



19 Mai 2022

# VIH et multirésistance en 2022

Pr Charlotte CHARPENTIER



Service de Virologie  
AP-HP.Nord

Hôpital Bichat-Claude Bernard  
Université Paris Cité  
INSERM UMR 1137 IAME



# PVVIH avec un virus multi-résistant : définitions

Toujours basée sur la compilation de toutes les résistances historiques aux différents ARV

- **Pas de définition standard**
- Différents termes utilisés
  - Patients avec des **tts ARV complexes** ( $\geq 3$  ARV actifs)
  - **Patients ayant reçu de nombreuses lignes de traitements ARV (Heavily treatment-experienced, lourdement pré-traités, HTE)** : pas obligatoirement un virus avec résistance (profil courant)
  - **Résistance multi-drogues (MDR)** : habituellement résistance à au moins 3 classes, recevront habituellement des tts complexes (profil peu fréquent)
  - **Options thérapeutiques limitées (LTO)** : impossible de construire un tt ARV totalement efficace ( $\leq 2$  médicaments actifs restants), généralement due à/associée à la MDR mais pas exclusivement (profil rare)
- Vrai challenge : patients HTE et qui ont des LTO
  - si avec CV < 50 c/mL, difficile de simplifier le tt ARV
  - Si échec → nécessité de faire un tt de sauvetage compliqué



# Prévalence de la multirésistance et d'une option thérapeutique limitée chez les patients avec CV > 50 c/ml sous ARV (1)

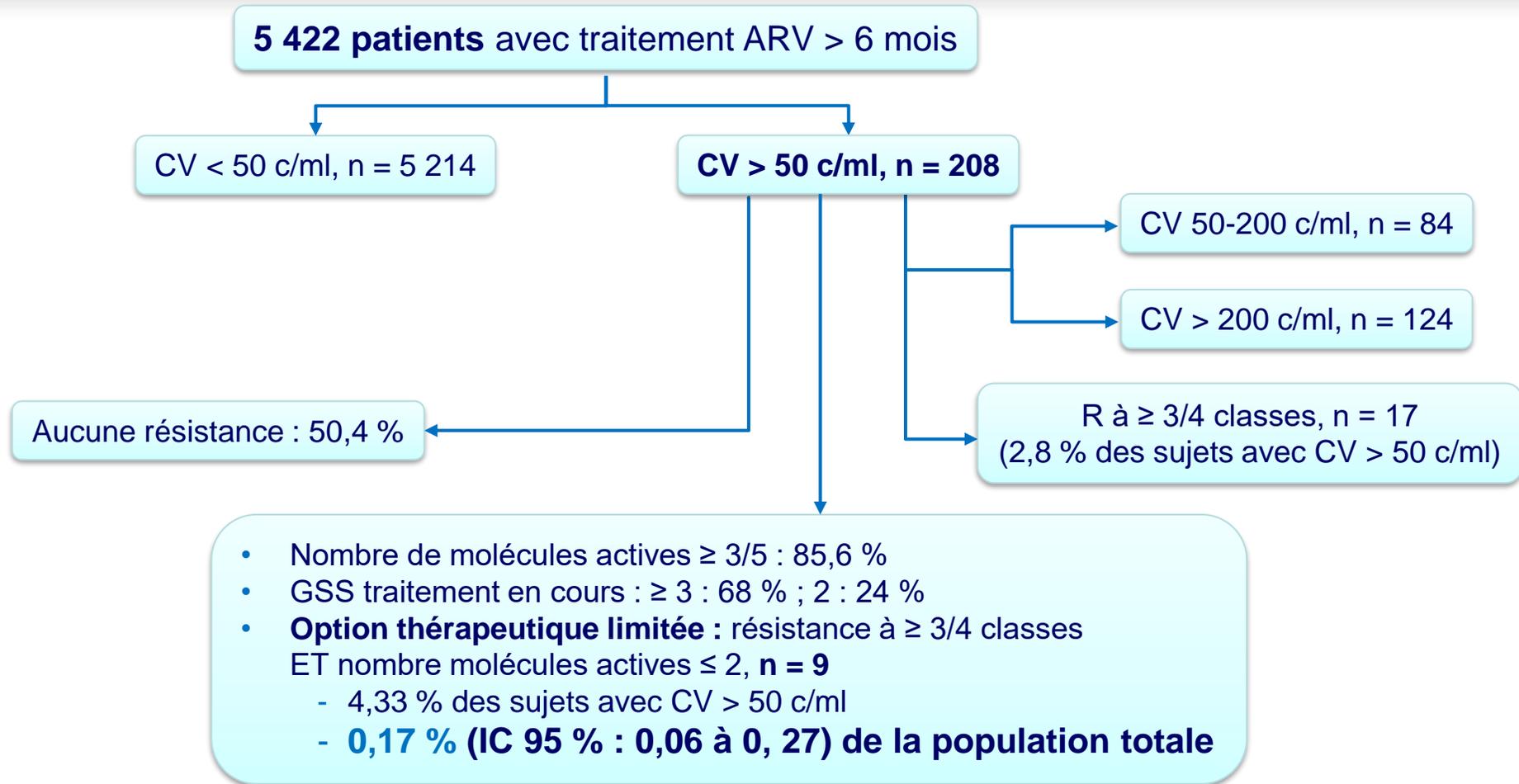
- Etude multicentrique (Fort de France, Nantes, Tourcoing), transversale
- 5 422 patients suivis au 1 octobre 2018, avec traitement ARV > 6 mois
- Prévalence CV > 50 c/ml au dernier bilan
  - Génotype de résistance cumulé
  - Nombre de molécules actives parmi 5 ARV (TDF ou ABC, 3TC ou FTC, ≥ 1 INNTI, ≥ 1 IP/r, ≥ 1 INI)
  - Score de sensibilité génotypique du traitement ARV en cours
  - Prévalence des patients avec option thérapeutique limitée : résistante à ≥ 3/4 classes (INTI, INNTI, IP/r, INI)  
ET ≤ 2 molécules actives

## Caractéristiques des patients (n = 5 422)

	CV > 50 c/ml, (n = 208) [3,8 %]	CV < 50 c/ml (n = 5 214)	p
Age moyen, années	47,2	48,9	0,06
Femme	38 %	32,1 %	0,07
HSH	25 %	43,5 %	< 0,0001
Nés hors de France	41,4 %	29,8 %	0,0004
Stade C	41,4 %	20,2 %	< 0,0001
Zénith CV > 5 log <sub>10</sub> c/ml	73,1 %	18,7 %	< 0,0001
Nadir CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	63,9 %	43,4 %	< 0,0001
Derniers CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	22,1 %	3,4 %	< 0,0001

- ARV restant actifs (génotype cumulé)
  - TDF : 92,8 %
  - ETR : 86,1 %
  - DRV/b : 98,6 %
  - DTG : 95,7 %

# Prévalence de la multirésistance et d'une option thérapeutique limitée chez les patients avec CV > 50 c/ml sous ARV (2)



→ Extrapolation à file active patients sous ARV en France (112 877 en 2016) conduit à l'estimation d'un nombre de patients avec option thérapeutique limitée à 192 (IC 95 % : 68 - 305) en France

# Etude ANRS MULTIVIR : prévalence de la résistance aux ARV en 2014 chez les patients traités (1)

- Etude nationale, multicentrique, transversale
- Réalisation d'un test génotypique chez 782 patients traités avec une CV > 50 c/ml
  - Séquençage TI et protéase obtenu pour 566 patients
  - Séquençage intégrase pour 382 des 566 patients

## Efficacité de l'amplification en fonction de la charge virale

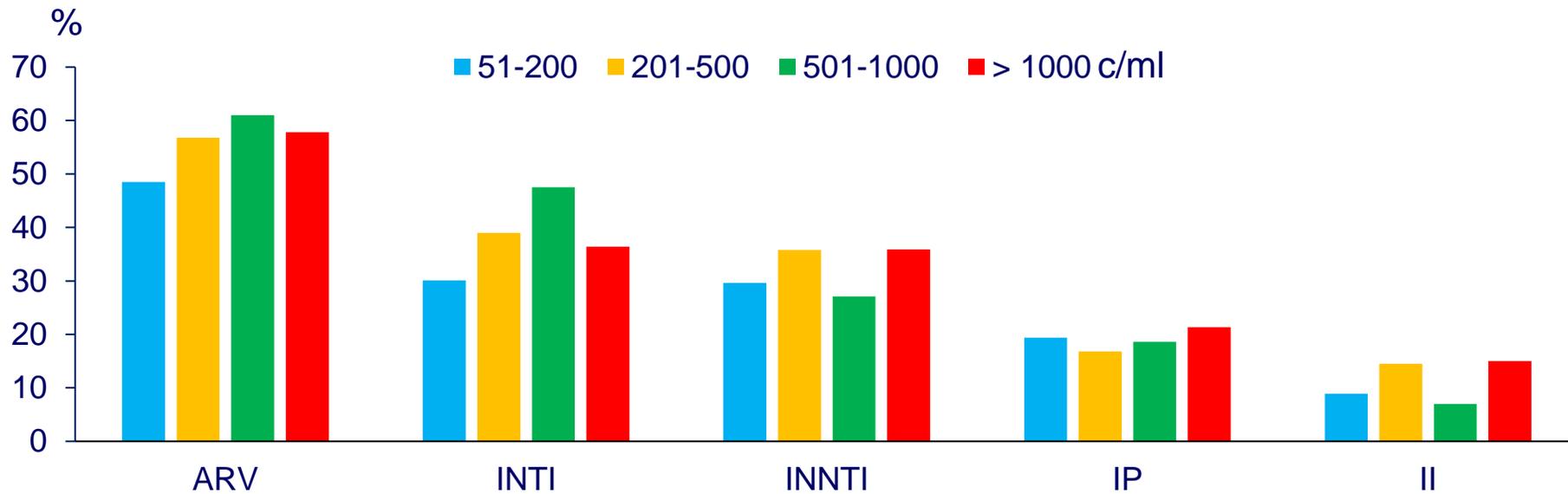
Charge virale (c/ml)	Amplification (%)
51 - 100	60 %
101 - 150	58 %
151 - 200	74 %
201 - 300	79 %
301 - 500	78 %
501 - 1 000	80 %
> 1 000	88 %

## Prévalence de la résistance ou résistance possible

<b>Au moins 1 ARV</b>	<b>56,3 %</b>
Au moins 1 INTI	36,0 %
Au moins 1 INNTI	32,1 %
Au moins 1 IP	20,2 %
Au moins 1 INI	12,0 %

(Algorithme ANRS 2014, version 24)

## Résistance à au moins un ARV selon la charge virale (c/ml)

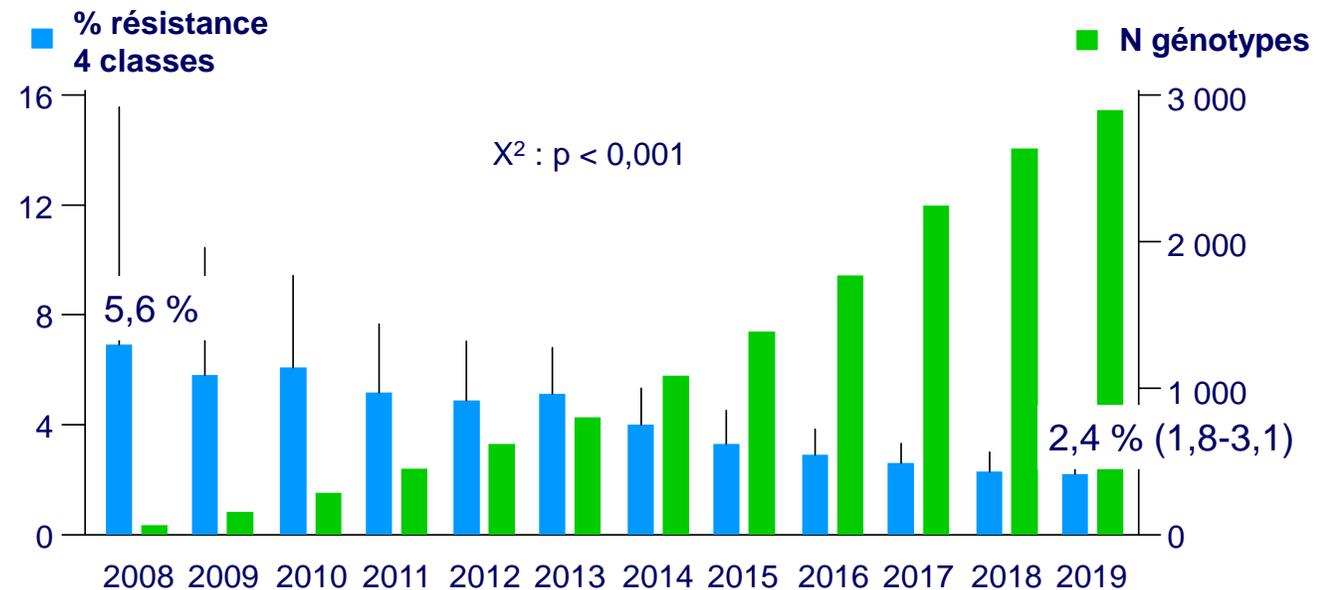


- Environ la moitié des patients avec une CV < 200 c/ml ont un virus porteur d'au moins 1 mutation de résistance
- Prévalence de la résistance à toutes les molécules d'une classe d'ARV :
  - 3,5 % pour les INTI
  - 9,2 % pour les INNTI
  - 1,6 % pour les IP
  - 3,4 % pour les INI

# Multirésistance chez les patients sous ARV en Europe

- Base de données EuResist, 6 pays européens : Allemagne, Belgique, Italie, Luxembourg, Portugal et Suède, 2008-2019
- 4 594 génotypes (TI + protéase + intégrase) chez 3 414 patients
- Génotype cumulé : prévalence résistance aux 4 classes
- Facteurs associés à résistance à 4 classes (test du Chi-2)

## Prévalence de résistance à 4 classes



## Facteurs associés avec résistance aux 4 principales classes

	OR (IC 95 %)	p
Nadir CD4, médiane	0,99 (0,99 - 1,00)	0,005
Historique mono ou bithérapie INTI	2,23 (0,934 - 5,58)	0,075
Nombre échecs virologiques antérieurs (CV > 50 c/ml)	1,29 (1,13 - 1,47)	< 0,001



