



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** (≥ 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 (≤ 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)

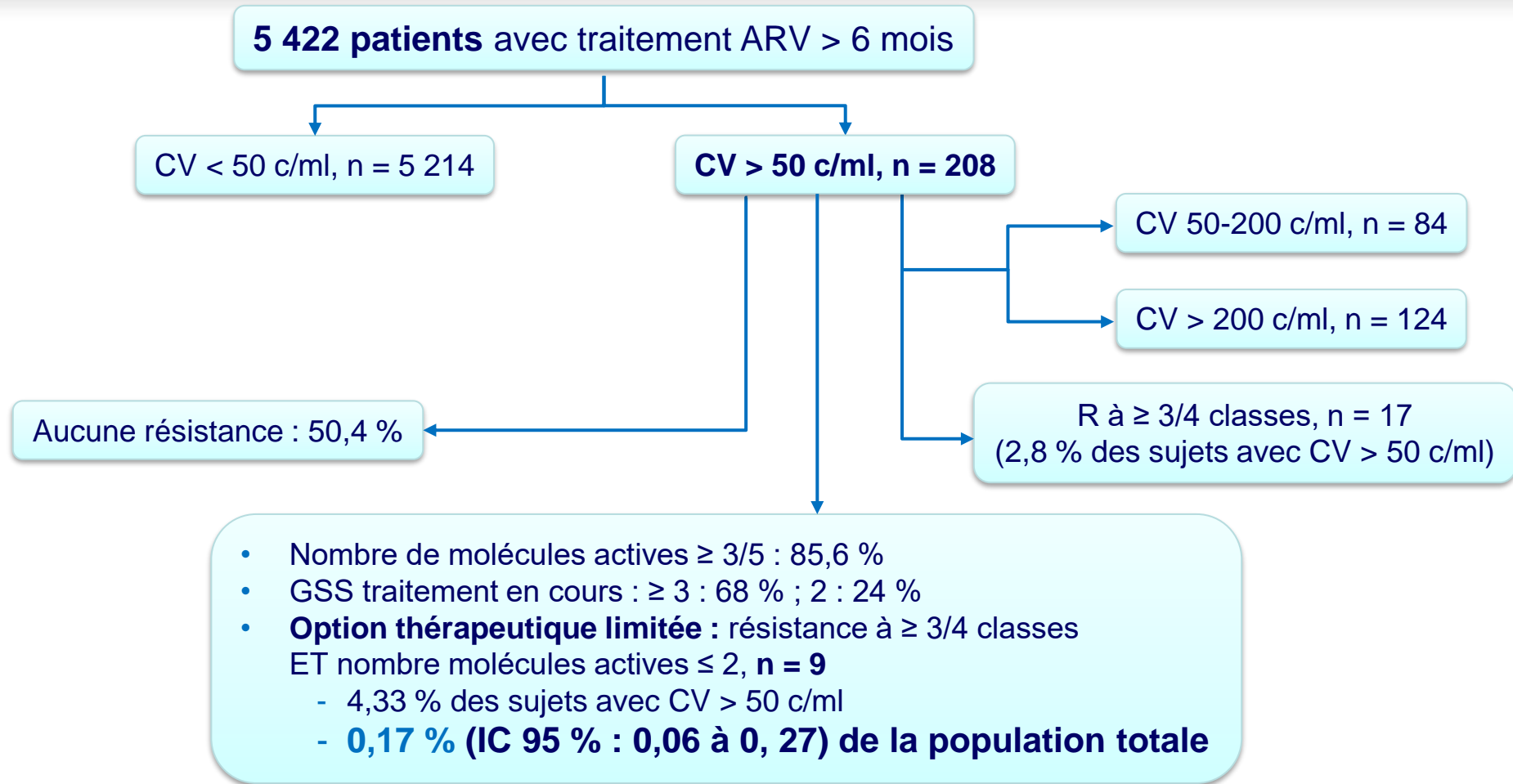
- Etude multicentrique (Fort de France, Nantes, Tourcoing), transversale
- 5 422 patients suivis au 1 octobre 2018, avec traitement ARV > 6 mois
- Prévalence CV > 50 c/ml au dernier bilan
 - Génotype de résistance cumulé
 - Nombre de molécules actives parmi 5 ARV (TDF ou ABC, 3TC ou FTC, ≥ 1 INNTI, ≥ 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 ₁₀ c/ml	73,1 %	18,7 %	< 0,0001
Nadir CD4 < 200/mm ³	63,9 %	43,4 %	< 0,0001
Derniers CD4 < 200/mm ³	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

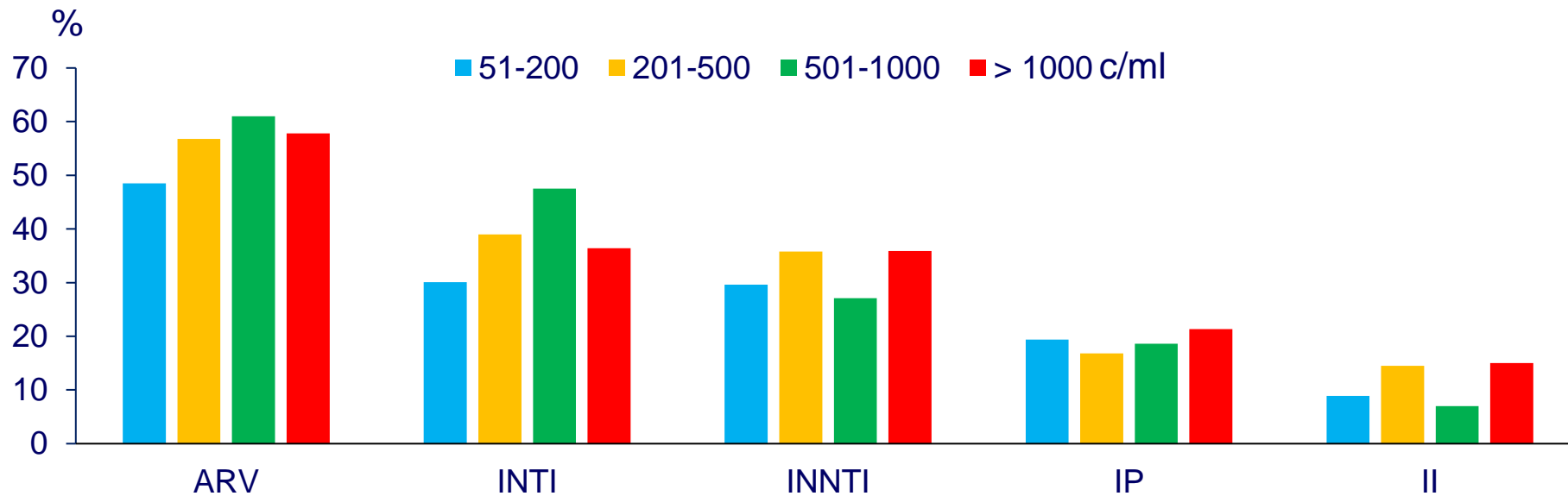
Charge virale (c/ml)	Amplification (%)
51 - 100	60 %
101 - 150	58 %
151 - 200	74 %
201 - 300	79 %
301 - 500	78 %
501 - 1 000	80 %
> 1 000	88 %

Prévalence de la résistance ou résistance possible

Au moins 1 ARV	56,3 %
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)

