

22^{ème} Edition des Journées régionales d'Actualités sur les Résistances liées au VIH



**Hôpital Bichat
Claude-Bernard
AP-HP**



**Université
Paris Cité**



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

anrs

MALADIES INFECTIEUSES
ÉMERGENTES **Inserm**

**Dr Gilles PEYTAVIN
PharmD PhD
CHU X Bichat-CI Bernard
Paris - France**

Déclaration Publique d'intérêts pour 2024

L'auteur de cette présentation a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des formations médicales continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, Merck, Takeda et ViiV Healthcare.

Etude PK ANRS-MIE CARLA (1)

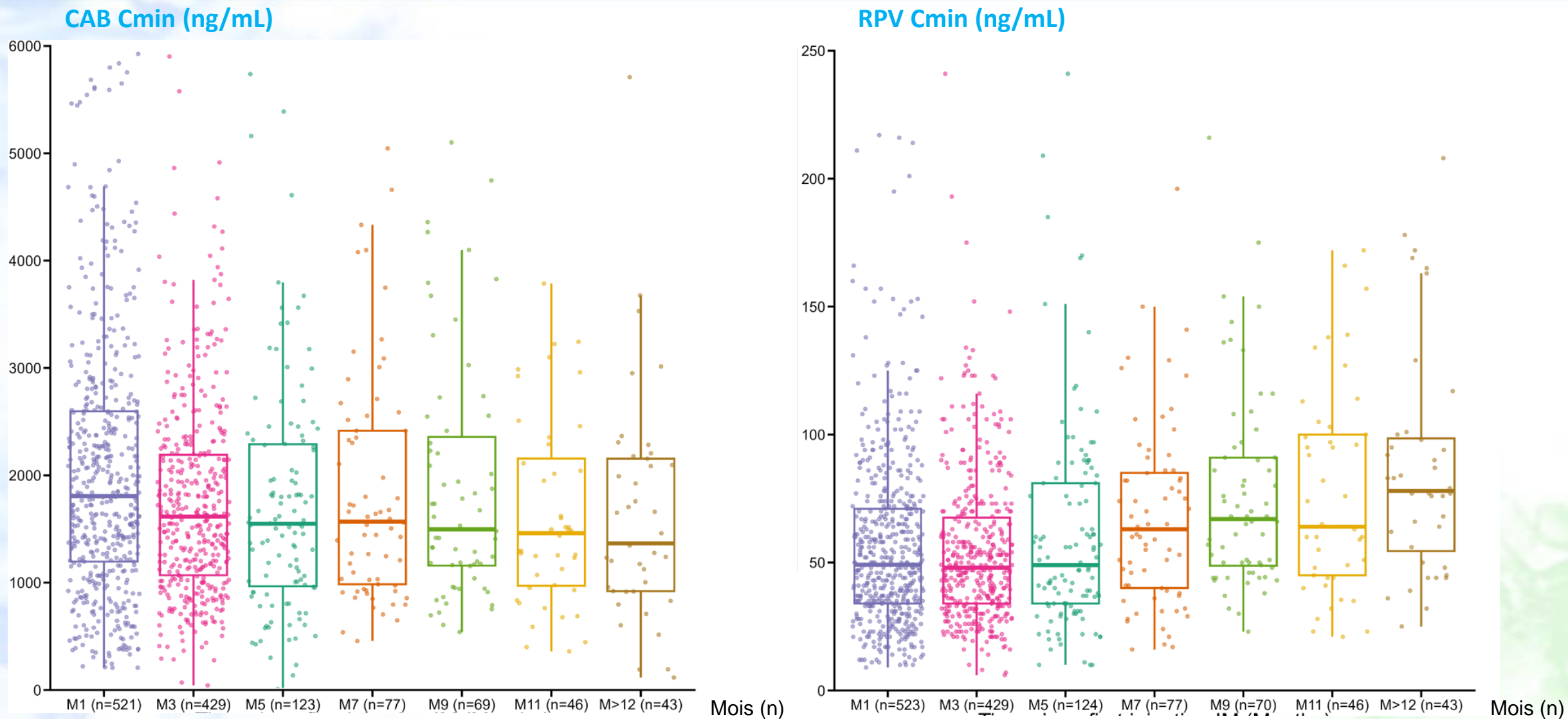
- Etude multicentrique observationnelle non interventionnelle (APHM PADS23-131)
- **Objectif : description des Cmin plasma et variabilités inter-individuelles de CAB et RPV post stratégie CARLA** (schéma de l'AMM*) entre janvier et décembre 2022
- **Méthodes :**
 - **Rappel des critères d'inclusion de l'AMM :**
 - CV < 50 c/mL,
 - Sensibilité génotypique aux 2 classes (RT pour RPV et INI pour CAB),
 - Absence de co-infection VHB,
 - Aucune DDI
 - Longueur d'aiguille fonction de l'IMC
 - Mesure des concentrations plasma par LC-MS/MS (CQ national externe)
 - Analyse statistique (R/Rstudio) par tests de Wilcoxon & Fisher
 - Evaluation cf recommandations Groupe Pharmaco de l'ANRS-MIE (<https://hivfrenchresistance.org/>) avec des **seuils d'alerte de Cmin plasma à M1 de la dose de charge im de :**
 - **1120 ng/mL pour CAB**
 - **32 ng/mL pour RPV**

*Phase OLI autorisée (Oral Lead in)

Etude PK ANRS-MIE CARLA (2)

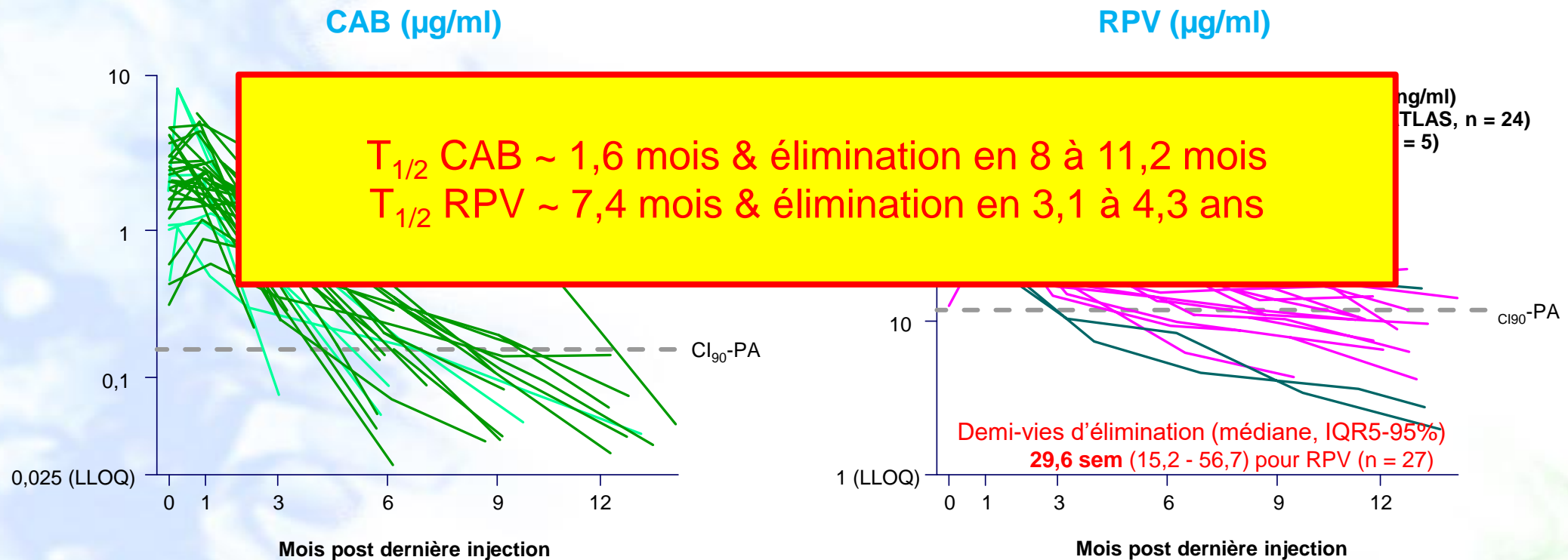
- **Caractéristiques des 616 PVVIH1 inclus (médiane) :**
 - 20 % femmes, 46 ans, IMC < 25 kg/m² (58 %), 25 – 30 kg/m² (32 %) et > 30 kg/m² (11 %)
 - Durée d'infection VIH1 : 11,4 ans (IQR : 6 – 20)
 - Sous-type VIH1 : A1 (1 %), B (60 %) et autre (39 %) et CD4 avant switch : 749/mm³
 - Traitement ARV avant switch : 2NRTI + INI (38 %), 2NRTI + NNRTI (27 %), NNRTI + INI (24 %), NRTI + INI (8 %) et autre (3 %), présence de booster (9%)
 - **OLI avant switch vers im : 54,2 %** (et 24,5 % de RPV vo dans traitement ARV avant switch vers im)
 - **Aucun des 616 PVVIH1 n'a > 2 facteurs de risque d'échec virologique** (Cf analyse multivariée de *Cutrell AG et coll, AIDS, 2021*)
- **Résultats (en cours) :**
 - Durée médiane (IQR) de suivi : 15 mois (11 – 17)
 - Arrêts de stratégie CARLA (n = 30) : échecs virologiques (n = 11), Els (n = 9), grossesses (n = 2), décisions patient (n = 2), DDI (n = 2) et raison inconnue (n = 2)

Etude PK ANRS-MIE CARLA (3)



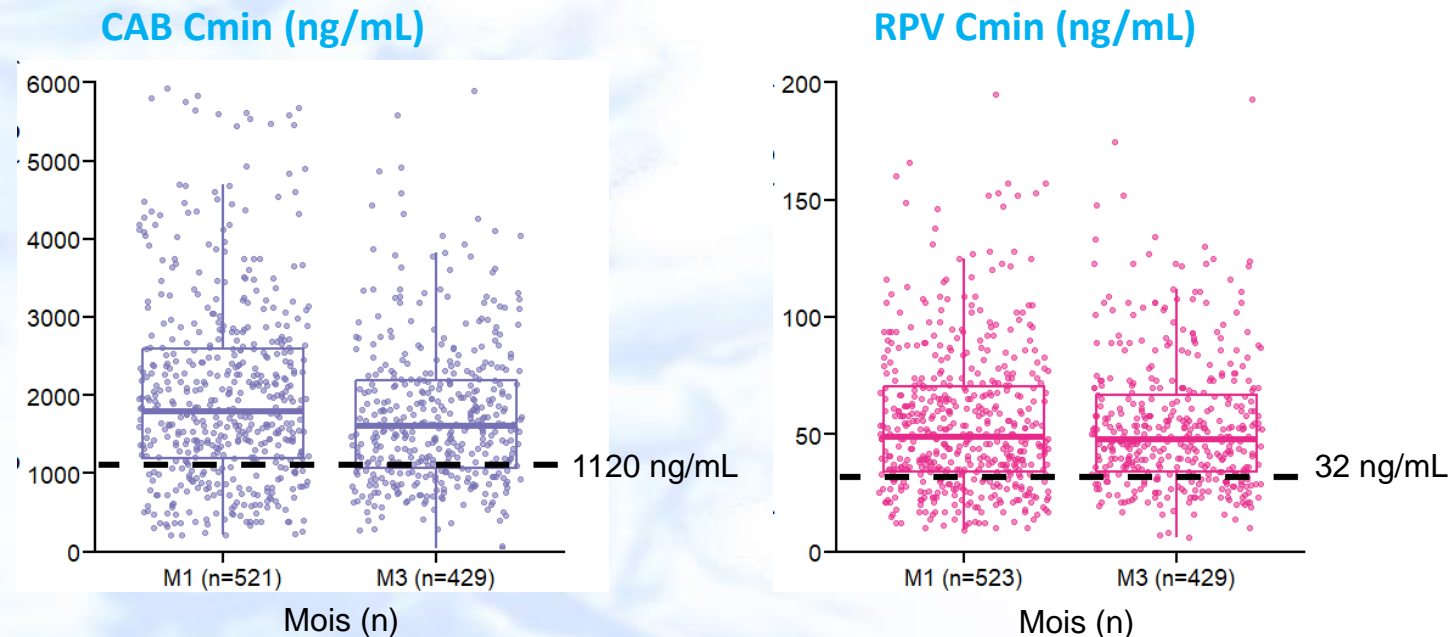
Cinétique d'élimination de CAB et RPV après interruption dans les essais LATTE-2 et ATLAS

