



# Meilleur de...

## The 31th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

*Denver, Etats-Unis*

# CROI 2024

# CROI 2024

Avec le soutien  
institutionnel de



GILEAD

Du 3 au 6 mars 2024

*Le contenu du compte rendu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité. Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique.*

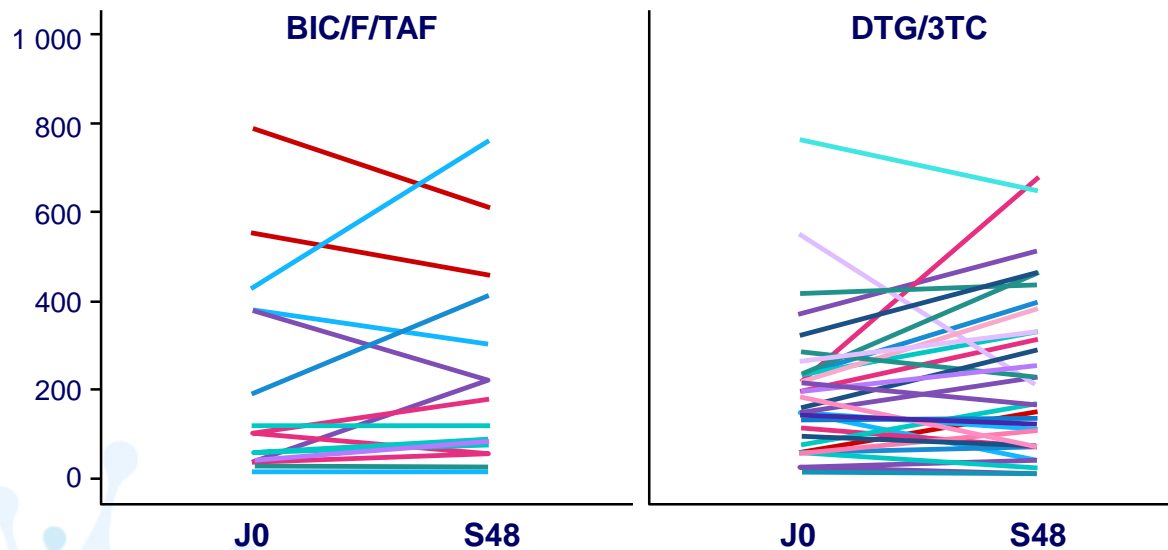
# Pharmacologie



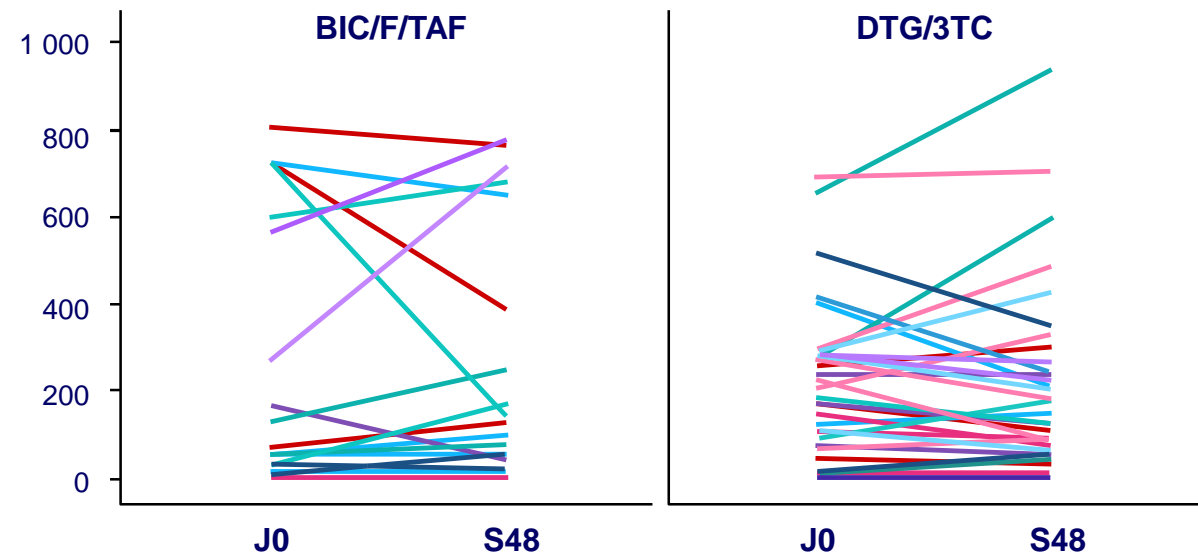
# Switch vers DTG/3TC : impact sur le niveau de transcription virale

- Essai randomisé Rumba : switch de BIC/F/TAF vers DTG/3TC (n = 89) vs poursuite BIC/F/TAF (n = 45)
  - Résultats principaux : pas de différence à S48 entre les 2 bras sur la quantité d'ADN VIH total ou d'ADN VIH intact
  - Etude ancillaire : évaluation de l'activité transcriptionnelle à S48 (quantification par PCR digitale)

Quantité de Transcrits totaux (c/μg d'ARN)



Quantité de transcrits longs (c/μg d'ARN)