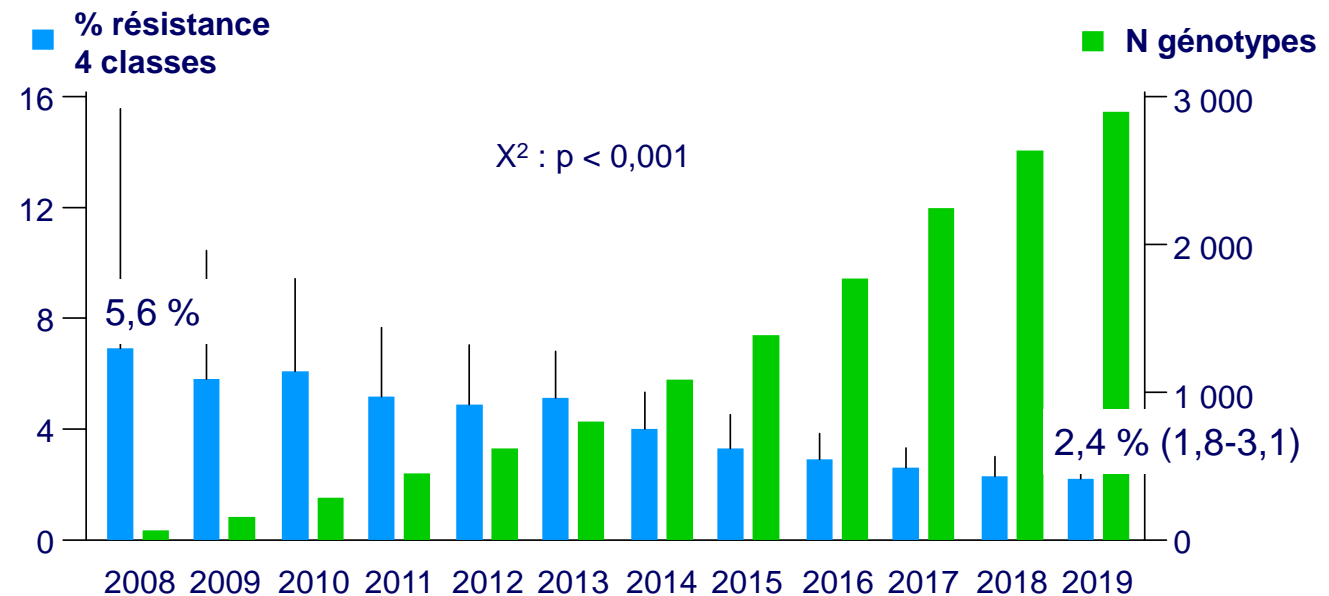


- Environ la moitié des patients avec une CV < 200 c/ml ont un virus porteur d'au moins 1 mutation de résistance
- Prévalence de la résistance à toutes les molécules d'une classe d'ARV :
 - 3,5 % pour les INTI
 - 9,2 % pour les INNTI
 - 1,6 % pour les IP
 - 3,4 % pour les INI

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)

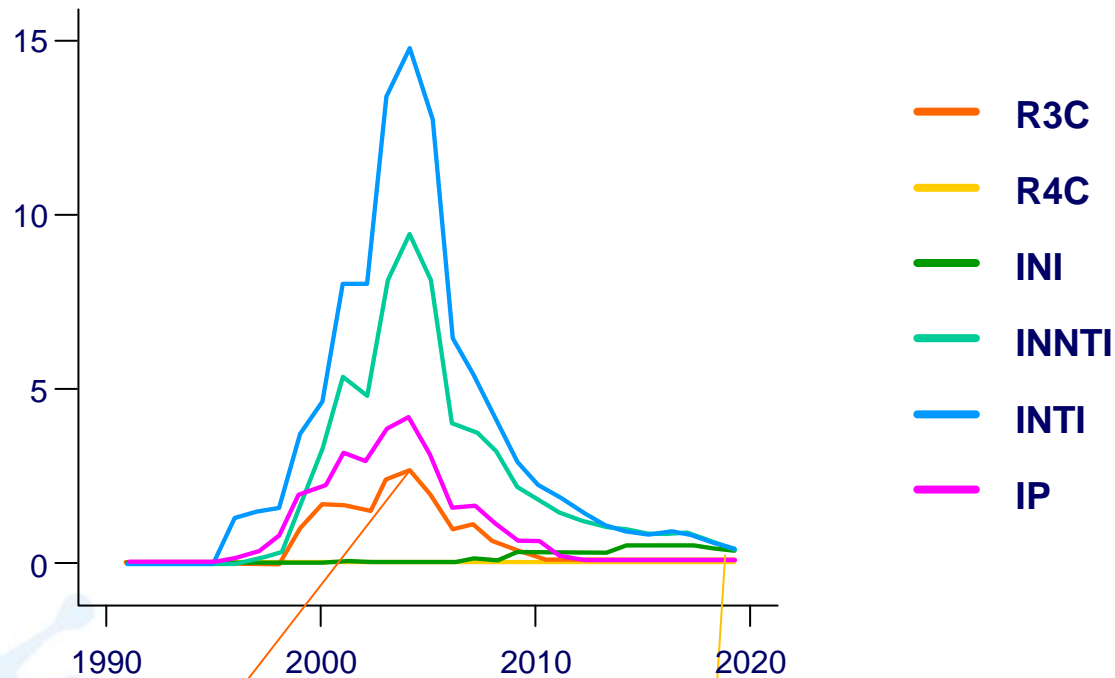
- **Etude Européenne** issue de l'analyse des bases de séquences du réseau **EuResist** (Italie, Allemagne, Suède, Luxembourg, Espagne, Portugal et Belgique)
- **Définitions de la multirésistance**
 - Analyse génotypique avec l'algorithme de Stanford HIVdb (version 8.9-1)
 - Une classe d'ARV était considérée 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 %)

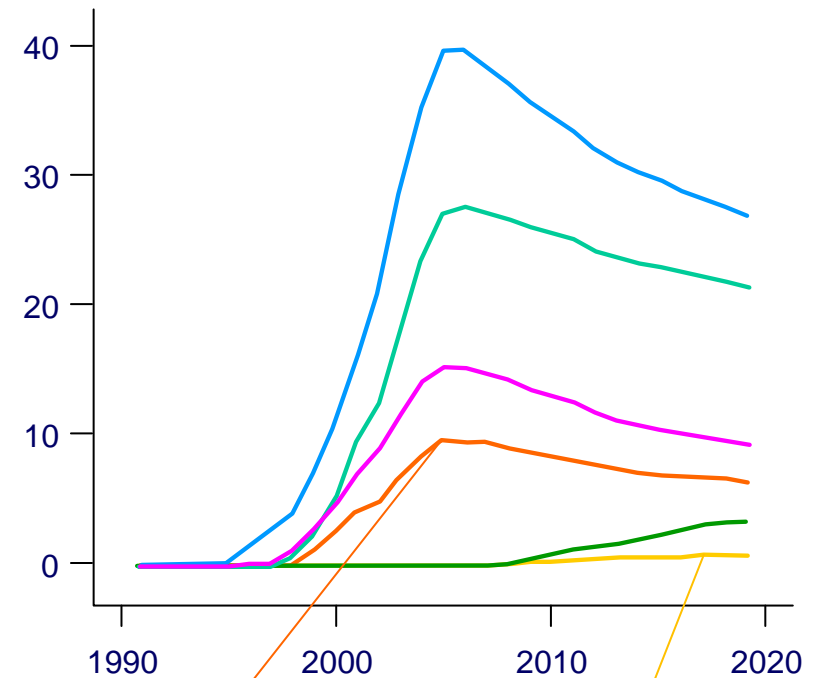
Incidence de la résistance (%)