# EuResist : baisse de la multirésistance aux ARV en Europe (1)

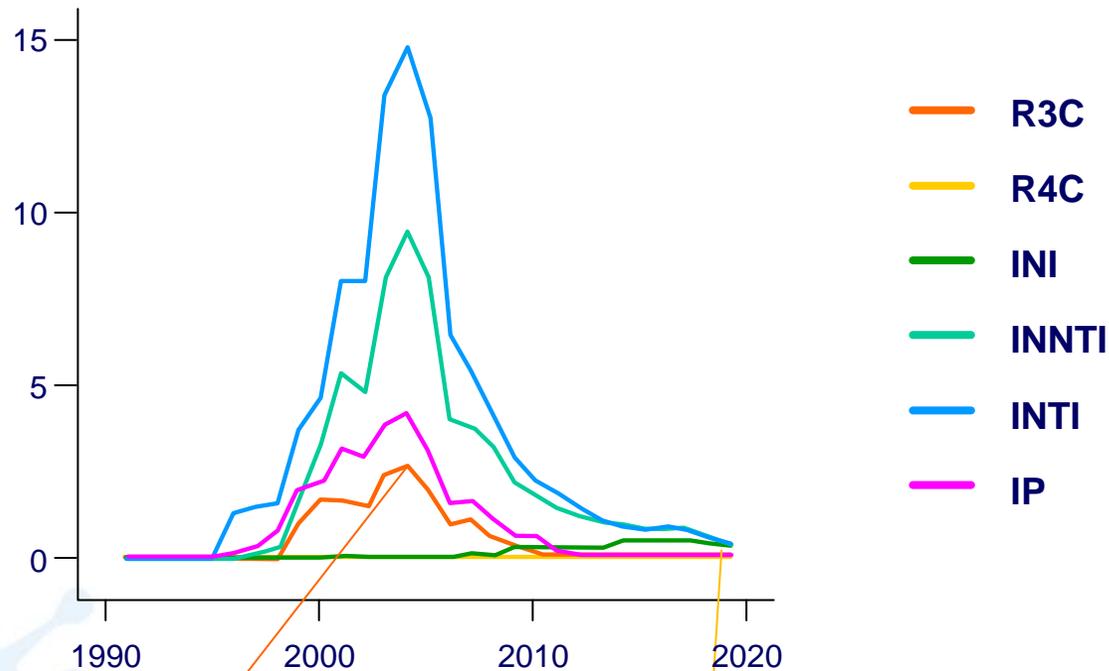
- **Etude Européenne** issue de l'analyse des bases de séquences du réseau **EuResist** (Italie, Allemagne, Suède, Luxembourg, Espagne, Portugal et Belgique)
- **Définitions de la multirésistance**
  - Analyse génotypique avec l'algorithme de Stanford HIVdb (version 8.9-1)
  - Une classe d'ARV était considérée comme résistante quand, au moins, un ARV de cette classe avait un niveau de résistance intermédiaire ou élevé
  - La résistance aux INTI, INNTI et IP était basée sur les génotypes
  - La résistance aux INI était basée sur les génotype ou sur l'observation d'un échec virologique d'un traitement comprenant un INI
- **Patients et méthode**
  - Analyse de l'incidence et de la prévalence de la multirésistance
  - Période 1996-2018 pour la résistance à 3 classes
  - Période 2008-2019 pour la résistance à 4 classes



# EuResist : baisse de la multirésistance aux ARV en Europe (2)

- Résistance à 3 classes d'ARV (R3C) : 2 768 / 39 956 (6,9 %)
- Résistance à 4 classes d'ARV (R4C) : 91 / 16 019 (1,8 %)

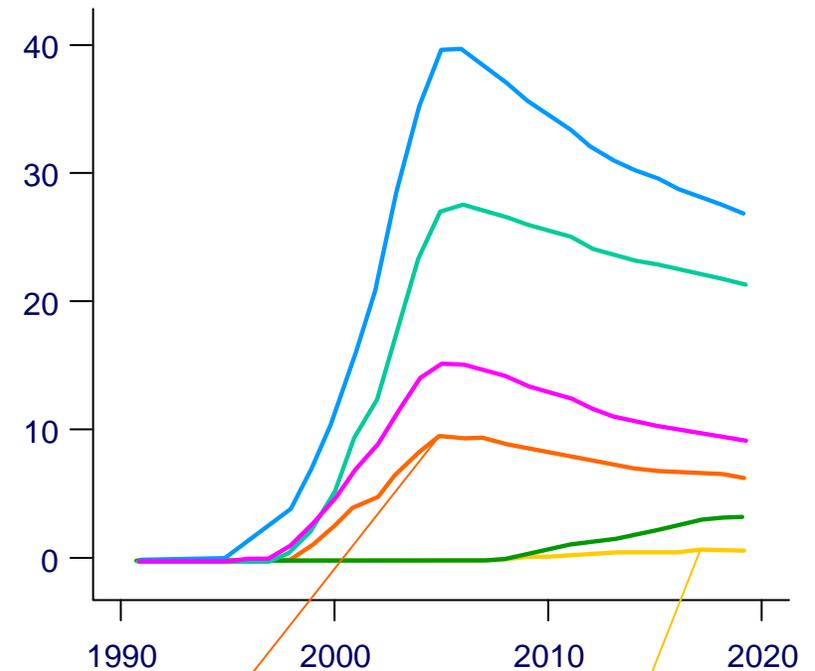
## Incidence de la résistance (%)



R3C au plus haut en 2005 (2,7 %)

R4C toujours < 1 %

## Prévalence de la résistance (%)



R3C au plus haut en 2005 (10 %)

R4C toujours < 1 %



# EuResist : baisse de la multirésistance aux ARV en Europe (3)

## Facteurs associés avec la multirésistance (analyse multivariée)

Facteur	Résistance à 3 classes d'ARV			Résistance à 4 classes d'ARV		
	aOR	IC 95 %	p	aOR	IC 95 %	p
<b>Sous-type B</b>	1,38	1,04 - 1,85	0,030	2,18	1,06 - 4,74	0,041
<b>Homme</b>	1,52	1,27 - 1,83	< 0,001			
<b>Zénith de CV</b>	1,08	1,04 - 1,11	< 0,001	1,12	1,03 - 1,23	0,012
<b>Nadir de cellules CD4</b>				1,00	1,00 - 1,00	0,033
<b>Nombre d'échec virologique</b>	1,24	1,18 - 1,32	< 0,001	1,23	1,11 - 1,36	< 0,001
<b>Nombre de traitements ARV</b>	1,02	1,02 - 1,02	< 0,001	1,01	1,01 - 1,01	< 0,001
<b>Année d'initiation des ARV</b>	0,97	0,95 - 1,00	0,037	1,06	1,00 - 1,13	0,042
<b>Nombre d'années depuis le diagnostic d'infection VIH</b>				1,05	1,02 - 1,09	0,005

## • Conclusions

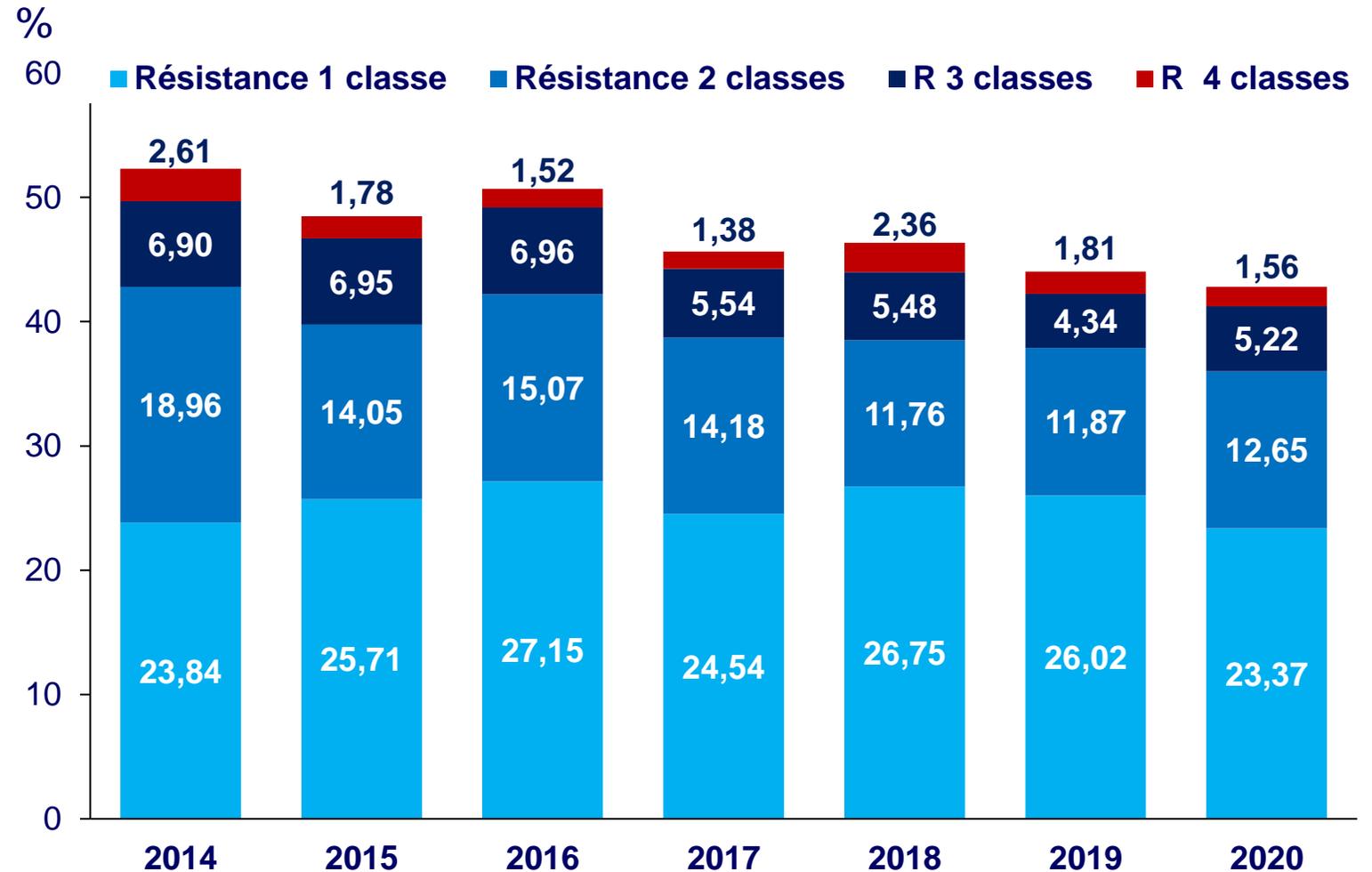
- Diminution importante de la multirésistance à 3 classes depuis 2008
- La multirésistance à 4 classes reste très rare
- Limites : pas de distinction entre résistance limitée à une molécule dans la classe (ex : M184V) et résistance complète aux molécules de la classe d'ARV



# Multirésistance aux ARV : évolution aux Etats-Unis

- Base de données Monogram 2014-2020
- 13 651 génotypes
  - Génotype cumulé (si plusieurs au cours de la période)
  - Résistance aux 4 classes (INTI, INNTI, IP, INI) = 1,55 % en 2020 (4,6 % chez les patients avec plusieurs génotypes)
  - Aucune résistance au génotype cumulé = 59,3 %

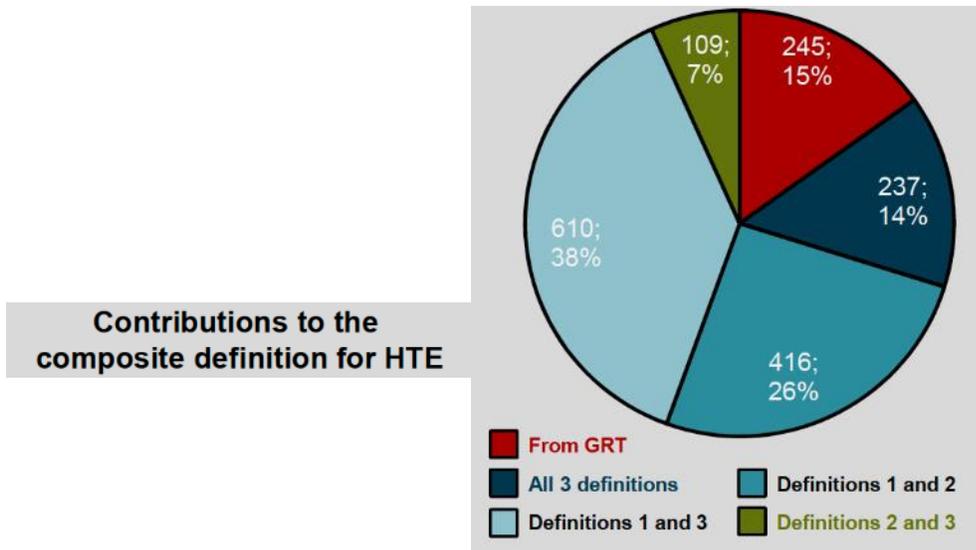
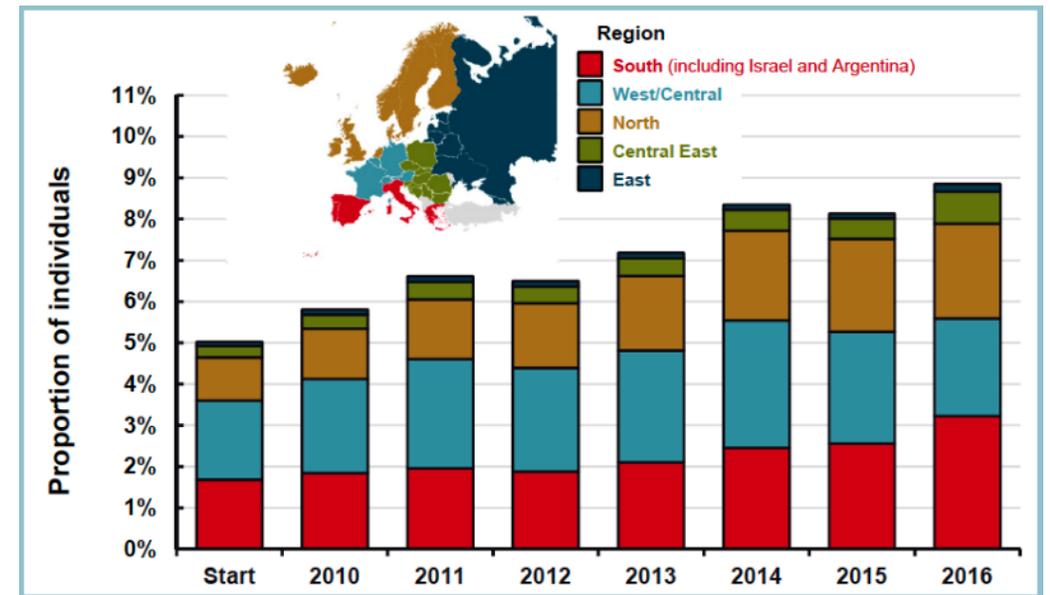
## Résistance de 1 à 4 classes d'ARV – Etats-Unis 2014 à 2020