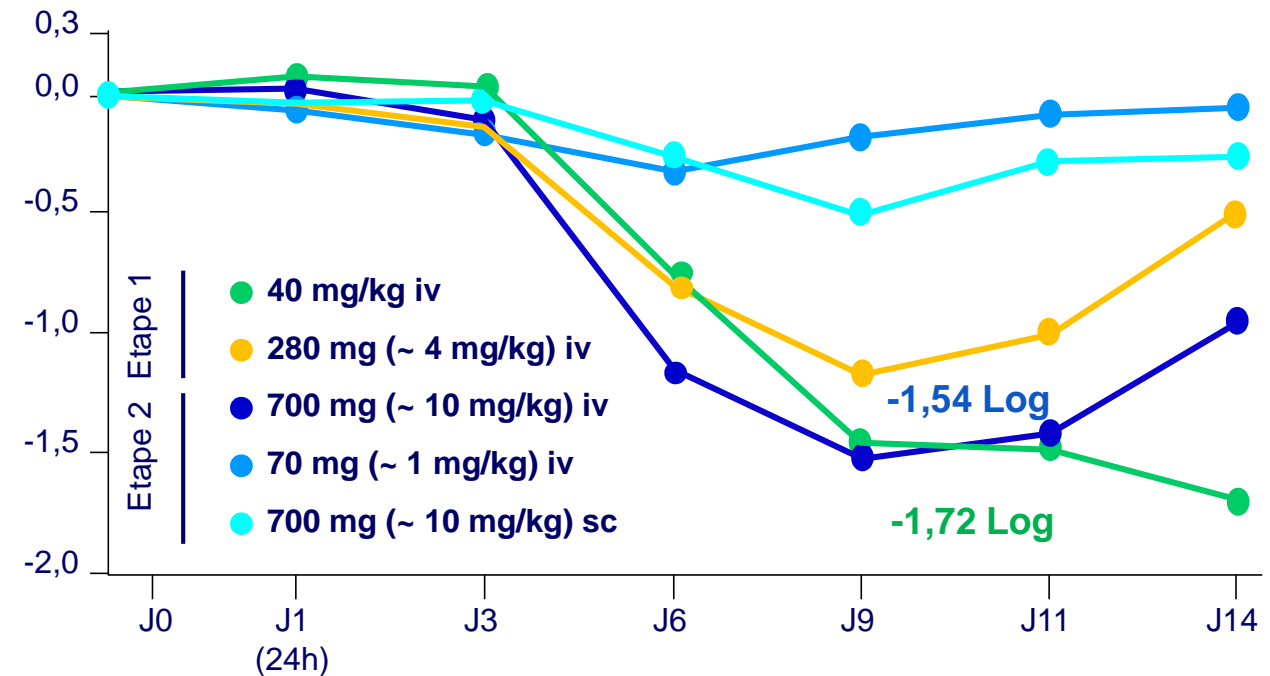


- **Conclusion** : pas d'impact de l'allégement vers une bithérapie DTG/3TC sur la taille du réservoir (total et intact), ni sur le niveau de la transcription virale

# VH3810109 (N6LS) chez PVVIH naïfs d'ARV : essai phase 2a BANNER (1)

- **N6LS** : bNAb inhibiteur site liaison CD4, activité neutralisante contre enveloppe virale
- **BANNER** : essai ouvert, randomisé, en 2 étapes, 84 jours
- **Participants** : PVVIH-1, 18-65 ans, naïfs d'ARV, CD4 > 250/mm<sup>3</sup>, CV > 5 000 c/ml
- **Sensibilité au N6LS non réalisée au screening** mais réalisée rétrospectivement (PhenoSense<sup>®</sup> monoclonal antibody assay Monogram Biosciences)
- **Administration unique de N6LS (perf iv ou inj sc)**
- **Etape 1** (n = 14) : N6LS 40 mg/kg vs 280 mg iv
- **Etape 2** (n = 48) : N6LS 700 mg iv vs 70 mg iv vs 700 mg sc
- **Initiation de DTG/3TC entre J11 et J84** si :
  - Diminution CV < 0,5 log<sub>10</sub> c/ml à J11
  - Ou rebond de la CV

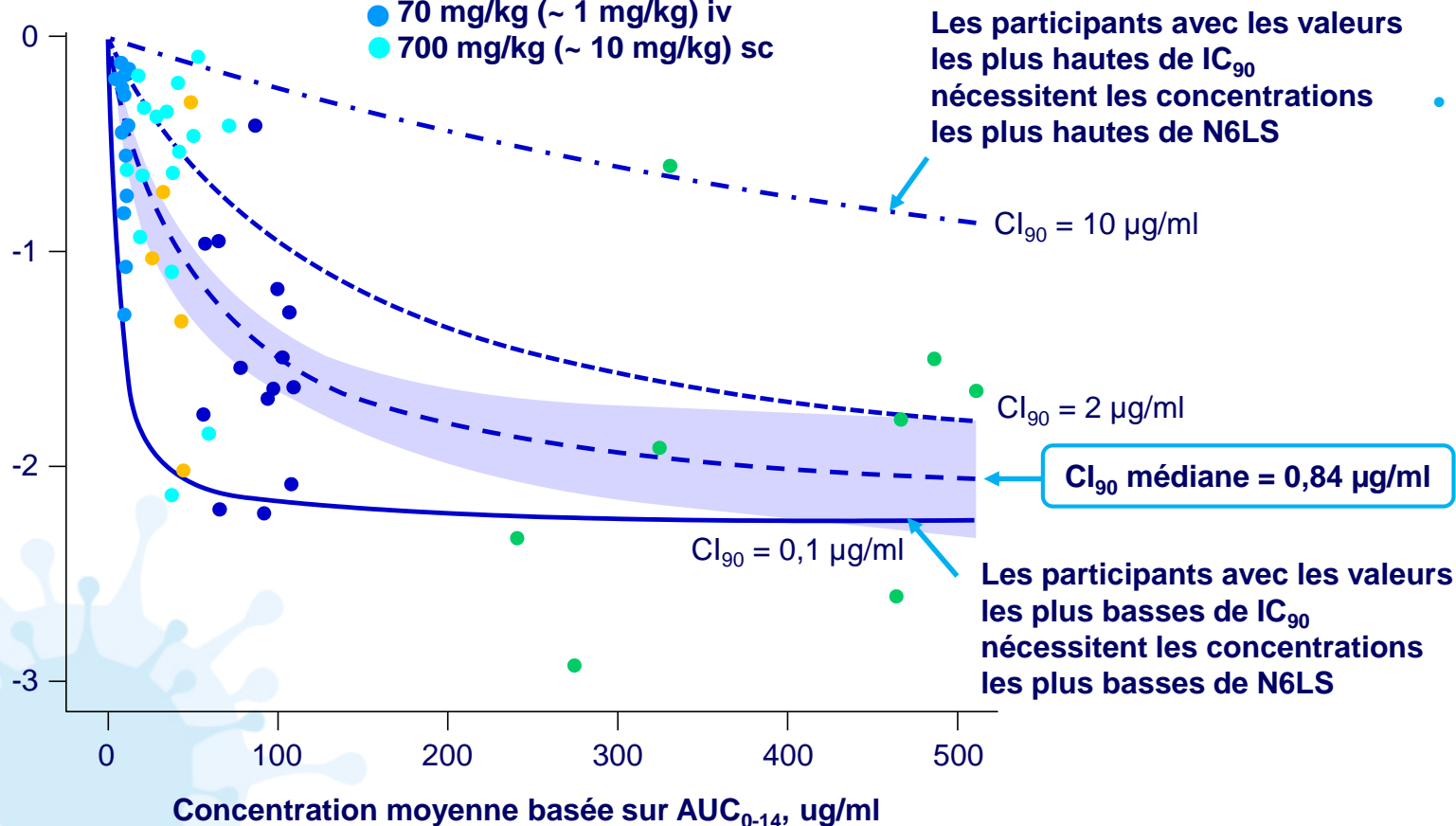
Evolution médiane CV, log<sub>10</sub> c/ml