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

• Conclusions

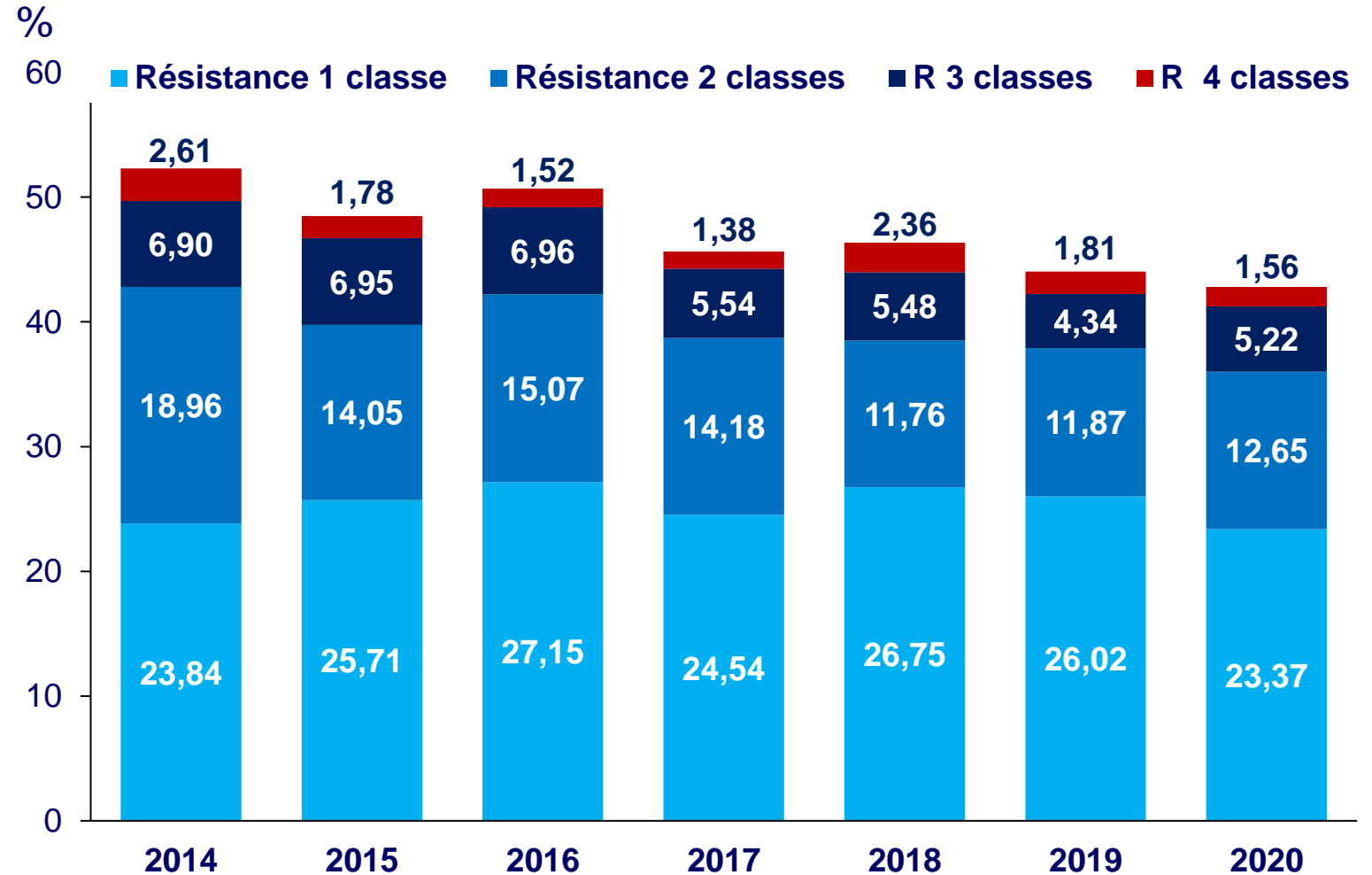
- Diminution importante de la multirésistance à 3 classes depuis 2008
- La multirésistance à 4 classes reste très rare
- Limites : pas de distinction entre résistance limitée à une molécule dans la classe (ex : M184V) et résistance complète aux molécules de la classe d'ARV



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 %

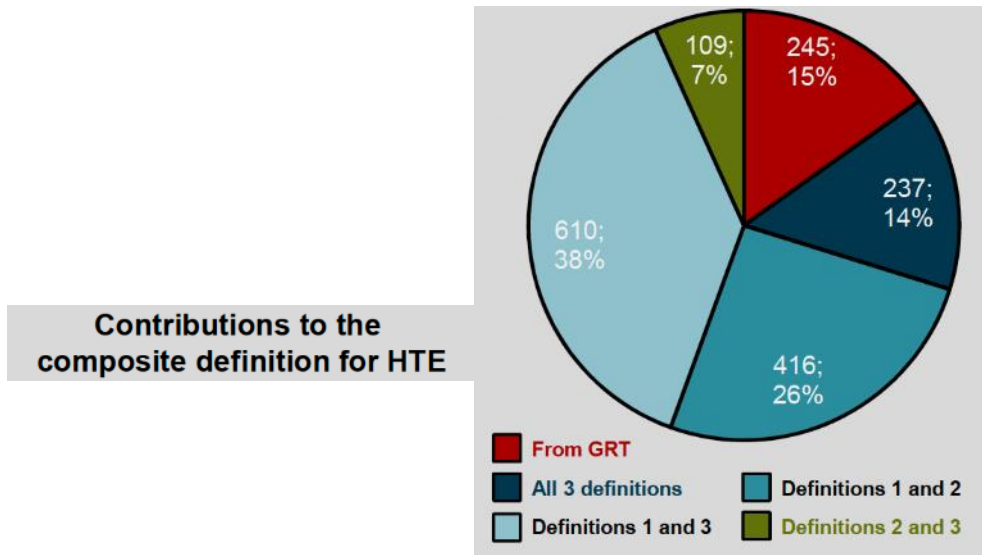
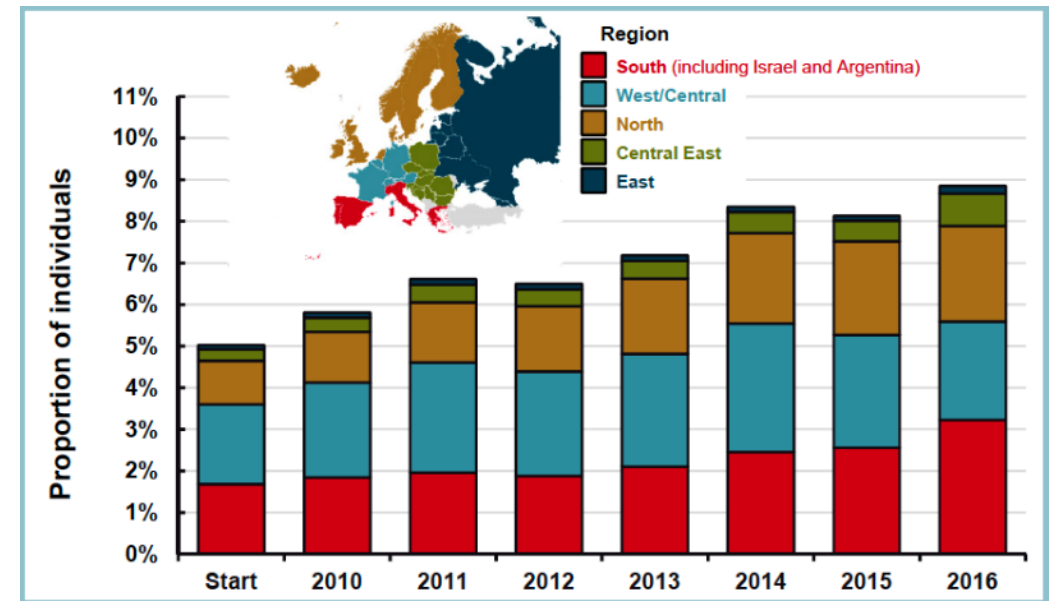
Résistance de 1 à 4 classes d'ARV – Etats-Unis 2014 à 2020



HTE is not uncommon: EuroSIDA Cohort

- **HTE Def 1:** Based on GRT: ≤ 2 drug classes available (from NRTIs, NNRTIs, PIs or other ARVs [INIs, MVC, ENF])
- **HTE Def 2:** ≥ 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 ≥ 4 ARVs including ≥ 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

