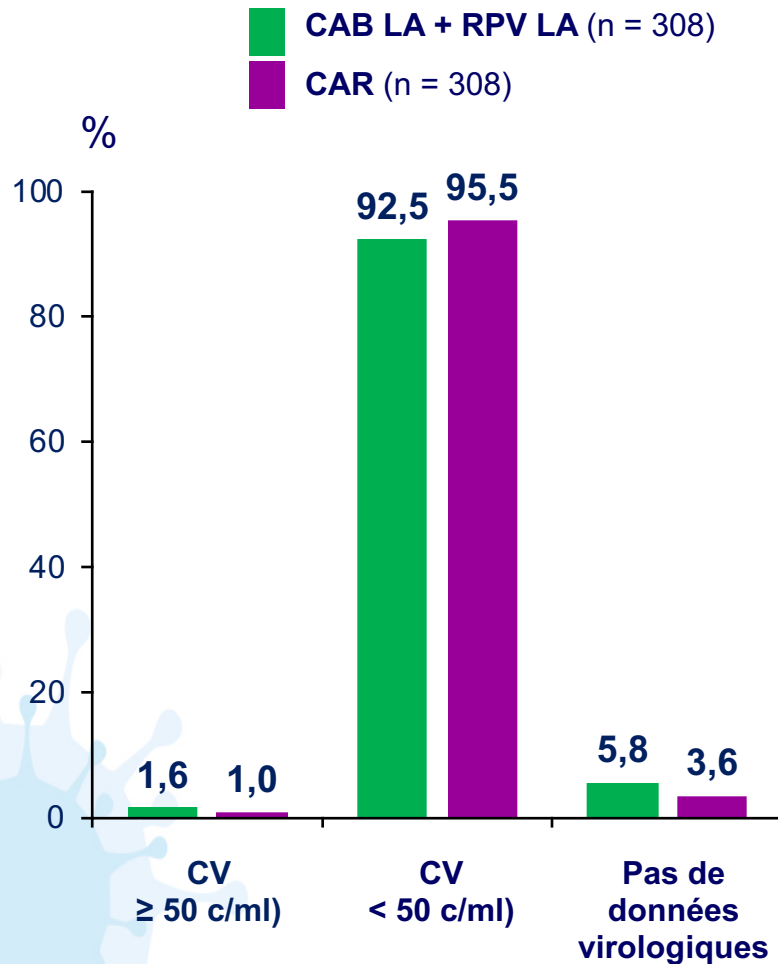
	CAB LA + RPV LA (n = 308)	CAR (n = 308)
<b>Age médian (extrêmes), ans</b>	40 (21 - 74)	43 (18 - 82)
<b>Age ≥ 50 ans, %</b>	21	31
<b>Femme, %</b>	<b>32</b>	<b>34</b>
<b>Ethnie, %</b>		
Blanc	69	67
Noir ou Afro-Américain	20	25
Autre ou manquant	10	8
<b>IMC médian (extrêmes), kg/m<sup>2</sup></b>	<b>26</b> (15 - 51)	<b>26</b> (18 - 58)
<b>CD4/mm<sup>3</sup> à J0 médiane (extrêmes)</b>	<b>654</b> (185 - 1 903)	<b>653</b> (150 - 2 543)
<b>Durée médiane traitement ARV (extrêmes), années</b>	4 (1 - 19)	4 (1 - 21)
<b>3<sup>ème</sup> agent à J0, %*</b>		
INNTI	50	50
INI	33	32
IP	17	18

SE-FR-HVU-CLSM-190004, septembre 2019

\* Les 3 INTI étaient : TDF/FTC, TAF/FTC, ABC/3TC, proportions similaires dans les 2 bras

# Essai ATLAS : CAB LA + RPV LA en maintenance - Résultats à S48 (3)

## CV à S48 (analyse ITT, snapshot)



# Essai ATLAS : CAB LA + RPV LA en maintenance - Résultats à S48 (4)

- **Echecs virologiques confirmés (=2 CV consécutives > 200 c/ml) bras CAB LA + RPV LA, n = 3 (bras CAR n=4)**