NB : exposition plus faible avec sc vs iv expliquant la réponse virologique plus faible

## Réduction maximale de la CV, $\log_{10}$ c/ml

- 40 mg/kg iv
- 280 mg/kg (~ 4 mg/kg) iv
- 700 mg/kg (~ 10 mg/kg) iv
- 70 mg/kg (~ 1 mg/kg) iv
- 700 mg/kg (~ 10 mg/kg) sc



- Activité antivirale corrélée à l'exposition
- Dans chaque groupe de dose, corrélation entre la sensibilité *in vitro* à J0 et la réduction maximale de la CV

### Conclusions

- La sensibilité au N6LS est prédictive des concentrations requises pour un effet antiviral
- L'étude SPAN (*Win B CROI 2024, Poster 639*) a évalué la sécurité chez des adultes VIH- de doses élevées, incluant SC avec hyaluronidase rHuPH20
- Les résultats des études BANNER et SPAN ont conduit à la sélection des doses de l'essai de Phase 2b EMBRACE (CAB + N6LS iv 60 mg/kg vs CAB + N6LS sc 3 000 mg + rHuPH20 vs SOC)

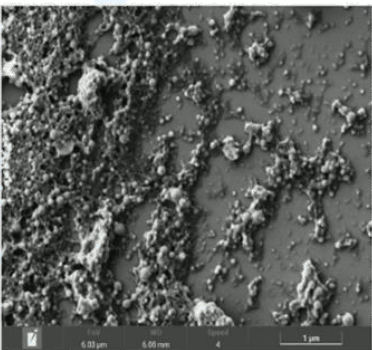
# PK de glécaprévir/pibrentasvir LA im chez l'animal (1)

## Rappels

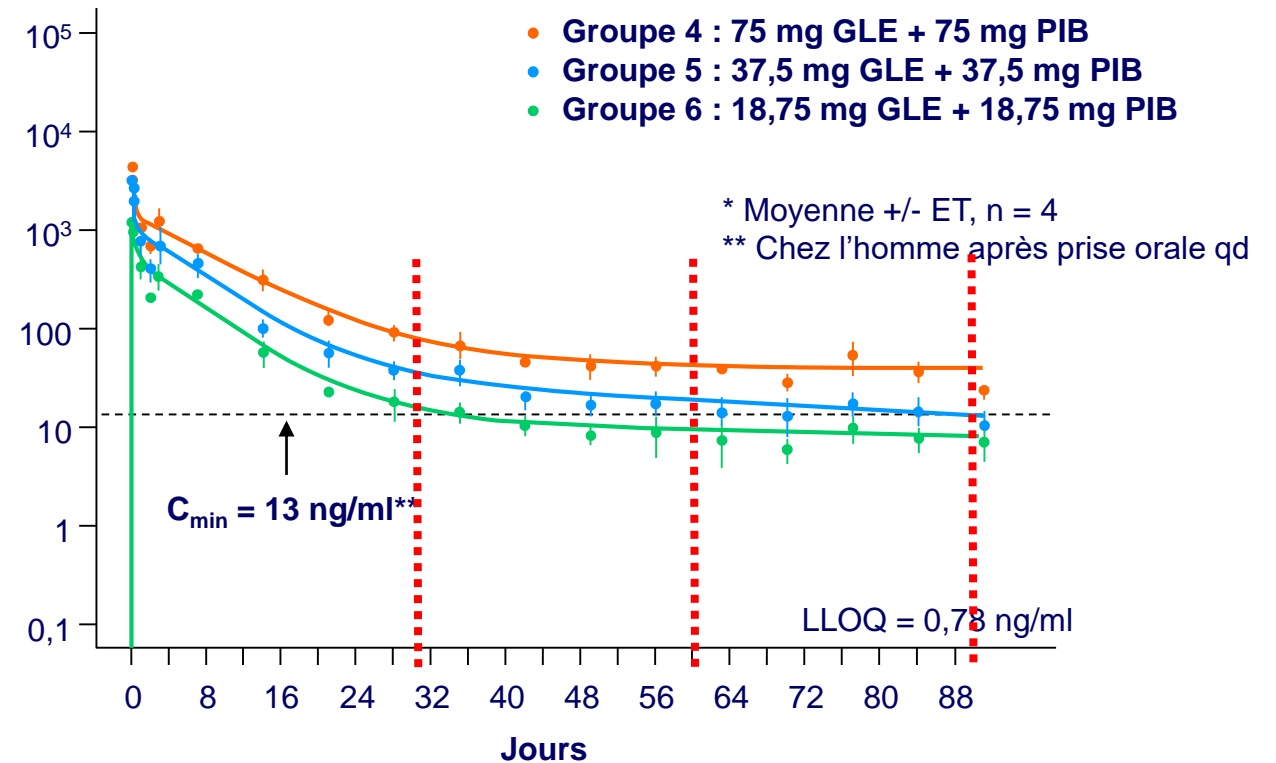
- Plusieurs STR pangénotypiques agents directs anti-VHC (DAA) approuvées sont utilisées : RVS12 de 83 % à 98 %
- Les caractéristiques physicochimiques (solubilité) et faible IC50 font de glécaprévir (GLE) et pibrentasvir (PIB) des candidats potentiels pour une formulation LA

- **Objectif** : étudier la faisabilité d'une formulation GLE / PIB LA im chez le rat

## Méthode : formulation des Long Acting injectables



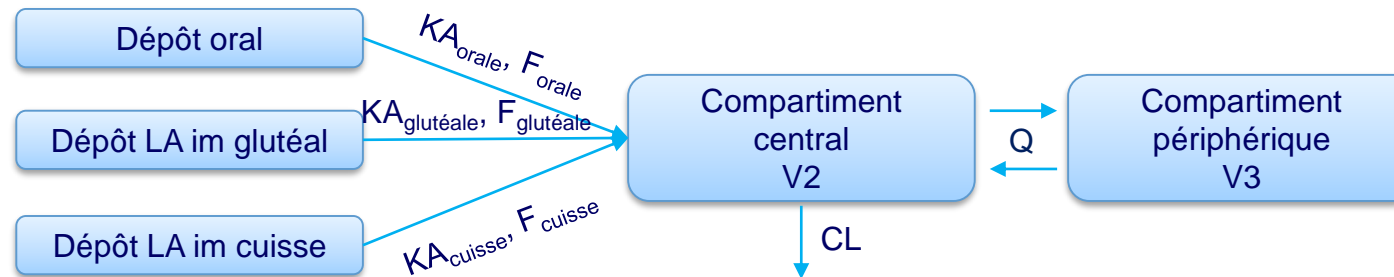
## Profils PK plasma simulés de GLE (ng/ml) selon la dose de GLE LA im chez le rat\*