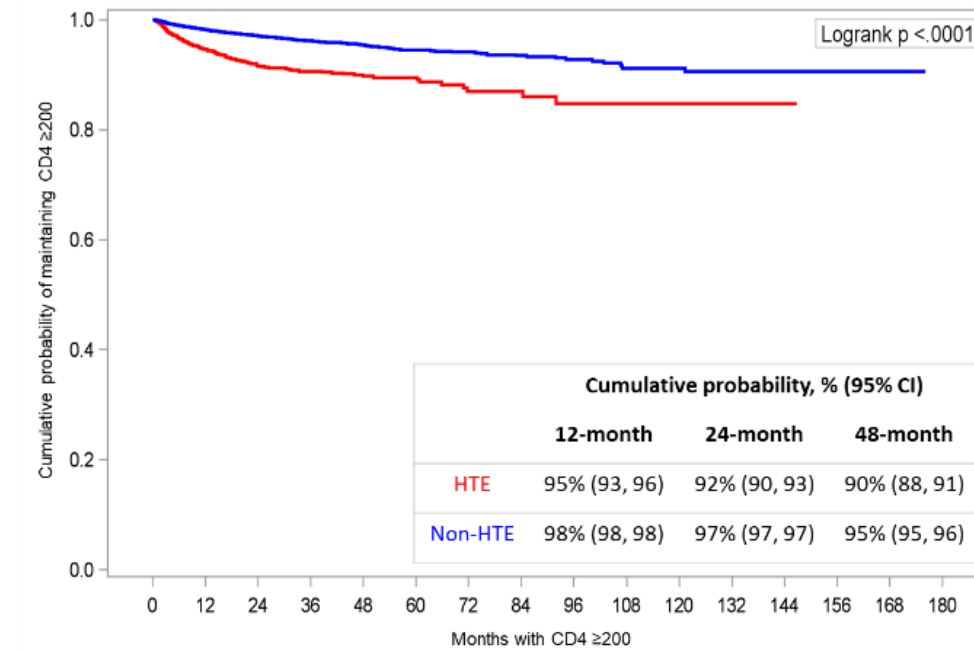
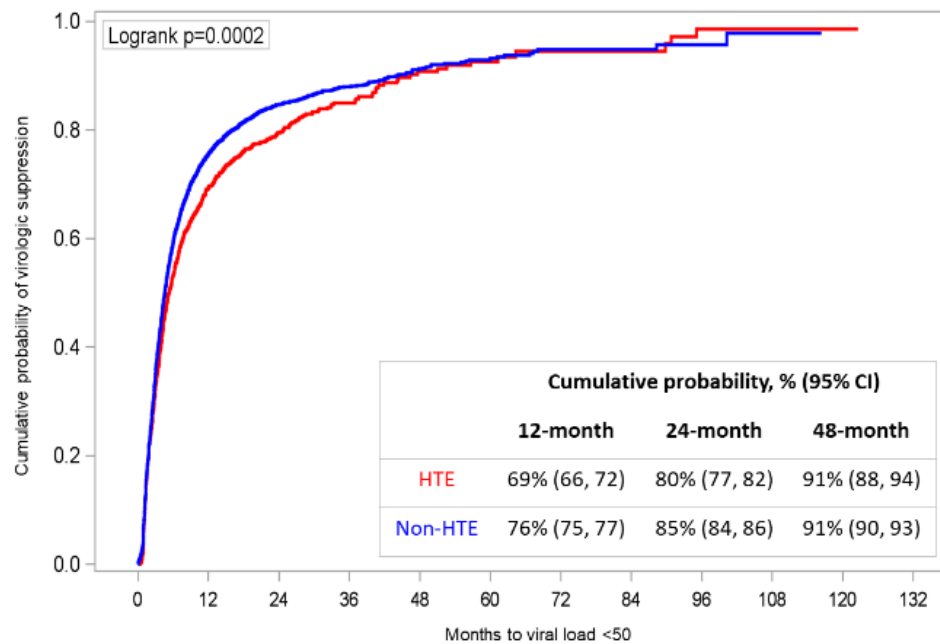


Reference date	01-Jan-10	01-Jul-10	01-Jul-11	01-Jul-12	01-Jul-13	01-Jul-14	01-Jul-15	01-Jul-16
Number under FU	10001	9863	10298	11617	11466	10898	12091	9334
Number HTE	503	573	681	755	823	910	983	826
HTE prevalence	5.0%	5.8%	6.6%	6.5%	7.2%	8.4%	8.1%	8.8%

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 ≥ 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/ μ 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 1st generation NNRTIs or unboosted 1st generation PIs** (years ago)
 - 1997... • Patients who received **sequential functional monotherapy** with new ARV drugs (years ago)

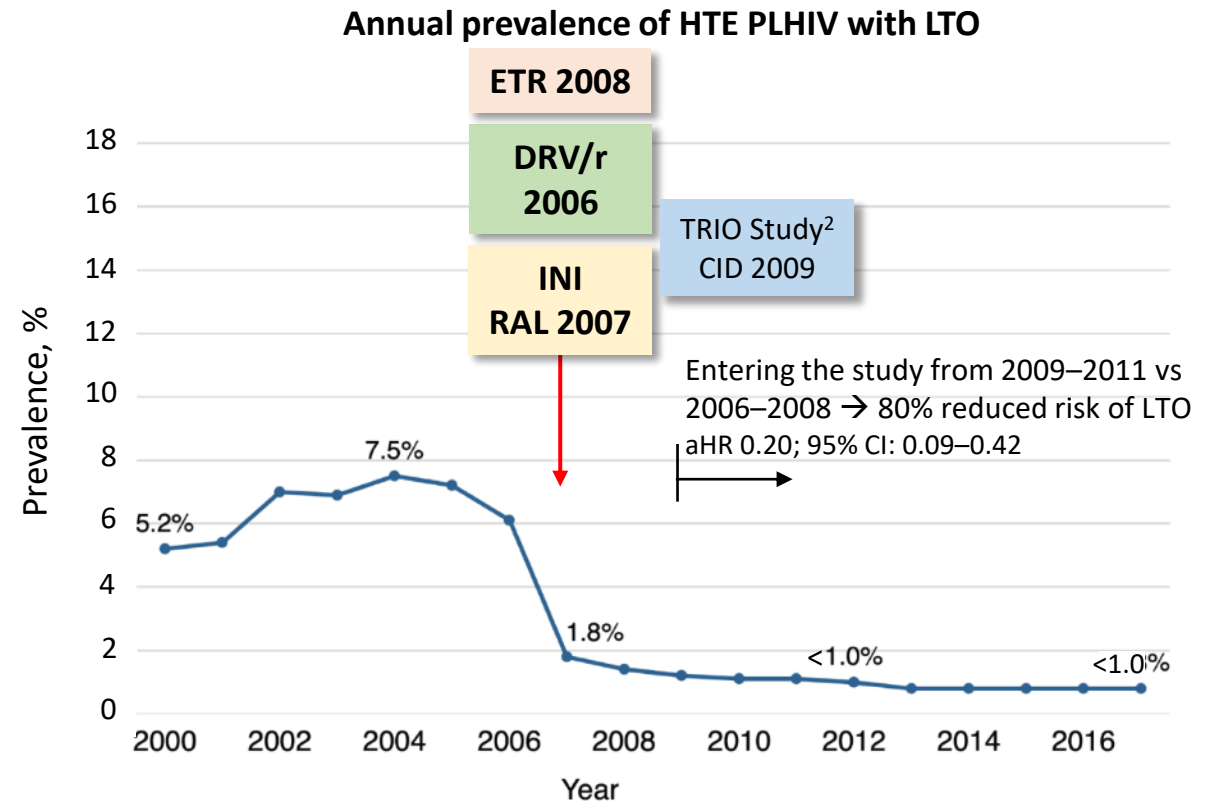
 - 2006... • Patients who experienced VF with low barrier to resistance: 1st generation NNRTI + 2 NRTIs, 1st generation PIs + NRTIs, or thereafter regimens based on EVG/c, RAL, RPV
 - **Absence of complete co-formulated regimens** in one pill QD (incomplete adherence)

Common background

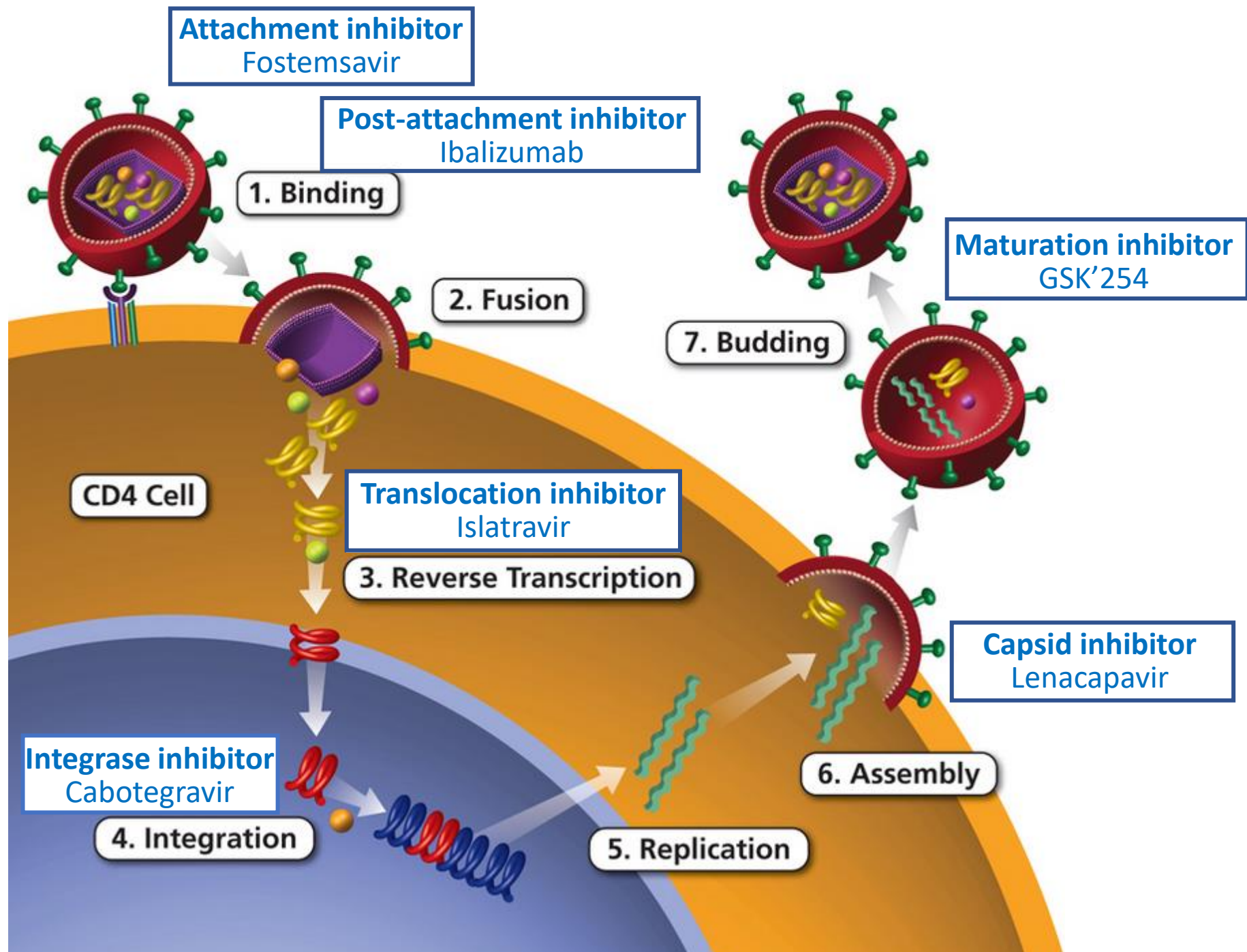
- **Adherence issues:** severe social problems, psych diseases, active drug/alcohol addictions
- **Complex cases,** usually with complicated lives
- **Adolescents infected through MTCT**
- **Transmitted drug resistance**

