

19^e ÉDITION
ACCP
VIH

ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le **VIH**



Laho Business Center
Paris

29 NOVEMBRE
2022

Avec le soutien institutionnel de



Sous la caution scientifique de



ACTUALITES VIROLOGIQUES & RESISTANCES

Pr Anne-Geneviève MARCELIN



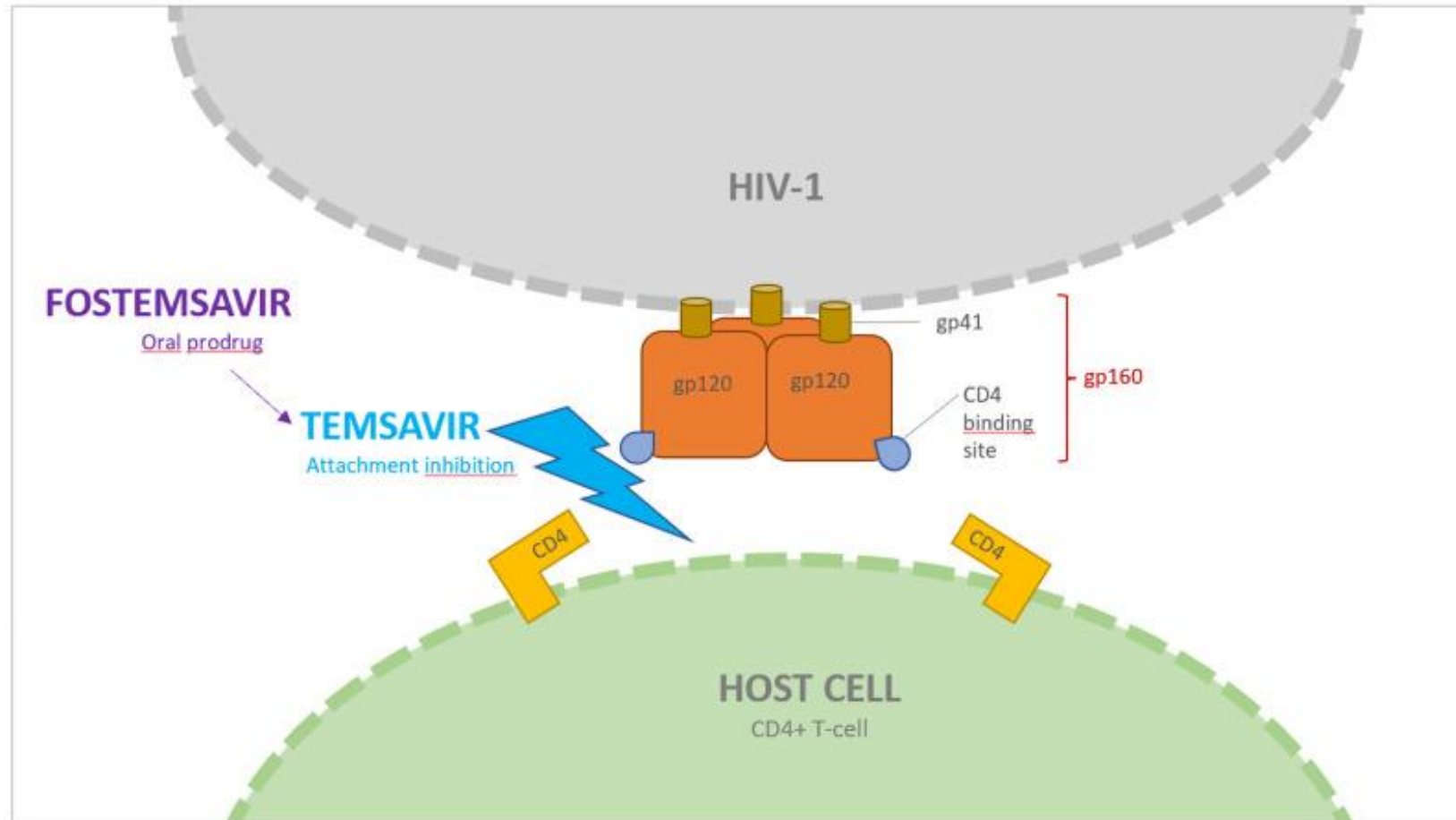
ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le VIH

29 NOVEMBRE 2022

Liens d'intérêt

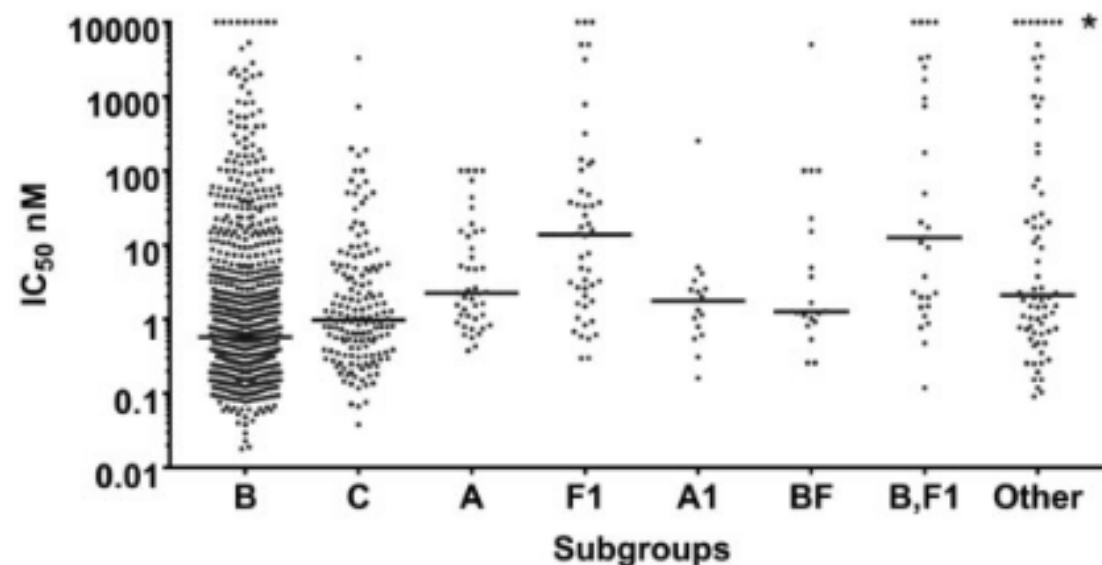
- Pr Anne-Geneviève MARCELIN
 - Subventions pour participations à des conférences scientifiques, des honoraires pour des travaux d'expertise et financements de recherche: Gilead Sciences, GSK, Moderna, MSD, ViiV Healthcare, Bio-Rad
 - Membre de l'ANRS (Groupe résistance, Action coordonnée n° 43, conseils scientifiques et indépendants de différents essais)

Fostemsavir



Susceptibility of global HIV-1 clinical isolates to fostemsavir using the PhenoSense® Entry assay

Margaret Gartland¹, Nannan Zhou², Eugene Stewart³, Amy Pierce⁴, Andrew Clark⁵, Peter Ackerman⁶, Cyril Llamoso⁶, Max Lataillade⁶ and Mark Krystal^{2*}



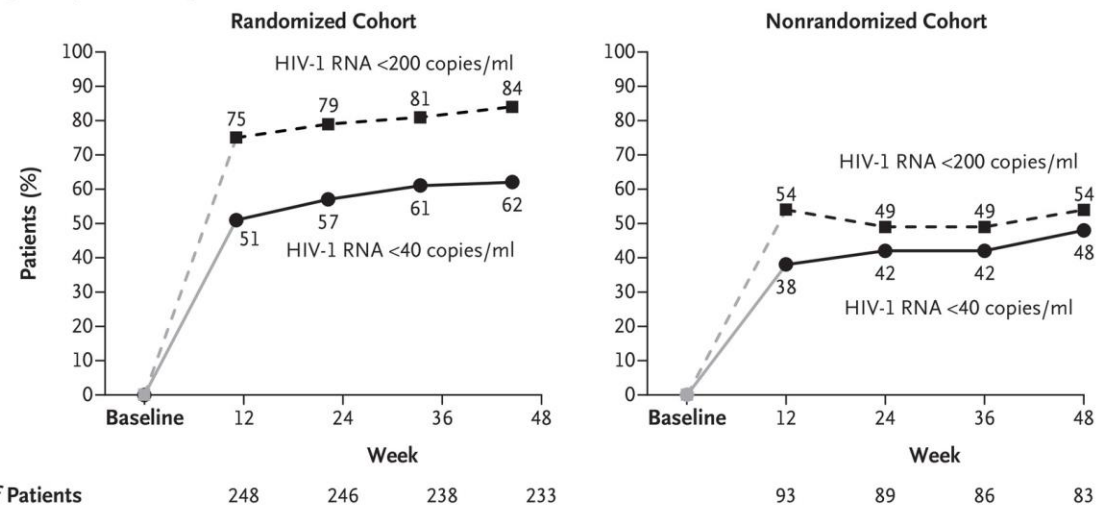
Subtype	#	IC ₅₀ <1 nM (%)	IC ₅₀ >1 to <10 nM (%)	IC ₅₀ >10 to <100 nM (%)	IC ₅₀ >100 nM (%)	Geometric mean IC ₅₀ (nM) ^a	Median IC ₅₀ (nM) ^a	90th percentile IC ₅₀ (nM) ^a
All	1337	719 (53.8)	352 (26.3)	146 (10.9)	120 (9.0)	1.7	0.8	75.4
B	881	544 (61.7)	196 (22.2)	85 (9.6)	56 (6.4)	1.2	0.6	47.6
C	156	78 (50.0)	56 (35.9)	15 (9.6)	7 (4.5)	1.5	1.0	22.9
A1	17	5 (29.4)	11 (64.7)	0 (0)	1 (5.9)	1.8	1.8	4.3
A	43	10 (23.3)	21 (48.8)	8 (18.6)	4 (9.3)	3.8	2.3	57.7
BF	19	5 (26.3)	8 (42.1)	2 (10.5)	4 (21.1)	4.6	1.3	190.4
F1	48	8 (16.7)	15 (31.3)	13 (27.1)	12 (25.0)	17.9	13.8	892.9
B, F1	29	4 (13.8)	9 (31.0)	5 (17.2)	11 (37.9)	38.4	12.7	6925.3
CRF01_AE	5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (100)	-	-	-



Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection

Michael Kozal, M.D., Judith Aberg, M.D., Gilles Pialoux, M.D., Pedro Cahn, M.D.,
 Melanie Thompson, M.D., Jean-Michel Molina, M.D., Beatriz Grinsztejn, M.D.,
 Ricardo Diaz, M.D., Antonella Castagna, M.D., Princy Kumar, M.D.,
 Gulam Latiff, M.D., Edwin Dejesus, M.D., Mark Gummel, M.S.,
 Margaret Gartland, M.Sc., Amy Pierce, B.S., Peter Ackerman, M.D.,
 Cyril Llamoso, M.D., and Max Lataillade, D.O., for the BRIGHTE Trial Team*

A Virologic Response through Wk 48



B CD4+ T-Cell Response through Wk 48

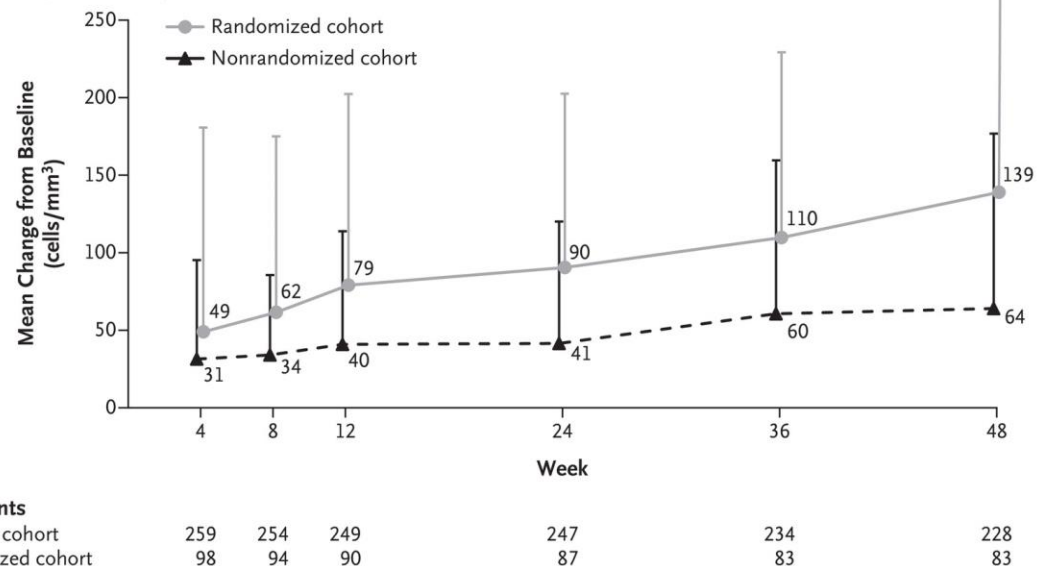


Table S13. Summary of Emergent Viral Genotypic Substitutions of Interest in the gp120 Domain – Protocol-Defined Virologic Failure at Week 48

n (%)*	Randomized Cohort† (N=49)	Non-randomized Cohort (N=46)	Total (N=95)
Sequenced	47 (96)	46 (100)	93 (98)
Substitutions of interest in gp120‡	20 (43)	32 (70)	52 (56)
S375	14 (30)	22 (48)	36 (39)
S375H	0	1 (2)	1 (1)
S375H/N	1 (2)	1 (2)	2 (2)
S375M	0	3 (7)	3 (3)
S375N	7 (15)	8 (17)	15 (16)
S375N/T	1 (2)	2 (4)	3 (3)
S375S/I	0	1 (2)	1 (1)
S375S/M/T	1 (2)	0	1 (1)
S375S/N	3 (6)	6 (13)	9 (10)
S375S/T	1 (2)	0	1 (1)
M426	13 (28)	20 (43)	33 (35)
M426L	8 (17)	12 (26)	20 (22)
M426M/L	6 (13)	8 (17)	14 (15)
M434	4 (9)	4 (9)	8 (9)
M434I	1 (2)	1 (2)	2 (2)
M434M/I	3 (6)	3 (7)	6 (6)
M434M/I/T	1 (2)	0	1 (1)
M475	5 (11)	5 (11)	10 (11)
M475I	4 (9)	1 (2)	5 (5)
M475M/I	1 (2)	4 (9)	5 (5)

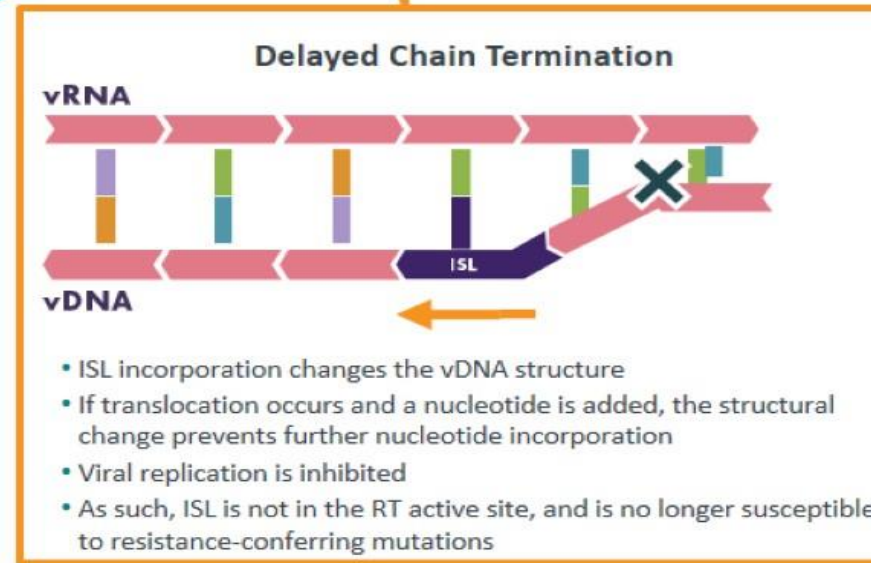
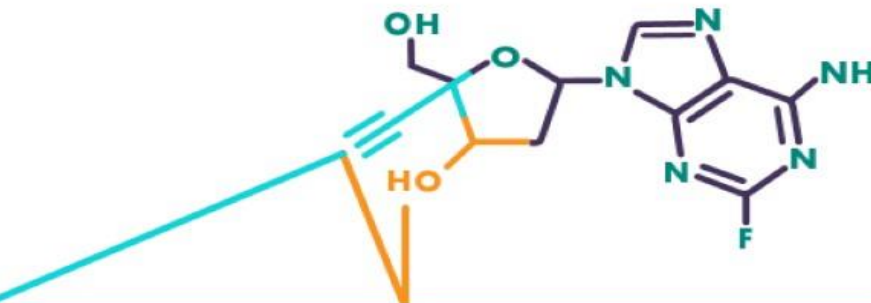
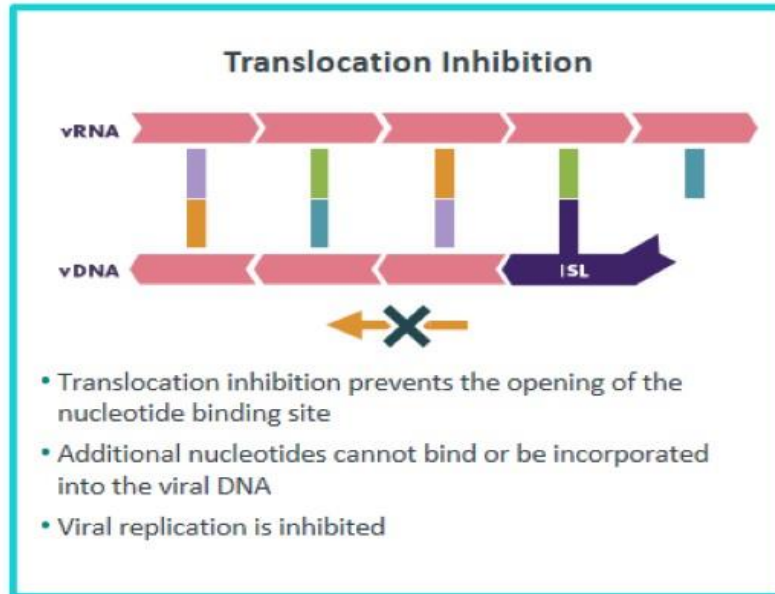
○ **Randomized cohort:**