# HTE is not uncommon: EuroSIDA Cohort

- **HTE Def 1:** Based on GRT:  $\leq 2$  drug classes available (from NRTIs, NNRTIs, PIs or other ARVs [INIs, MVC, ENF])
- **HTE Def 2:**  $\geq 4$  cART anchor agent switches, with 4th or any subsequent anchor agent as: ENF, DRV, ETR, MVC, TPV, DTG or RAL
- **HTE Def 3:** Use of a regimen consisting of  $\geq 4$  ARVs including  $\geq 1$  of: DTG, DRV, ETR, RAL together with a PI, MVC or ENF
- **Composite definition:** resistance to 3 main classes (NRTIs, NNRTIs and PIs), or meeting the criteria of at least 2 of the 3 HTE definitions

Around 10% of HIV-positive individuals in the EuroSIDA cohort were estimated to be HTE

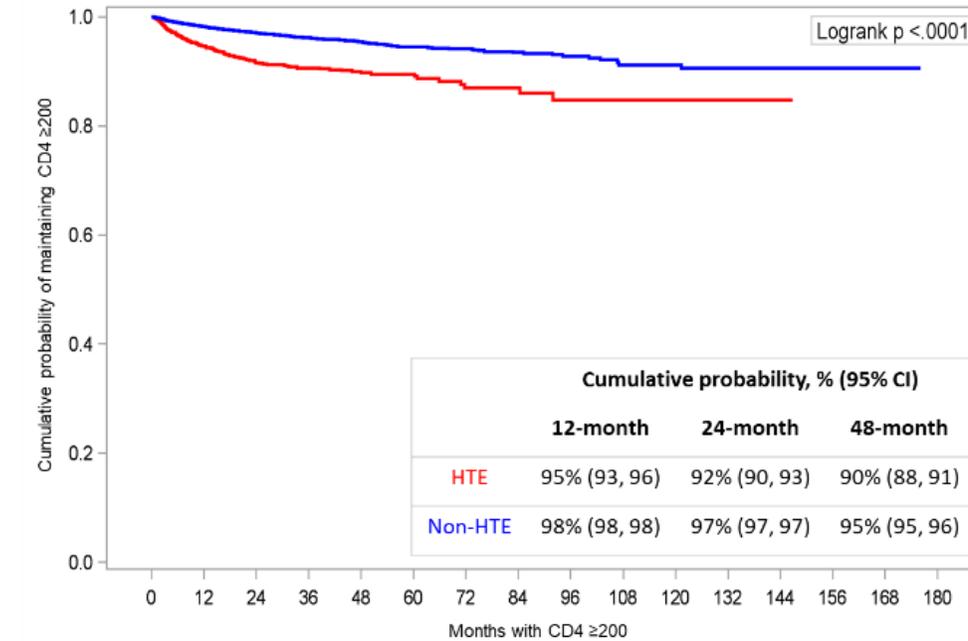
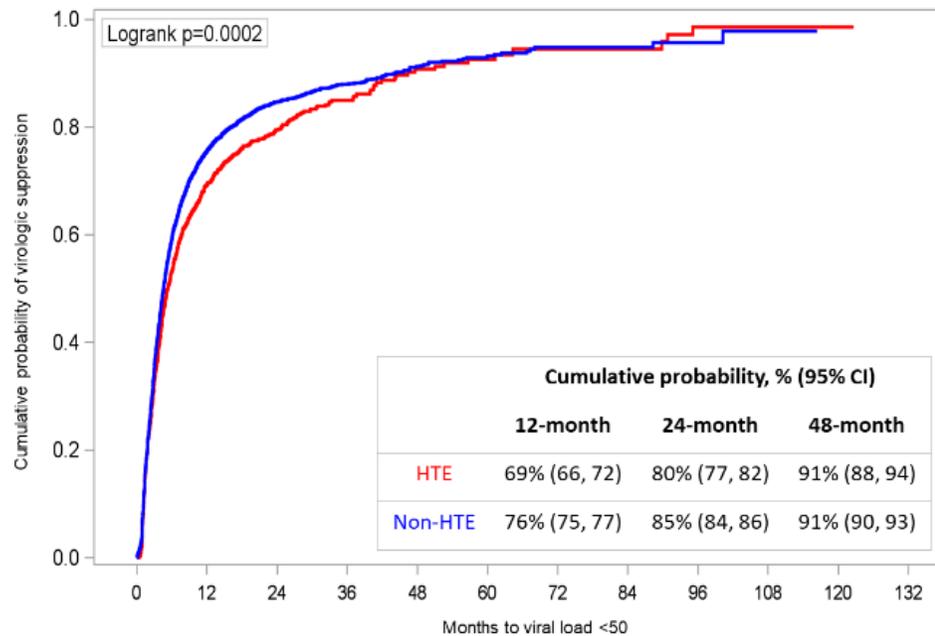


Reference date	01-Jan-10	01-Jul-10	01-Jul-11	01-Jul-12	01-Jul-13	01-Jul-14	01-Jul-15	01-Jul-16
Number under FU	10001	9863	10298	11617	11466	10898	12091	9334
Number HTE	503	573	681	755	823	910	983	826
HTE prevalence	5.0%	5.8%	6.6%	6.5%	7.2%	8.4%	8.1%	8.8%

cART, combination ART; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; ENF, enfuvirtide; ETR, etravirine; INI, integrase inhibitor; MVC, maraviroc; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; RAL, raltegravir; TPV, tipranavir

# HTE is not uncommon: Outcomes of HTE PLHIV in the OPERA Cohort

- **9.4%** of the overall study population were THE (HTE = discontinued core agent from  $\geq 3$  classes of ART (**2.9%**), or on a regimen containing DTG BD, DRV BD, ETR, INI + PI, MVC, or ENF (**6.2%**))
- Compared to non-HTE patients, HTE patients:
  - Were **older**, had **lower CD4** counts and **higher VL** at baseline, higher rates of **later presentation**, and were **less likely to maintain their CD4 count above 200 cells/ $\mu$ L**
  - Had a higher burden of **AIDS-defining conditions, concomitant medications, and comorbid conditions**; they were also more likely to develop **new comorbid conditions** and **die** over follow up

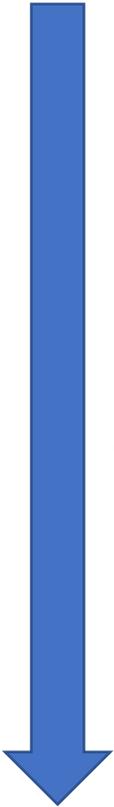


HTE	1042	288	136	44	17	10	4	4	1	1	1	0
Non-HTE	5812	1241	472	110	49	25	13	6	3	1	0	

HTE	1435	1265	1047	644	394	232	140	96	55	37	18	6	1	0
Non-HTE	18002	16397	13051	4800	2605	1414	893	561	311	200	154	85	46	19

# How can you get MDR with the very many available current options in ART?

MDR emerged initially as a result of **sequential, partially suppressive ARV regimens:**

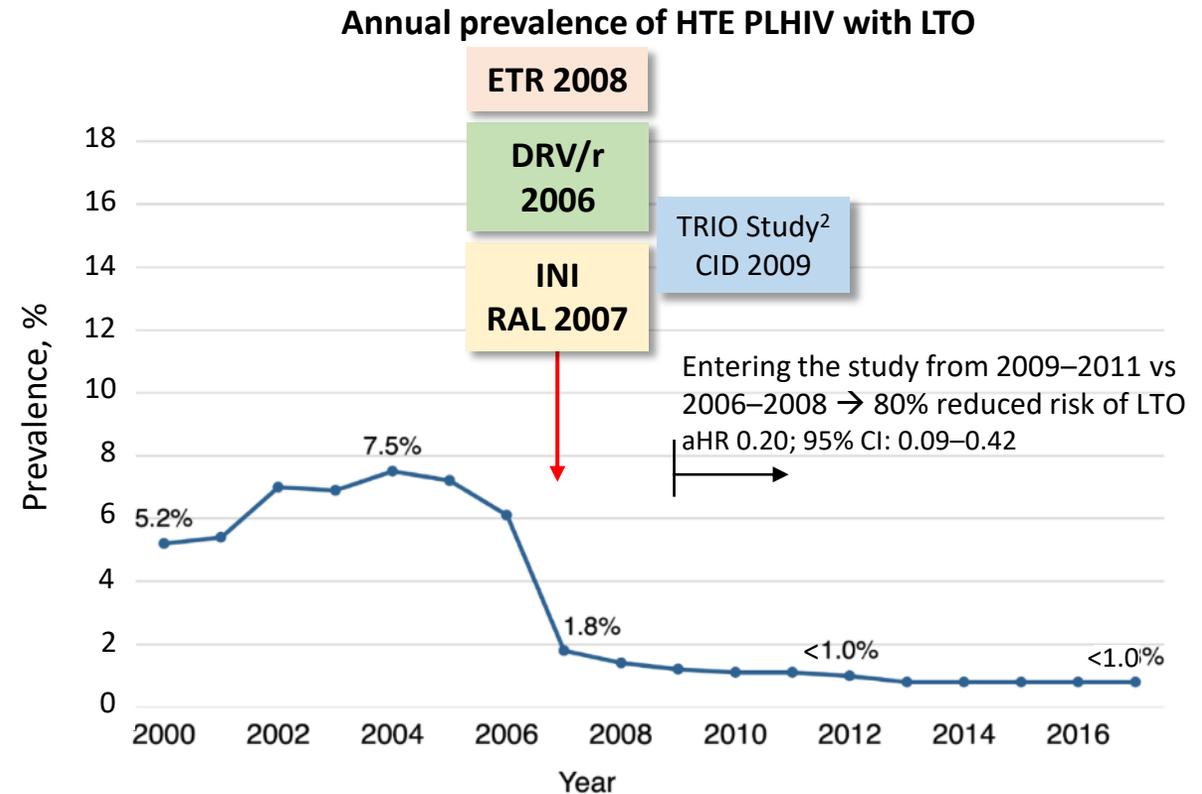
- 
- 1987... • Patients who received **mono/dual NRTI** in the past (decades ago)
  - 1996... • Patients who **failed 1<sup>st</sup> generation NNRTIs or unboosted 1<sup>st</sup> generation PIs** (years ago)
  - 1997... • Patients who received **sequential functional monotherapy** with new ARV drugs (years ago)
  
  - 2006... • Patients who experienced VF with low barrier to resistance: 1<sup>st</sup> generation NNRTI + 2 NRTIs, 1<sup>st</sup> generation PIs + NRTIs, or thereafter regimens based on EVG/c, RAL, RPV
  - **Absence of complete co-formulated regimens** in one pill QD (incomplete adherence)

## Common background

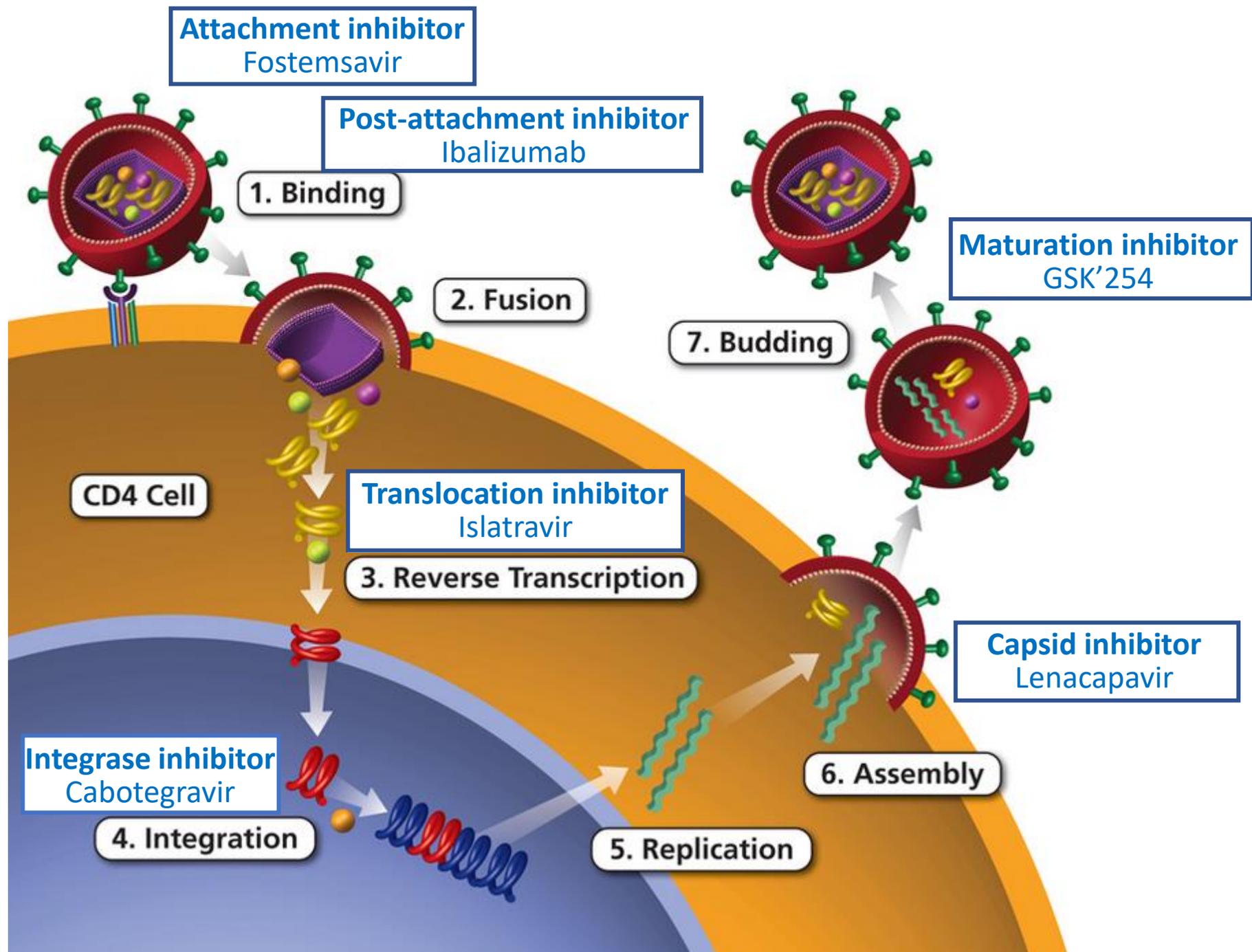
- **Adherence issues:** severe social problems, psych diseases, active drug/alcohol addictions
- **Complex cases,** usually with complicated lives
- **Adolescents infected through MTCT**
- **Transmitted drug resistance**