Profils PK plasma individuels de CAB & RPV après interruption de CARLA



CI₉₀-PA : CI₉₀ ajustée sur la fixation protéique

Etude PK ANRS-MIE CARLA (4)



	M1 (n = 521 CAB et 523 RPV)	M3 (n = 429 CAB et RPV)	M1 & M3 (n = 587 CAB et RPV)
CAB Cmin (ng/mL)* RPV Cmin (ng/mL)*	1,838 (1,211 -2,646) (66 %) 49 (34 – 71) (62 %)	1,635 (1,094 -2,201) (57 %) 48 (34 – 78) (64 %)	-
CAB Cmin < 1120 ng/mL OU RPV Cmin < 32 ng/mL	23% 22 %	26 % 20 %	3 % 5,6 %
CAB Cmin < 1120 ng/mL ET RPV Cmin < 32 ng/mL	9 %	6 %	0,7 %

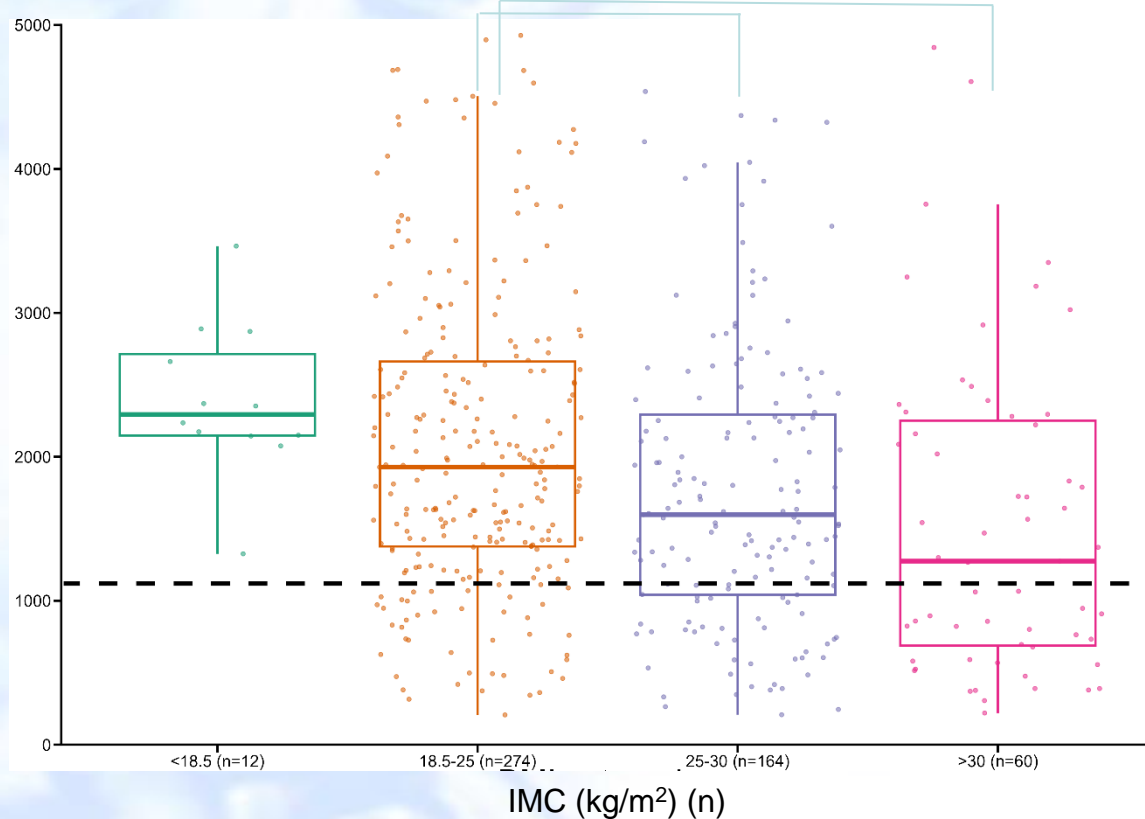
*Médiane (IQR 25-75 %) (CV %)

- **Conclusion :**
- **Importante variabilité des Cmin de CAB et RPV**
- **Les Cmin de CAB et RPV à M1 sont superposables à celles des études de Phase III (Rizzardini G et Coll, JAIDS 2020, Cutrell AG et Coll, AIDS 2021)**
- **Environ 20 % des Cmin de CAB et RPV à M1 sont < seuils fixés cf recommandations Groupe Pharmacologique de l'ANRS-MIE (<https://hivfrenchresistance.org/>)**
- **Aucun impact de la phase OLI (oral Lead in) sur les médianes de Cmin ni sur les Cmin < seuils)**

Etude PK ANRS-MIE CARLA (4)

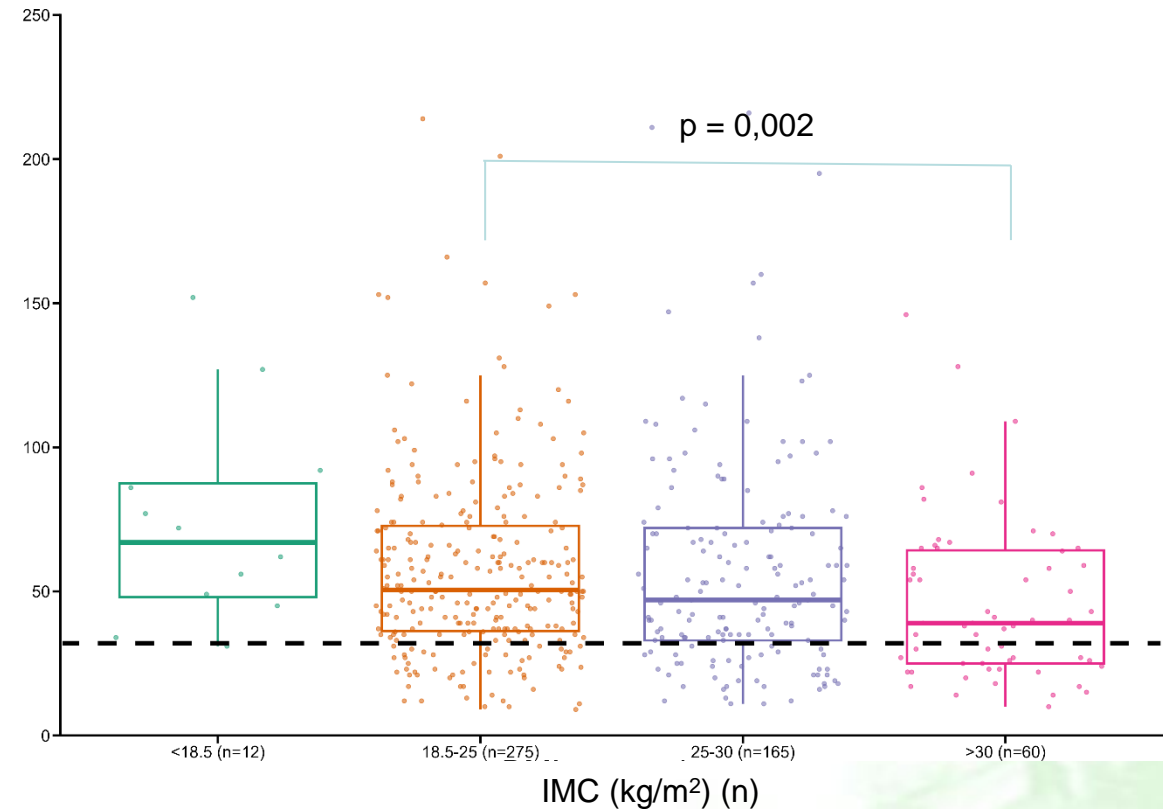
CAB Cmin (ng/mL)

$p < 0,001$



RPV Cmin (ng/mL)

$p = 0,002$



- **Conclusion :**
- A M1, les Cmin de CAB et RPV les plus basses sont associées aux IMC > 30 kg/m²
- A M3, aucune association entre Cmin de CAB et RPV et IMC

CARLA de Saint-LOUIS

Low cabotegravir trough concentrations without oral lead-in in patients with HIV-1 switching to long-acting cabotegravir and rilpivirine

Emma Rubenstein^a, Myriam Diemer^a,
Lauriane Goldwirt^b, Caroline Lascoux-Combe^a,
Marie-Laure Chaix^c, Agathe Rami^a,
Diane Ponscarne^a, Matthieu Lafaurie^a,
Blandine Denis^a, Nathalie De Castro^a, Julien Gras^a,
Geoffroy Liegeon^a, Pierre-Olivier Sellier^a,
Laure Deville^d, Sylvie Chevret^e,
Constance Delaugerre^c and Jean-Michel Molina^a

In a cohort of 72 consecutive virologically-suppressed patients with HIV-1 switching to long-acting cabotegravir and rilpivirine, we observed low cabotegravir trough concentrations 1 and 3 months after the first injection, with a significant association with no oral lead-in at 1 month [odds ratio (OR) = 6.3 [95% confidence interval (CI) 1.7–29.5], $P=0.01$] and three months (OR = 5.6 [95% CI 1.3–29.7], $P=0.03$), and with high BMI at 1 month (OR = 1.3 [95% CI 1.1–1.6], $P=0.007$).

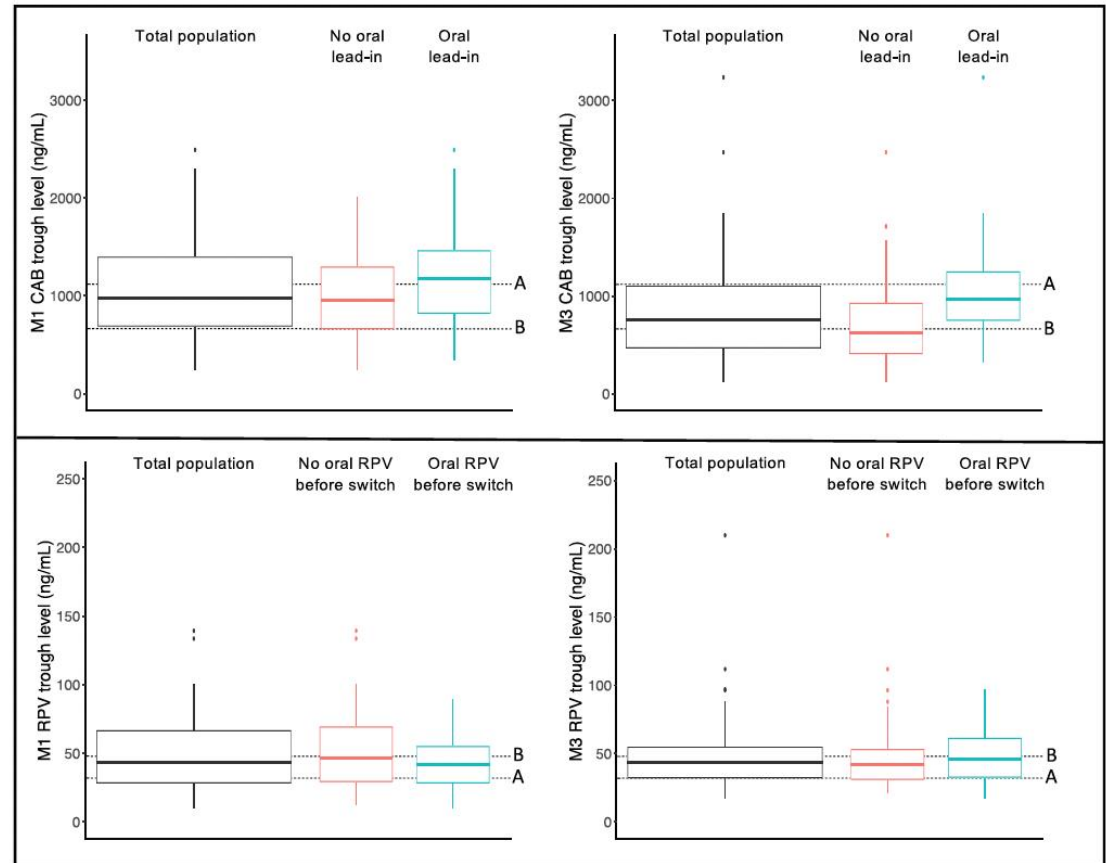


Fig. 1. Median cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) trough concentrations one month (M1) and three months (M3) after the first injection. Threshold A refers to the first quartile in clinical trials (1120 ng/ml for CAB and 32 ng/ml for RPV), and threshold B refers to $4 \times \text{PA-IC}_{90}$ (664 ng/ml for CAB and 48 ng/ml for RPV).