- in 43 % of failing patients gp120 substitutions occurred during treatment at one or more of the 4 amino acid positions that have been associated with reduced phenotypic susceptibility to temsavir
- S375N and M426L were the most frequent
- Median IC 50 increase: 2.3 fold change

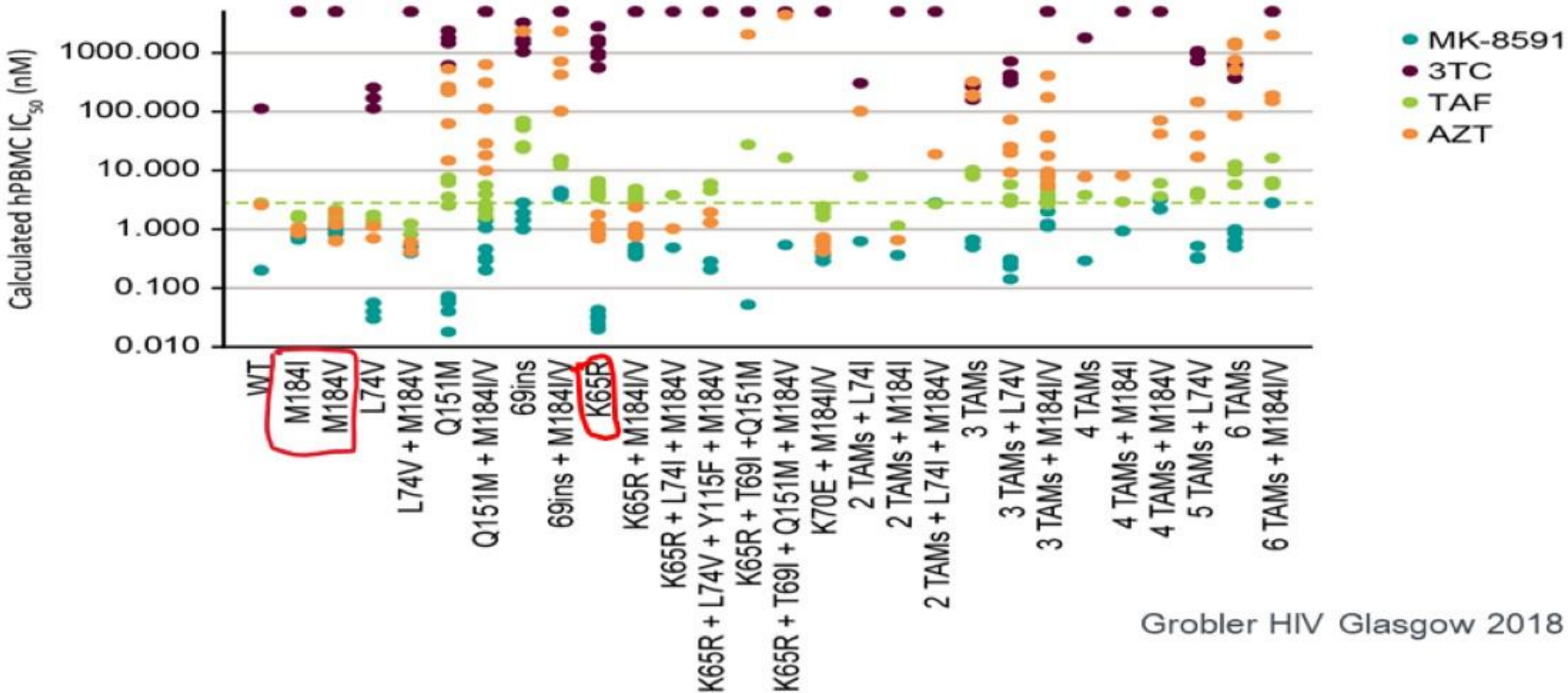
○ **Nonrandomized cohort:**

- in 70% of failing patients gp120 substitutions occurred
- Median IC 50 increase: 470 fold change

Islatravir (ISL, MK-8591), a First-in-Class NRTTI and Has Multiple MOAs



ISL is More Potent Against Most Resistant Mutants Than Approved NRTIs



Slide 67 of 76

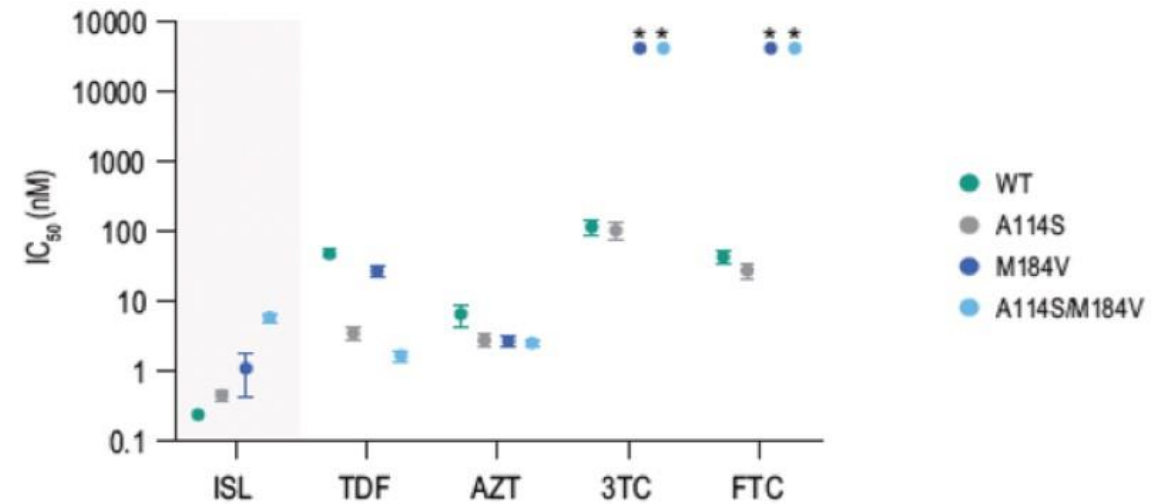


Selection for ISL resistance in vitro

Conclusions

- In resistance selection studies, M184I and M184V were the most common substitutions to emerge across multiple HIV subtypes
- With the exception of A114S, other substitutions observed during these studies had minimal effects on viral susceptibility alone or in combination with M184 substitutions
- A114S augmented resistance conferred by M184V but had minimal effect (2-fold) on its own
- Virus containing A114S in combination with M184V did not replicate in PBMCs
- The differential impact of A114S on ISL vs NRTIs is consistent with its distinct mechanism of action

Figure 2A. Potency (IC_{50}) of ISL and NRTIs Against RT Variants in PBMCs



* $IC_{50} > 42000$ nM

L'impact délétère de l'islatravir (ISL) sur les lymphocytes est-il dose-dépendant ?

- Evaluation du nombre de lymphocytes totaux et de lymphocytes T CD4+ dans l'étude MK-8591-011, comprenant 3 bras de traitement avec ISL (3 posologies différentes) et un bras contrôle sans ISL

Lymphocytes totaux (10^9 cellules/L)

Groupe de traitement	N	Modification moyenne (%) depuis l'inclusion (IC ₉₅)
TDF/3TC/DOR	22	15,9 (2,0-29,9)
ISL 0,25 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	19	20,5 (4,3-36,6)
ISL 0,75 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	19	-0,4 (-14,9-14,1)
ISL 2,25 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	16	-15,9 (-31,9-0,1)

Numération des lymphocytes T CD4+ (cellules/mm³)

Groupe de traitement	N	Modification moyenne (%) depuis l'inclusion (IC ₉₅)
TDF/3TC/DOR	22	60,1 (40,2-80,0)
ISL 0,25 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	19	79,8 (50,0-109,6)
ISL 0,75 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	18	47,1 (26,1-68,2)
ISL 2,25 mg + DOR 100 mg (+/- 3TC)	16	24,0 (4,7-43,4)