# Changes in HTE PLHIV in the US: CNICS Cohort 2000–2017<sup>1</sup>

- Examined 27,133 PLHIV persons in care from 2000–2017
- **HTE with LTO defined as having  $\leq 2$  available classes with a limited number of active drugs in each class ( $\leq 2$  for NRTIs or PIs;  $\leq 1$  for NNRTIs; and  $< 1$  for the new INI class introduced in 2007)**
- GRT performed in 8,961 persons with 916 classified as having LTO
- **Neither VF with ARV switch, nor number of ARV drugs received, accurately identified HTE PLHIV with LTO**
- **Lower baseline CD4 count, higher baseline HIV VL, entry year before 2006 and prior NRTI mono/dual therapy associated with being HTE with LTO**
- HTE with LTO prevalence declined dramatically after 2006–2008 and has remained  $< 1\%$  in the contemporary ART era



1. Bajema K, et al. Substantial decline in heavily treated therapy-experienced persons with HIV with limited antiretroviral treatment options. *AIDS* 2020;34:2051–9 (and supplementary material); <https://journals.lww.com/aidsonline/pages/default.aspx>



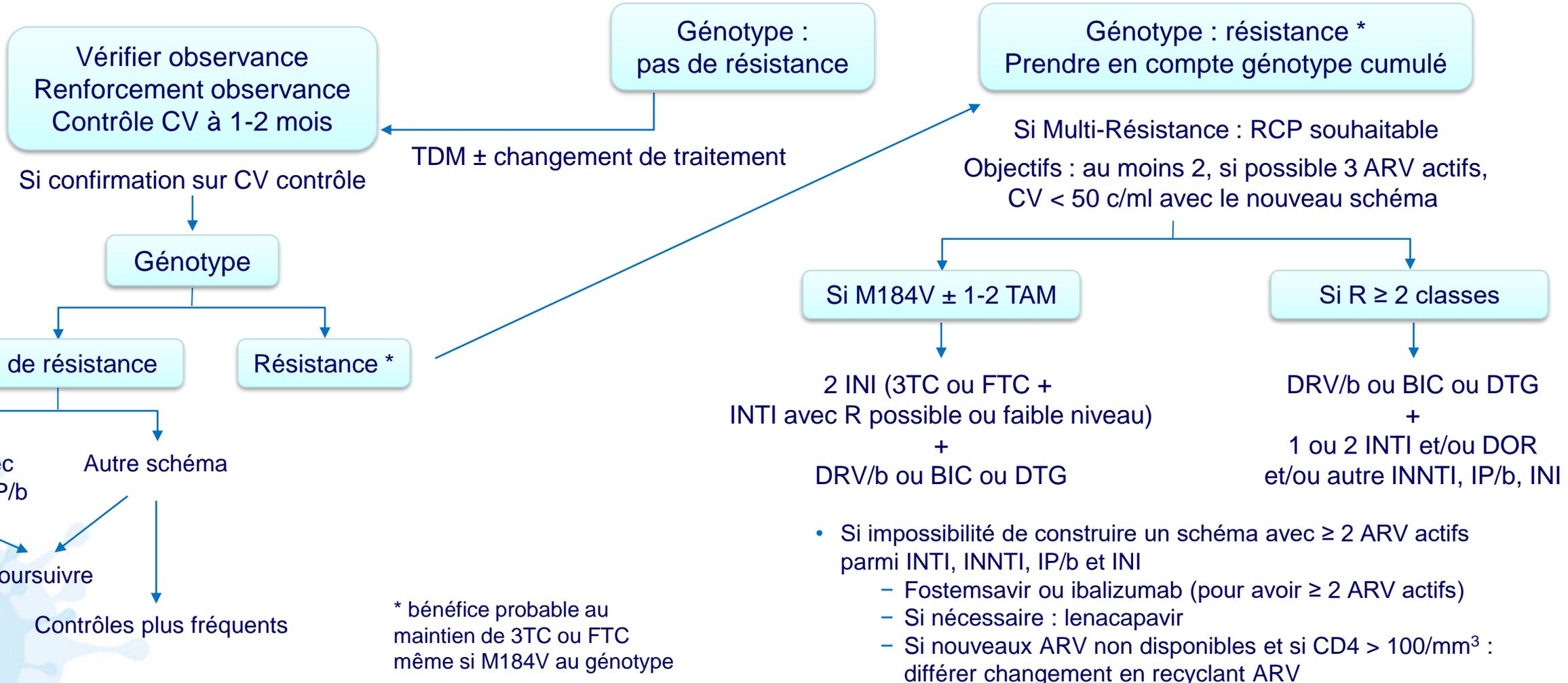


# Recommandations EACS v11.0 – Octobre 2021

## Echec virologique

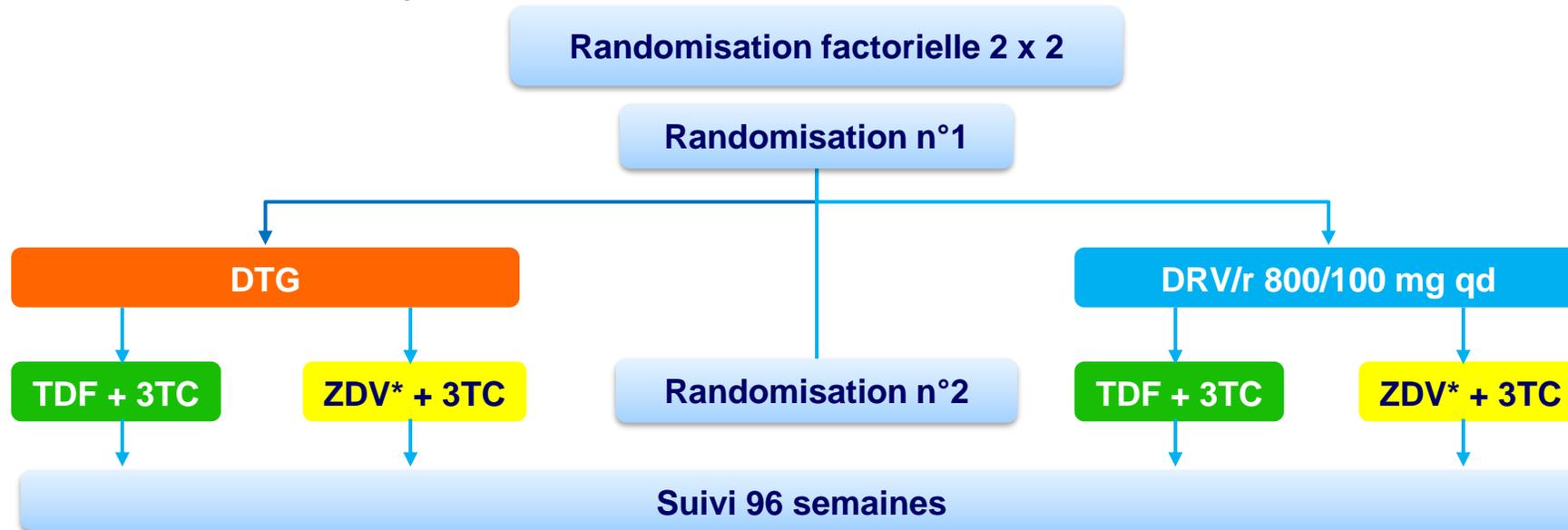
### CV 50-200 c/ml

### CV confirmée > 200 c/ml



# Essai NADIA : DTG ou DRV/r, en association à TDF/3TC ou ZDV/3TC en échec de 2 INTI + INNTI (1)

- Essai multicentrique (Kenya, Ouganda, Zimbabwe), randomisé, sans insu
- Critères d'inclusion
  - Sous 1<sup>ère</sup> ligne TDF + 3TC/FTC + INNTI  $\geq$  6 mois, avec échec virologique CV  $\geq$  1 000 c/ml au screening ET
  - CV  $\geq$  1 000 c/ml au dernier bilan entre 4 semaines et 6 mois avant le screening ou  $\geq$  1 000 c/ml sur le bilan de confirmation du screening



\* + TDF si co-infection VHB

- Non infériorité sur le critère de jugement principal (CV < 400 c/ml à S48), *Paton NI. NEJM 2021; 385:330-41*
- Analyse finale à S96

## Caractéristiques à l'inclusion

	DTG (n = 235)	DRV/r (n = 229)
Femmes	59,6 %	62 %
Age médian, années	33	35
Médiane CD4/mm <sup>3</sup> < 200/mm <sup>3</sup>	189 53,2 %	202 49,3 %
CV médiane, log <sub>10</sub> c/ml ≥ 100 000 c/ml	4,5 28,1 %	4,4 27,1 %
Résistance INTI à J0		
Mutation K65R/N	52,9 %	47,6 %
Mutation M184V/I	86,3 %	86,7 %
Résistance intermédiaire/élevée TDF	61,2 %	55,8 %
Résistance intermédiaire/élevée ZDV	19,8 %	17,0%
Résistance intermédiaire/élevée 3TC	93,8 %	90,2 %

## Efficacité virologique (CV < 400 c/ml) à S96

selon la randomisation DTG vs DRV/r et TDF vs ZDV et la présence de mutations INTI au screening

	<b>DTG</b> (n = 235)	<b>DRV/r</b> (n = 229)	<b>Différence</b> (IC 95 %)	<b>p</b>	<b>TDF</b> (n = 233)	<b>ZDV</b> (n = 231)	<b>Différence</b> (IC 95 %)	<b>p</b>
CV < 400 c/ml, ITT	89,8 %	86,9 %	2,9 (- 3,0 à 8,7)	0,332	<b>91,8 %</b>	<b>84,8 %</b>	<b>7,0 (1,2 à 12,8)</b>	<b>0,019</b>
K65R/N présente (n = 227)					95,7 %	93,6 %		
K65R/N absente (n = 225)					87,7 %	75,2 %		
M184V/I présente (n = 391)					92,5 %	89,5 %		
M184V/I absente (n = 61)					86,2 %	54,5 %		
CV < 400 c/ml, per protocole	92,2 %	91,0 %			95,4 %	87,8 %		
Rebond CV > 1 000 c/ml <u>avec</u> émergence mutation majeure de résistance	n = 7	n = 0			DTG n = 2	DTG n = 5		



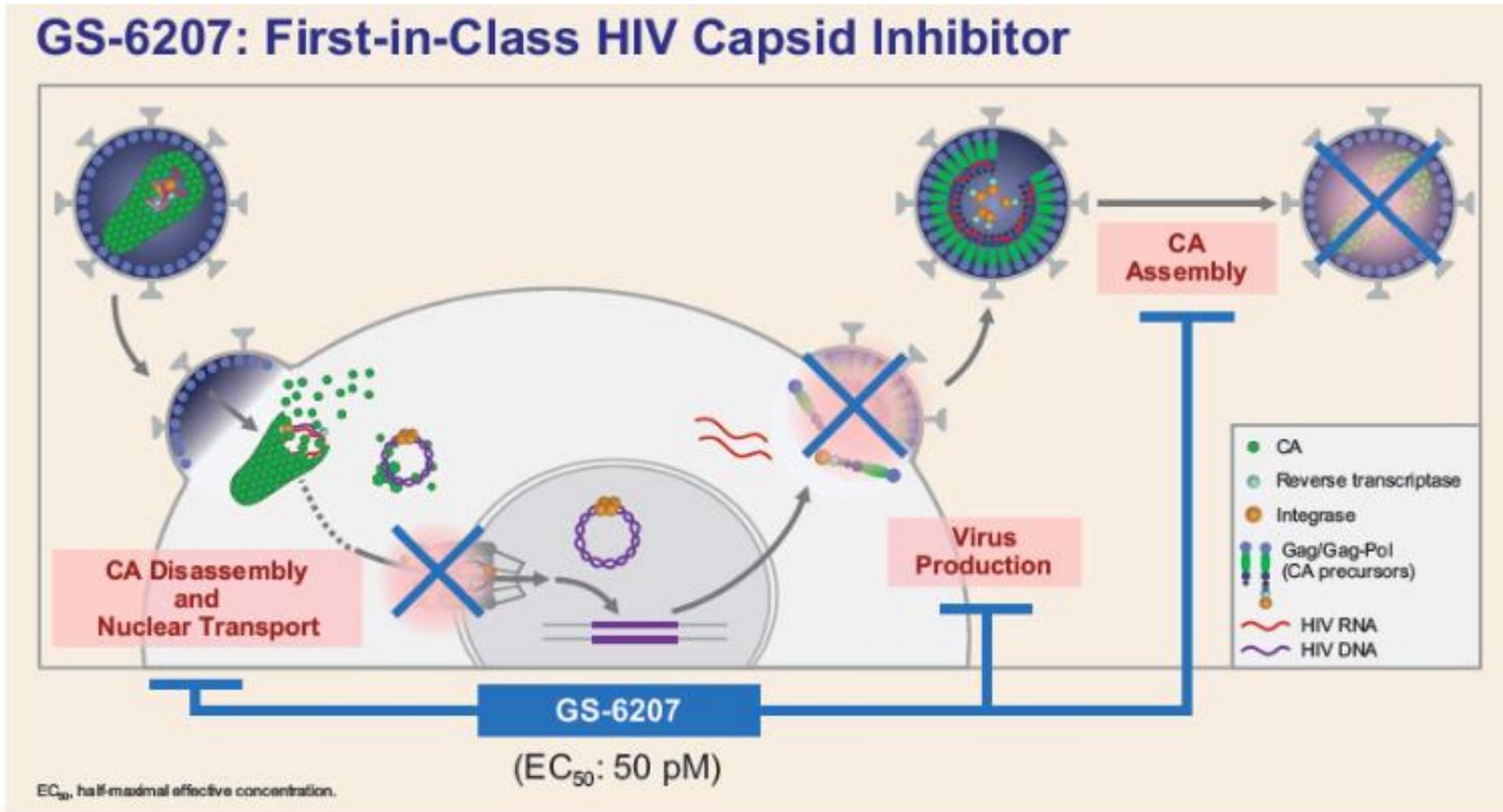
# Essai NADIA : DTG ou DRV/r, en association à TDF/3TC ou ZDV/3TC en échec de 2 INTI + INNTI (5)

- Rebond virologique à S48 (CV confirmée > 1 000 c/ml)
  - DTG, n = 14, DRV/r, n = 13
  - Avec émergence de mutation de résistance
    - DTG = 4/14 (dont 3/4 dans le groupe ZDV)
      - T66T/A + G118R + G149G/A + G163G/R
      - E138K + G140A + Q148R
      - T66I + G118R + E138K + G149G/A
      - R263K + M50I
    - DRV/r = 0/13
- Evénements indésirables
  - De grade 3 ou 4 : DTG : 5,1 % vs DRV/r : 7,4 %
  - Liés au traitement, DTG : 0,4 % vs DRV/r : 0,9 %
  - Evénements indésirables graves : DTG : 5,1 % vs DRV/r : 4,4 %