CAB LA en PrEP

ABSTRACT Long-acting cabotegravir is approved for pre-exposure prophylaxis and combination HIV treatment, both initiated with optional short-term oral lead-in (OLI). We evaluated the impact of OLI on long-acting cabotegravir pharmacokinetics. Cabotegravir plasma concentrations were compared between HIV-positive participants initiating injections with ($n = 278$) or without ($n = 110$) OLI in phase III treatment study FLAIR and in HIV-negative participants using OLI ($n = 263$) in pivotal pre-exposure prophylaxis studies HPTN 083 and HPTN 084. Cabotegravir pharmacokinetic profiles were simulated in three populations (assigned-male-at-birth, 50%-assigned-female-at-birth, and assigned-female-at-birth) under three scenarios: first injection given (A) 1 or (B) 3 days after final OLI dose (OLI-injection gap) or (C) without OLI. The PK objective was 80% of participants achieving 4x *in vitro* protein-adjusted 90% maximal inhibitory concentration (PA-IC₉₀) and 50% achieving 8x PA-IC₉₀. Observed trough concentrations (C_T) were similar with and without OLI ($P > 0.3$). With a 3-day OLI-injection gap, simulated pre-injection C_T remained above PK objective. Approximately 1–2 weeks after the first injection, simulated PK profiles became nearly identical among all scenarios. Without OLI, it was predicted that 80% of participants achieve 4x PA-IC₉₀ in 1.2, 1.8, and 2.8 days after the first injection in each population, respectively, and 50% achieve 8x PA-IC₉₀ in 1.4, 2.1, and 3.8 days, respectively. Observed long-acting cabotegravir exposure was similar with or without OLI, supporting optional OLI use. Cabotegravir exposure was predicted to remain above PK objective for OLI-injection gaps of ≤ 3 days and rapidly achieve PK objective after first injection without OLI. Findings are consistent between assigned-male-at-birth and assigned-female-at-birth populations.

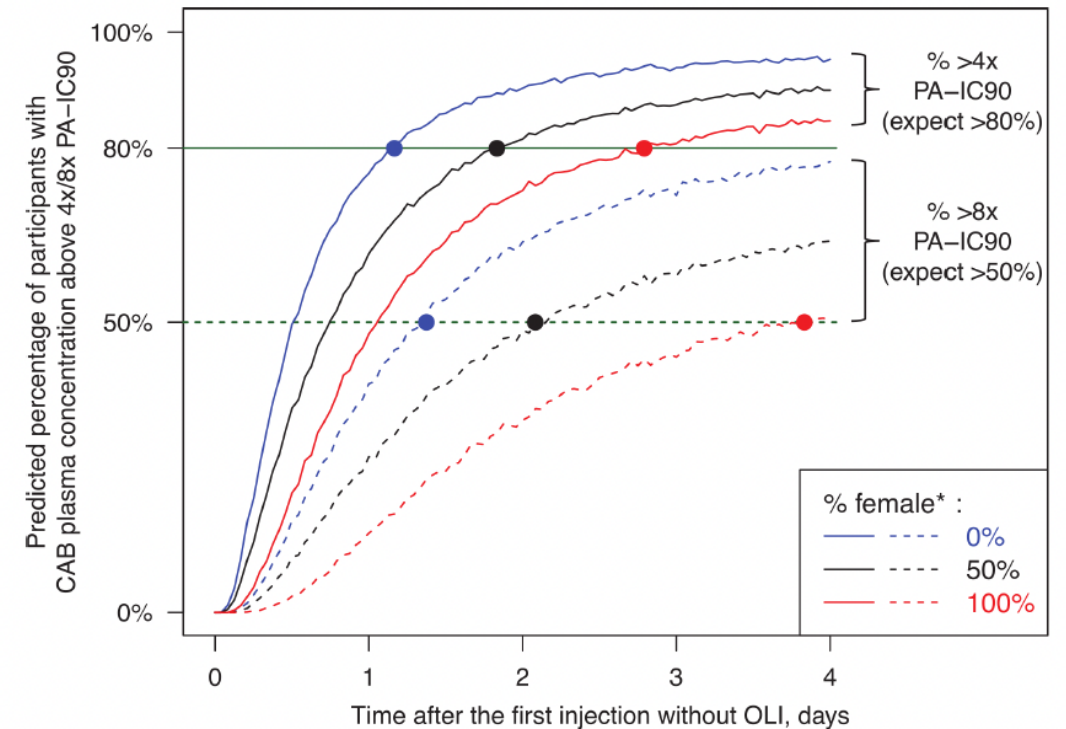


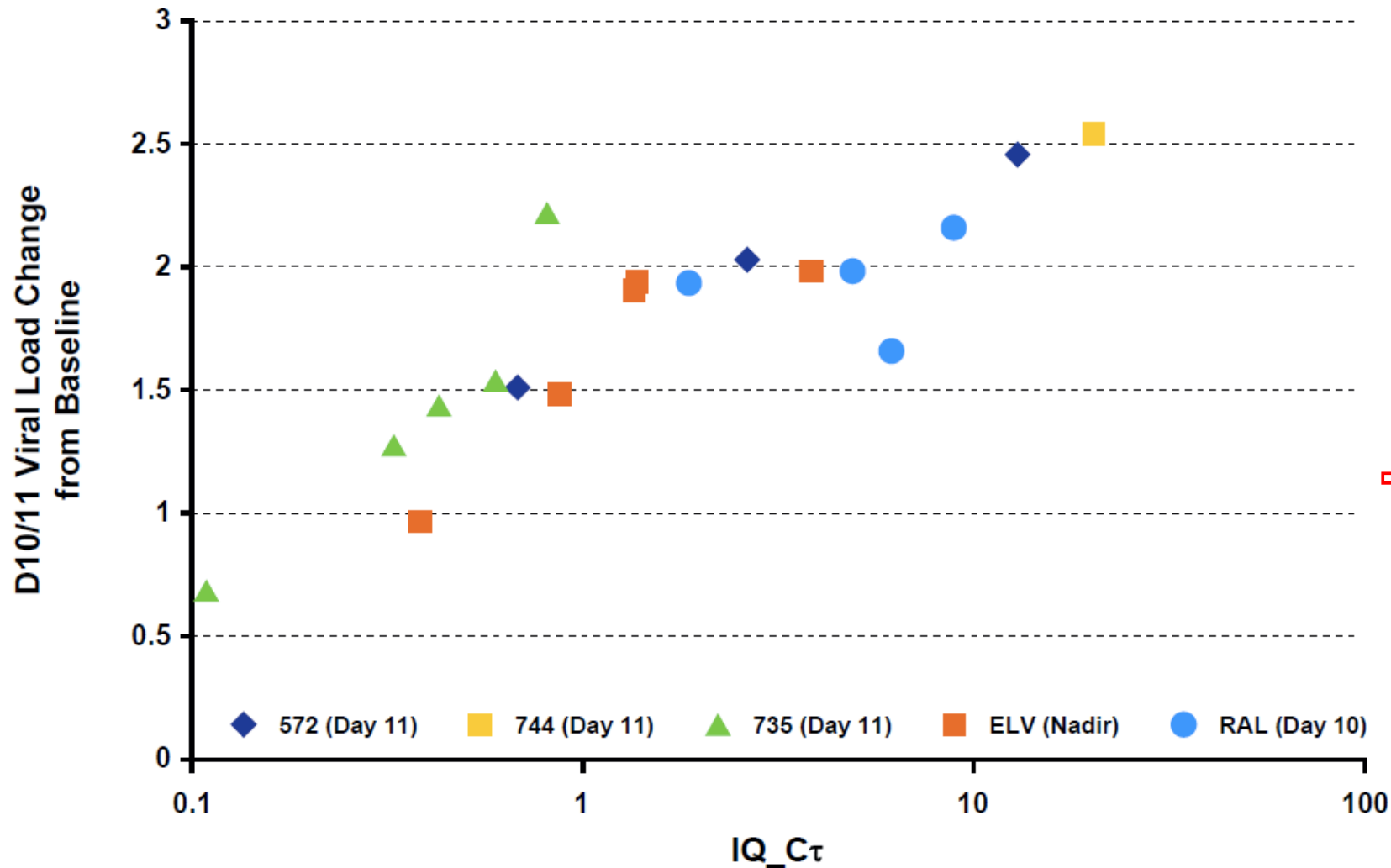
FIG 3 Predicted percentage of participants achieving 4x PA-IC₉₀ (solid lines) and 8x PA-IC₉₀ (dashed lines) over time after the first injection without OLI in a population assigned male at birth (blue), 50% assigned female at birth (black), and assigned female at birth (red). Solid circles represent the predicted time to achieve the PK objective of 80% above 4x PA-IC₉₀ and 50% above 8x PA-IC₉₀. CAB, cabotegravir; OLI, oral lead-in; PA-IC₉₀, *in vitro* protein-adjusted 90% maximal inhibitory concentration; PK, pharmacokinetic. *Assigned female at birth.

Time and proportion of participants to reach 1x (0.166 µg/mL), 4x (0.664 µg/mL), or 8x (1.328 µg/mL) PA-IC₉₀

Caractéristiques PK de CAB, DTG et BIC chez l'adulte (vo)

	BIC (2 ^{ème} G)	CAB (2 ^{ème} G)	DTG (2 ^{ème} G)
Avantages / INI 1 ^{ère} G	STR sans « booster » mais interactions	Sans « booster » mais interactions	STR sans « booster » mais interactions
Doses de l'AMM (Cps oraux pelliculés)	30 et 50 mg QD dans BIC/FTC/TAF (et BIC 75 mg QD avec LEN cp vo)	30 mg QD (VIH WT) Nanoparticules IM (200 mg/mL)	5, 10, 25 et 50 mg QD (VIH WT) 50 mg BID (VIH résistants à INI)
Relation PK-PD	Oui (C _{24h})	Oui (C _{24h})	Oui (C _{24h/12h})
t _{1/2}	~ 17,3 heures	~ 40 heures (vo) et 21-50 jours (IM)	~ 14 heures
Variabilité PK	Faible à modérée CV Inter (35,2 %)	Faible à modérée CV Inter (39-48 %)	Faible à modérée CV inter (~ 30-65 %); sujets VIH > sains
Effet des aliments	Aucune restriction alimentaire Un repas modérément riche (~600 kcal, 27 % de lipides) ou riche en graisses (~800 kcal, 50 % de lipides) ↗ l'ASC 24 %	Aucune restriction alimentaire Un repas riche en graisses ↗ l'ASC _(0-∞) 14% par rapport à la prise à jeun	Aucune restriction alimentaire sauf si résistance aux INI, DTG à prendre avec des aliments pour ↗ l'ASC (F x 1,6 cp dispersibles vs pelliculés)
Liaison aux protéines	Élevée : ≥ 99 %	Élevée : ≥ 99 %	Élevée : ≥ 98,9 %
Métabolisme et excrétion	CYP3A et UGT1A1 élimination rénale inchangée ~ 1%	UGT1A1 (voie majeure) élimination rénale inchangée < 1 %	UGT1A1 (voie majeure) CYP3A (voie mineure) élimination rénale inchangée < 1 %
Valeur des Cmin aux doses AMM (Moy Géo)	C _{24h} après 50 mg BIC QD ≈ 2 610 ng/mL	C _{24h} après 30 mg CAB QD ≈ 4 600 ng/mL	C _{24h/12h} après 50 mg - QD ≈ 1 110 ng/mL - BID ≈ 2 120 ng/mL
Valeur Cible <i>in vitro</i>	CE ₉₅ PA ~ 162 ng/mL pour VIH-1 WT	CE ₉₀ PA ~ 166 ng/mL pour VIH-1 WT	CI ₉₀ PA ~ 64 ng/mL pour VIH-1 WT