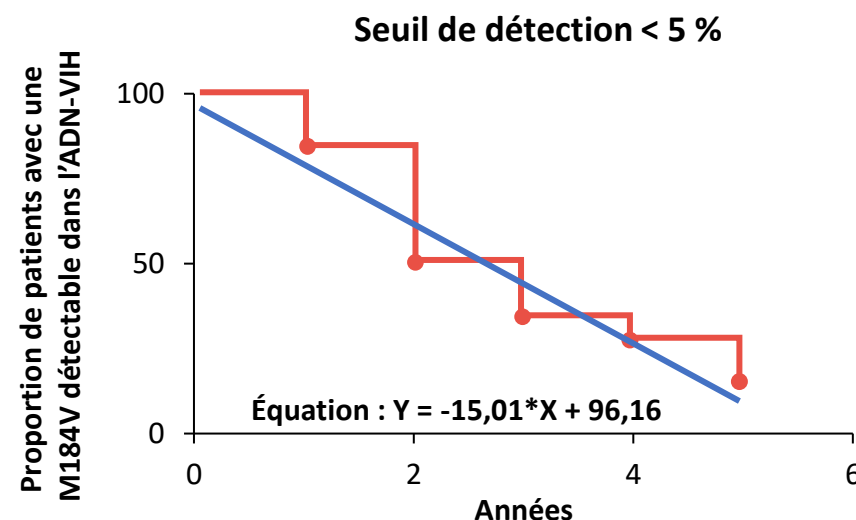
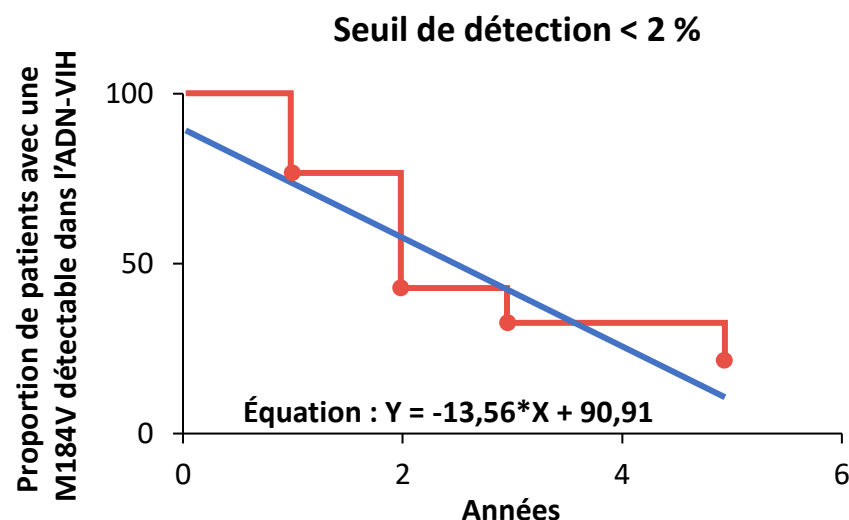
→ L'impact délétère de l'ISL sur les lymphocytes pourrait être dépendant de la dose utilisée

→ Des essais pourraient reprendre en préférant la posologie à 0,25 mg

AIDS/HIV DRUG THERAPY 2022 - D'après Correll T, abstr. O46, actualisé

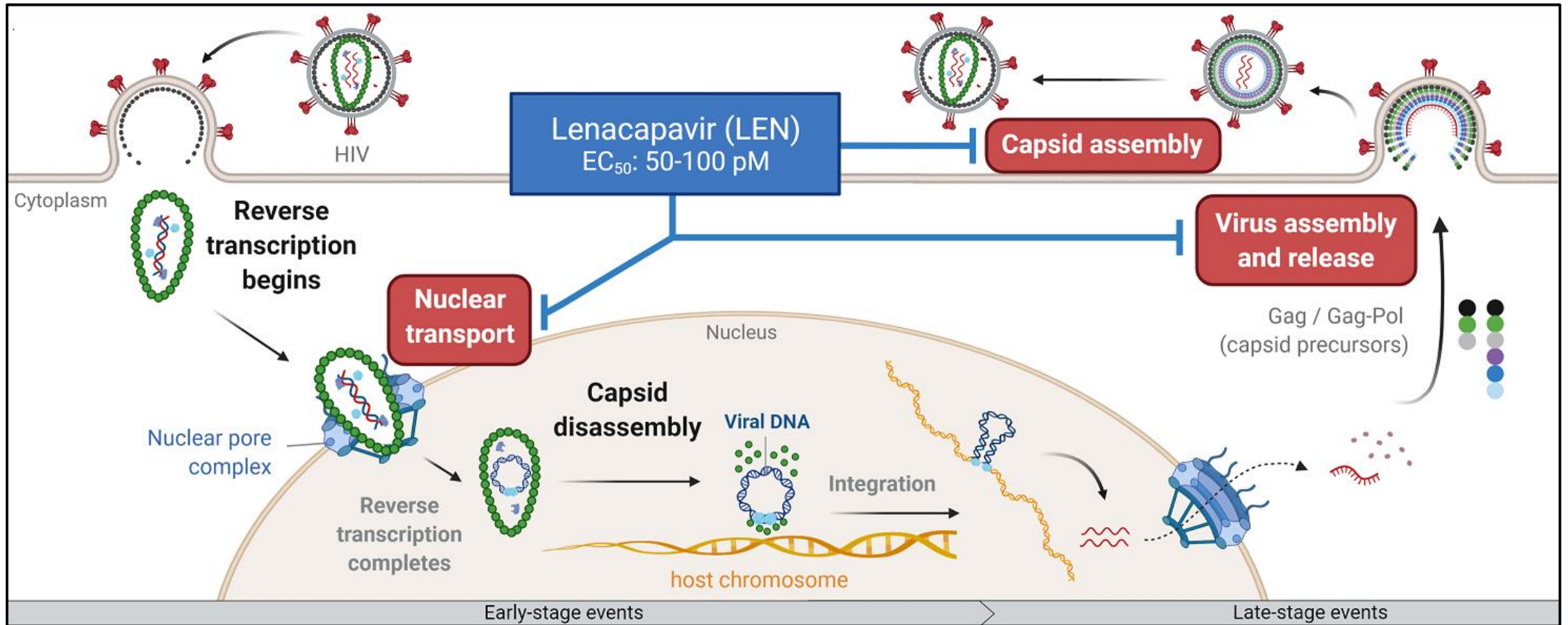
Vitesse de clairance de la mutation M184V dans le réservoir

- L'impact de la mutation M184V archivée dans le réservoir VIH fait débat, concernant l'utilisation, chez les patients qui en sont « porteurs », de bithérapies incluant la lamivudine (3TC)
- Plusieurs travaux montrent que la proportion de la circulation des variants viraux minoritaires porteurs de la résistance diminue au cours du temps
- Le travail présenté ici avait pour but, à partir de ces travaux, d'estimer la vitesse de clairance de la M184V dans l'ADN-VIH détecté en séquençage à haut débit, avec des seuils de sensibilité à 2% et 5%



→ Au regard de la proportion de patients chez qui la M184V n'est plus détectée dans le réservoir VIH circulant 5 ans après l'avoir détectée, les auteurs de ce travail estiment que la proportion des variants minoritaires résistants diminue de 10 à 15% par an

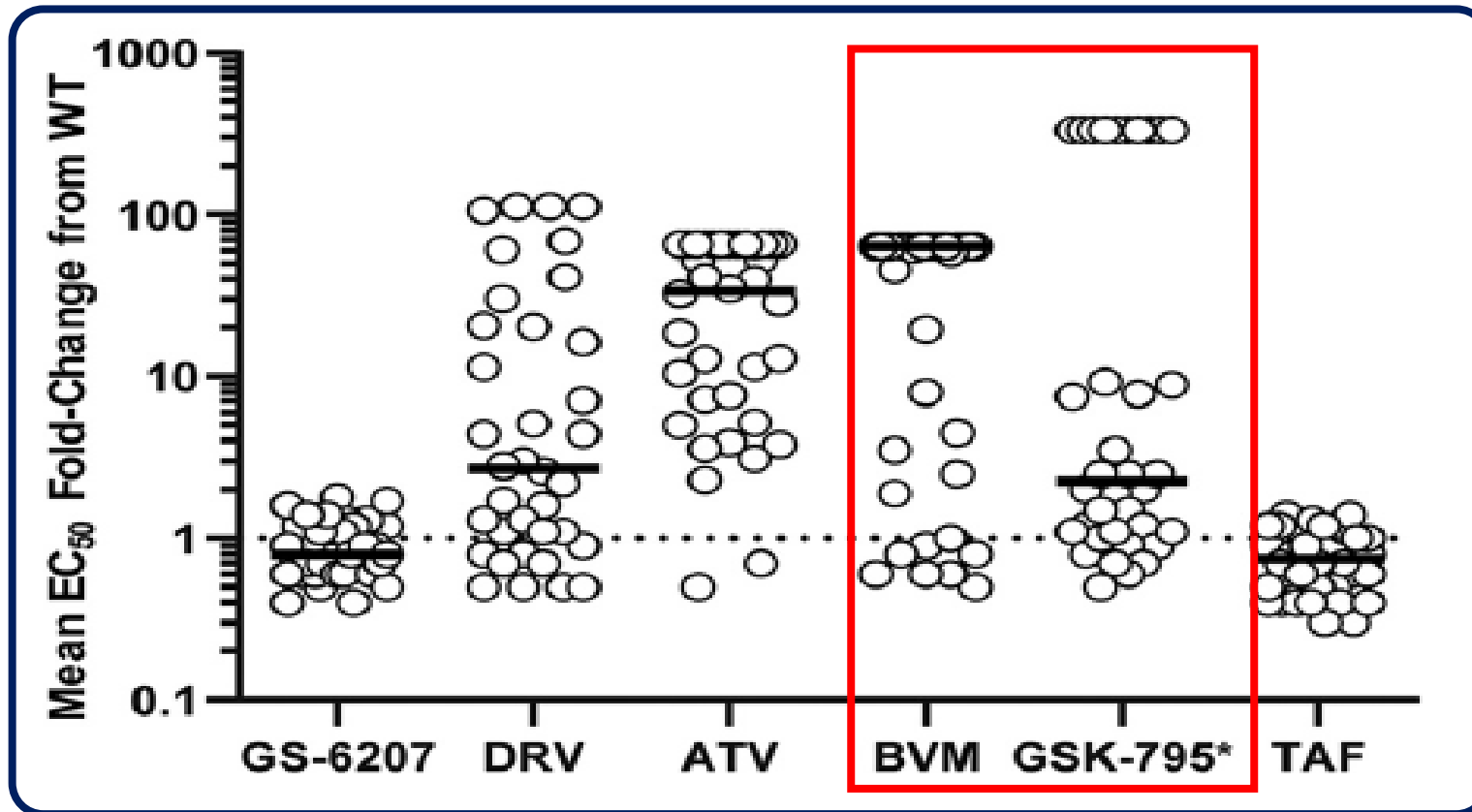
Lénacapavir (LEN, GS-6207), inhibiteur de capside