Changes in HTE PLHIV in the US: CNICS Cohort 2000–2017¹

- Examined 27,133 PLHIV persons in care from 2000–2017
- **HTE with LTO defined as having ≤ 2 available classes with a limited number of active drugs in each class (≤ 2 for NRTIs or PIs; ≤ 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>



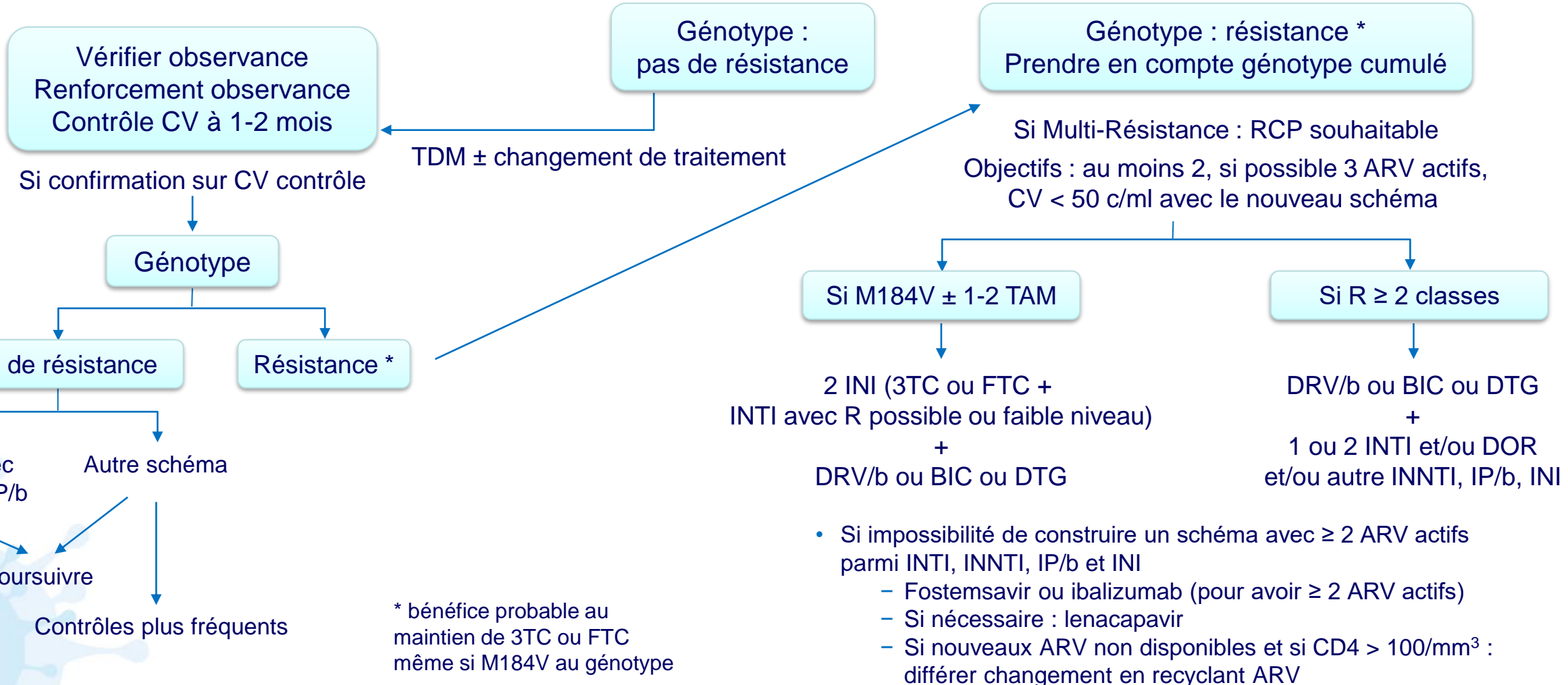


Recommandations EACS v11.0 – Octobre 2021

Echec virologique

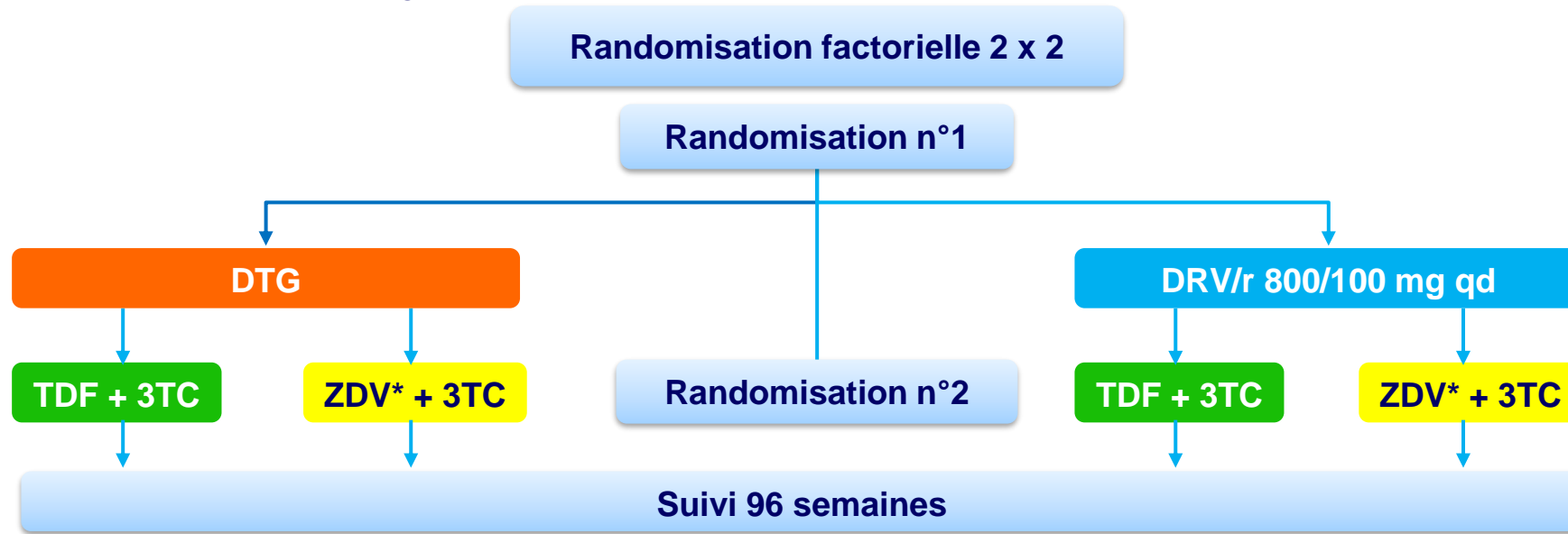
CV 50-200 c/ml

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^{ère} 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 ³ < 200/mm ³	189 53,2 %	202 49,3 %
CV médiane, log ₁₀ 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