Relation PK/PD des anti-intégrases



GSK-572 : DTG

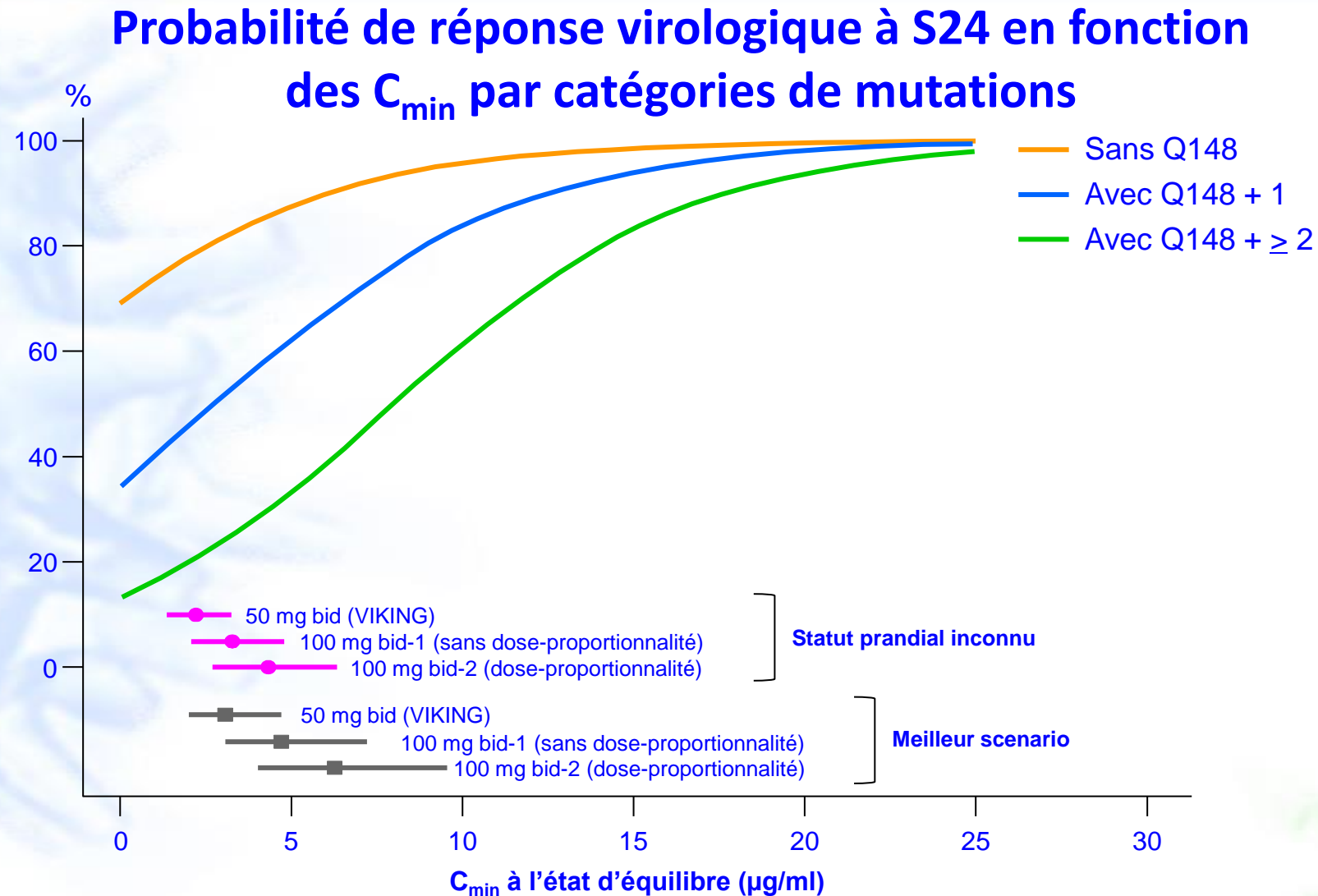
GSK-744 : CAB

MK-0518 : RAL

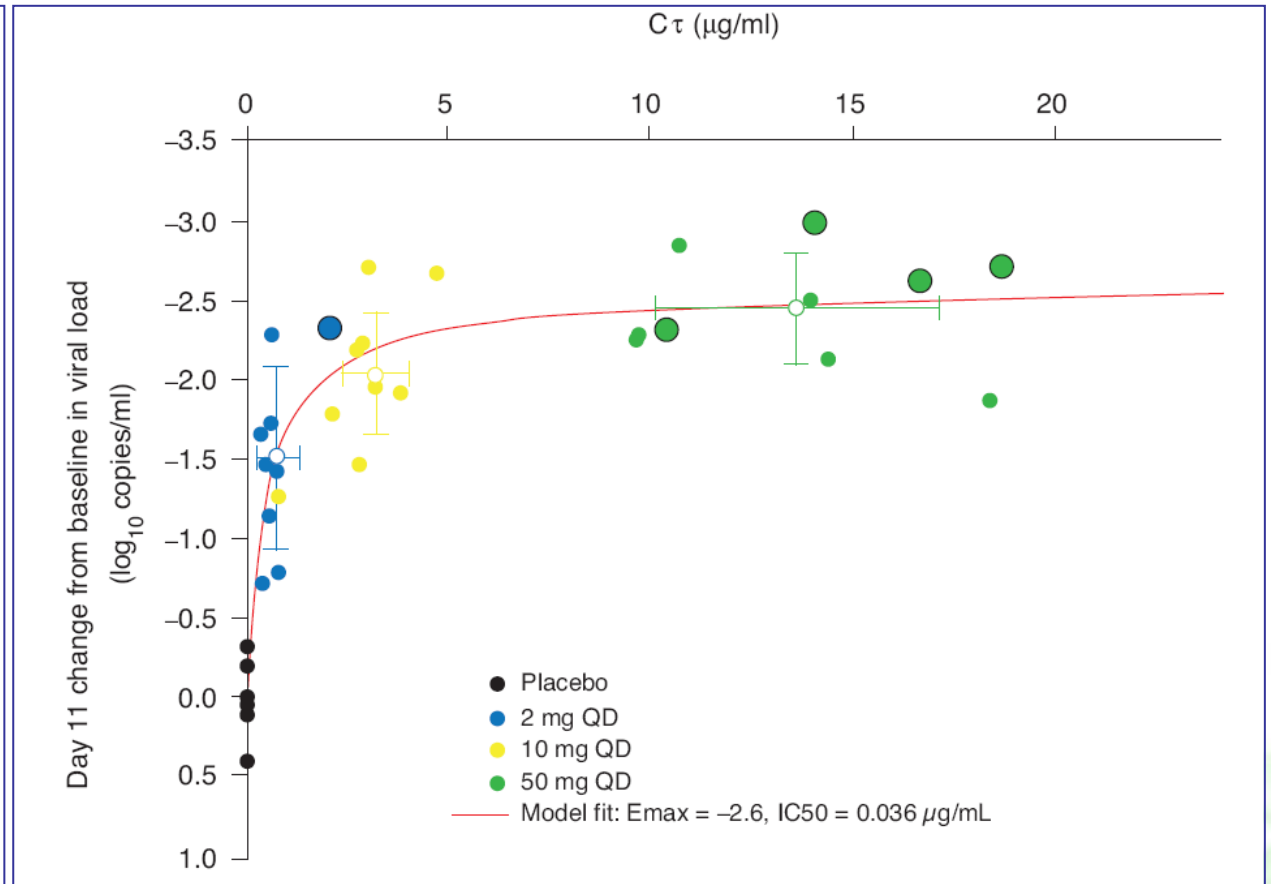
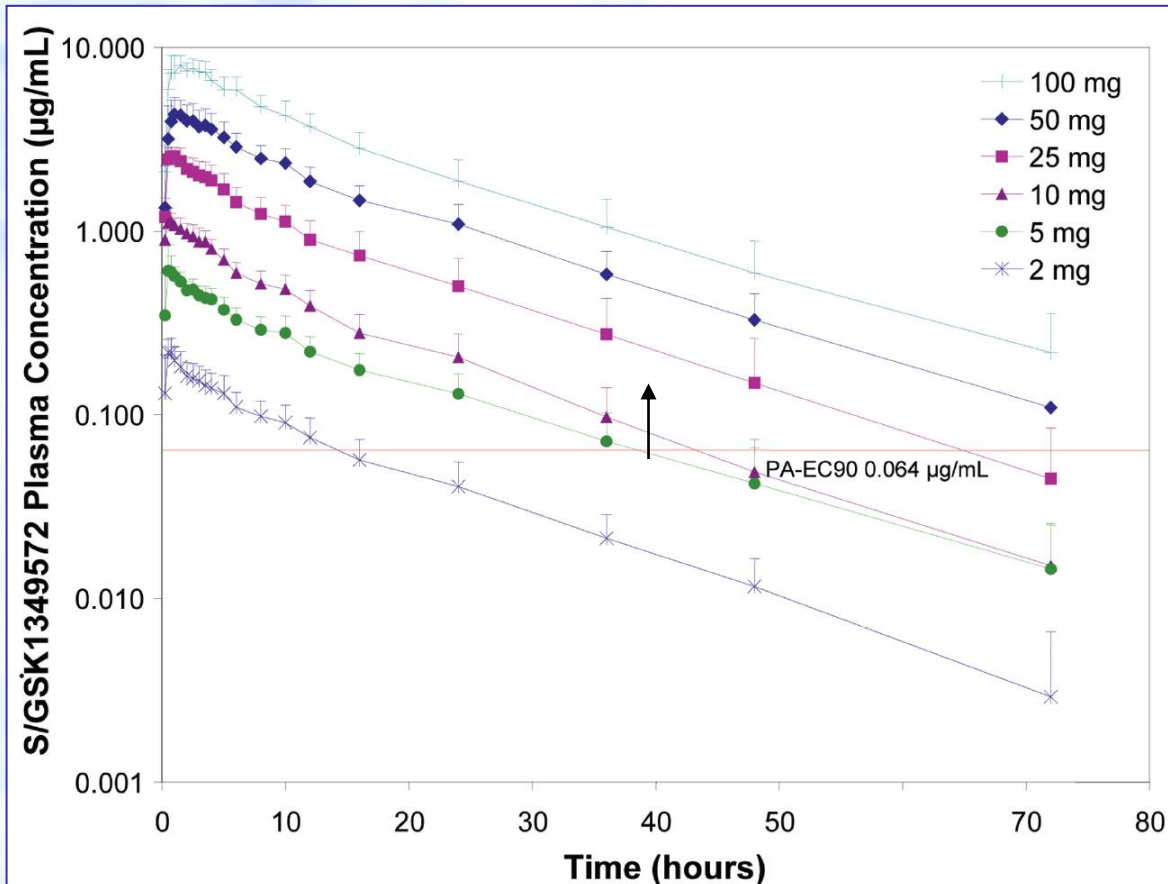
GS-9137 : EVG

⇒ C_{min}/IC_{90} = best predictor
of plasma HIV-1-RNA
reduction from BL

Modélisation PK/PD de la réponse virologique du DTG sur des VIH résistants aux INI (2)



DOLUTEGRAVIR : RELATION PK-PD

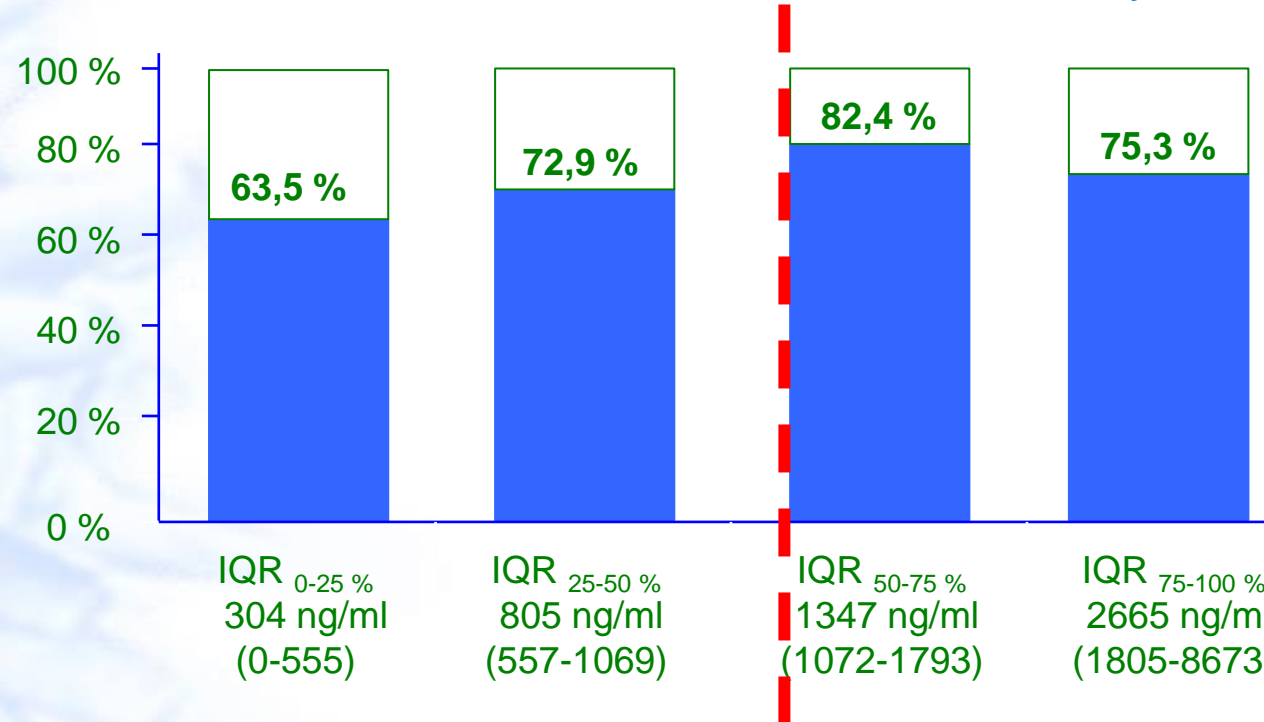


- 10 mg: C_{τ} = 190 ng/ml \Rightarrow 3x IC_{90}
- 50 mg: C_{τ} = 830 ng/ml \Rightarrow 13x IC_{90}