Absence of Lenacapavir (GS-6207) Phenotypic Resistance in **HIV Gag Cleavage Site Mutants** and in Isolates with Resistance to Existing Drug Classes



N.Margot et al ; AAC 2021

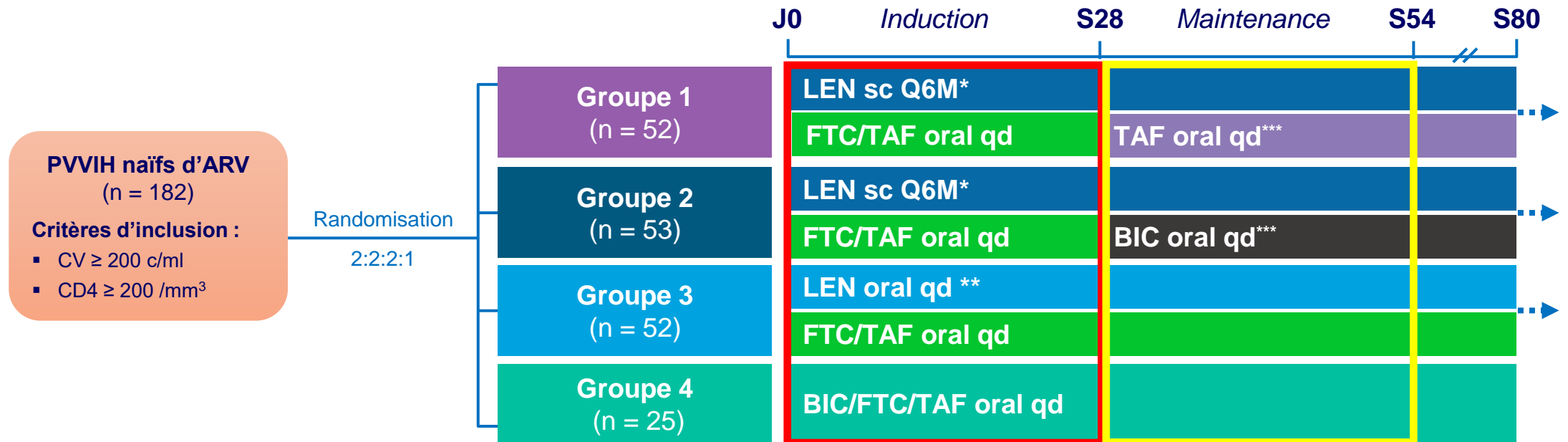


The antiviral activity of LEN *in vitro* is **not affected** by the presence of mutations such as **cleavage site mutations** and naturally occurring **polymorphisms** in Gag

Essai CALIBRATE : phase 2 de LEN en 1^{ère} ligne

Résultats à S54 (1)

- Essai de phase 2, randomisé, en ouvert chez des PVVIH naïfs d'ARV
 - Induction : 28 semaines de trithérapie : 3 groupes avec LEN vs BIC/FTC/TAF
 - Puis 2 groupes de bithérapie avec LEN vs 1 groupe trithérapie avec LEN vs BIC/FTC/TAF



Caractéristiques à l'inclusion

- Age médian : 29 ans ; femmes : 7 % ; noirs : 52 %
- CV, médiane : 4,37 log₁₀ c/ml (IQR : 3,86 à 4,74) ; CV > 100 000 c/ml : 15 %
- CD4, médiane : 437/mm³ (IQR : 332 à 599)

* LEN lead-in oral (600 mg J1 et J2, 300 mg à J8) puis LEN sc : 927 mg (2 x 1,5 ml) à J15 puis tous les 6 mois

** LEN oral 600 mg J1 et J2, puis 50 mg/j à partir de J3

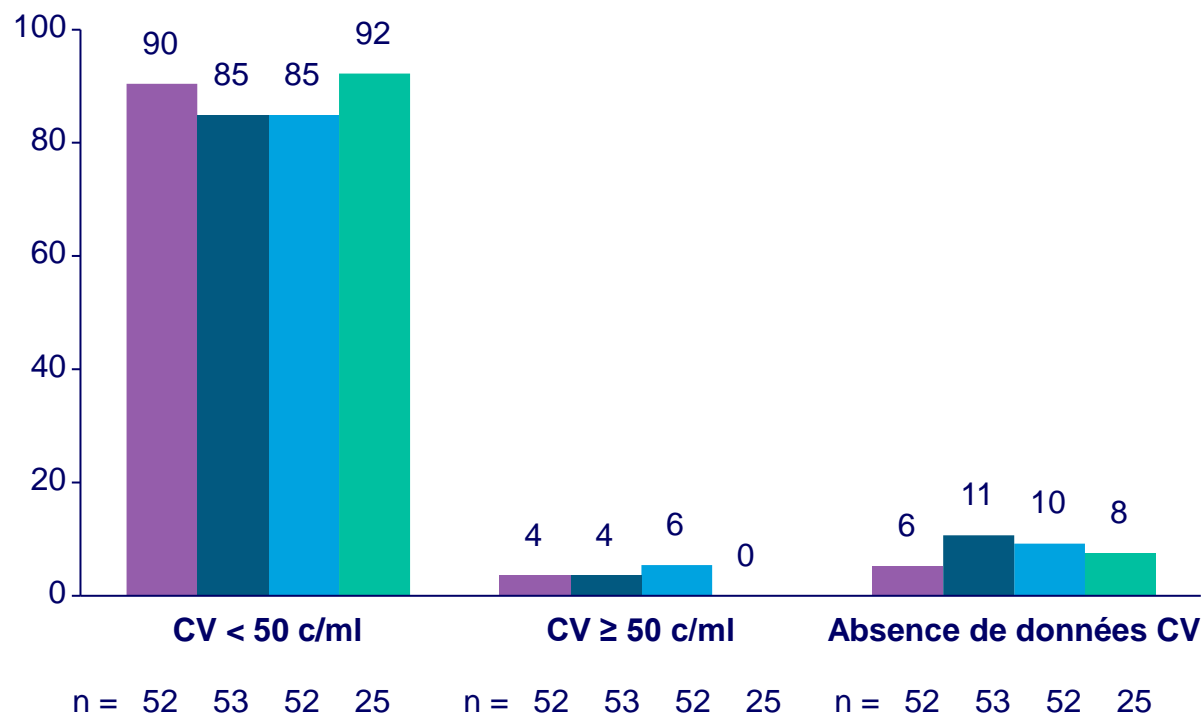
*** Poursuite de l'étude au-delà de S28 avec TAF oral 25 mg (G1) ou BIC oral 75 mg (G2) si CV < 50 c/ml à S16 et S22

Gupta SK, CROI 2022, Abs. 138

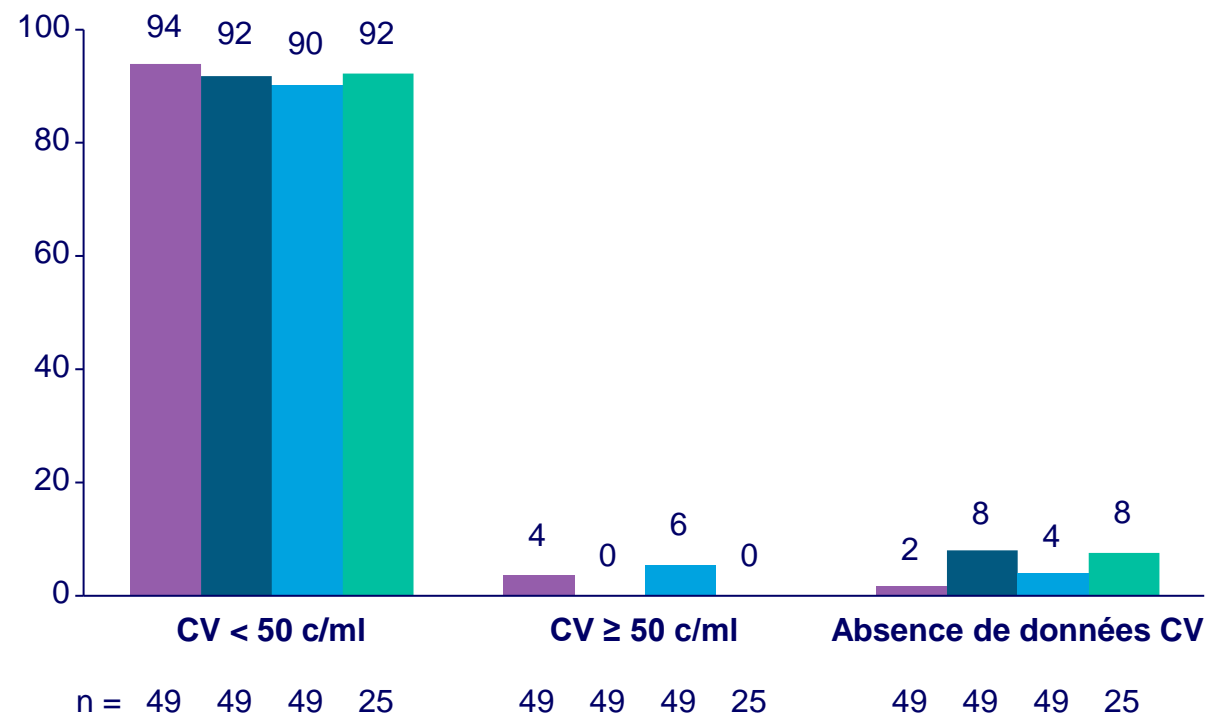
Essai CALIBRATE : phase 2 de LEN en 1^{ère} ligne