## • Conclusions

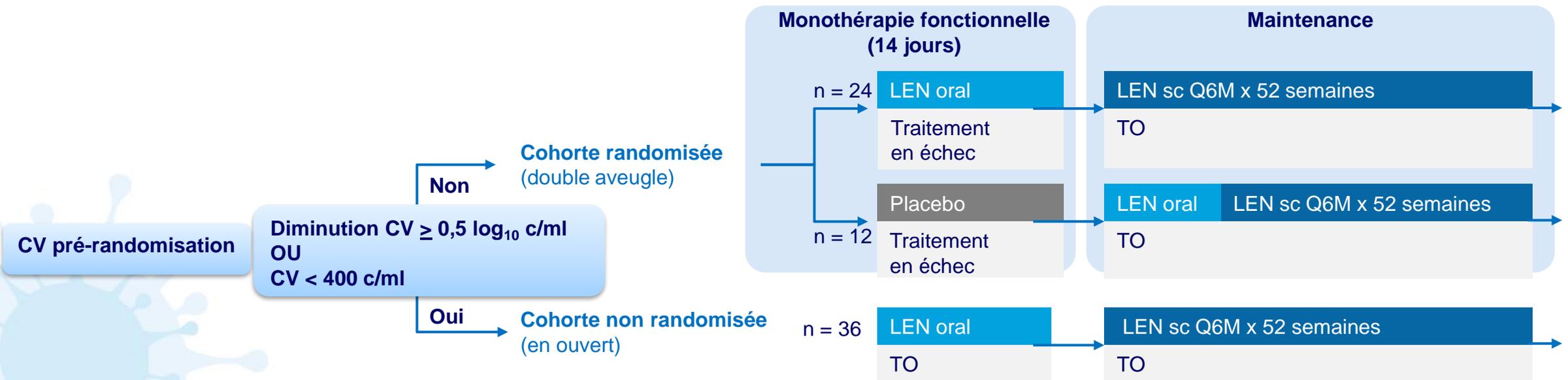
- En seconde ligne de traitement ARV, après échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne par 2 INTI + INNTI, en Afrique
  - DTG + TDF/3TC ou ZDV/3TC est non-inférieur à DRV/r + TDF/3TC ou ZDV/3TC, même en cas de résistance génotypique aux INTI
  - L'émergence de résistance à DTG est un risque, qui semble moindre en cas d'association à TDF/3TC
  - DRV/r est non inférieur à DTG, sans risque de résistance : choix préférentiel en cas de maintien de 2 INTI ?
  - La poursuite de TDF/3TC est supérieure à ZDV/3TC, en termes de suppression virologique et de moindre risque de résistance de DTG
    - Ainsi, en cas de maintien d'INTI après échec d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne contenant TDF/XTC, la poursuite de TDF (ou TAF)/XTC est la meilleure option

# LEN: potent capsid inhibitor



- LEN is a first-in-class HIV capsid inhibitor with picomolar activity and a unique, multi-stage MOA, including the inhibition of HIV assembly, proper viral capsid formation, and nuclear entry of viral DNA

- Lénacapavir (LEN, GS-6207) inhibiteur de capsid à longue durée d'action
- Essai international de phase 2/3
  - 72 PVVIH lourdement prétraités
  - CV > 400 c/ml
  - VIH-1 résistant à au moins 2 ARV de 3 des 4 principales classes (INTI, INNTI, IP et INI)
  - ≤ 2 ARV pleinement actifs des 4 principales classes



- Caractéristiques des patients à l'inclusion (n = 72)**

- Age médian : 52 ans, femmes : 25 %, ancienneté VIH médiane : 24 ans
- Nombre d'ARV reçus, médiane : 11
- CV médiane : 4,5 log<sub>10</sub> c/ml, CD4 médiane : 150/mm<sup>3</sup>
- % résistance documentée à ≥ 2 ARV dans la classe : INTI : 99 %, INNTI : 97 %, IP : 81 %, INI : 69 %
- Nombre d'ARV pleinement actifs dans TO : 0 ARV : 17 %, 1 ARV : 38 %, 2 ARV : 46 %

## Résistance ≥ 2 ARV de la classe

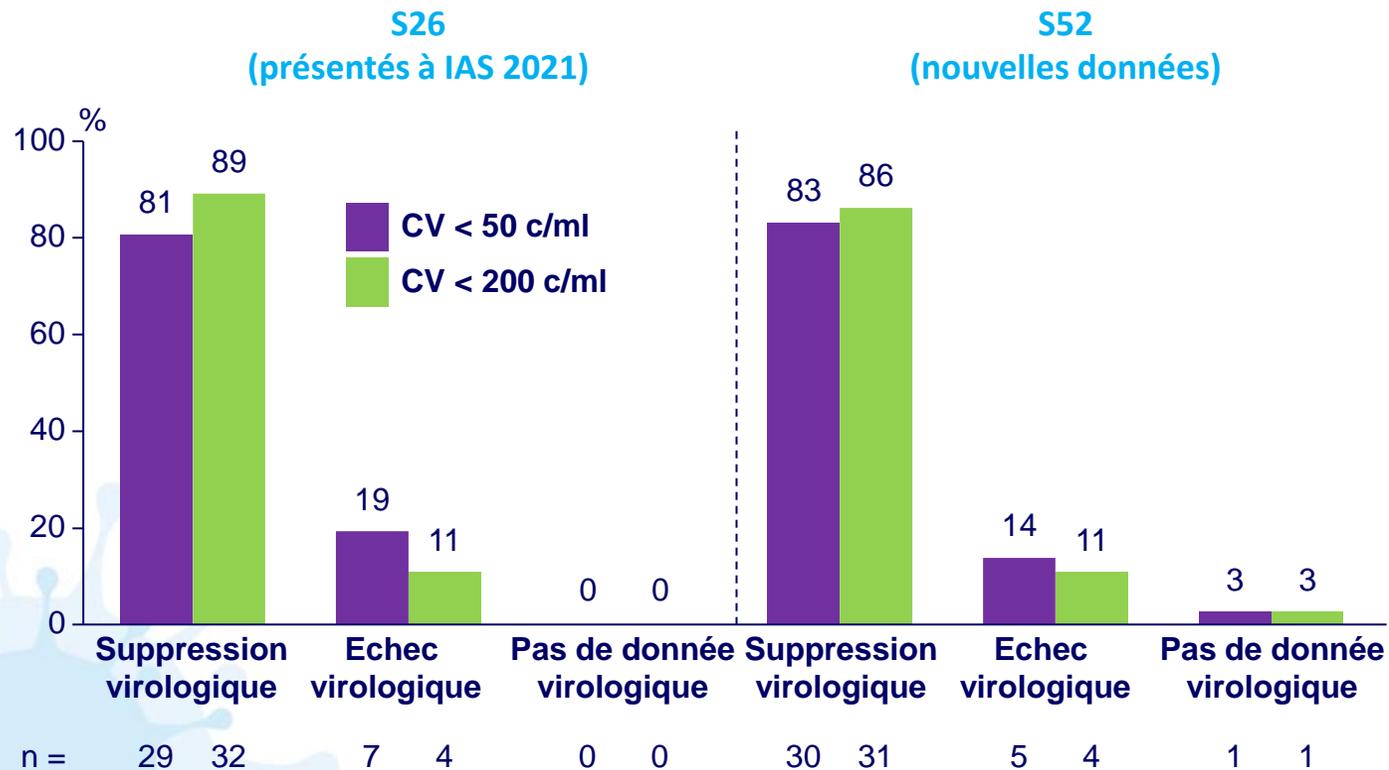
INTI	INNTI	IP	INI	Cohorte 1 (n = 36)	Cohorte 2 (n = 36)
✓	✓	✓	✓	17 (47 %)	16 (44 %)
✓	✓	✓		9 (25 %)	13 (36 %)
✓	✓		✓	8 (22 %)	5 (14 %)
✓		✓	✓	2 (6 %)	0
	✓	✓	✓	0	1 (3 %)
	✓		✓	0	1 (3 %)

## ARV utilisés et sensibilité

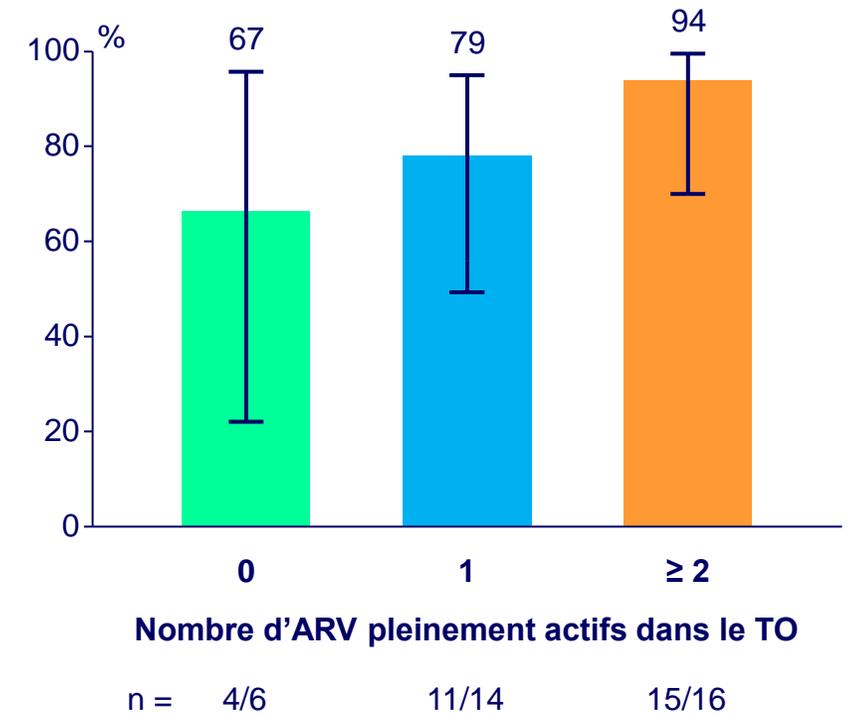
	Schéma ARV lors de l'échec (n = 72)	Traitement optimisé (n = 72)
INTI	82	85
INI	68	65
IP	63	63
INNTI	31	33
Ibalizumab	19	24
Maraviroc	14	14
Fostemsavir	6	11
Enfuvirtide	6	7
<b>Nombre d'ARV complètement actifs, %</b>		
0	42	17
1	36	38
≥ 2	22	46
<b>Score de sensibilité, total médian</b>	1,0	2,0

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

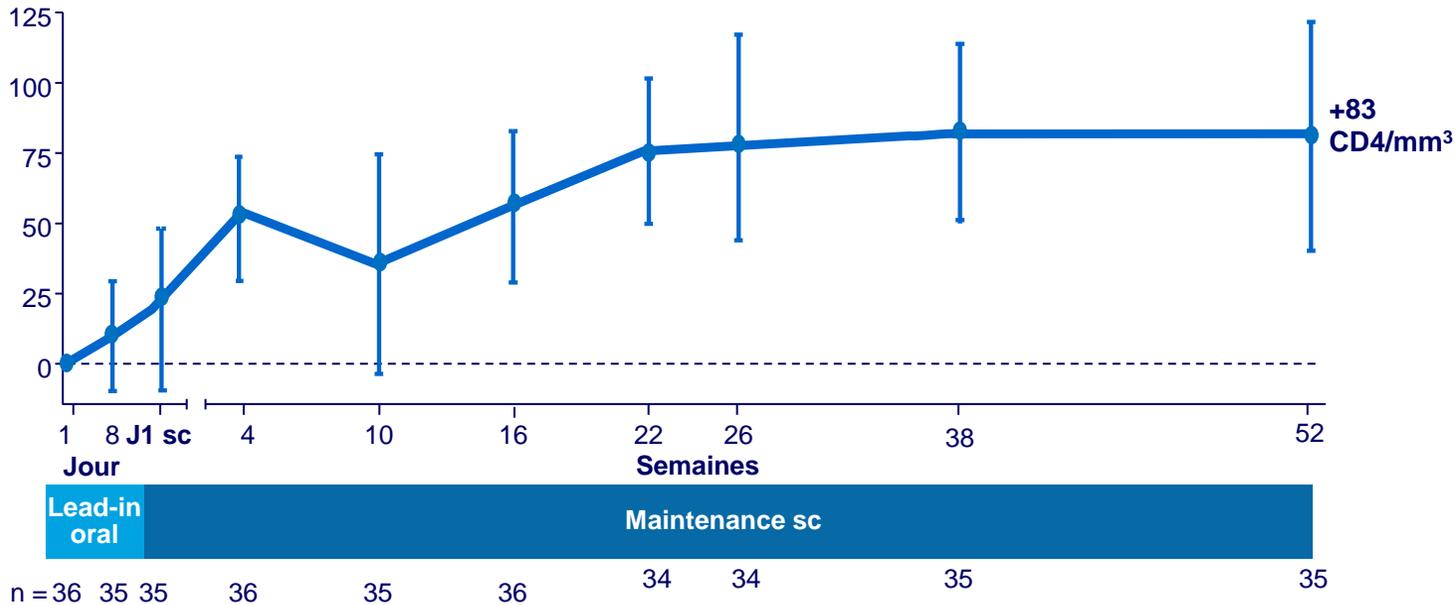
### Résultats virologiques à S26 et S52



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



Evolution des CD4/mm<sup>3</sup> (cohorte randomisée),  
moyenne (IC 95 %)



- Cohorte non randomisée (n = 36)  
S26 : + 98 CD4/mm<sup>3</sup>

Réaction au site d'injection sc, %

	Après 1 <sup>ère</sup> inj. à S1 (n = 72)	Après 1 <sup>ère</sup> inj. à S26 (n = 70)	Durée médiane (jours)
Gonflement	26	13	12
Erythème	24	11	6
Douleur	22	21	3
Nodule	22	11	180
Induration	11	10	118

- Majorité des réactions de grade 1 ou 2, 2 de grade 3
- 1 arrêt à S52 pour réaction locale (nodule de grade 1)