GLE/PIB LA im FDC : concentrations plasmatiques thérapeutiques > aux  $C_{min}$  humaines PO  
 Les distributions hépatiques de GLE/PIB sont identiques à PO chez l'homme

- **Rappels** : 2 essais ont rapporté la possibilité d'administrer CAB RPV LA im dans le vaste externe (cuisse) comme alternative à l'administration glutéale :
  - Essai de Phase 1 (NCT04371380) en du chez 15 sujets sains (étude 208832) (*Han K, AIDS 2022, Abs. EPB176*)
  - Sous étude nichée dans ATLAS-2M chez 118 PVVIH-1 volontaires, contrôlés avec CV < 50 c/ml, ayant reçu  $\geq 3$  ans d'im glutéales, en q8s (n = 54) ou en q4s (n = 64), (*Felizarta F, CROI 2023, Abs. 519*)
- **Objectif** : modélisation PK pour comparer les données PK plasma de CAB obtenues par voie im cuisse vs fesses dans les 2 études précitées

## Schéma du modèle de PKpop utilisé pour CAB



KA : constante d'absorption  
F : biodisponibilité absolue  
Q : clairance intercompartiment

## Caractéristiques démographiques et variables cliniques

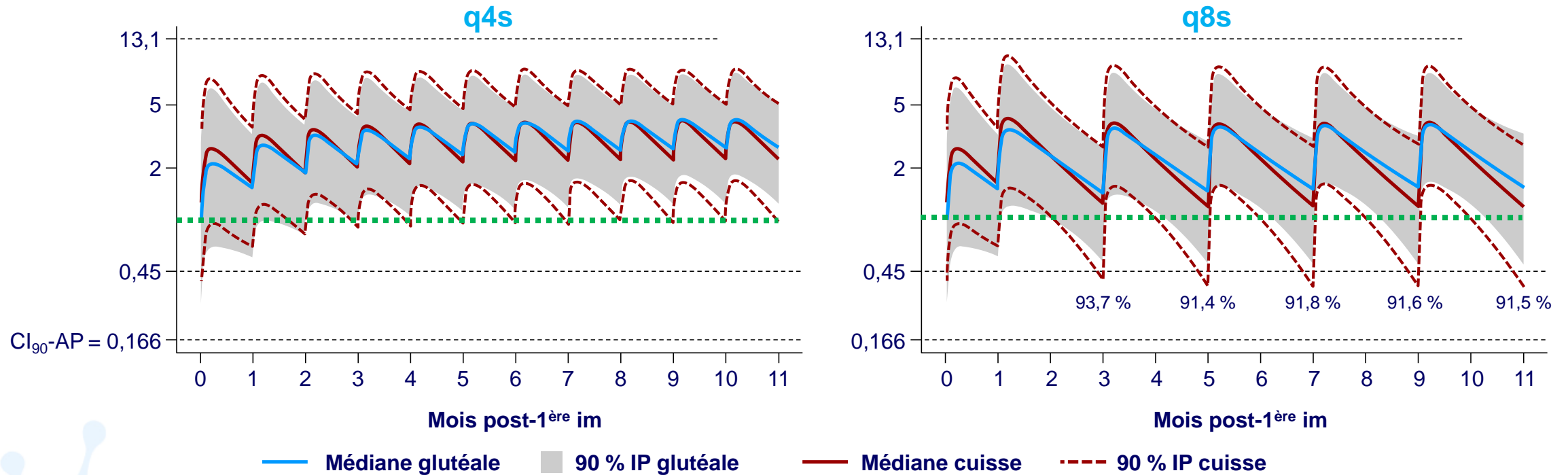
	Etude 208832 et sous étude dans la cuisse d'ATLAS-2M	Données issues du modèle oral et du modèle glutéal
Nombre de participants	132	2 694
Nombre de concentrations	3 481	34 850
Age (ans), médiane (extrêmes)	43 (20 - 67)	36 (18 - 83)
Poids (kg), médiane (extrêmes)	75,8 (50,1 - 129,7)	76,0 (41,0 - 168,3)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), médiane (extrêmes)	25,4 (17,9 - 50,9)	25,4 (15,3 - 69,5)
Femmes, n (%)	50 (38)	742 (28)
PVVIH-1, n (%)	118 (89)	1 958 (73)

- Au total, 1 249 concentrations plasmatiques de CAB provenant de 366 im dans la cuisse vs 1 998 concentrations plasmatiques de CAB provenant de 1 618 im glutéales et 234 po



# Modélisation PKpop de CAB LA im dans la cuisse vs fesse (3)

Simulations PK plasma de CAB (mg/l) post administration im dans la cuisse ou la fesse tous les q4s ou q8s



- Simulations réalisées sur une population comportant 25 % de femmes. Les pourcentages représentent la proportion de participants dont la  $C_{\tau} > 0,45$  mg/l (soit le 5<sup>ème</sup> percentile des  $C_{\tau}$  observées après im glutéale (études de Phase 3))
- La ligne pointillée à 13,1 mg/l correspond à la  $C_{\max}$  médiane de CAB 60 mg qd po dans l'étude LATTE

- **Conclusions de la modélisation PKpop de CAB**
  - La  $t_{1/2}$  terminale de CAB post im dans la cuisse était plus courte que l'im dans la fesse dans respectivement 26 % et 39 % pour les hommes et les femmes
  - La biodisponibilité de l'im dans la cuisse est estimée à 89,9 % de l'im glutéale
- Sur la base de ces résultats de simulations PKpop, les auteurs concluent que :
  - L'administration de CAB im dans la cuisse
    - ne peut être que mensuelle (q4s) si chronique
    - Ou en q8s comme alternative au q4s, mais avec pas plus de 2 im consécutives
  - **L'administration chronique de CAB im dans la cuisse n'est pas recommandée en q8s**
  - A ce jour, l'im de CAB LA dans la cuisse n'est pas approuvée par les agences réglementaires
- Ces conclusions posent cependant plusieurs questions
  - La modélisation PKpop ne porte pas sur la RPV et ces conclusions ne sont au mieux recevables que pour la PrEP de CAB LA im (AMM actuelle seulement aux Etats-Unis)
  - Par ailleurs, les données de la sous-étude d'ATLAS-2M vont à l'encontre de la restriction d'utilisation de l'im dans la cuisse puisque les 54 PVVIH en im dans la cuisse q8s sont restés contrôlés jusqu'à S24