Résultats à S54 (2)

Résultats virologiques à S54 (ITT, snapshot), %



Résultats à S54 limités aux participants qui étaient virologiquement contrôlés à S28, %



Groupe 1 : LEN oral/sc + FTC/TAF puis à partir de S28 LEN sc + TAF

Groupe 2 : LEN oral/sc + FTC/TAF puis à partir de S28 LEN sc + BIC

Groupe 3 : LEN oral + FTC/TAF

Groupe 4 : BIC/FTC/TAF

Gupta SK, CROI 2022, Abs. 138



Essai CALIBRATE : phase 2 de LEN en 1^{ère} ligne

Résultats à S54 (4)

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

- Emergence 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

Gupta SK, CROI 2022, Abs. 138



Essai CAPELLA : LEN chez des PVVIH avec VIH-1 multirésistant - Résultats à S52

Emergence de résistance à LEN

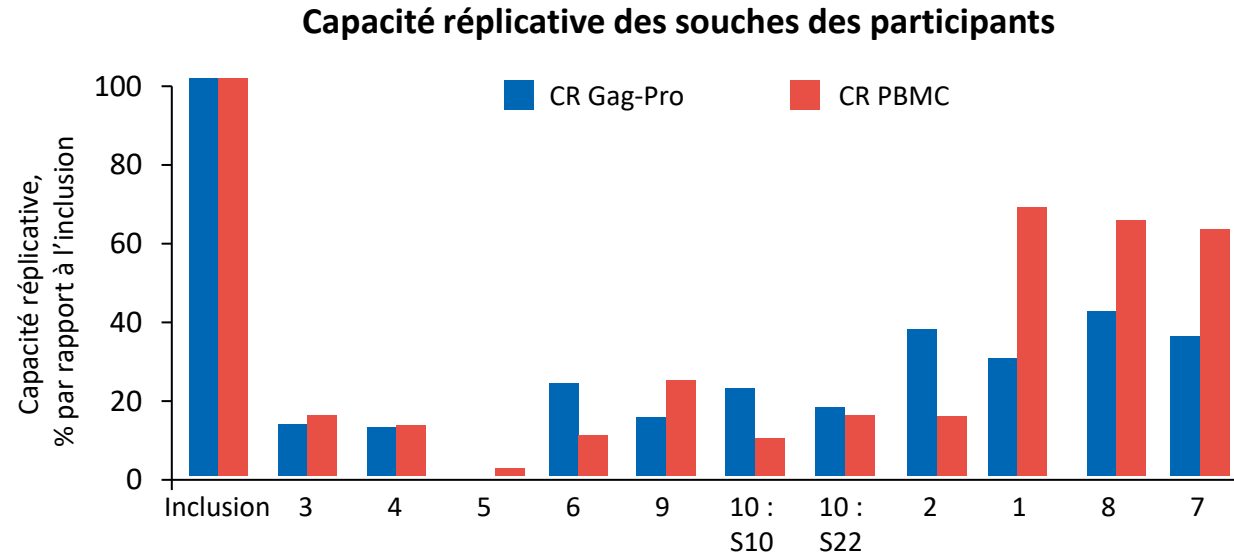
n (%)	Cohorte randomisée (n = 36) (Présentée IAS 2021 et EACS 2021)	Cohorte non randomisée (n = 36) (nouvelles données)
Participants avec critère d'analyse de la résistance *	11 (31 %)	10 (28 %)
Emergence de résistance au LEN	4 (11 %)	4 (11 %)
M66I	4	2
Q67H/K/N	1	2
K70H/N/R/S	1	3
N74D/H/S	3	0
A105S/T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

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

Analyses phénotypiques de souches cliniques présentant des mutations dans la capside chez des PVVIH traitées par lénacapavir

- Analyse sur 10 participants présentant une résistance (21 souches cliniques)



Mutations de résistance au LEN	Aucune	M66I	M66I A105T	M66I K70S	M66I T107S	M66I Q67H	M66I N74D K70R	M66I A105T N74D A105T	K70H	Q67H	Q67H K70R	Q67H K70R
--------------------------------	--------	------	------------	-----------	------------	-----------	----------------	-----------------------	------	------	-----------	-----------

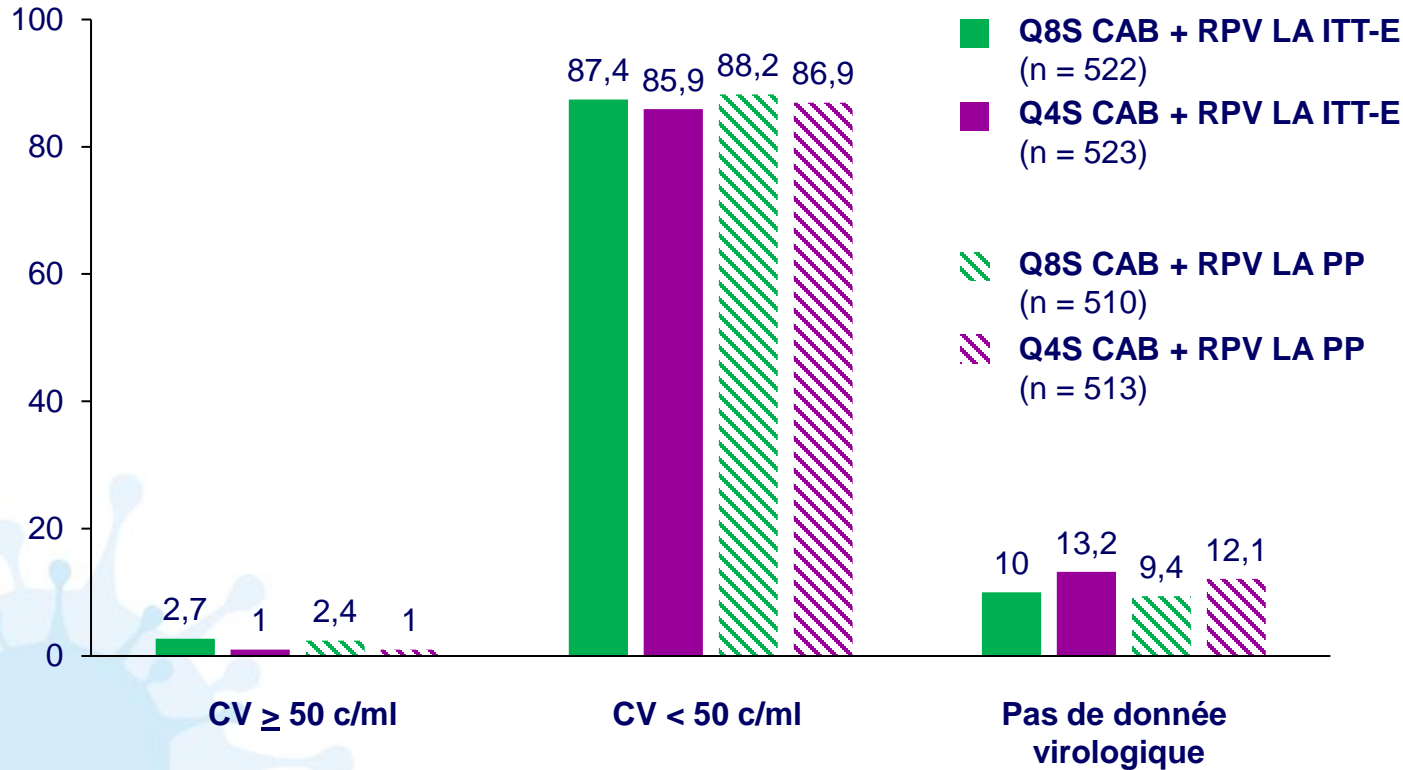
- la résistance au LEN observée dans les souches cliniques porteuses de la mutation M66I est associée à une faible capacité répliquative
- les souches porteuses de la mutation Q67H sans M66I ont montré une faible résistance au LEN et une capacité répliquative proche de celle du virus sauvage