## 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)

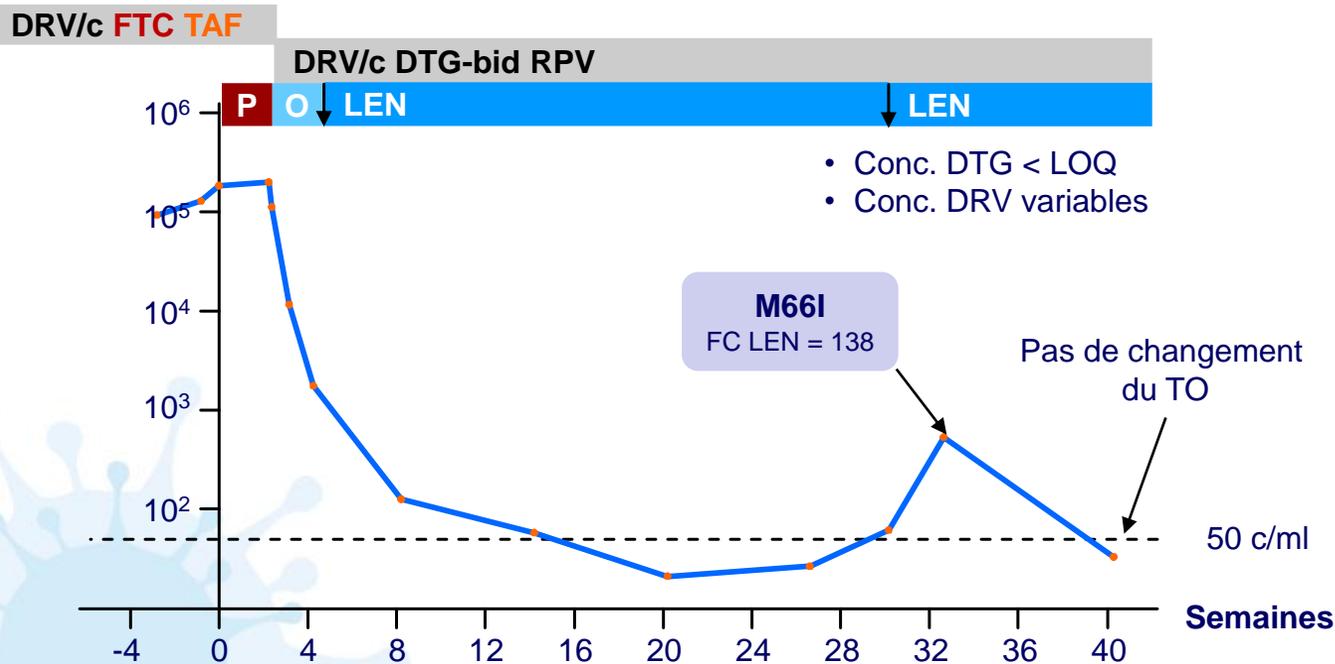


# Essai CAPELLA : analyse des échecs avec émergence de mutations dans la capside (1)

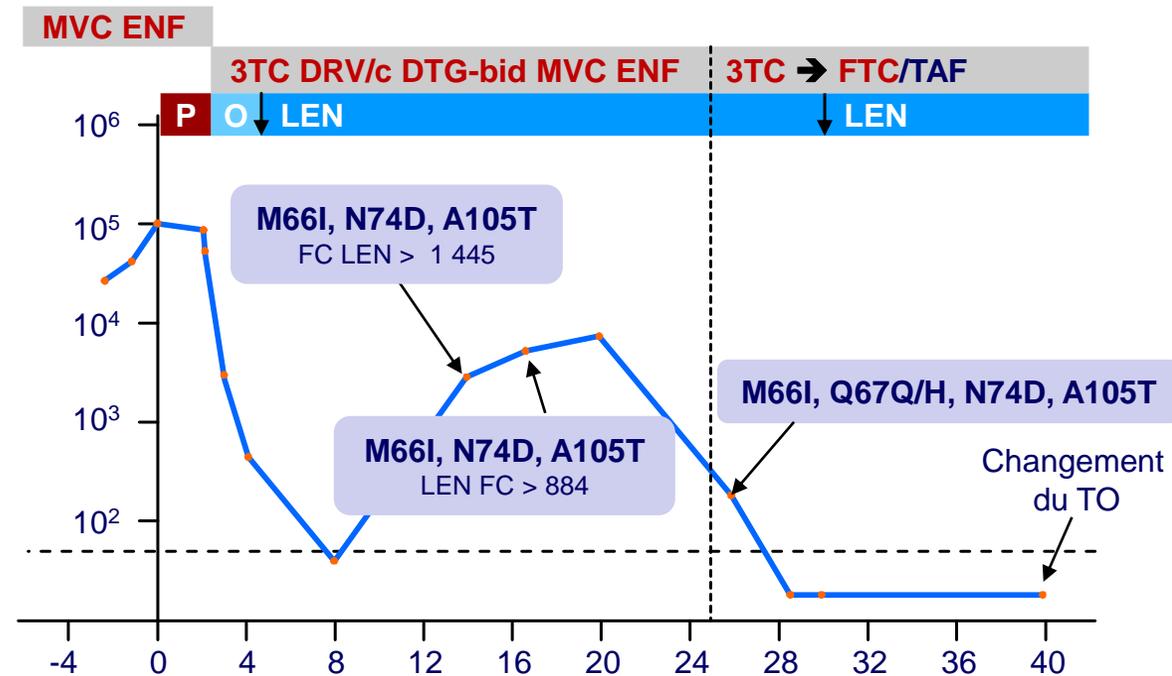
## Emergence de résistance à LEN dans la cohorte randomisée (n = 36)

- A J0 de CAPELLA : aucun virus résistant à LEN
- 11/36 patients avec critères d'analyse de la résistance à S26 (CV confirmée  $\geq 50$  c/ml à S4, rebond  $\geq 50$  c/ml ou  $\uparrow$  CV  $> 1 \log_{10}$  c/ml à partir du nadir), émergence de mutations capside chez 4/11 patients

### Participant 1 (CV, c/ml)



### Participant 2 (CV, c/ml)



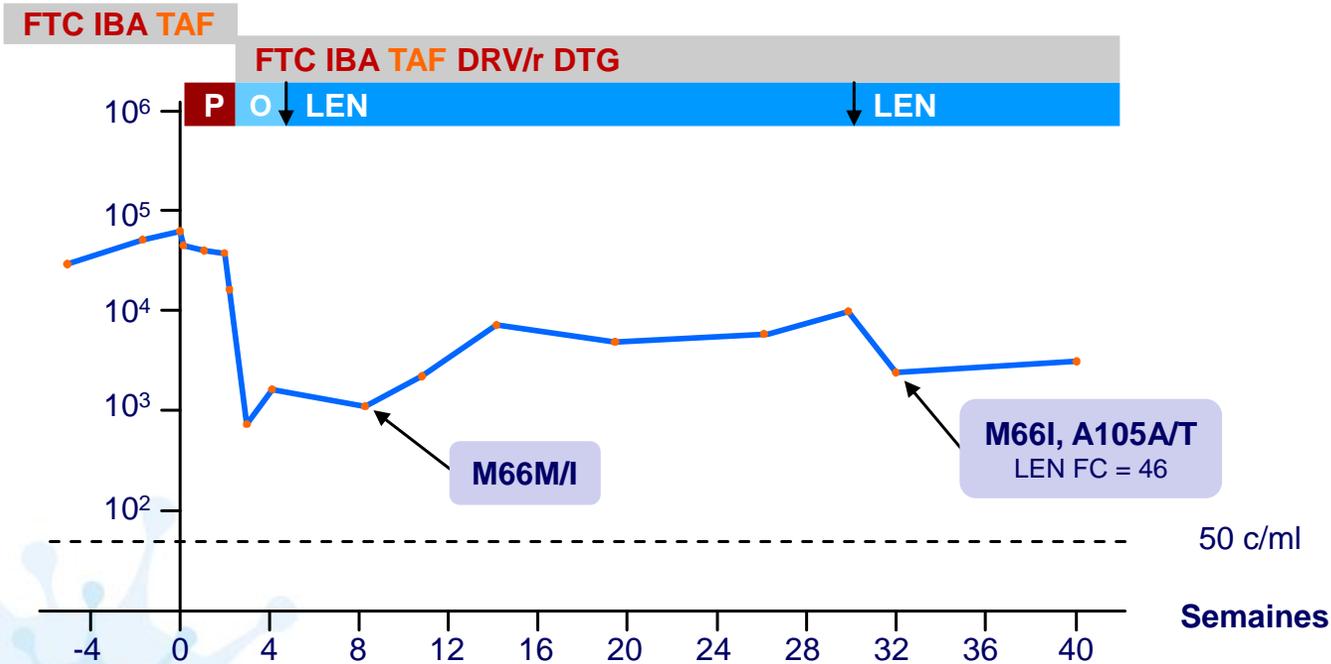
O : per os ; P : placebo

en rouge : molécule avec résistance totale ; en orange : molécule avec résistance possible

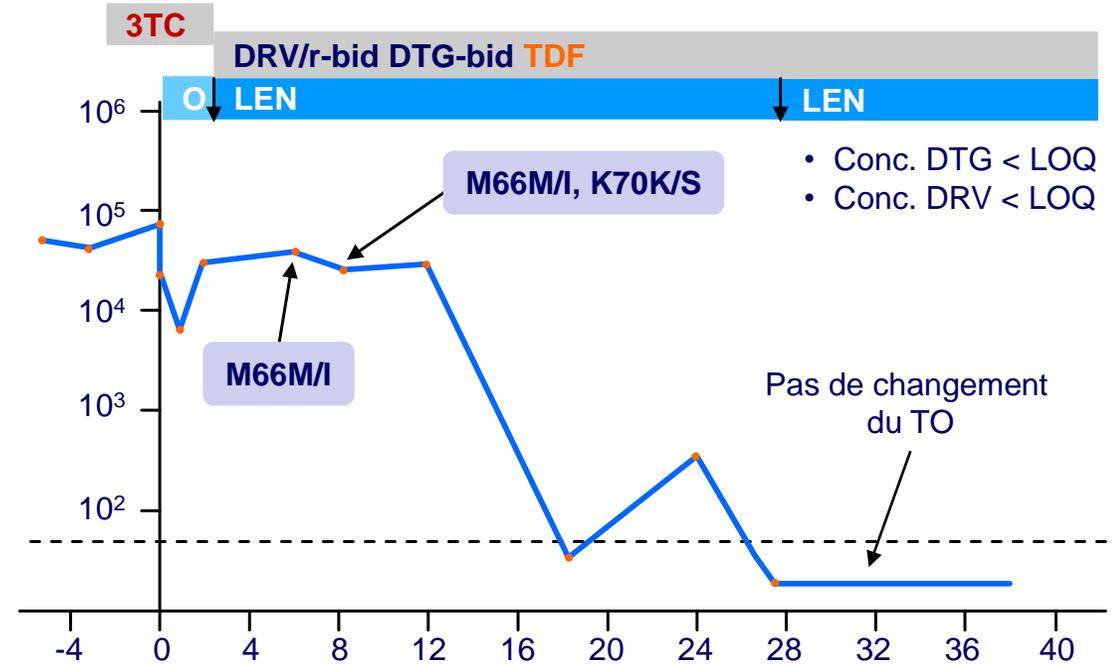


# Essai CAPELLA : analyse des échecs avec émergence de mutations dans la capside (2)

## Participant 3 (CV, c/ml)



## Participant 4 (CV, c/ml)



O : per os ; P : placebo

en rouge : molécule avec résistance totale ; en orange : molécule avec résistance possible

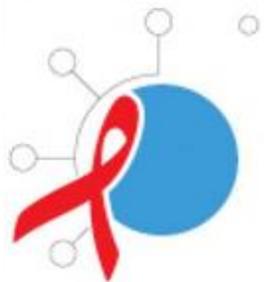


# Essai CAPELLA : analyse des échecs avec émergence de mutations dans la capsid (3)

## Résumé des participants avec de la résistance dans la capsid

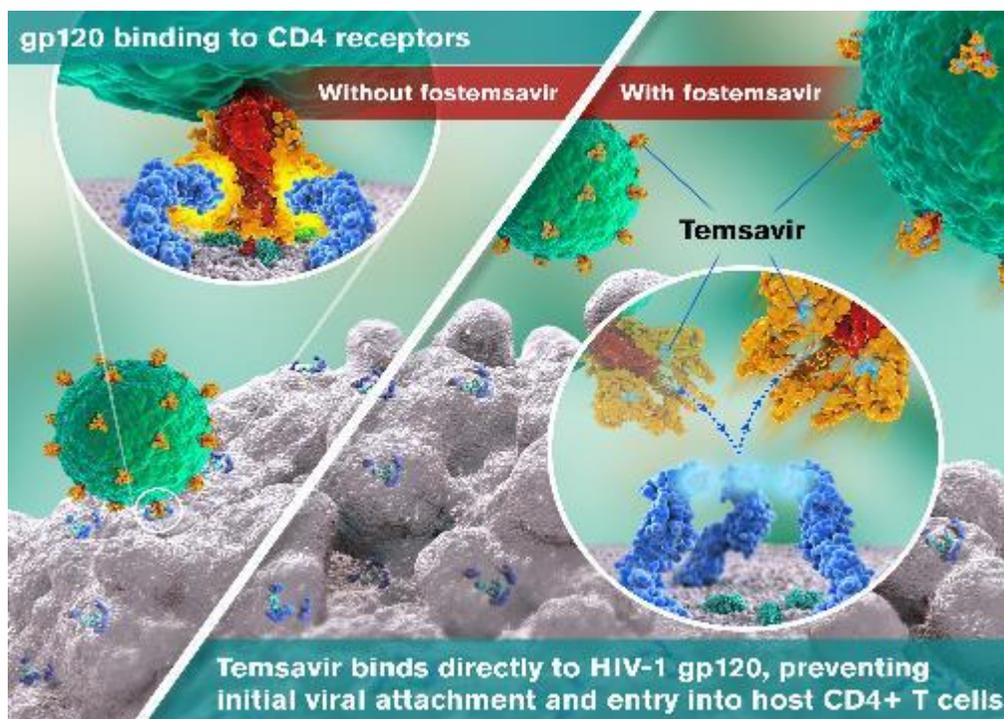
Patient	Temps échec	Mutations capsid	FC LEN	GSS	Commentaires
1	Semaine 26	<u>M66I</u>	138	3	Concentrations DRV et DTG < LOQ
2	Semaine 10	<u>M66I</u> , N74D, A105T	> 1 445	0	Monothérapie fonctionnelle de LEN
3	Semaine 4	<u>M66M/I</u>	46	0	Monothérapie fonctionnelle de LEN
4	Semaine 4	<u>M66M/I</u> , K70K/S	Non fait	2	Concentrations DRV et DTG < LOQ

- Parmi les 4 patients en échec avec émergence de résistance dans la capsid :
  - M66I dans les 4 cas (La mutation M66I impacte significativement la capacité répliquative (1,5 % vs souche sauvage)
  - Pas d'émergence de mutations de résistance aux molécules associées
  - Aucun ARV actif dans le traitement associé pour 2 patients
  - Concentrations faibles voire < LOQ des molécules associées dans les 2 autres cas