\Rightarrow **C_{min} = best predictor of HIV-RNA reduction from BL**

Relation PK/PD du DTG chez les patients naïfs d'anti-intégrases

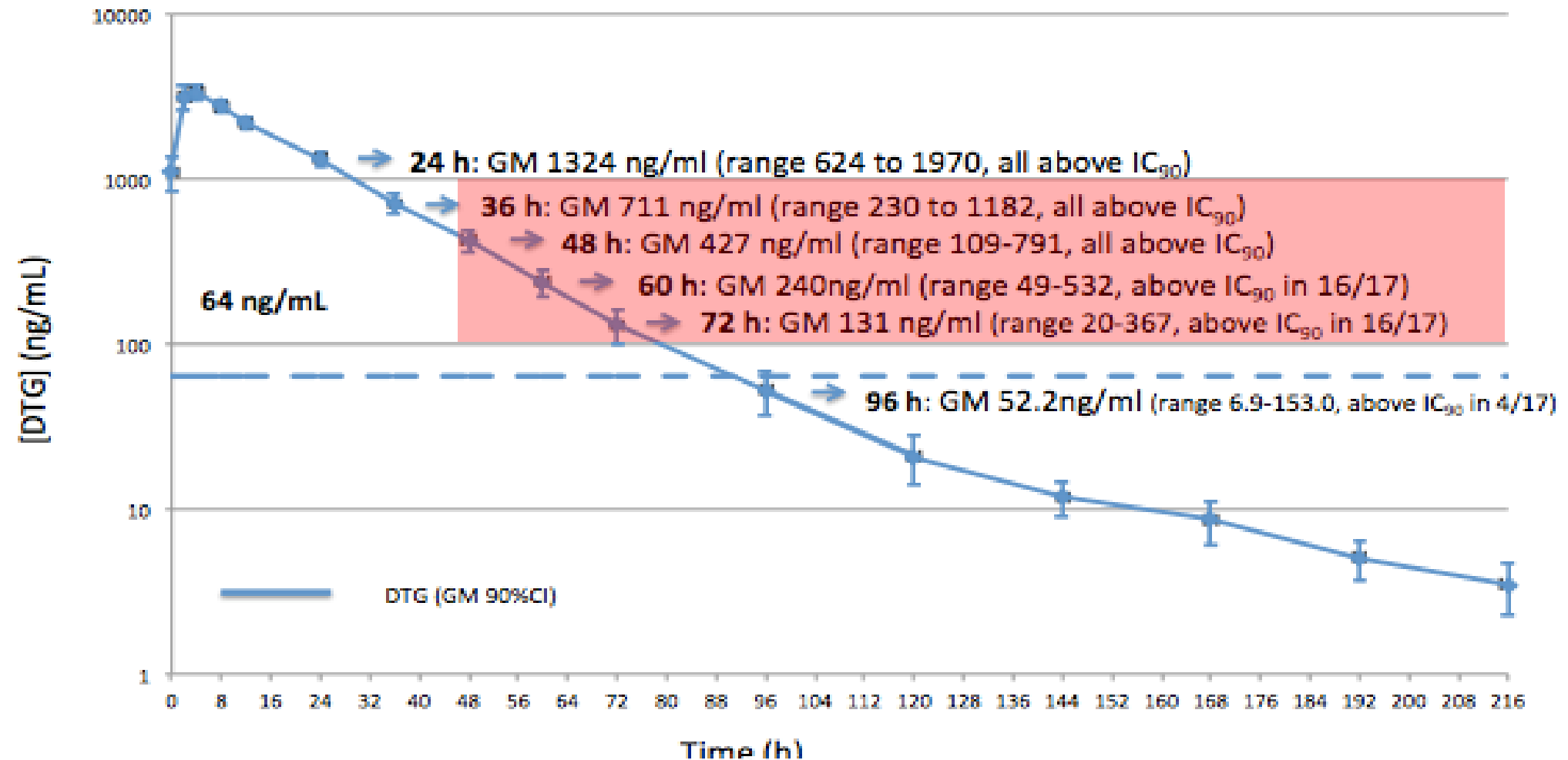
Résultats PK/PD, essai SAILING
Réponse virologique à S48 selon les quartiles des $C_{0h\ moy}$ (IQR) de DTG



- **Conclusion**

- Les $C_{0h\ moy}$ les plus faibles sont à l'origine du taux de réponse virologique le plus faible, s'expliquant **par la présence d'inducteurs enzymatiques (TPV/r, EFV et ETR sans IP/r associé) ou de difficultés d'observance**

PK plasmatiques de DTG et EVG/c après arrêt de traitement chez des sujets sains (4)



Plasma concentrations of ARV drugs in a successful 4-days-a-week maintenance treatment strategy in HIV-1 patients (ANRS 170-Quatuor trial) (1)

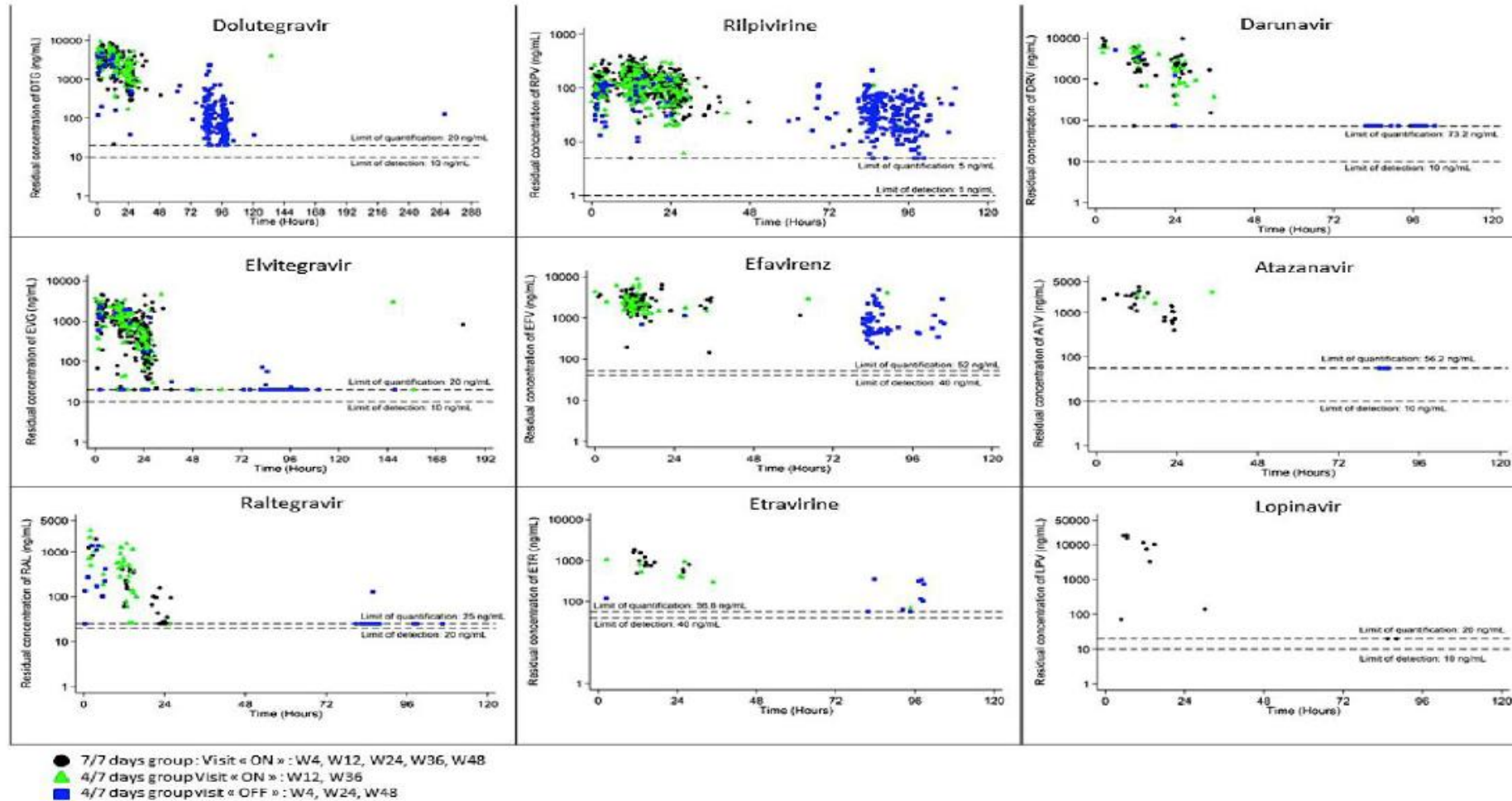


Figure 1. Concentrations plasmatiques mesurées du 3ème agent dans les groupes 4/7 et 7/7 après la dernière prise jusqu'à W48. Les concentrations du groupe 7/7 ont été prélevées avant la prise quotidienne (prédose). Dans le groupe 4/7, les concentrations "ON" ont été prélevées 3 ou 4 jours après les quatre jours consécutifs de prise (pendant les jours de prise), et les concentrations "OFF" ont été prélevées 72 h à 96 h après la dernière prise de médicament du régime de 4 jours (à la fin de la période sans prise).

Plasma concentrations of ARV drugs in a successful 4-days-a-week maintenance treatment strategy in HIV-1 patients (ANRS 170-Quatuor trial) (2)

Treatment	Visit ON (W12, W36)					Visit OFF (W4, W24, W48)					4/7 (4-days-a-week maintenance treatment) Δ(OFF-ON) ^c concentrations (ng/mL)		P value ^b
	4/7 (4-days-a-week maintenance treatment) concentrations (ng/mL)		7/7 (continuous) concentrations (ng/mL)		P value ^a	4/7 (4-days-a-week maintenance treatment) concentrations (ng/mL)		7/7 (continuous) concentrations (ng/mL)		P values ^a			
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)		n	Median (IQR)	n	Median (IQR)				
NRTIs													
TDF	169	93 (73–135)	166	117 (83–160)	<0.001	172	9 (6–16)	166	112 (84–153)	<0.001	169	–81 (–107 to –100)	<0.001
TAF	69	11 (7–15)	77	14 (11–18)	0.001	74	5 (3–7)	82	15 (12–20)	<0.001	69	–5 (–9 to –3)	<0.001
NNRTIs													
Rilpivirine	111	88 (64–112)	106	130 (82–160)	<0.001	111	39 (21–62)	106	120 (82–164)	<0.001	111	–46 (–73 to –27)	<0.001
Efavirenz	23	2020 (1772–2984)	31	2133 (1914–3133)	0.518	23	661 (458–1047)	31	2189 (1777–2818)	<0.001	23	–1363 (–1762 to –1052)	<0.001
Etravirine	5	403 (299–525)	4	952 (715–1416)	0.111	5	110 (87–310)	4	751 (662–1180)	0.02	5	–173 (–213 to –93)	0.625
INSTIs													
Dolutegravir	73	2706 (1558–3989)	75	2673 (1879–3960)	0.630	73	112 (53–452)	75	2571 (1725–3686)	<0.001	73	–2225 (–3521 to –1325)	<0.001
Elvitegravir	62	917 (363–1752)	66	1018 (641–1602)	0.495	63	20 (20–32)	66	823 (398–1189)	<0.001	62	–764 (–1429 to –328)	<0.001
Raltegravir	15	596 (363–1752)	66	165 (25–795)	0.259	15	59 (25–250)	7	108 (31–285)	0.493	15	–462 (–619 to –45)	<0.001
PIs													
Atazanavir	2	1735 (1545–1925)	4	1754 (766–2873)	1.000	2	50 (44–56)	4	1683 (1366–2012)	0.105	2	–1685 (–1880 to –1489)	0.500
Darunavir	15	3256 (1505–4593)	12	2445 (2230–3332)	0.788	17	73 (73–466)	12	2420 (2230–4615)	<0.001	15	–3182 (–4186 to –1168)	<0.001
Lopinavir	0	—	2	10988 (3718–18259)	—	0	—	2	6725 (5243–8260)	—	0	—	