AIDS/HIV DRUG THERAPY 2022 - D'après Margot N et al., abstr. P224, actualisé

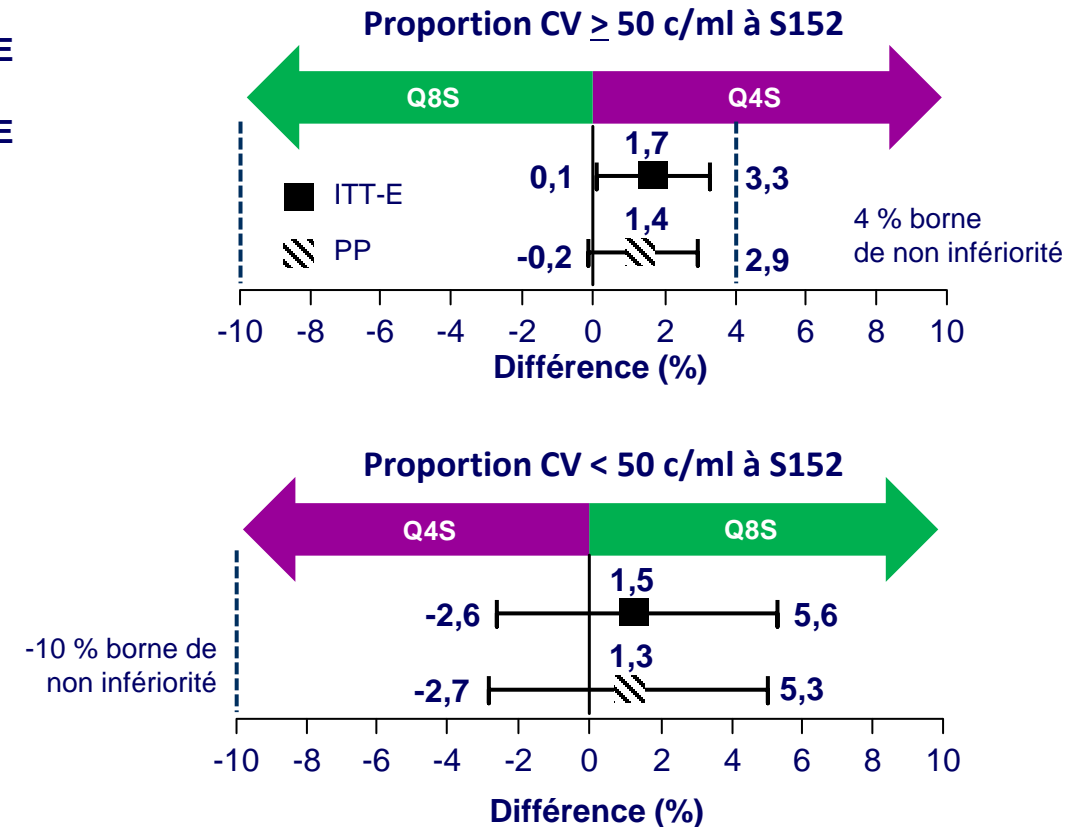
Essai ATLAS-2M : CAB + RPV LA IM en maintenance toutes les 4 vs 8 semaines - Résultats à S152

- Caractéristiques à l'inclusion similaires dans les 2 bras (n = 1 045)
Femmes : 27 %, âge médian : 42 ans, IMC ≥ 30 kg/m² : 20 %, exposition préalable à CAB + RPV : 37 %

Réponse virologique à S152, %



Différences ajustées



Essai ATLAS-2M : CAB + RPV LA IM en maintenance toutes les 4 vs 8 semaines - Résultats à S152

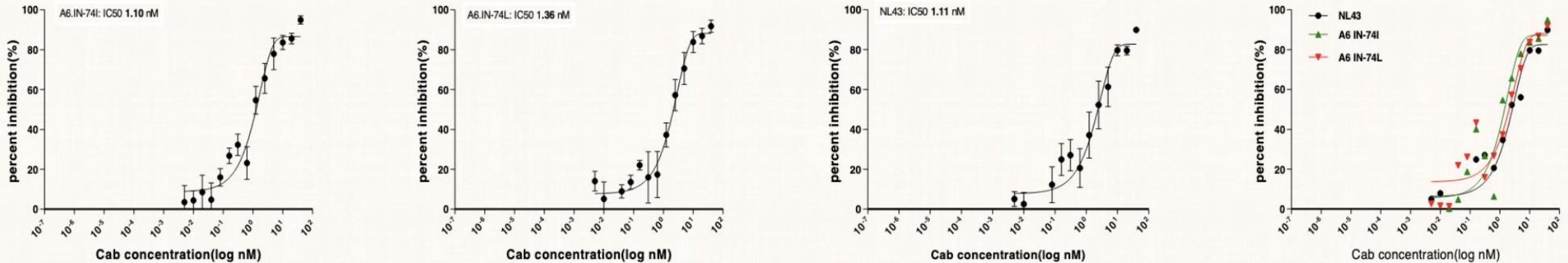
Echecs virologiques confirmés (EVC = 2 CV consécutives \geq 200 c/ml) à S152

	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)
Q8S	522	11 (2,1 %)	7/11	K101E, E138E/K, E138A, Y188L, Y181C, M230M/L	7/11	Q148R, N155H
Q4S	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/m²)
 - 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)

Recombinant HIV-A6.IN.74I/74L susceptibility to Cab

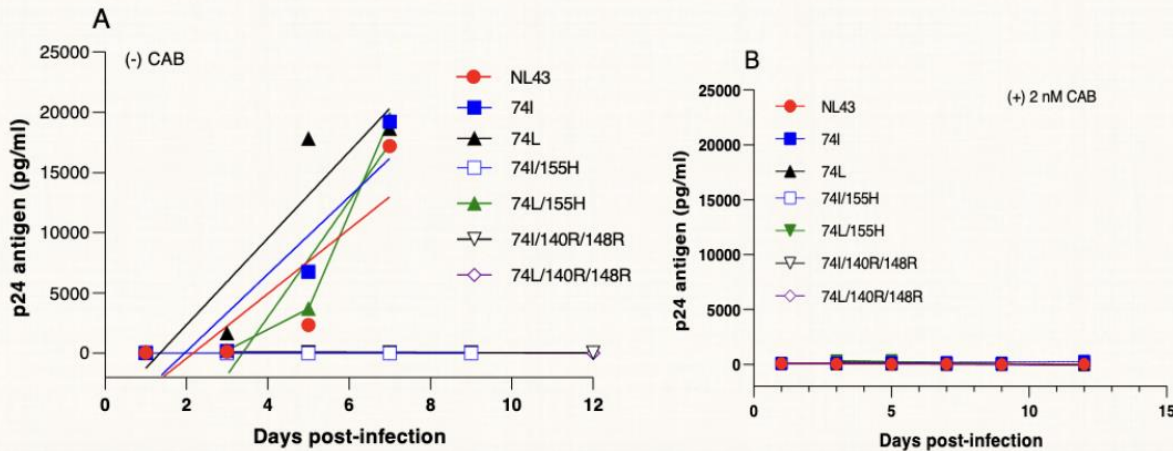
Figure 1. Susceptibility to CAB of HIV-1 recombinants carrying the A6.IN.74I and A6.IN.74L variants, respectively, was determined by a standard drug susceptibility assay in TZM-bl cells.



➤ In Vitro la sensibilité au CAB de sous-type A6 similaire, avec L74L ou I

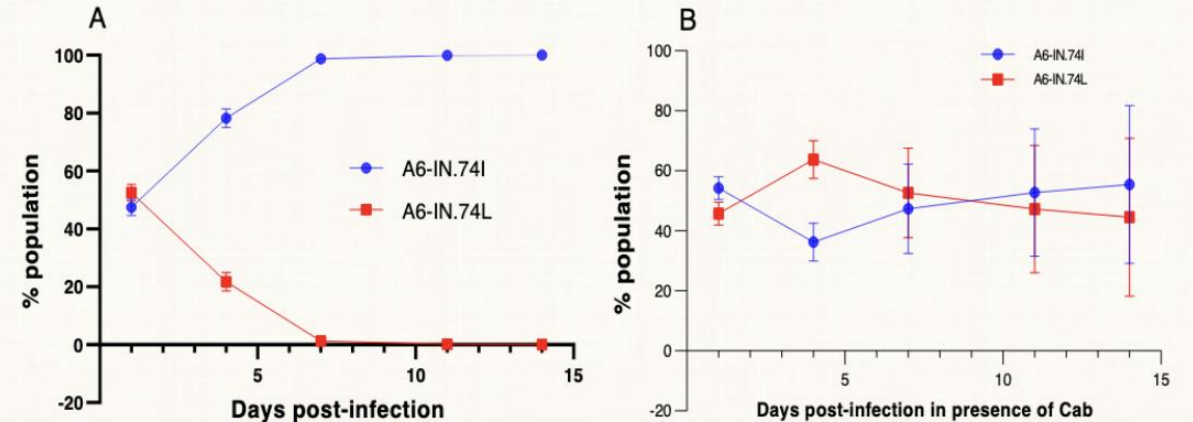
Replication Kinetics Assay

Figure 2. Replication kinetics of recombinant viruses 74I, 74L, 74I/155H, 74L/155H, 74I/140R/148R and 74L/140R/148R in absence and presence of 2 nM CAB.