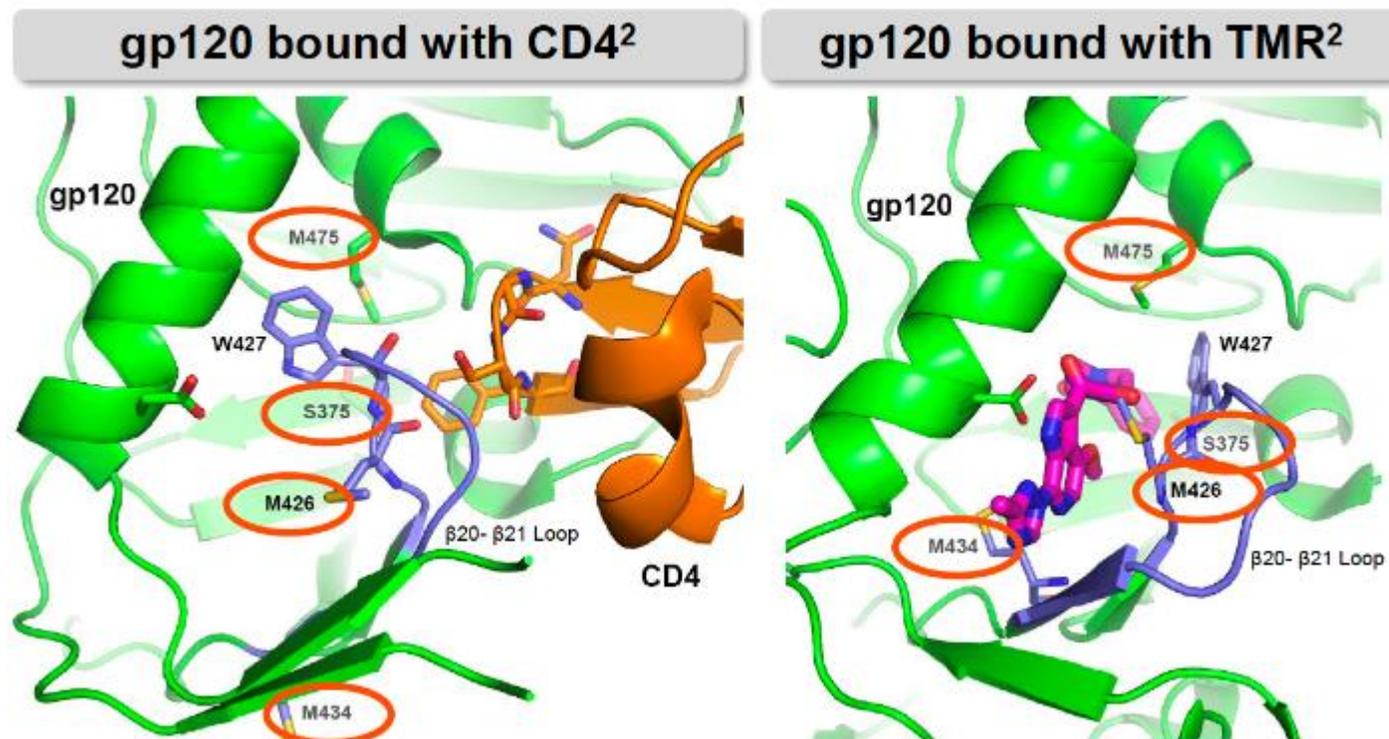


# gp120 amino acids of interest in the Temsavir (TMR) binding site

## Fostemsavir (FTR) mechanism of action<sup>1</sup>



## Four polymorphisms involved in TMR-gp120 binding impacting TMR susceptibility





# Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96 (1)

- **Fostemsavir (FTR)** : prodrogue métabolisée en temsavir (TMR) qui agit en se liant à la gp120 de l'enveloppe virale, empêchant ainsi l'attachement du virus au récepteur CD4
- **BRIGHTE** : essai de phase 3 évaluant le FTR per os chez des patients en échec, lourdement prétraités et avec une souche VIH-1 multirésistante

## Etude randomisée :

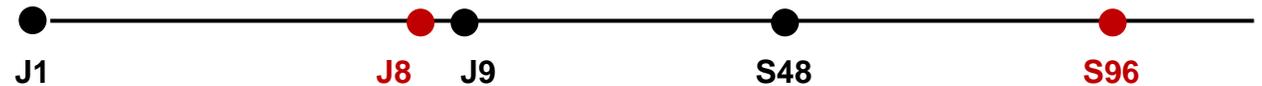
- 272 patients en échec
- CV  $\geq$  400 c/ml
  - 1 ou 2 classes restant actives avec au moins 1 ARV commercialisé pleinement actif

Randomisation 3:1

Traitement en échec + FTR 600mg bid

Traitement en échec + placebo

Phase ouverte : traitement optimisé + FTR 600 mg bid



Critère principal : réduction CV J8

## Cohorte non randomisée :

- 99 patients en échec
- CV  $\geq$  400 c/ml
  - Aucun ARV commercialisé pleinement actif

Pas de randomisation

Traitement optimisé + FTR 600 mg bid

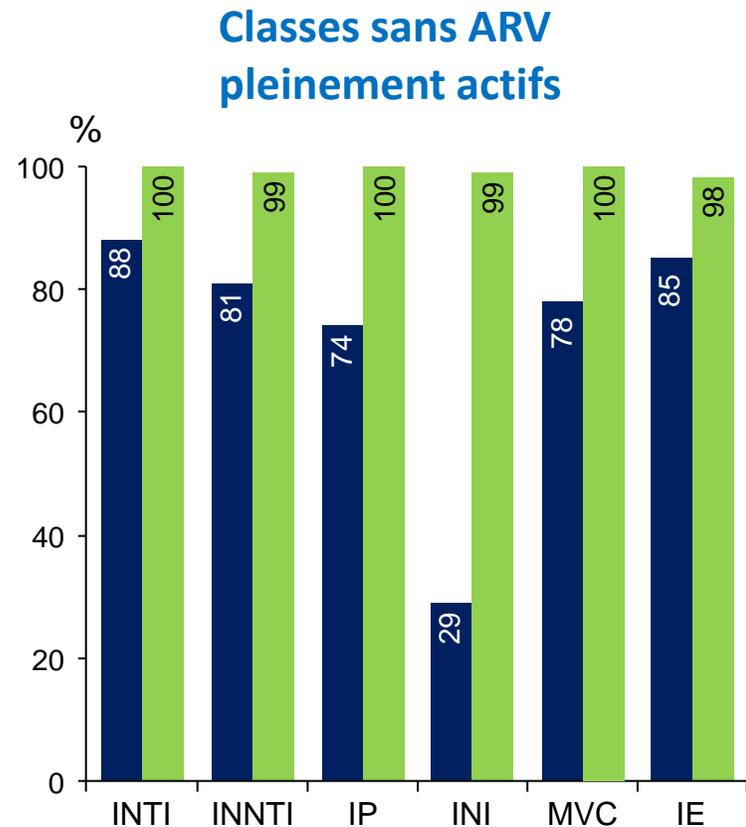
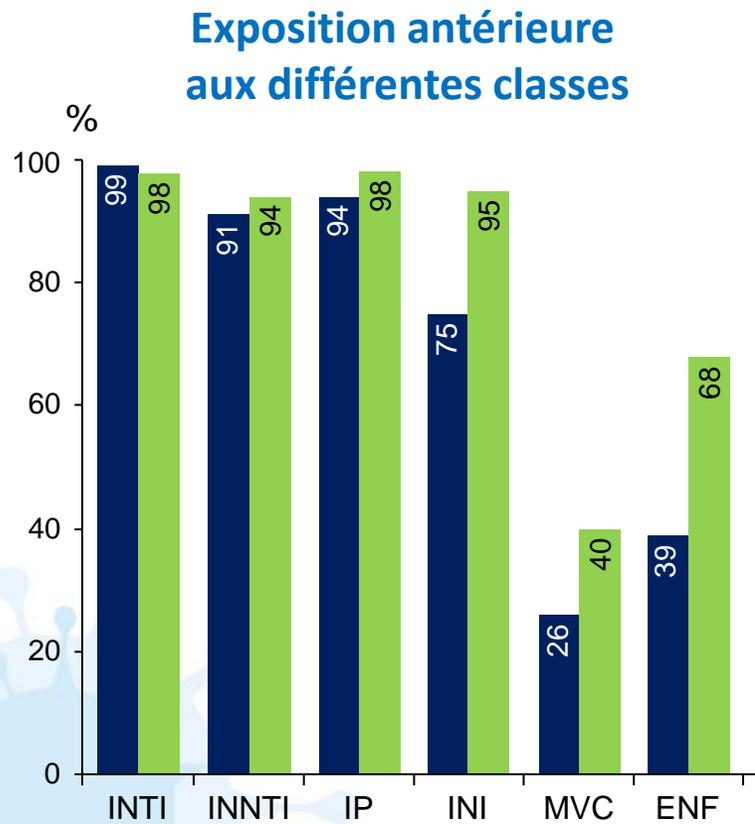




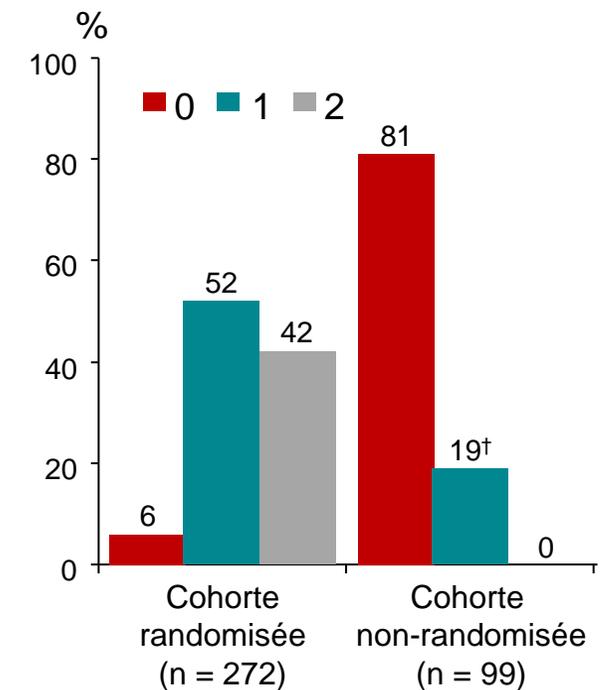
# Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96 (2)

- Caractéristiques à l'inclusion :** médiane CD4 80/mm<sup>3</sup> (IQR : 11 - 202), médiane CV : 4,6 log<sub>10</sub> c/ml (IQR : 3,9 - 5,0)

## Exposition aux ARV et résistances



## ARV pleinement actifs dans traitement optimisé



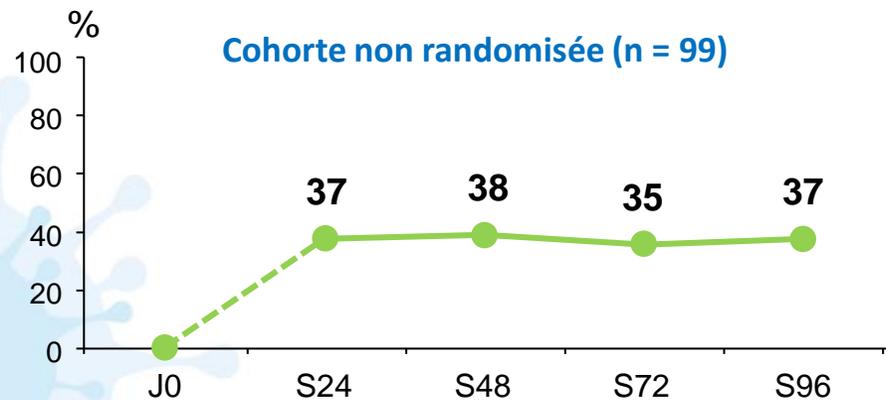
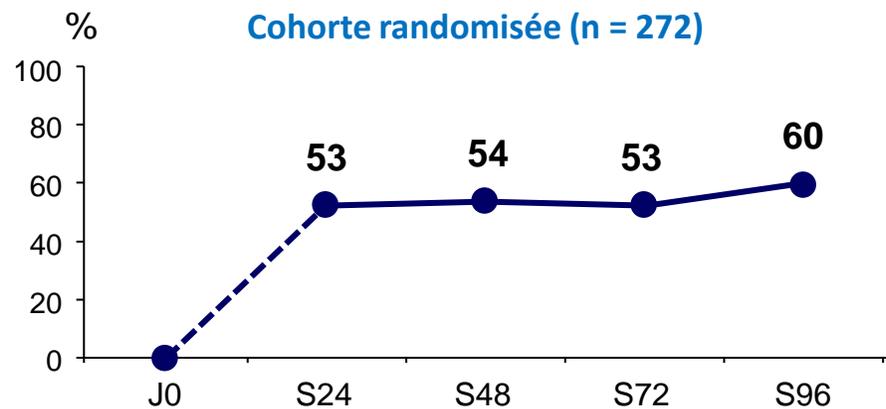
† 15/19 : association à ibalizumab



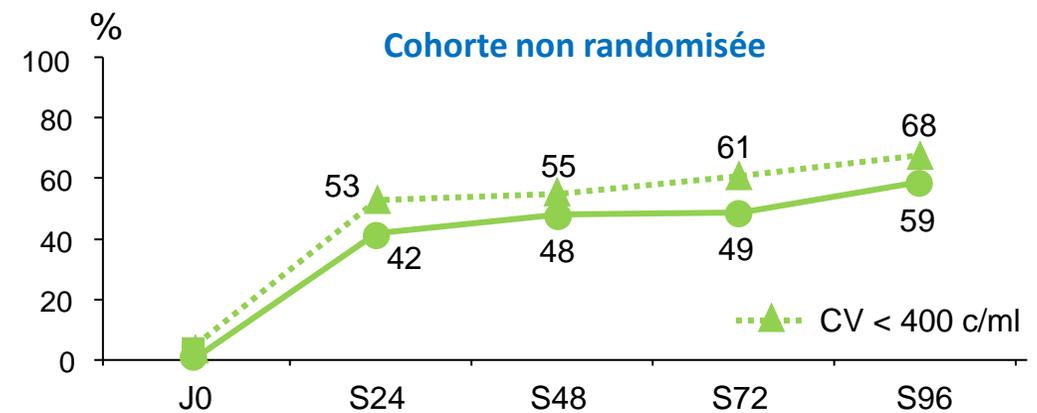
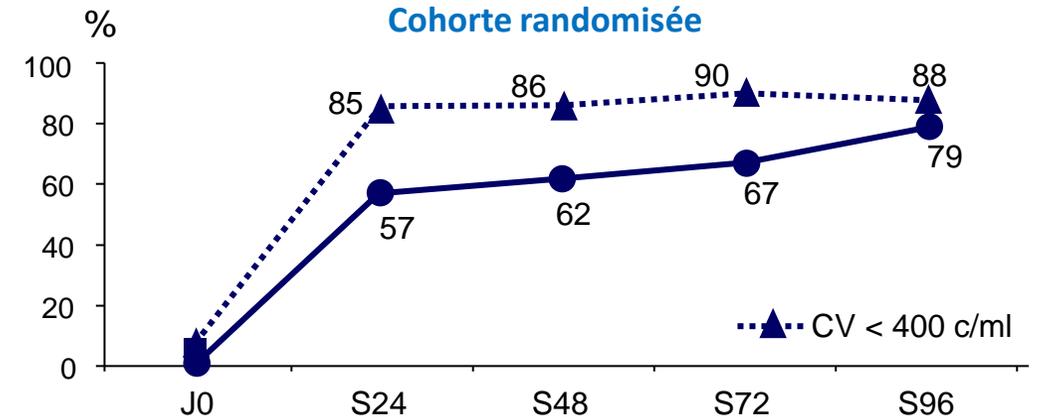
# Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96 (4)