	DTG (n = 235)	DRV/r (n = 229)	Différence (IC 95 %)	p	TDF (n = 233)	ZDV (n = 231)	Différence (IC 95 %)	p
CV < 400 c/ml, ITT	89,8 %	86,9 %	2,9 (- 3,0 à 8,7)	0,332	91,8 %	84,8 %	7,0 (1,2 à 12,8)	0,019
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		



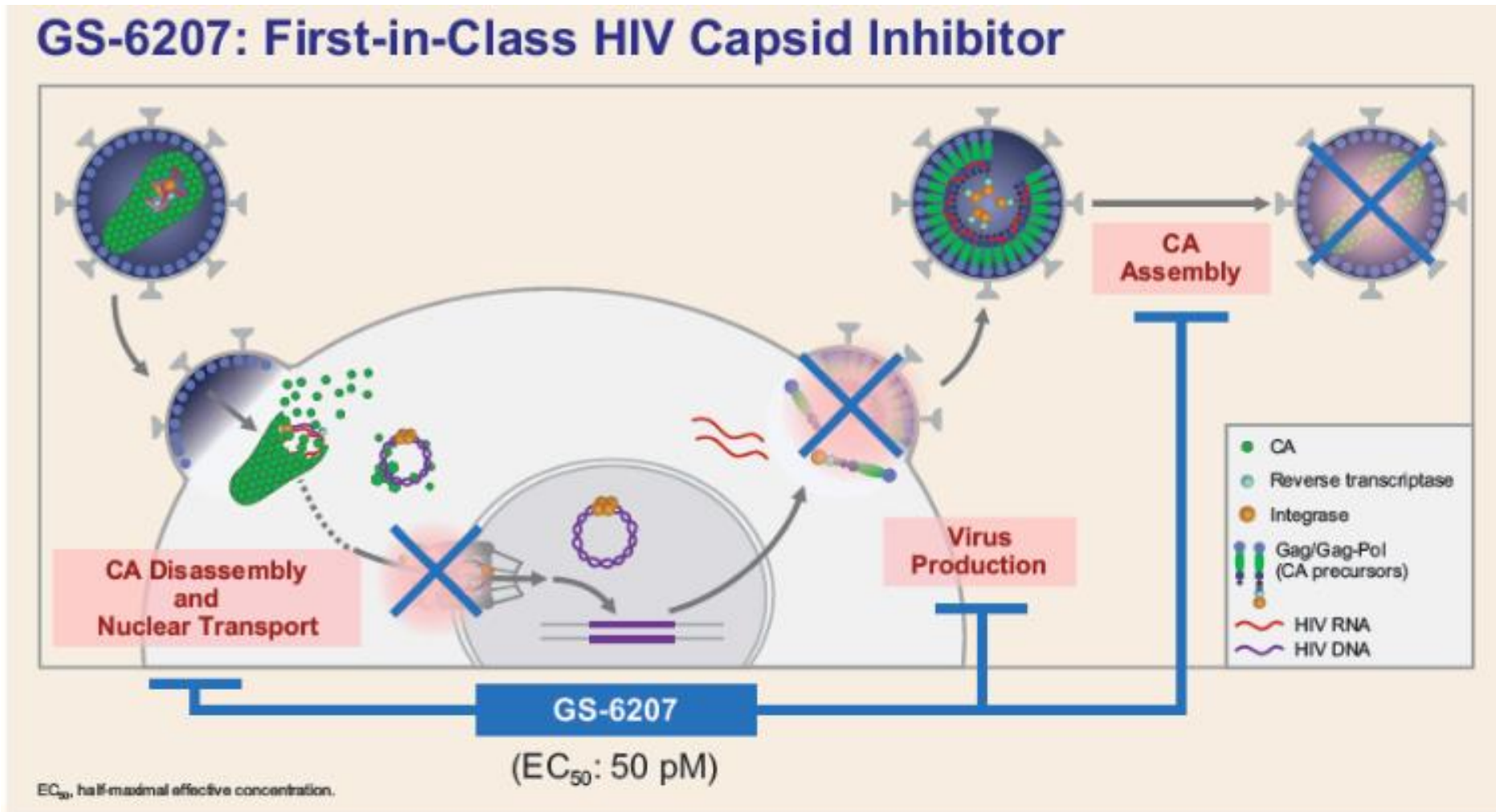
Essai NADIA : DTG ou DRV/r, en association à TDF/3TC ou ZDV/3TC en échec de 2 INTI + INNTI (5)

- 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

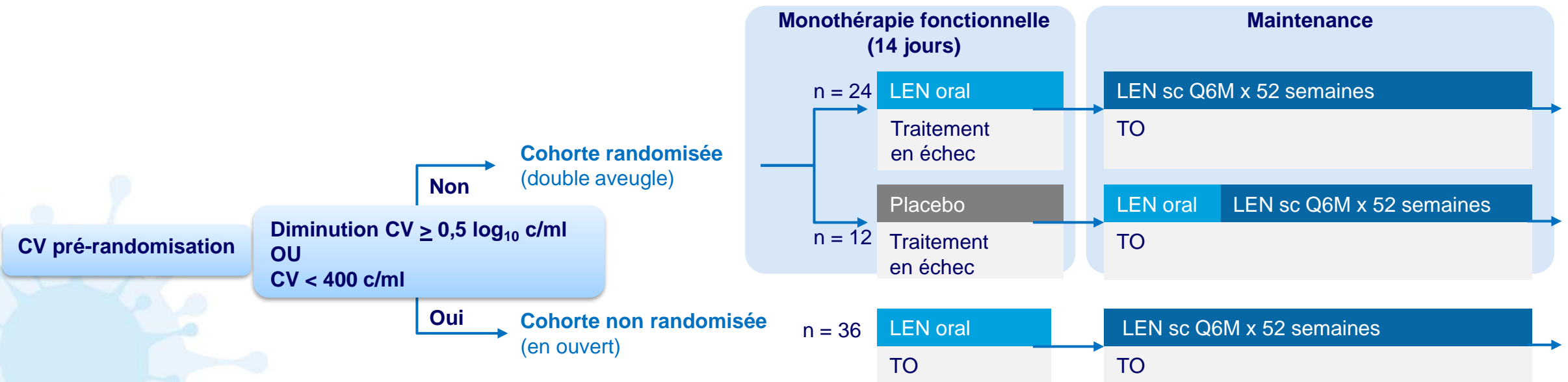
- En seconde ligne de traitement ARV, après échec d'une 1^{ère} ligne par 2 INTI + INNTI, en Afrique
 - DTG + TDF/3TC ou ZDV/3TC est non-inférieur à DRV/r + TDF/3TC ou ZDV/3TC, même en cas de résistance génotypique aux INTI
 - L'émergence de résistance à DTG est un risque, qui semble moindre en cas d'association 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^{ère} 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 log₁₀ c/ml, CD4 médiane : 150/mm³
- % 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