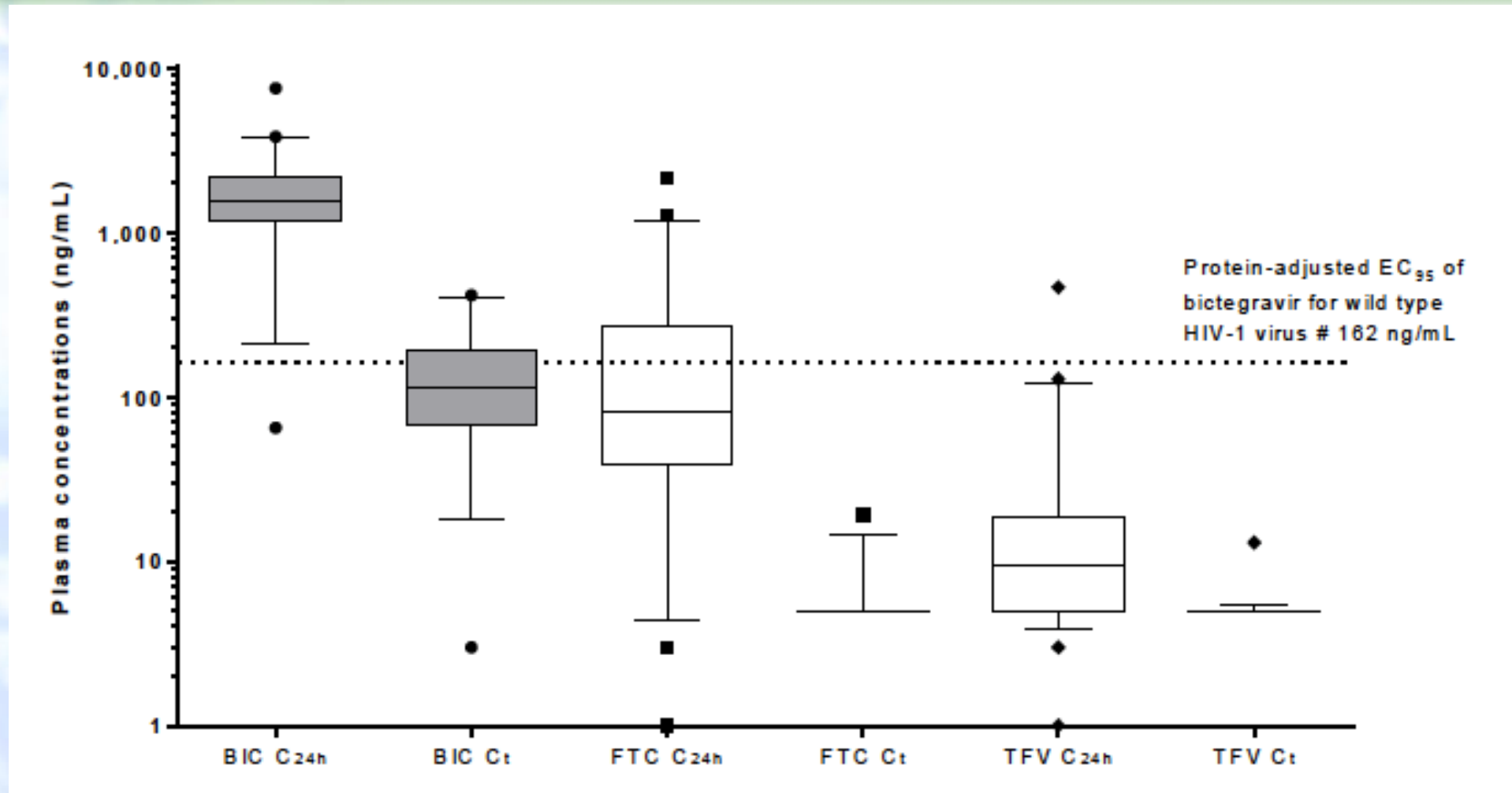
INSTI, integrase strand transfer inhibitor; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

^aNon-parametric Mann-Whitney-Wilcoxon test.

^bNon-parametric Wilcoxon paired-test.

^cΔ(OFF-ON), difference between visit OFF concentrations and visit ON concentrations in the 4/7 group.

Intermittent BIC/FTC/TAF Treatment Maintains High Level of Viral Suppression in Virally Suppressed People Living with HIV



Plasma C24h (24h après la dernière prise de médicament) et Ct (3 jours ou 2 jours après la dose, à la fin de la fenêtre d'arrêt) du bictegravir (BIC), de l'emtricitabine (FTC) et du ténofovir (TFV) déterminées chez 38 patients.

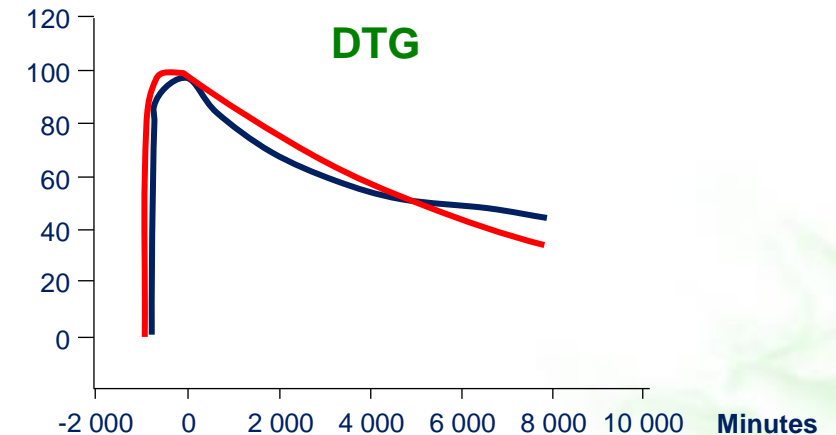
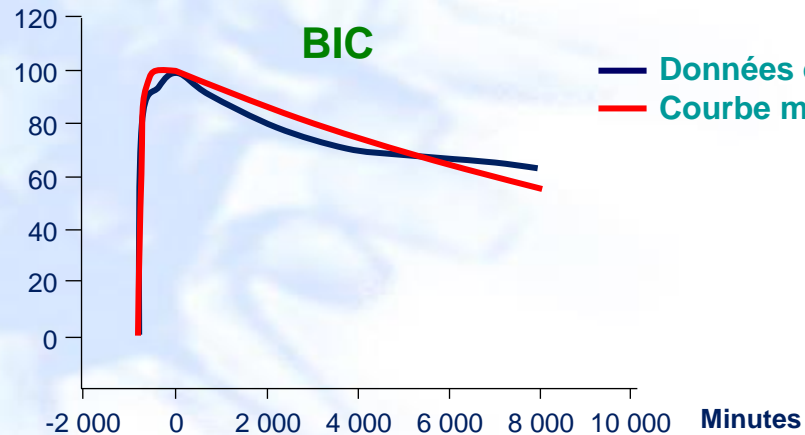
Constantes de dissociation de BIC et DTG

- **Objectif** : décrire la cinétique de dissociation *in vitro* du BIC et des autres II à partir des complexes intégrase VIH-1/ADN

Demi-vie apparente de dissociation des II à partir des complexes intégrase VIH-1/ADN

II	Demi-vie (h)
BIC	135 ± 20
DTG	79 ± 13
RAL	14 ± 3
EVG	3,6 ± 0,7

Suivi de la dissociation de l'II des complexes intégrase VIH-1/ADN (% liaison)



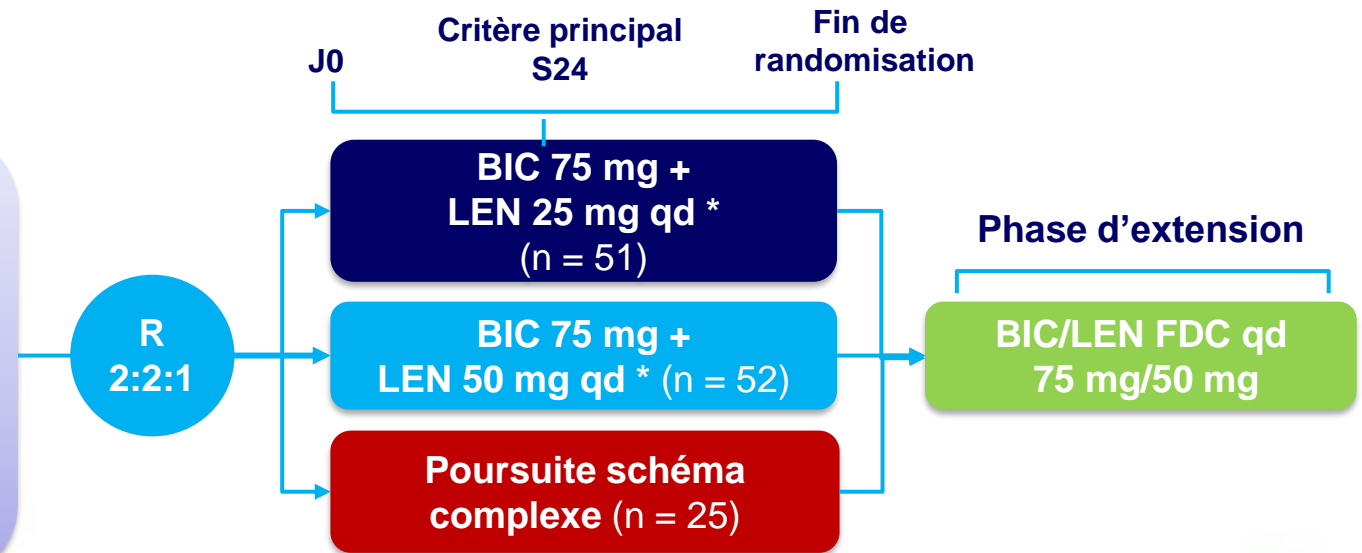
- Parmi les 4 II testés, BIC présente la plus longue demi-vie de dissociation à partir des complexes intégrase VIH-1/ADN

BIC + LEN po qd en simplification d'un schéma complexe : phase 2 de l'essai ARTISTRY-1 (1)

- **ARTISTRY-1** : essai randomisé, ouvert, phase 2/3

- **Schéma Phase 2**

- 128 adultes sous un schéma ARV complexe
 - IPb ou INNTI + ≥ 1 troisième agent autre que INTI
 - Ou schéma ≥ 2 cps/j ou nécessitant ≥ 2 prises/j
 - Ou schéma avec ARV parentéral (en excluant CAB/RPV) + ARV oraux
- CV < 50 c/ml depuis au moins 6 mois
- Pas d'exposition préalable à LEN, ni R à BIC, ni infection VHB, DFG ≥ 15 ml/min



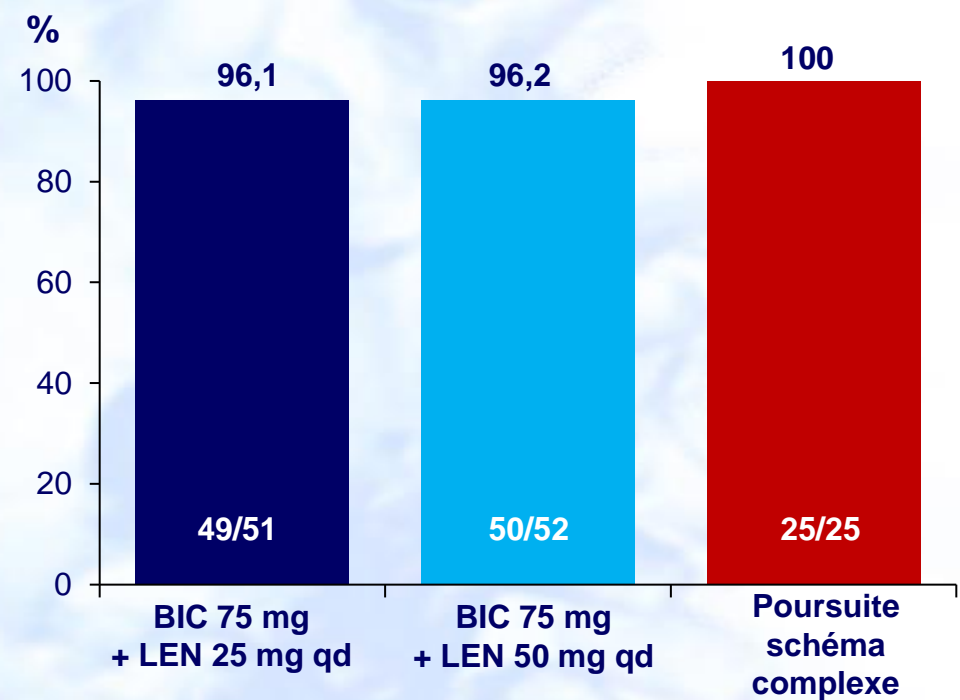
* LEN dose de charge 600 mg po J1 et J2

- **Caractéristiques initiales des participants**

- Age médian : 60 ans, femmes : 19 %
- Médiane ancienneté VIH : 27 ans ; Médiane CD4 : 610/mm³
- Raison du schéma complexe : 81 % pour historique de résistance
- Nombre médian de comprimés = 3 (63 % sous DRV/b + DTG ± TAF/FTC ou INNTI)