# Nouveau CAB ULA tous les 4 mois : Phase 1 (1)

- **Etude de Phase 1 (NCT05418868)** : ouverte, en dose unique et escalade de doses
- **Objectif** : développer une stratégie pour diminuer la fréquence des administrations parentérales en :
  - Majorant la dose totale par augmentation du volume de l'injection et/ou la concentration de la formulation galénique administrée
  - Développant une formulation Ultra-Long Acting (ULA) avec une  $t_{1/2}$  terminale plus longue (par exemple en ralentissant l'absorption)
- **Méthode**
  - Evaluation PK et sécurité de CAB 200 mg/ml (CAB200, formulation actuelle) sc associé à la hyaluronidase PH20 humaine recombinante (rHuPH20\*)
  - Fabrication d'une nouvelle forme de CAB ULA administrée soit par voie sc  $\pm$  rHuPH20, soit par voie im
  - Critères d'inclusion :
    - Age 18 - 55 ans
    - VIH négatif
    - Poids corporel  $\geq$  40 kg
    - IMC 18 - 32 kg/m<sup>2</sup>

\*rHuPH20 a pour rôle la dégradation de l'acide hyaluronique du tissu local injecté permettant une délivrance plus rapide, une dose plus élevée et un volume plus important par voie sc (technique déjà utilisé avec le bNAb N6LS) (*Wu R, CROI 2023, Abs. 499*)

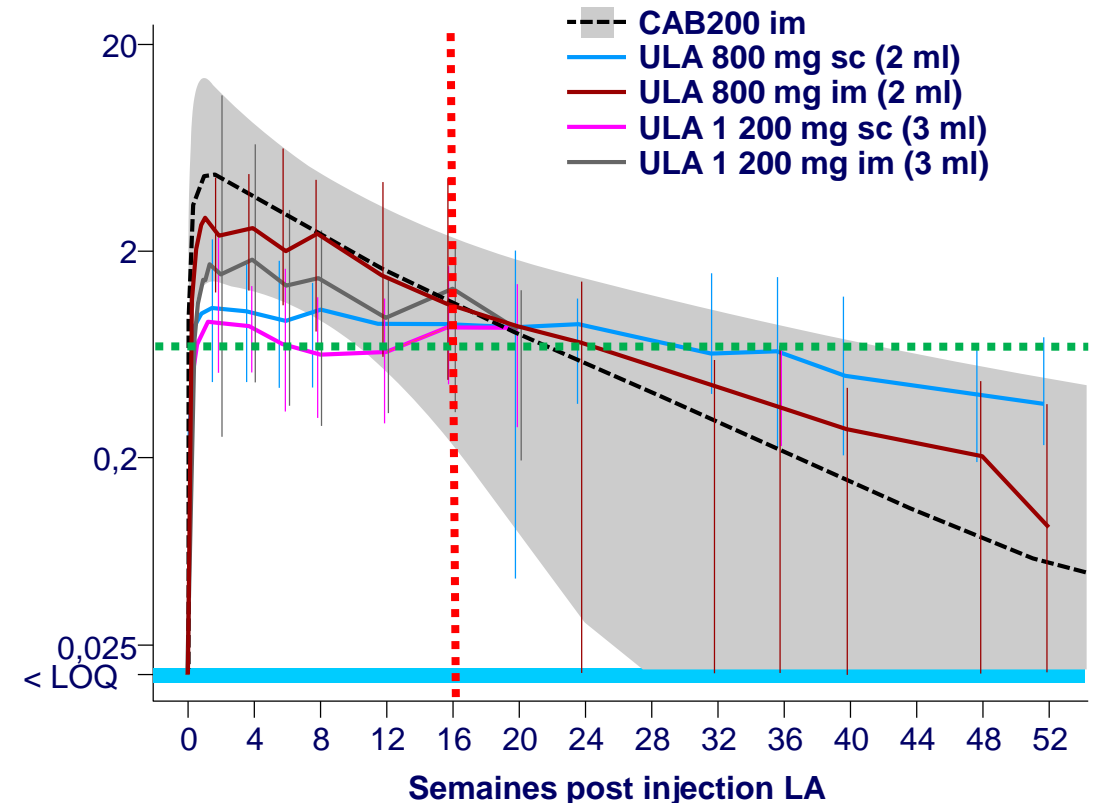
# Nouveau CAB ULA tous les 4 mois : Phase 1 (2)

## CAB ULA

Moyennes géométriques (CV %)	sc		im	
	C1 800 mg (2 ml) n = 8	C3 1 200 mg (3 ml) n = 8	C2 800 mg (2 ml) n = 8	C4 1 200 mg (3 ml) n = 8
$C_{max}$ , mg/l	0,7 (35,5)	0,8 (39,0)	1,8 (53,5)	1,8 (148)
$T_{max}$ , h	570 (158)	349 (147)	298 (136)	383 (107)
IMC en kg/m <sup>2</sup> (médiane, IQR)	28.7 (27,0-30,1)	26,2 (23,4 -27,6)	28.5 (27,3-29,8)	25.8 (23,9-28,2)

- CAB ULA présente une absorption plus lente et une  $t_{1/2}$  plus longue que CAB200 im :
  - Profils PK sont plus plats que CAB200 im
- $t_{1/2}$  de CAB ULA en sc et im sont respectivement > 6 et > 2 fois celles de CAB200 im