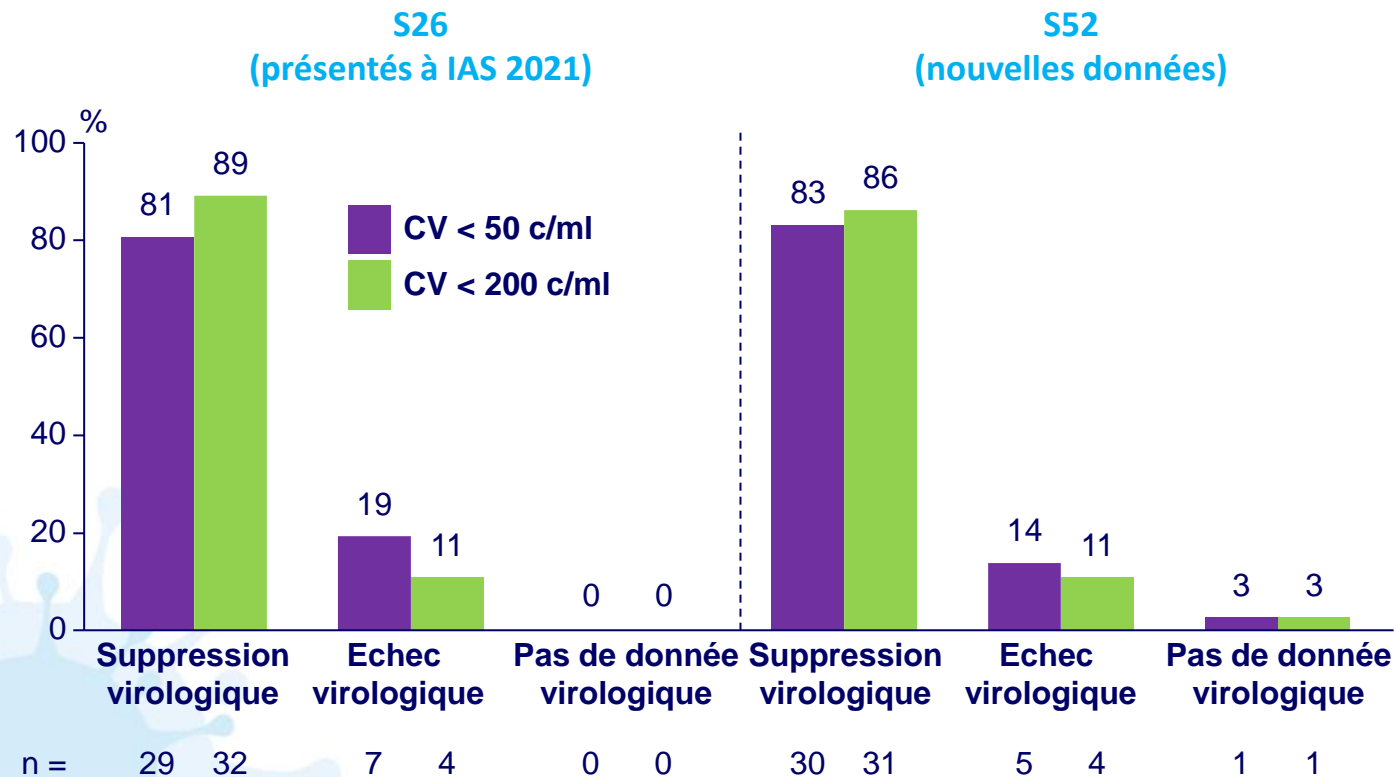
INTI	INNTI	IP	INI	Cohorte 1 (n = 36)	Cohorte 2 (n = 36)
✓	✓	✓	✓	17 (47 %)	16 (44 %)
✓	✓	✓		9 (25 %)	13 (36 %)
✓	✓		✓	8 (22 %)	5 (14 %)
✓		✓	✓	2 (6 %)	0
	✓	✓	✓	0	1 (3 %)
	✓		✓	0	1 (3 %)

ARV utilisés et sensibilité

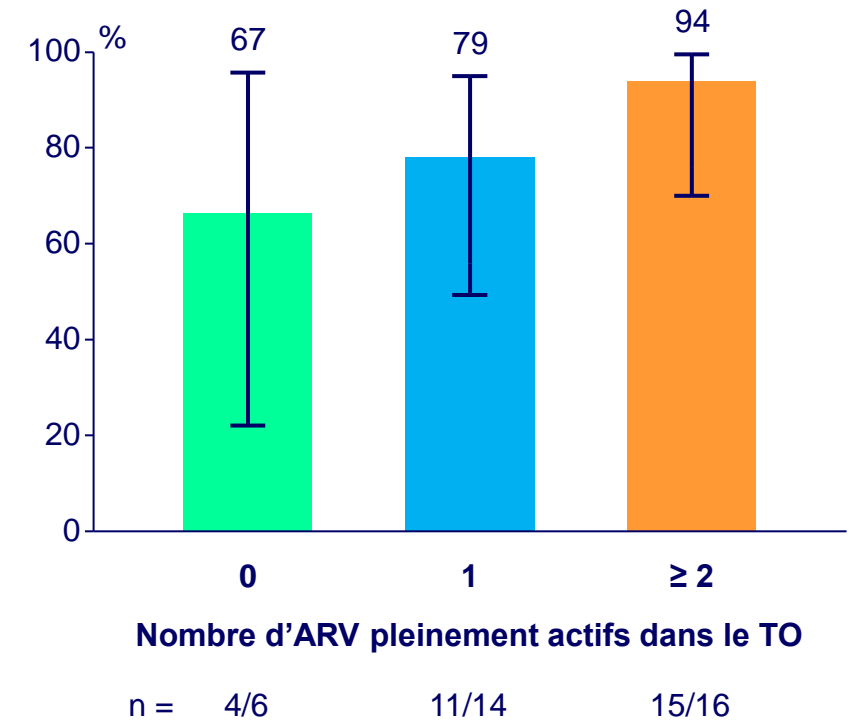
	Schéma ARV lors de l'échec (n = 72)	Traitement optimisé (n = 72)
INTI	82	85
INI	68	65
IP	63	63
INNTI	31	33
Ibalizumab	19	24
Maraviroc	14	14
Fostemsavir	6	11
Enfuvirtide	6	7
Nombre d'ARV complètement actifs, %		
0	42	17
1	36	38
≥ 2	22	46
Score de sensibilité, total médian	1,0	2,0

Efficacité antivirale dans la cohorte randomisée (n = 36)

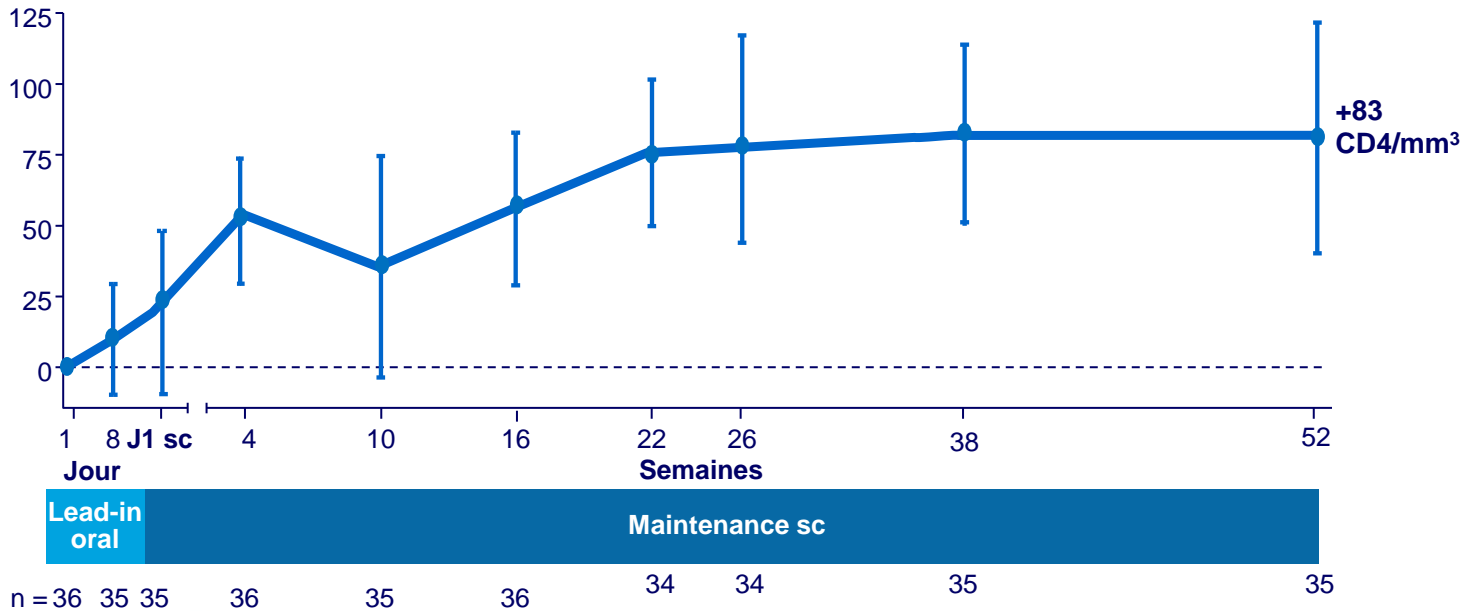
Résultats virologiques à S26 et S52



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



Evolution des CD4/mm³ (cohorte randomisée),
moyenne (IC 95 %)



- Cohorte non randomisée (n = 36)
S26 : + 98 CD4/mm³

Réaction au site d'injection sc, %

	Après 1 ^{ère} inj. à S1 (n = 72)	Après 1 ^{ère} 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 ≥ 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)