BIC + LEN po qd en simplification d'un schéma complexe : phase 2 de l'essai ARTISTRY-1 (2)

CV < 50 c/ml à S24 (Snapshot)



- CV > 50 c/ml à S24 : 1 seul participant (sous BIC/LEN 50 mg)
 - CV < 50 c/ml au-delà de S24 sans modification de traitement
 - Pas de génotype/phénotype disponible car CV < 200 c/ml

Effets indésirables sur 24 semaines

	BIC 75 mg + LEN 25 mg (n = 51)	BIC 75 mg + LEN 50 mg (n = 52)	Poursuite (n = 25)
El liés au traitement	9 (18 %)	3 (6 %)	0
El sévères	2 (3,9 %)	1 (1,9 %)	2 (8 %)
El conduisant à arrêt du traitement	1 (2 %) Nausées à J1 grade 1	1 (1,9 %) Vomissements	0

- **Conclusion : poursuite du développement**
 - Choix BIC 75 mg + LEN 50 mg pour la phase 3
 - Développement d'une combinaison en 1 cp (STR)

Lenacapavir : PK après administration orale

- **Objectifs**

- Évaluer la tolérance et la PK plasma d'une dose orale unique de LEN (inhibiteur de capsid) en comprimés
- Evaluer les effets de l'alimentation sur la PK de LEN

- **Méthode**

- Etude randomisée, en aveugle
 - en dose unique et escalade de doses uniques chez des sujets sains recevant LEN (n = 8) vs PCB (n = 2) à jeun soit (50 mg, 300 mg, 900 mg, 1 800 mg)
 - en dose unique LEN (n = 8) avec effet de l'alimentation riche en lipides (~ 1 000 kcal ; ~ 50 % lipides) et pauvre en lipides (~ 400 kcal ; ~ 25 % lipides) soit 300 mg
- Mesure des concentrations plasmatiques par HPLC-MS/MS
- Estimation des paramètres PK par méthodes non compartimentales (WinNonlin®)
- Evaluation de la proportionnalité de la dose en fonction des ASC et C_{max} plasmatiques avec comme référence la dose de 50 mg de LEN

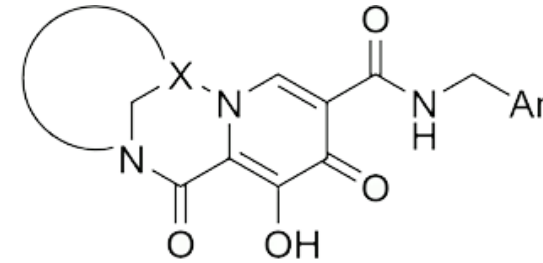
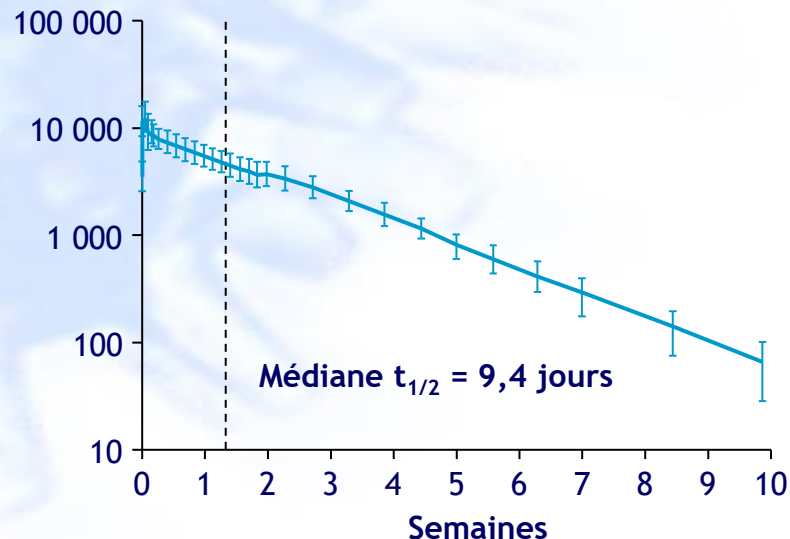
- **Résultats (médians)**

- Age ~ 34 ans, IMC ~ 25 kg/m²
- Aucun événement indésirable grave chez les sujets sains
- **T_{max} ~ 4-8h et t_{1/2} ~ 11-13 jours**
- Les expositions plasmatiques de LEN augmentent moins vite que les doses de 50 à 1 800 mg
- L'alimentation n'a pas d'effet sur la PK de LEN

GS-1720, nouvel INI oral : phase 1 (1)

- GS-1720, nouvel INI pour administration orale hebdomadaire
- Phase 1a** chez des volontaires sains pour tolérance et PK en administration orale unique et répétée en doses croissantes de 50 à 1 350 mg ; demi-vie médiane après dose unique de 450 mg = 9,4 jours

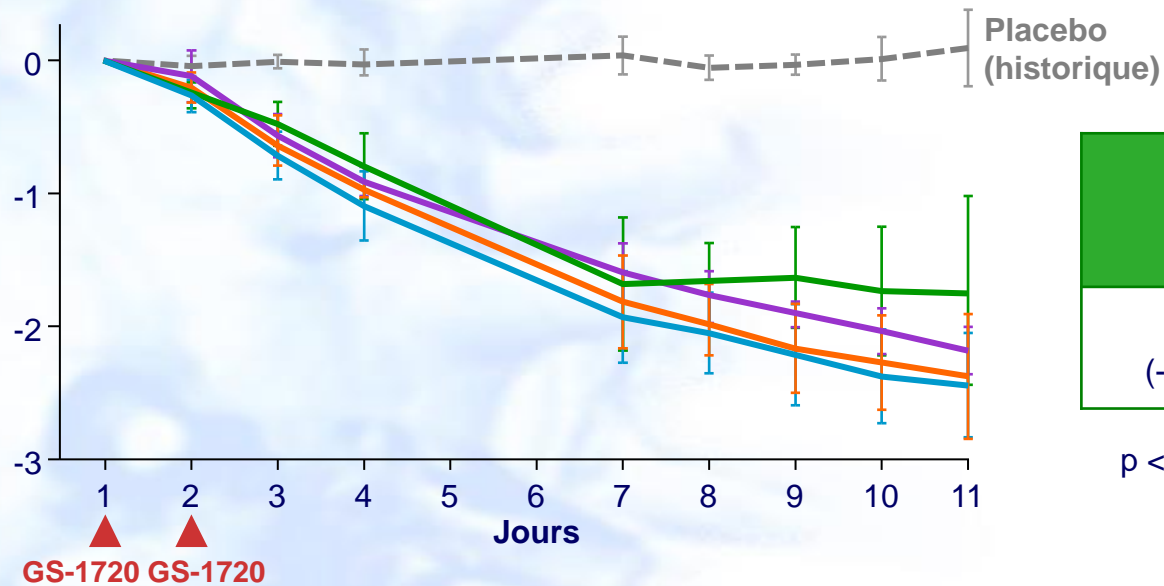
Concentration GS-1720 après prise orale unique de 450 mg (ng/ml)



- Phase 1b** chez adultes VIH+ pour tolérance, PK et activité antivirale sur 10 jours
 - 28 participants (n = 7 par groupe)
 - âge médian : 33 ans
 - CV médiane 4,9 log₁₀ c/ml
 - médiane CD4 : 370/mm³
 - Naïfs d'ARV ou sans traitement, sans résistance aux INI
 - Administration orale de GS-1720 à J1 et J2
 - Mesure de la CV plasmatique entre J1 et J11
 - Critère principal : évolution de la CV entre J1 et J11
 - Etude de la résistance aux INI à J1 et J11

GS-1720, nouvel INI oral : phase 1 (2)

Réduction moyenne de la CV, \log_{10} c/ml (IC 95 %)



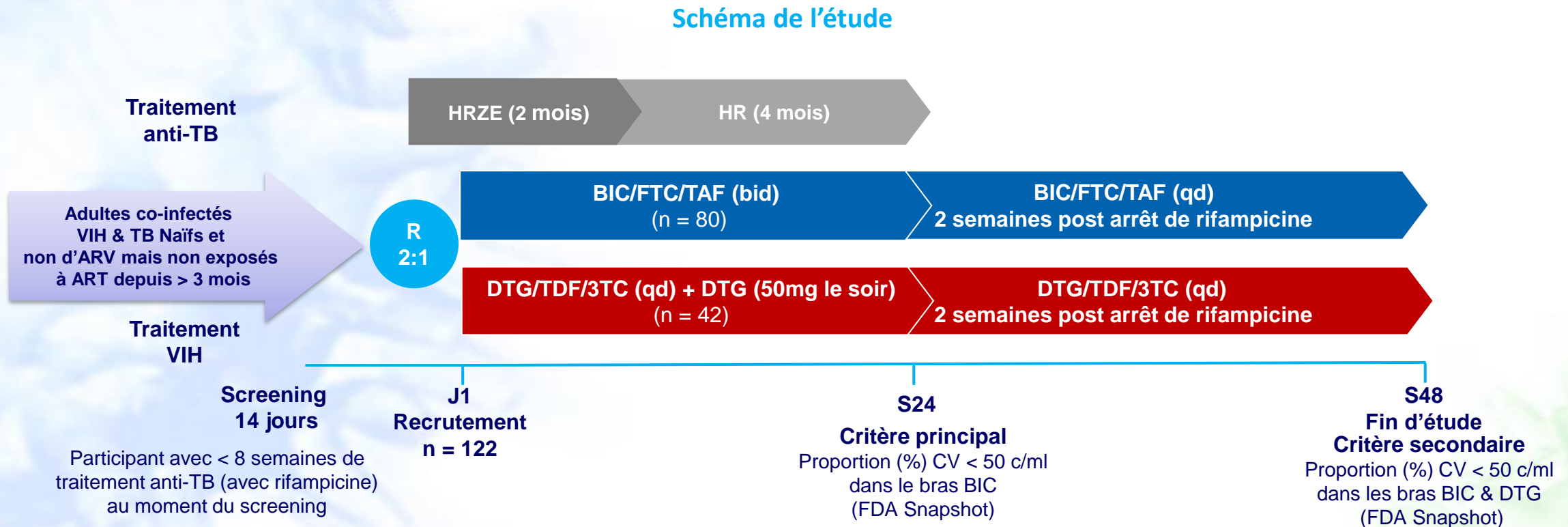
GS-1720 30 mg (n = 7)	GS-1720 150 mg (n = 7)	GS-1720 450 mg (n = 7)	GS-1720 900 mg (n = 7)
-1,74 (-1,03 ; -2,45)	-2,18 (-2,00 ; -2,37)	-2,44 (-2,04 ; -2,83)	-2,37 (-1,90 ; -2,84)

p < 0,0001 vs placebo

- Aux doses de 450 et 900 mg tous les individus ont une réponse forte ($> 1,5 \log_{10}$ c/ml)
- Tolérance bonne : 4 événements indésirables grade 1-2 liés au traitement, 2 anomalies biologiques de grade 3 (baisse de DFG dans groupes 30 et 150 mg)
- Absence d'émergence de résistance aux INI à J11 dans les groupes 150 à 450 mg (analyses en cours dans les autres groupes)

Essai INSIGHT CAPRISA 093 : PK et tolérance de BIC/FTC/TAF bid associé à un traitement anti-TB avec rifampicine (1)

- Objectif** : efficacité, tolérance 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



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

Essai INSIGHT CAPRISA 093 : PK et tolérance de BIC/FTC/TAF bid associé à un traitement anti-TB avec rifampicine (2)