Sexe, Pays	Sous-type viral	Traitement ARV antérieur	Sensibilité phénotypique à EVS (FC)
Femme, Russie	A/A1	3TC, ZDV, LPV/r	<b>RPV (2,4)</b> CAB (0,8) DTG (0,9)
Femme, France	CRF02_AG	3TC, ZDV, NVP puis 3TC, ABC, NVP	<b>RPV (3,7)</b> CAB (1,2) DTG (1,0)
Homme, Russie	A/A1	FTC, RAL, TDF puis ABC, EFV, 3TC	<b>RPV (6,5)</b> <b>CAB (2,7)</b> DTG (1,2)

- Les concentrations plasmatiques de CAB et RPV, au moment de l'échec, étaient inférieures aux concentrations moyennes mais dans la « marge thérapeutique »
- $CI_{90}$ -AP CAB  $\approx 0,166 \mu\text{g/mL}$ ; RPV  $\approx 12 \text{ ng/mL}$







# Essai ATLAS : CAB LA + RPV LA en maintenance - Résultats à S48 (5)

- **Evénements indésirables**

- arrêt pour événement indésirable 3 % dans le bras LA vs 2 % bras CAR
- 20,9 % des patients du bras LA ont eu un réaction au site d'injection
- arrêts pour réaction au site d'injection n = 4 (1,3 %)

- **Satisfaction des patients** : 97 % préféraient le schéma LA plutôt que le schéma oral antérieur

## Conclusion

- Non infériorité combinaison LA vs CAR à W48
- Bonne acceptabilité du traitement
- Effets secondaires dus au mode d'administration fréquents
  
- Mais : couverture nécessaire par phase PO  
CAT en cas de décalage des administrations ?  
acceptabilité sur le long terme ? (caractère  
invasif)

# ARV long acting : voies injectables/parentérales

## Intramusculaire

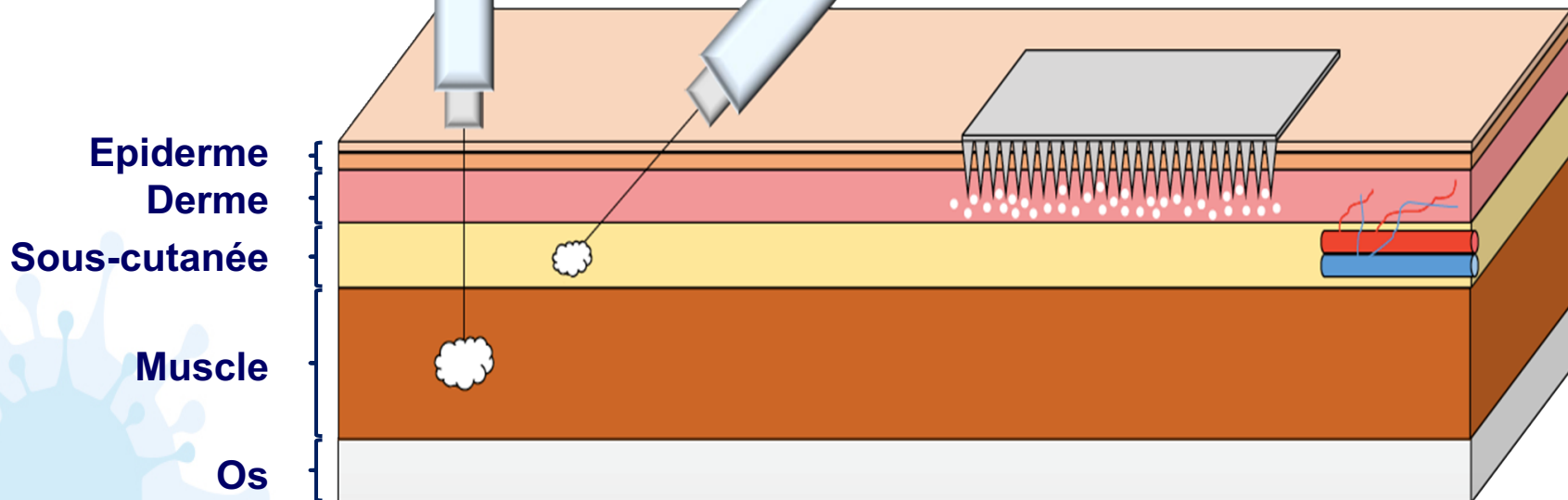
- Dépôt huileux
- Microsphère de polymère
- Particules aqueuses en suspension