## Réponse virologique (CV < 40 c/ml)

Analyse ITT-E snapshot  
(modification TO pour manque d'efficacité = échec)



Analyse ITT-E snapshot  
(modification TO initial pour non efficacité autorisée)

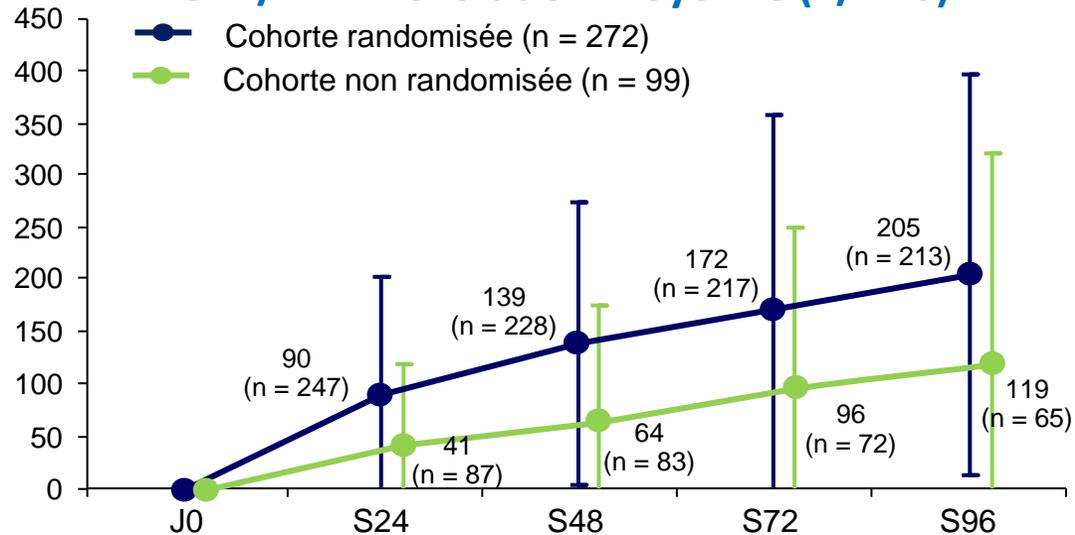


Parmi les 15 participants ayant reçu dans le T0 initial l'ibalizumab, le taux de réponse (CV < 40 c/ml) à S96 est de 33 %



# Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96 (5)

## CD4/mm<sup>3</sup> : évolution moyenne (+/- DS)



- Parmi les 71 participants randomisés avec CD4 < 50/mm<sup>3</sup>, 56 % ont ≥ 200 CD4/mm<sup>3</sup> à S96

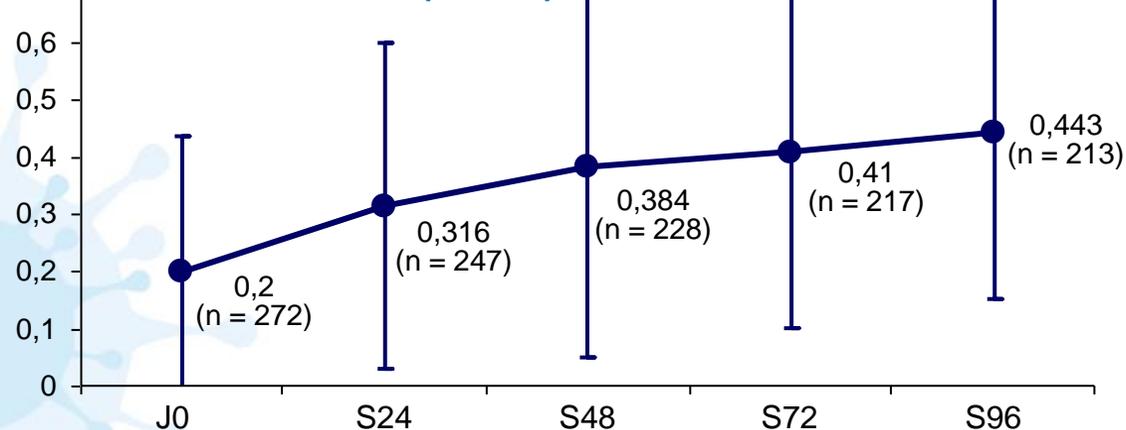
## Tolérance sur 96 semaines

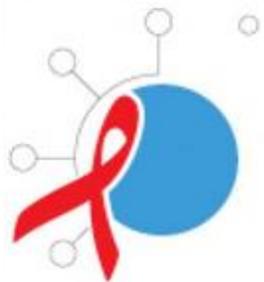
	Cohorte randomisée (n = 272)	Cohorte non randomisée (n = 99)
EI grade 2-4 liés au traitement, %	21	22
Arrêts pour EI à S96, %	5	12
Décès, %	4	17

\* 18/29 décès dus à un événement SIDA ou une infection aiguë

## Rapport CD4/CD8: Evolution moyenne (+/- DS)

Cohorte randomisée (n = 272)

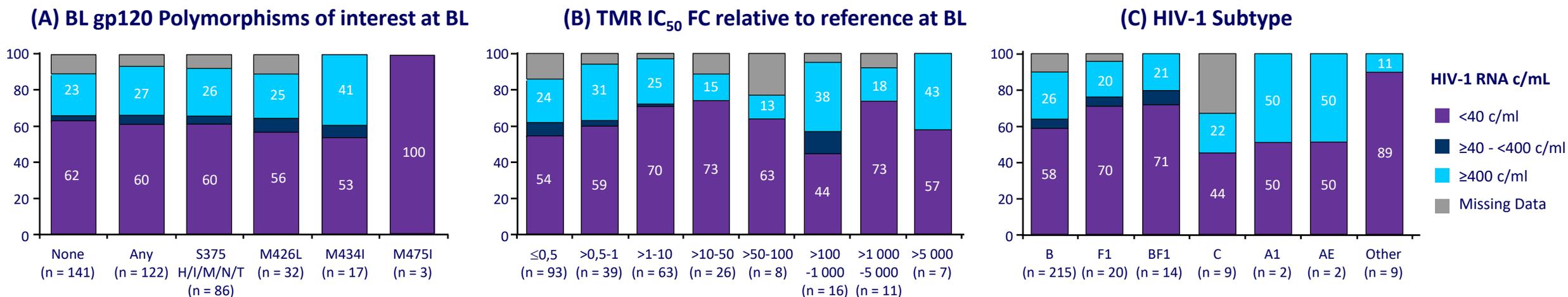




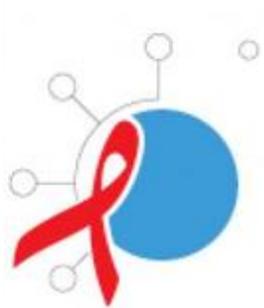
# BRIGHTE trial: impact of gp120 polymorphisms, TMR IC<sub>50</sub> at BL and viral subtype on virological response at W96

- **Randomised cohort:** 272 failing patients with HIV-1 RNA  $\geq 400$  c/ml, 1/2 classes remaining active with at least 1 fully active ARV

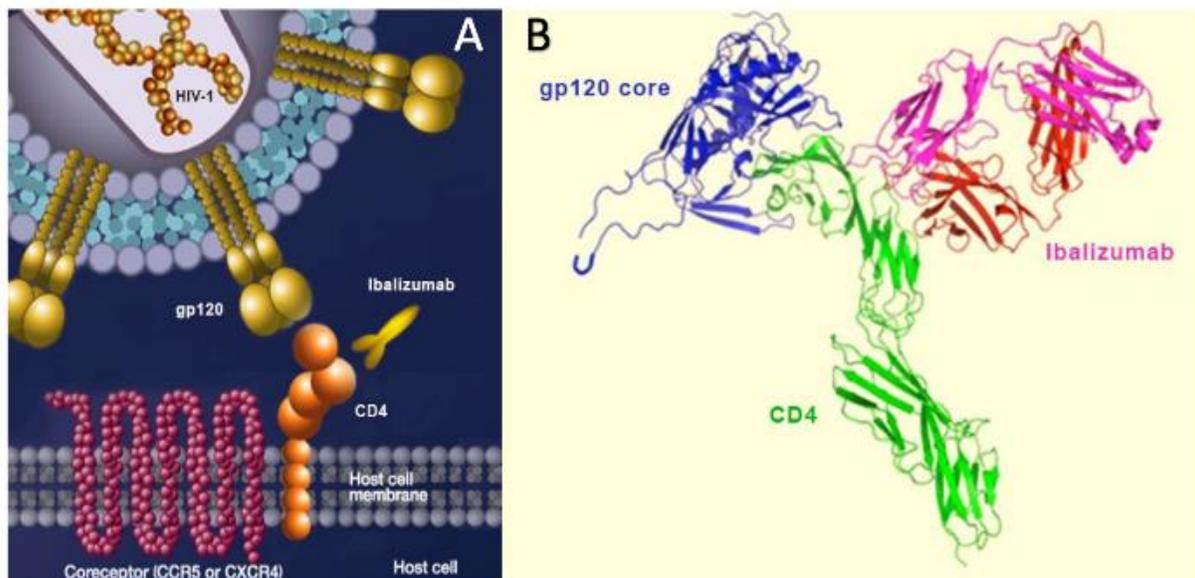
## Virologic Response Category at Week 96 (Snapshot Analysis) by:



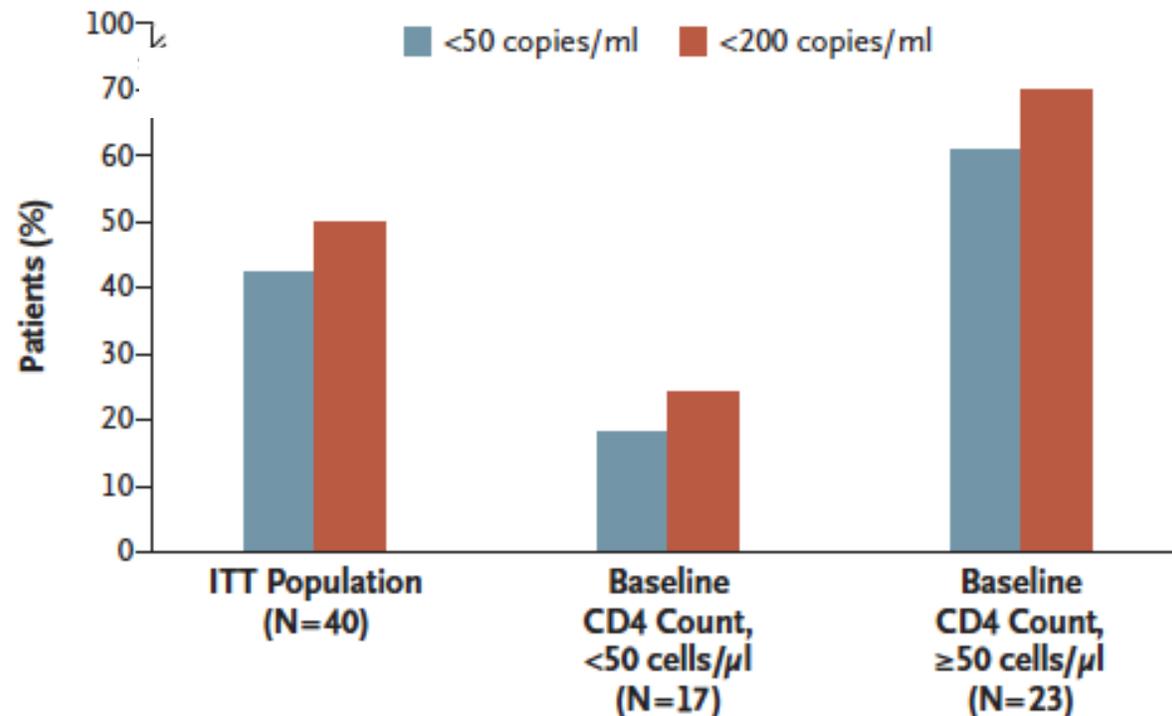
- Broad range of TMR IC<sub>50</sub> FC at baseline but most (87%) were <100
- Virologic response at Day 8 of FTR functional monotherapy and at subsequent time points on FTR + OBT (W96) was not reliably predicted by the presence of gp120 polymorphisms, TMR IC<sub>50</sub> at baseline or HIV-1 subtype



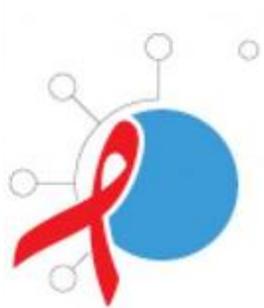
# IBA: long-acting humanized IgG4 mAb



A HIV-1 Viral Load, According to CD4 Subgroup at Baseline



- IBA binds to a conformational epitope on the 2<sup>nd</sup> extra-cellular domain of the CD4 receptor
- Steric hindrance preventing conformational changes induced by gp120-CD4 interactions  
→ no binding to co-receptor, post-attachment inhibitor



# Comment prévenir et répondre à la multirésistance en 2022 dans les pays du Sud

---

- Situation actuelle : pas de résistance transmise aux INI et encore peu de cas de résistance acquise au DTG
- Profil le plus fréquent : **options thérapeutiques limitées** (profils patients essai NADIA avec R aux INTI et INNTI)
  - Ne pas ajouter RAL avec des INTI non actifs
  - Préférer DRV à DTG quand résistance dans les INTI
  - Ne pas mettre DTG comme seule molécule active du tt ARV
    - ➔ **Accès aux ARV : DTG et nouvelles molécules**
- Limiter le risque d'échec, de sélection de mutations de résistance et d'accumulation
  - ➔ **Accès universel à la charge virale ET baisser le seuil d'échec virologique**  
1 000 c/ml trop élevé : risque de sélection de résistance entre 200 et 1 000 c/mL
- Eviter d'ajouter 1 seule molécule active