## Profils PK plasma de CAB observés selon le schéma de doses de CAB ULA (médiane, extrêmes)



# Nouveau CAB ULA tous les 4 mois : Phase 1 (3)

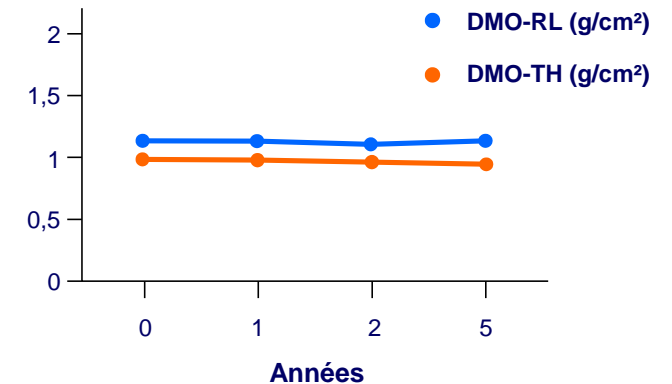
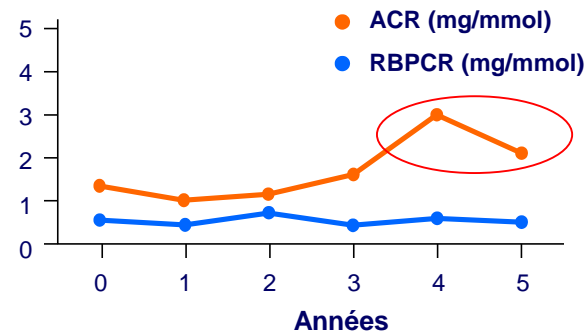
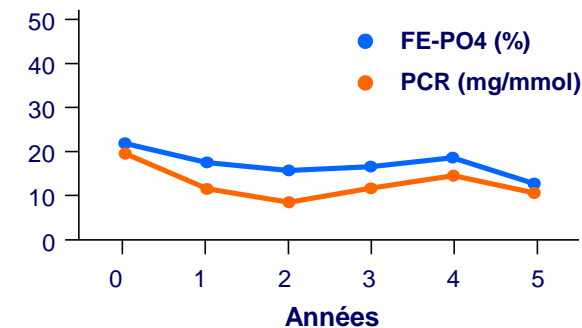
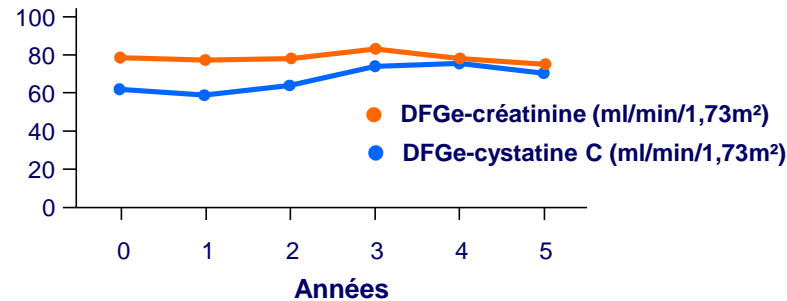
## Sécurité de CAB ULA

	sc		im		
	C1 800 mg (2 ml) n = 8	C3 1 200 mg (3 ml) n = 8	C2 800 mg (2 ml) n = 8	C4 1 200 mg (3 ml) n = 8	C5 1 600 mg (3 ml) n = 16
Toutes les RSI, n (%)	8 (100 %)	8 (100 %)	3 (38 %)	8 (100 %)	11 (69 %)
Total des EI à type RSI, n	21	24	5	9	15
Maximum grade 1, n (% de RSI)	19 (90)	22 (92)	4 (80)	9 (100)	14 (93)
Maximum grade 2, n (% de RSI)	2 (10)	2 (8)	1 (20)	0	1 (7)
Maximum grade $\geq$ 3, n (% de RSI)	0	0	0	0	8
Durée, médiane (IQR), jours	15 (6 - 41)	13 (6 - 21)	5 (5 - 8)	4 (3 - 5)	6 (4 - 8)

- Les EI autres que les RSI ne sont pas fréquents
- La voie im pour CAB ULA avait un meilleur profil de sécurité que la sc :
  - En sc, 100 % (16/16) des participants présentent des RSI à type de nodules, érythème et douleur
  - En im, 69 % (22/32) des participants présentent des RSI à type de douleur (et toutes sauf 1 de grade 1)
- Malgré des doses uniques plus élevées, le profil de sécurité de CAB ULA semble comparable à celui de CAB200 im

- **Objectif** : évaluer la sécurité du TAF chez des PVVIH ayant un ATCD de tubulopathie proximale documentée sous TDF
- **Méthode**
  - PVVIH non diabétiques ayant une CV < 200 c/ml sous traitement ARV
  - DFGe > 30 ml/min
  - Rapport protéinurie/créatininurie < 100 mg/mmol
  - Naïfs de TAF
- **Intervention**
  - Introduction de TAF dans le traitement ARV
  - Surveillance des marqueurs biologiques de tubulopathie proximale et de la DMO (rachis lombaire et hanche) pendant 5 ans
- **Résultats** : 28 pts
  - Age médian 55 ans (IQR = 51-60), 89 % blancs
  - Durée médiane depuis l'arrêt de TDF = 6,8 ans (IQR = 5,3-9,1)
  - 26/28 toujours sous TAF à la 5<sup>ème</sup> année de suivi
  - 2 arrêts de TAF (simplification du traitement ARV, switch préventif lors d'une hospitalisation en USI pour COVID-19)