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 CV \geq 100 000 c/ml, n (%)	75 649 (22 784 - 391 299) 32 (42)	73 735 (21 242 - 544 830) 17 (41)
CD4, médiane (IQR) /mm ³ 50 - 100/mm ³ 101 - 199/mm ³ \geq 200/mm ³	172 (108 - 352) 18 (23) 26 (33) 36 (45)	139 (97 - 237) 13 (31) 16 (38) 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 80 - 100	21 (26) 59 (74)	10 (24) 32 (76)
Stade 4 de l'OMS, n (%)	7 (9)	0 (0)

Essai INSIGHT CAPRISA 093 : PK et tolérance de BIC/FTC/TAF bid associé à un traitement anti-TB avec rifampicine (4)

Paramètres PK plasma

BIC 50 mg bid avec rifampicine

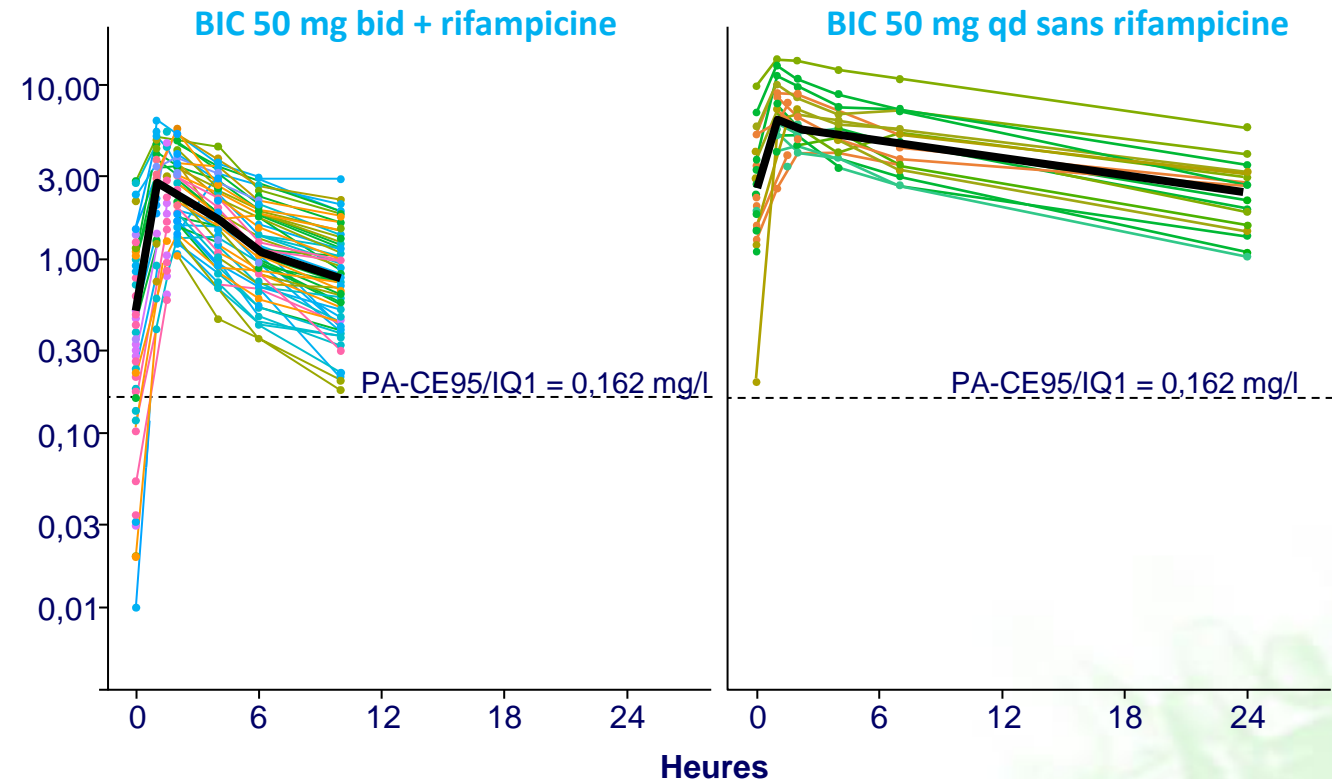
Temps	n	C_{tau} (mg/l) Moyenne géo. (CV %)	ASC_{0-24h} (mg*h/l) Moyenne géo. (CV %)
S4 et S12	75	0,397 (73,4 %)	30,9 (42,2 %)

BIC 50 mg qd sans rifampicine

Temps	n	C_{tau} (mg/l) Moyenne géo. (CV %)	ASC_{0-24h} (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 $C_{\text{tau}} < 0,01$ mg/l témoignant de difficultés d'observance

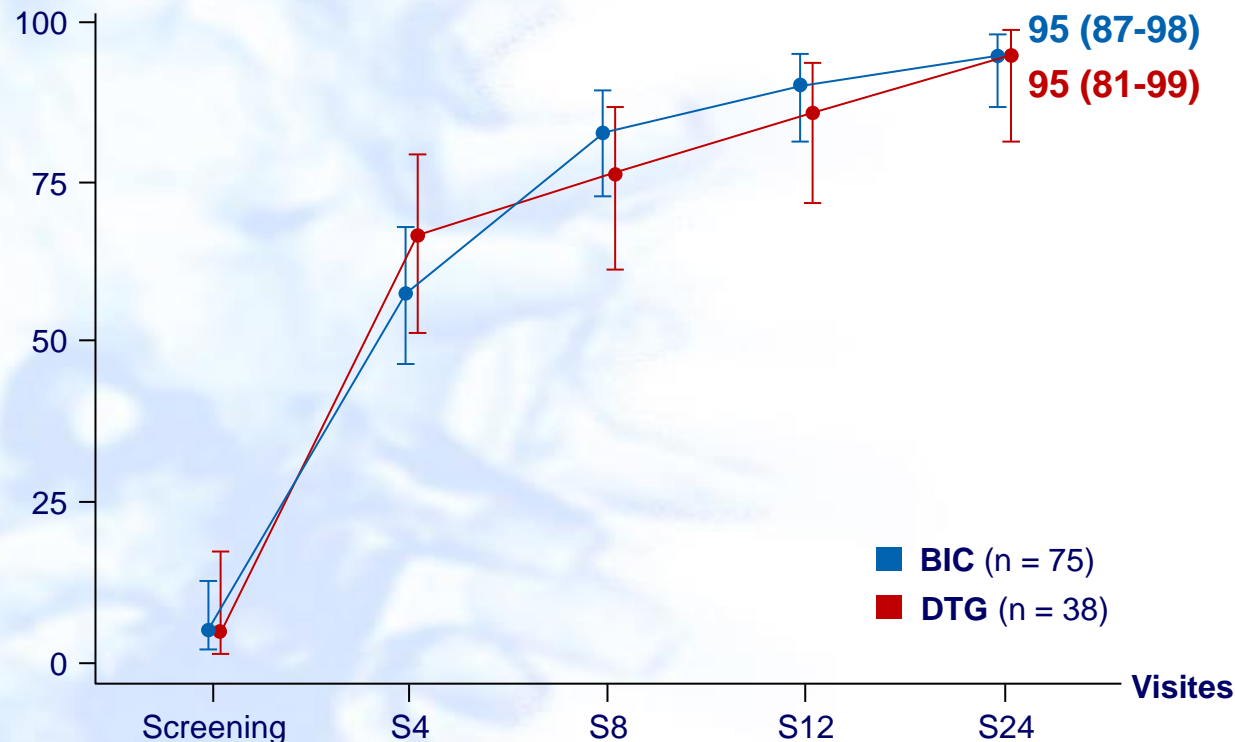
Profils PK plasma de BIC (mg/l) \pm rifampicine



- Conclusion** : efficacité virologique élevée des 2 bras, sans échec, avec une bonne tolérance sans arrêt ni retrait ni switch de traitement chez des patients co-infectés VIH et TB

Essai INSIGHT CAPRISA 093 : PK et tolérance de BIC/FTC/TAF bid associé à un traitement anti-TB avec rifampicine (3)

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



- **Médiane de changement de CD4 (IQR) /mm³ 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

OMS - Communiqué de presse, 5 mars 2024

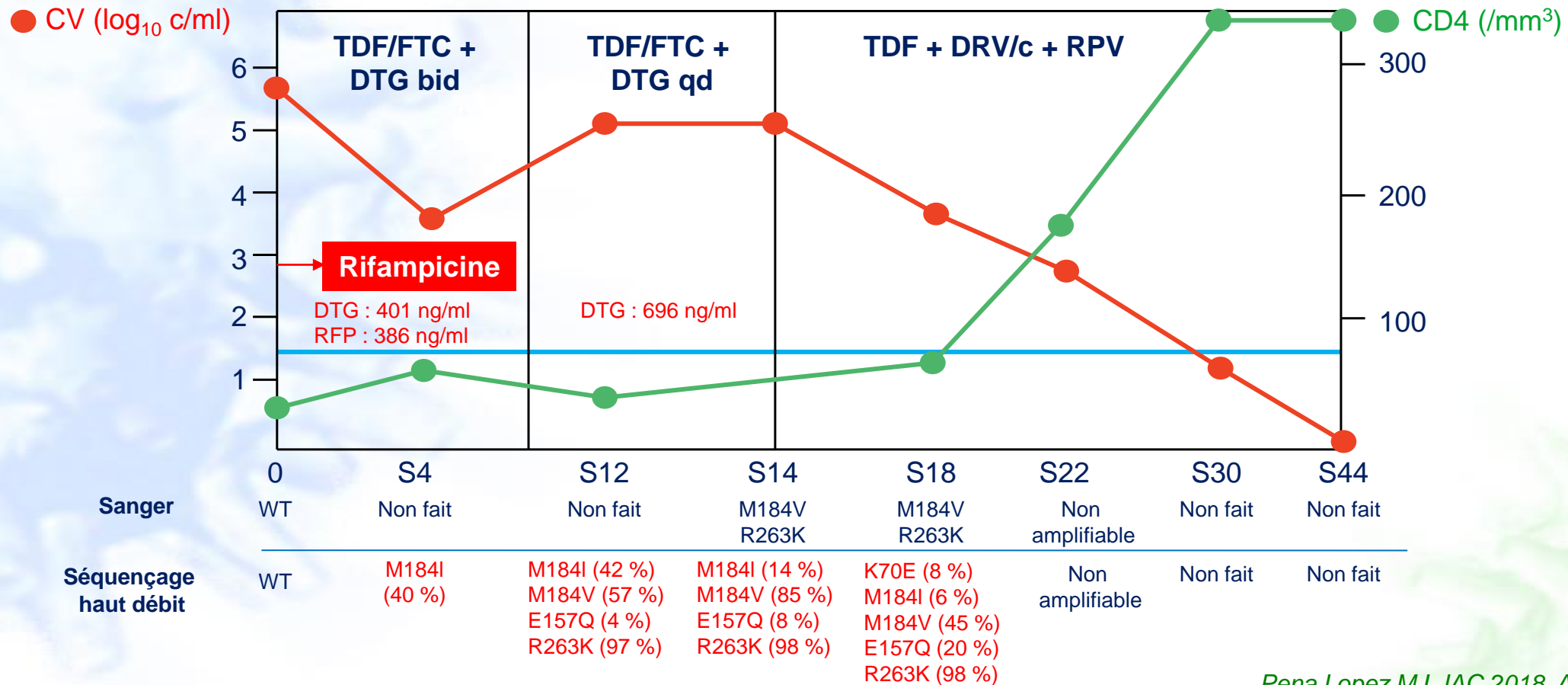
New report documents increase in HIV drug resistance to dolutegravir

- The WHO latest HIV Drug Resistance (HIVDR) Report tells us where drug resistance is growing and offers recommendations for countries to monitor and respond to the potential challenges
- Since 2018, WHO has recommended use of dolutegravir as the preferred first- and second-line HIV treatment for all population groups
- The report shares some good news and some concerning news. It highlights high levels of HIV viral load suppression (> 90 %) in populations receiving DTG-containing ART. However, observational and country-generated survey data indicate that levels of HIVDR to DTG are exceeding levels observed in clinical trials
- **Among the four surveys reported, levels of resistance to DTG ranged from 3,9 % to 8,6 %, and reached 19,6 % among people experienced with treatment and transitioned to a DTG-containing ART while having high HIV viral loads. To date, only a few countries have reported survey data to WHO**

Emergence des mutations E157Q et R263K à l'échec d'une 1^{ère} ligne à base de DTG

- Femme de 49 ans, diagnostiquée VIH en 2017 lors d'une intervention chirurgicale
- CV = 457 000 c/ml, CD4 = 39/mm³
- Rifampicine pour infection à staphylocoque de la plaie chirurgicale (arrêt à S8 pour EI)
- Séquençage haut débit TI et intégrase

Suivi immuno-virologique





Merci de votre attention !