## Sous-cutanée

- Microsphère de polymère
- Particules aqueuses en suspension
- Formation d'un gel in situ

## Transdermique (reste théorique)

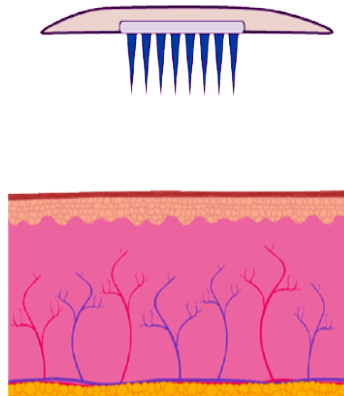
- Patch micro-aiguilles / micro-dépôts



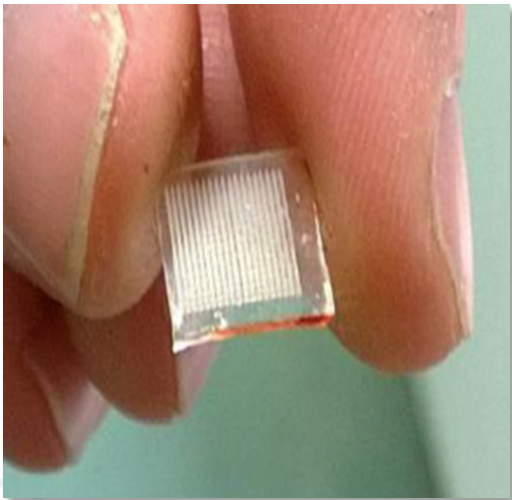


# Patch à micro-aiguilles ou micro-dépôt (MAPS) (2)

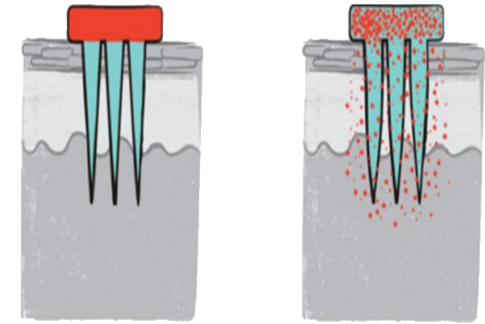
- Taille du patch comparable à un patch nicotine (25 cm<sup>2</sup>)
- Aiguilles contenant une nanoparticule du médicament + polymère dissolvable
- Collaboration pour le développement de CAB-LA pour la PrEP



<https://daro.qub.ac.uk/hiv-microneedles-patch>



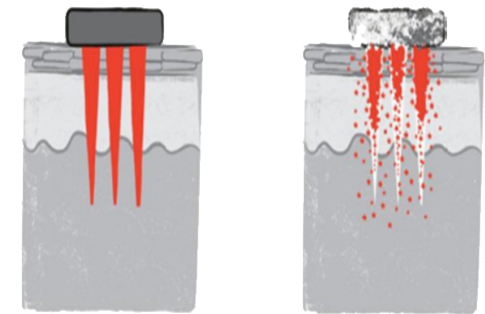
## Hydrogel MAPS



Etape 1

Etape 2

## Résorption MAPS



Etape 3

Etape 4