Evolution des marqueurs de tubulopathie et de la DMO sur 5 ans sous TAF

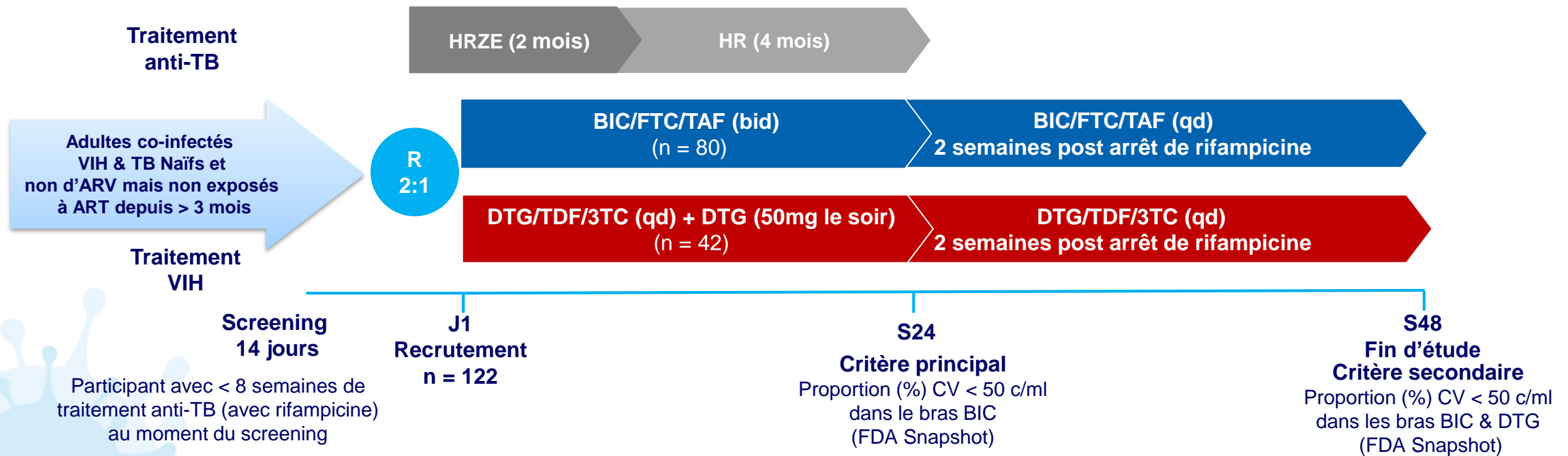


- **Conclusions** : 5 ans après introduction de TAF
  - Pas de récurrence de tubulopathie proximale chez des PVVIH avec ATCD de tubulopathie sous TDF
  - Stabilité de la fonction rénale et des marqueurs de tubulopathie
  - Stabilité de la DMO au rachis lombaire, légère diminution de la DMO de la hanche

- **Etude 2000HIV** : suivi pendant 2 ans (2019-2021) de 1 995 PVVIH contrôlés virologiquement (CV < 40 c/ml) à l'inclusion et répartis en une cohorte exploratoire et une cohorte de validation
  - 665 avec une CV < 40 c/ml mais détectable (virémie résiduelle : VR) et 1 150 avec une CV indétectable (TND)
- **Méthode** : régression logistique avec ajustement sur facteurs confondants (Age, sexe, tabac, IMC, ATCD familiaux, patho cardiovasculaires)
- Les participants avec VR avaient comparativement à ceux ayant une CV indétectable
  - Un zénith de CV plus élevé et une durée de traitement ARV plus courte (pas de différence sur statine ou abacavir, bi- ou trithérapie, observance, présence plaque carotidienne)
  - Un antécédent plus fréquent d'IDM : 5,6 % vs 2,7 % ; OR : 2,3 ; p = 0,01 dans la cohorte exploratoire (OR : 9,6 dans la cohorte de validation)
  - Une incidence plus élevée dans les 2 ans de suivi d'un événement cardiovasculaire ou d'un premier événement cardiovasculaire (IDM, angor, AVC, artériopathie périphérique) : respectivement 3,9 % vs 1,8 % ; OR : 2,1 ; p = 0,02 et 2,9 % vs 1,3 % ; OR : 2,26 ; p = 0,02
  - Des taux plus élevés de protéines inflammatoires (TNF Superfamily member 10, granzymes)
- **Conclusion** : une virémie résiduelle < 40 c/ml (TND) est associée à un doublement des événements cardiovasculaires après 2 ans de suivi indépendamment d'un antécédent d'IDM ou des facteurs traditionnels de risque

- Objectif** : efficacité, sécurité et PK d'un schéma en 2 prises quotidiennes de BIC/FTC/TAF chez des adultes co-infectés VIH et TB recevant un traitement anti-TB contenant rifampicine

## Schéma de l'étude



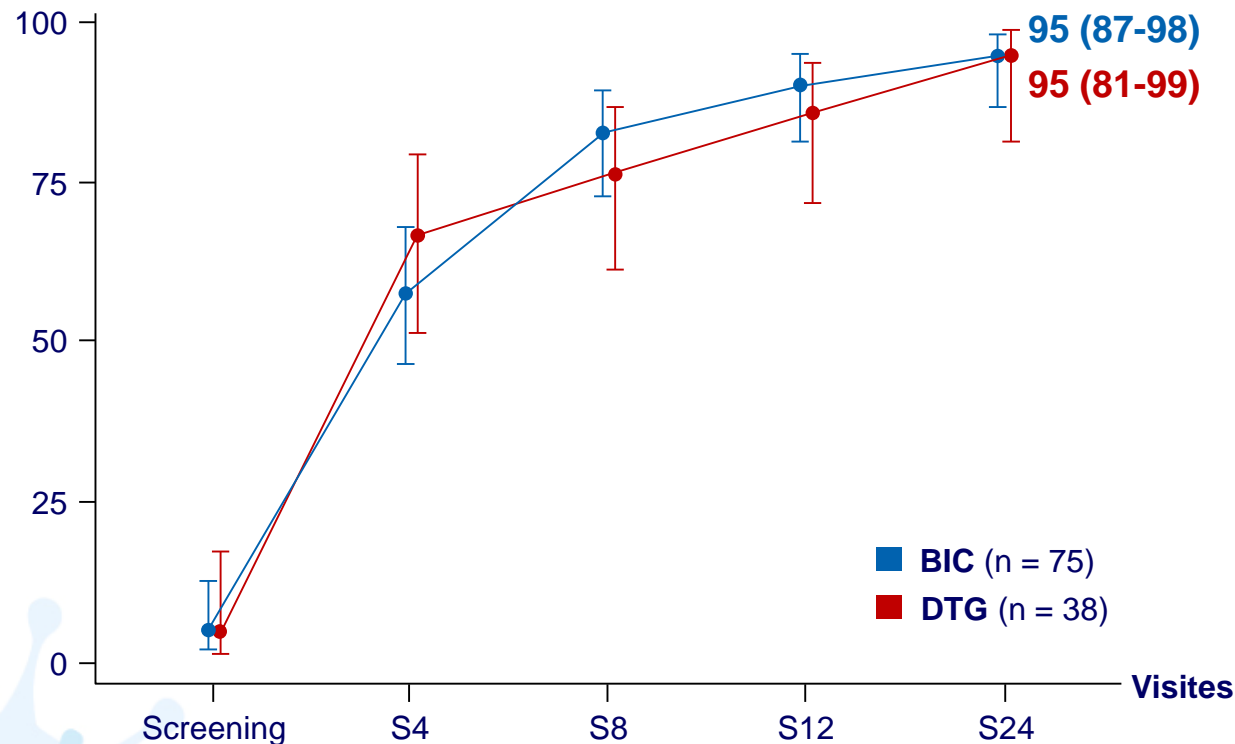
HRZE : isoniazide + rifampicine + pyrazinamide + ethambutol  
HR : isoniazide + rifampicine