Growth Competition Assay

Figure 3. Growth competition assays comparing the fitness of recombinants carrying A6.IN.74I vs A6.IN.74L in the absence (A) or presence (B) of 2 nM CAB. The data shown here from 1:1 ratio inoculation of recombinant viruses 74I.A6.IN and 74L.A6.IN.



- En contexte sstype A6, les mutants 74L ou 74I ont une capacité réplivative similaire en l'absence et en présence de 2 nM de CAB.
- En absence de CAB, les mutants 74I surpassent les mutants 74L dans les tests de compétition réplivative, suggérant une meilleure capacité réplivative de L74I en contexte A6.

Les anti-intégrases en bithérapie et trithérapie ont-elles un impact similaire sur le réservoir VIH ? (1/2)

- Comparaison de l'évolution de deux marqueurs quantitatifs du réservoir VIH (ADN-VIH total et ADN-VIH proviral intact) chez 80 patients recevant une bithérapie DTG/3TC et 40 patients recevant une trithérapie TAF/FTC/BIC

Inclusion	Total (n = 134)	DTG/3TC (n = 89)	TAF/FTC/BIC (n = 45)
Perdus de vue après l'inclusion	13/134	9/89	5/45
Sexe (H/F)	118/12	79/8	39/4
Age (années), médiane (IQR)	46 (37-54) n = 128	46 (36-53) n = 86	45 (40-56) n = 42
CD4 à l'inclusion (/mm ³), médiane (IQR)	689 (551-930) n = 125	691 (558-933) n = 83	677 (527-872) n = 42
Nadir CD4 (/mm ³), médiane (IQR)	289 (168-424) n = 123	296.5 (166-449) n = 84	273 (194-385) n = 39
Zénith de charge virale (copies/mL), médiane (IQR)	97 646 (26 736-23 510) n = 114	12 2563 (3 2291-405 526) n = 76	62 447 (12 097-192 502) n = 38
Durée sous ARV (années), médiane (IQR)	7,2 (4,6-10,8) n = 123	8,1 (4,75-11,15) n = 82	6 (4,35-8,95) n = 41
Délai avant indétectabilité (années), médiane (IQR)	0,3 (0,2-0,4) n = 117	0,3 (0,2-0,4) n = 78	0,3 (0,1-0,7) n = 39

Les anti-intégrases en bithérapie et trithérapie ont-elles un impact similaire sur le réservoir VIH ? (1/2)

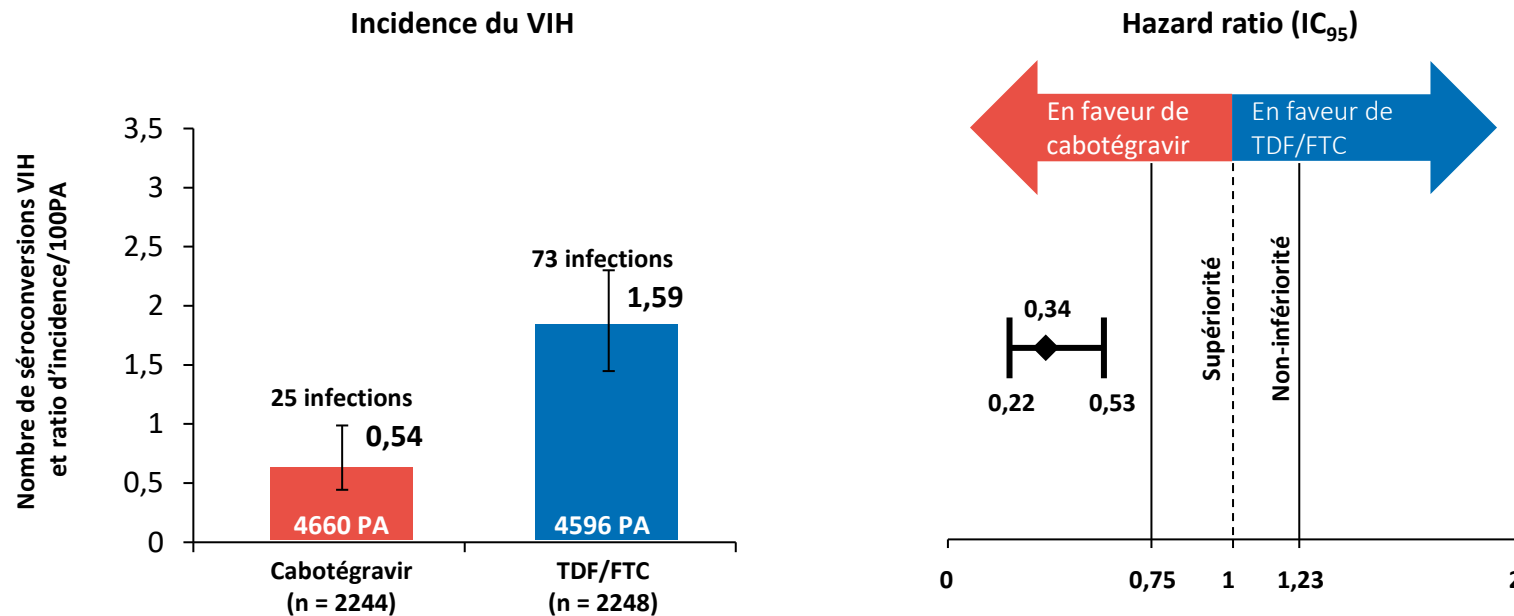
- Les niveaux de ces deux marqueurs à l'inclusion n'étaient pas tout-à-fait identiques mais leur diminution au cours du temps étaient parfaitement superposables

Inclusion	Total (n = 134)	DTG/3TC (n = 89)	TAF/FTC/BIC (n = 45)
ADN-VIH total (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	652 (267-1323) n = 112	773 (420-1388) n = 75	511 (283-1483) n = 37
ADN-VIH proviral intact (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	21,21 (1,9-58,48) n = 87	21,21 (2,07-41,56) n = 61	26,01 (0-108,68) n = 26
Semaine 48			
ADN-VIH total (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	439,37 (189,14-1185,35) n = 108	503,87 (233,49-1246,49) n = 73	324,57 (140,95-1123,68) n = 35
ADN-VIH proviral intact (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	12,03 (2,55-41,68) n = 87	8,7 (0-37,37) n = 61	28,06 (4,75-63,45) n = 26
Delta semaine 48 – inclusion			
ADN-VIH total (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	-122,67 (-330,98-57,03) n = 108	-131,26 (-397,41-93,83) n = 73	-112,18 (-219,06-42,78) n = 35
ADN-VIH proviral intact (copies/10 ⁶ cellules CD4), médiane (IQR)	-5,05 (-28,57-14,56) n = 87	-6,47 (-30,00-15,87) n = 61	-4,65 (-18,67-14,94) n = 26

→ La bithérapie DTG/3TC ne présente pas d'impact négatif sur le réservoir VIH circulant, analysé par le prisme de l'ADN-VIH total et de l'ADN-VIH proviral intact, en comparaison à la trithérapie TAF/FTC/BIC

Résistance aux anti-intégrases en cas de séroconversion sous PrEP par cabotégravir injectable ? (1/2)

- L'essai HPTN 083 a montré la supériorité du cabotégravir en PrEP, en injection intramusculaire tous les deux mois, en comparaison au TDF/FTC oral pris quotidiennement, dans une population d'HSH et de femmes transgenres
- Réduction de l'incidence du VIH estimée à 66% dans le bras cabotégravir
- Au total, 73 infections ont été documentées dans le bras TDF/FTC, et 25 dans le bras cabotégravir



Résistance aux anti-intégrases en cas de séroconversion sous PrEP par cabotégravir injectable ? (1/2)

- Rares infections incidentes survenues malgré les injections de cabotégravir réalisées aux dates prévues et pour lesquelles il n’y a pas à l’heure actuelle d’explications satisfaisantes
- L’évaluation de la résistance en cas de séroconversion montre une sélection quasi constante de mutations de résistance quand les individus ont été exposés au cabotégravir dans les 6 mois précédant l’acquisition du VIH

Initiation ou ré-initiation de cabotégravir en cas d’infection à VIH non diagnostiquée		
6 cas	n (%) 2 (33)	RAMs E138E/K, Q148K/R, Q148R
Séroconversion VIH durant la phase de lead-in oral		
3 cas	2 (66)	E138E/A/K, G140G/S, Q148R
Séroconversion VIH malgré des injections de cabotégravir réalisées comme prévu		
6 cas	6 (100)	E138K, G140A, Q148R, N155H, R236K
Séroconversion VIH en cas de retard d’au moins 10 semaines d’au moins une injection de cabotégravir		
3 cas	0 (0)	
Séroconversion VIH plus de 6 mois après la dernière injection de cabotégravir		
16 cas	0 (0)	

- Séroconversions sous cabotégravir en PrEP très rares, et ne remettant pas en cause le bénéfice de cette stratégie à l’échelle populationnelle
- Toutefois, conséquences virologiques préoccupantes en matière de résistance en cas de séroconversion sous cabotégravir

Merci de votre attention !



ACTUALITÉS et leurs **C**ONSÉQUENCES **P**RATIQUES dans le **VIH**

29 NOVEMBRE 2022