## Caractéristiques des patients

	BIC (n = 80)	DTG (n = 42)
Age, médiane (extrêmes), ans	35 (19 - 56)	35 (22 - 60)
Femmes, n (%)	25 (31)	18 (43)
Noirs, n (%)	80 (100)	42 (100)
CV, médiane (IQR) c/ml	75 649 (22 784 - 391 299)	73 735 (21 242 - 544 830)
CV $\geq$ 100 000 c/ml, n (%)	32 (42)	17 (41)
CD4, médiane (IQR) /mm <sup>3</sup>	172 (108 - 352)	139 (97 - 237)
50 - 100/mm <sup>3</sup>	18 (23)	13 (31)
101 - 199/mm <sup>3</sup>	26 (33)	16 (38)
$\geq$ 200/mm <sup>3</sup>	36 (45)	13 (31)
Patients non naïfs d'ARV, n (%)	23 (29)	16 (38)
Délais entre début du traitement anti-TB et randomisation, médiane (extrêmes), jours	15 (7 - 48)	16 (0 - 35)
Score de Karnofsky, n (%)		
70	21 (26)	10 (24)
80 - 100	59 (74)	32 (76)
Stade 4 de l'OMS, n (%)	7 (9)	0 (0)

## CV < 50 c/ml à S24 (%) selon le bras de randomisation (FDA snapshot ; IC 95 %)



- **Médiane de changement de CD4 (IQR) /mm<sup>3</sup> à S24**
  - BIC : 96 (35 - 137)
  - DTG : 69 (27 - 122)
- **Effets indésirables sévères**
  - BIC : n = 9 (11 %)
  - DTG : n = 3 (7 %)
- **Effets indésirables de grade 3 et 4**
  - Grade 3 : BIC : n = 30 (38 %) et DTG n = 15 (36 %)
  - Grade 4 : BIC : n = 6 (8 %) et DTG n = 6 (14 %)
- **Effets indésirables de grade 3 et 4 (biologiques hépatiques)**
  - Grade 3 : BIC : n = 3 (4 %) et DTG n = 3 (7 %)
  - Grade 4 : BIC : n = 1 (1 %) et DTG n = 0 (0 %)

- La suppression virologique était élevée et similaire à S24 entre les bras BIC/F/TAF bid et DTG/3TC/TDF + DTG qd
- Aucun EI engendrant un arrêt de la stratégie, un retrait de consentement ou un switch des traitements de l'étude

## Paramètres PK plasma

### BIC 50 mg bid avec rifampicine

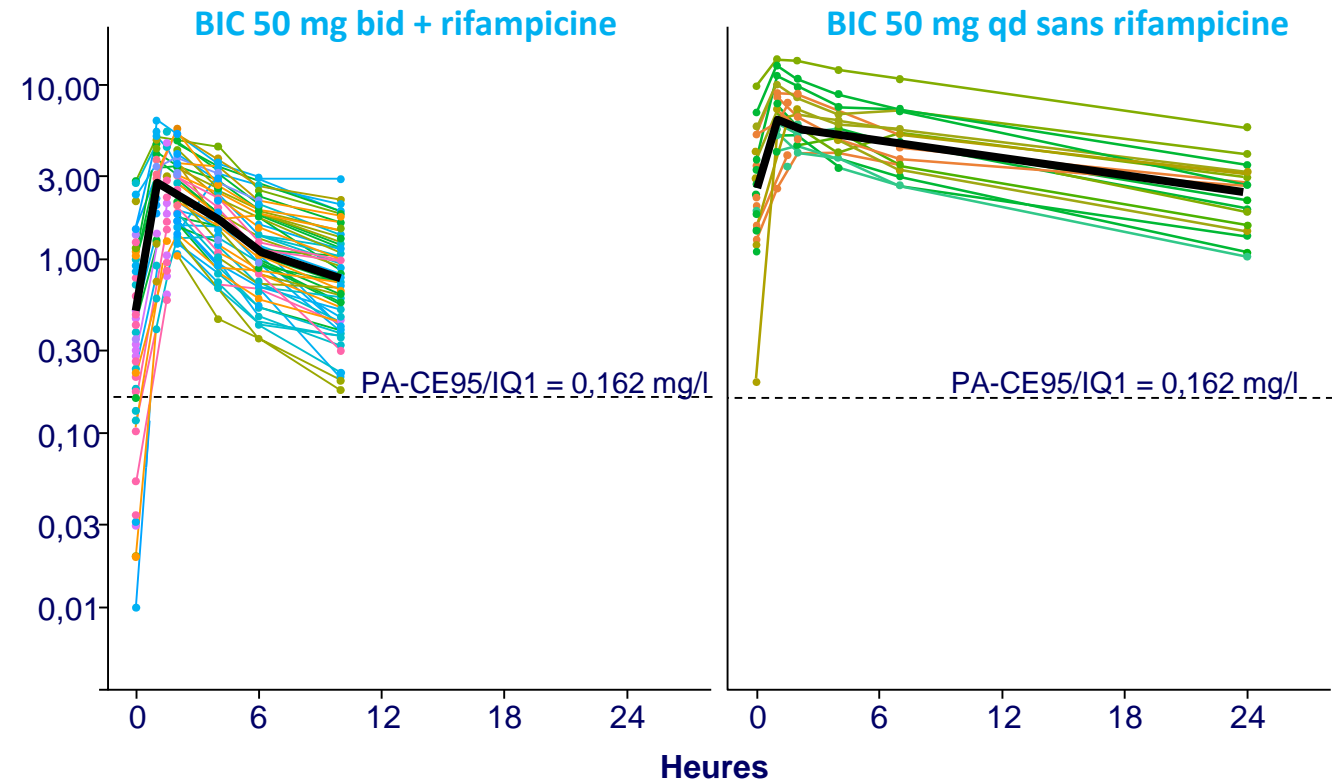
Temps	n	C <sub>tau</sub> (mg/l) Moyenne géo. (CV %)	AUC <sub>0-24h</sub> (mg*h/l) Moyenne géo. (CV %)
S4 et S12	75	0,397 (73,4 %)	30,9 (42,2 %)

### BIC 50 mg qd sans rifampicine

Temps	n	C <sub>tau</sub> (mg/l) Moyenne géo. (CV %)	AUC <sub>0-24h</sub> (mg*h/l) Moyenne géo. (CV %)
S32	22	2,29 (45,1 %)	94,9 (35,9 %)

Analyse non compartimentale d'une PK plasma semi-intensive (H0, H1, H2, H4, H6 - 8, H8 - 12 ou H24 - 25)  
2 participants ont présenté des C<sub>tau</sub> < 0,01 mg/l témoignant de difficultés d'observance

## Profils PK plasma de BIC (mg/l) ± rifampicine



- Conclusion** : efficacité virologique élevée des 2 bras, sans échec, avec un bon profil de sécurité sans arrêt ni retrait ni switch de traitement chez des patients co-infectés VIH et TB