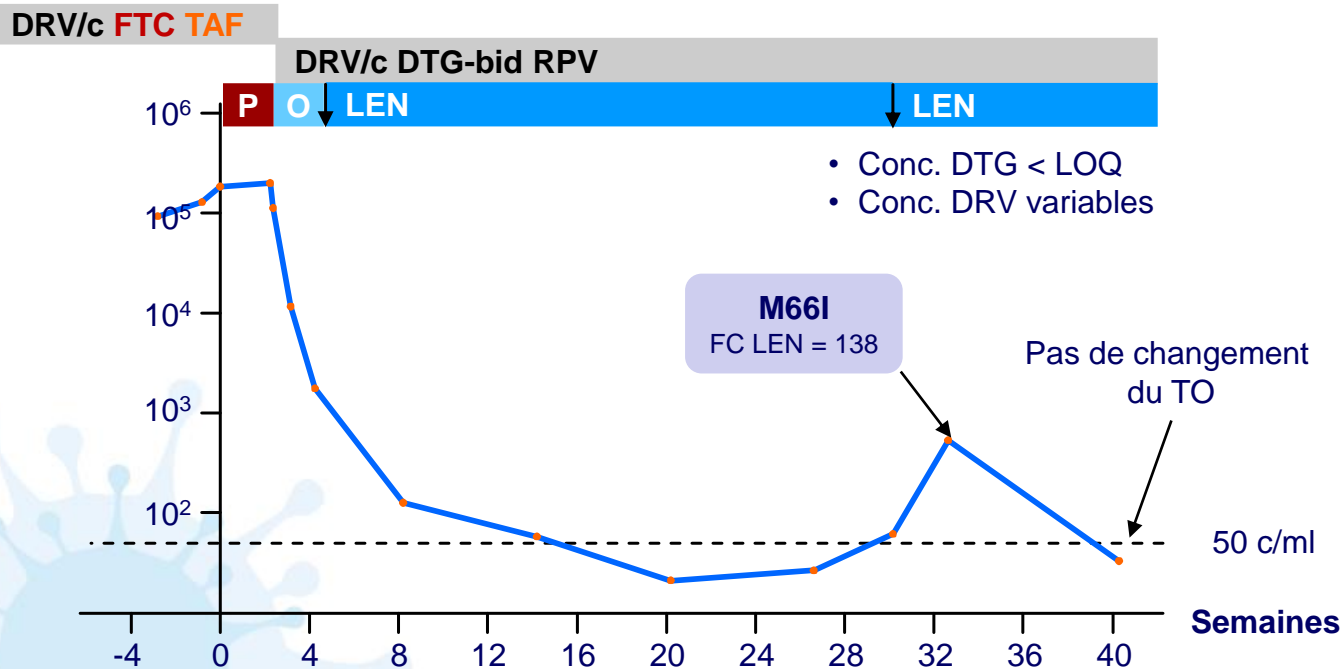


Essai CAPELLA : analyse des échecs avec émergence de mutations dans la capside (1)

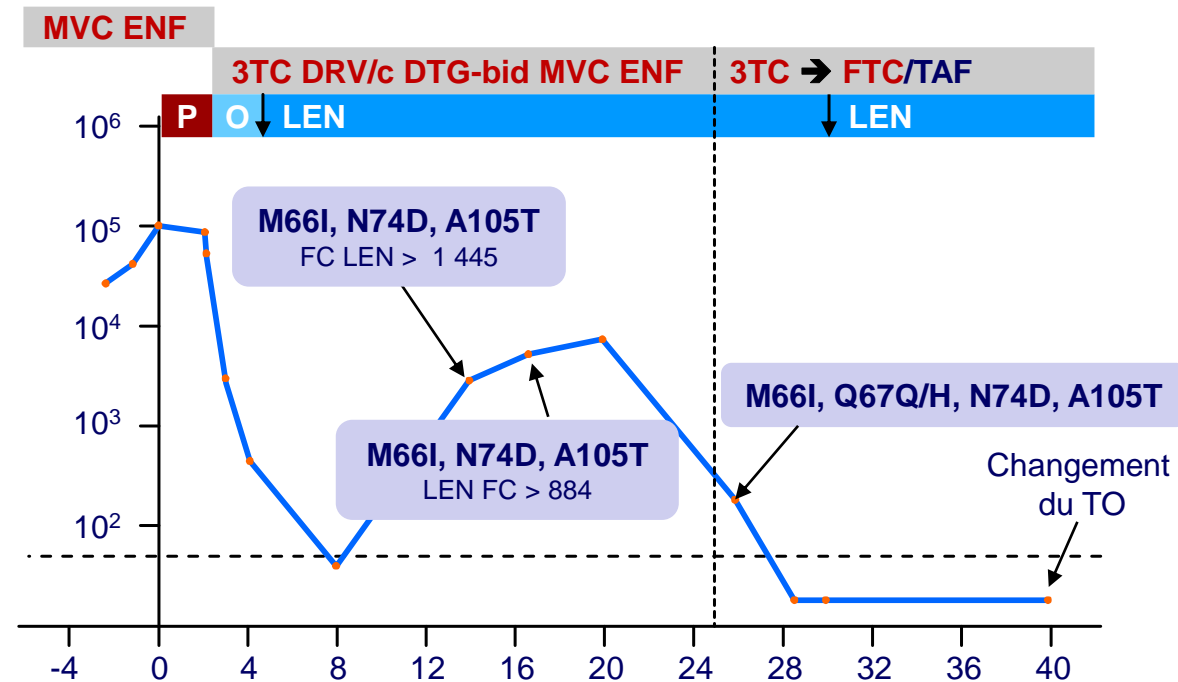
Emergence de résistance à LEN dans la cohorte randomisée (n = 36)

- A J0 de CAPELLA : aucun virus résistant à LEN
- 11/36 patients avec critères d'analyse de la résistance à S26 (CV confirmée ≥ 50 c/ml à S4, rebond ≥ 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)



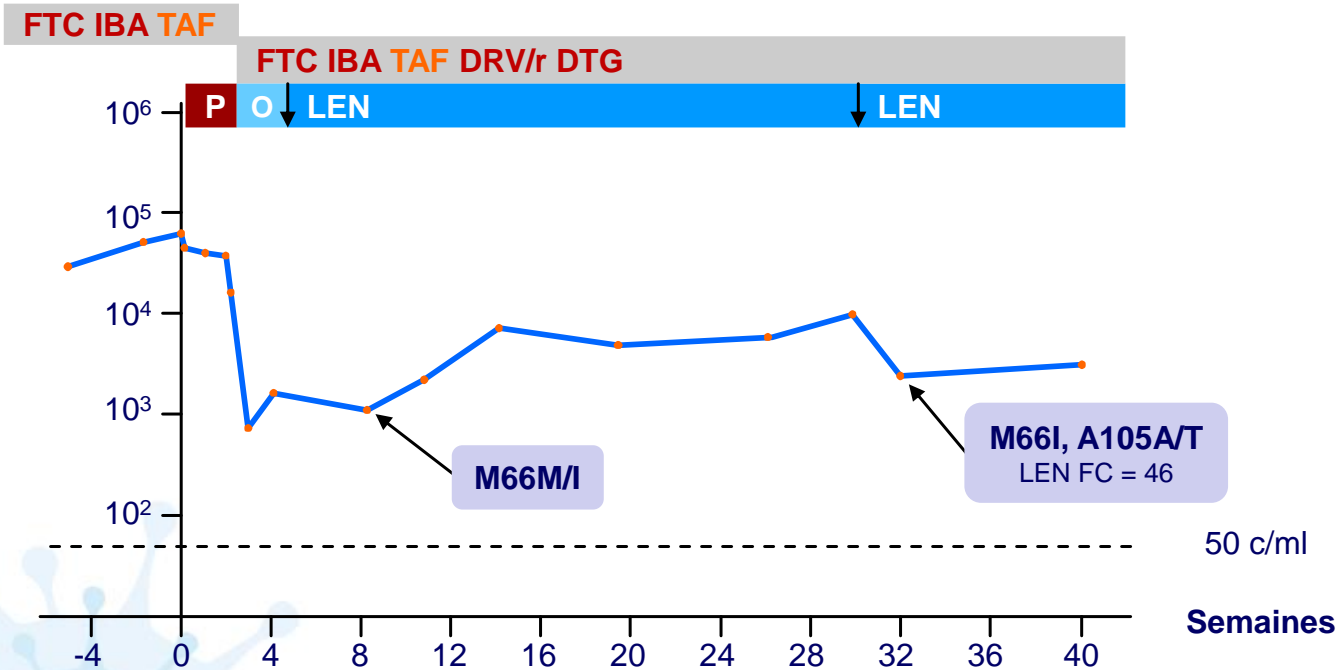
O : per os ; P : placebo

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

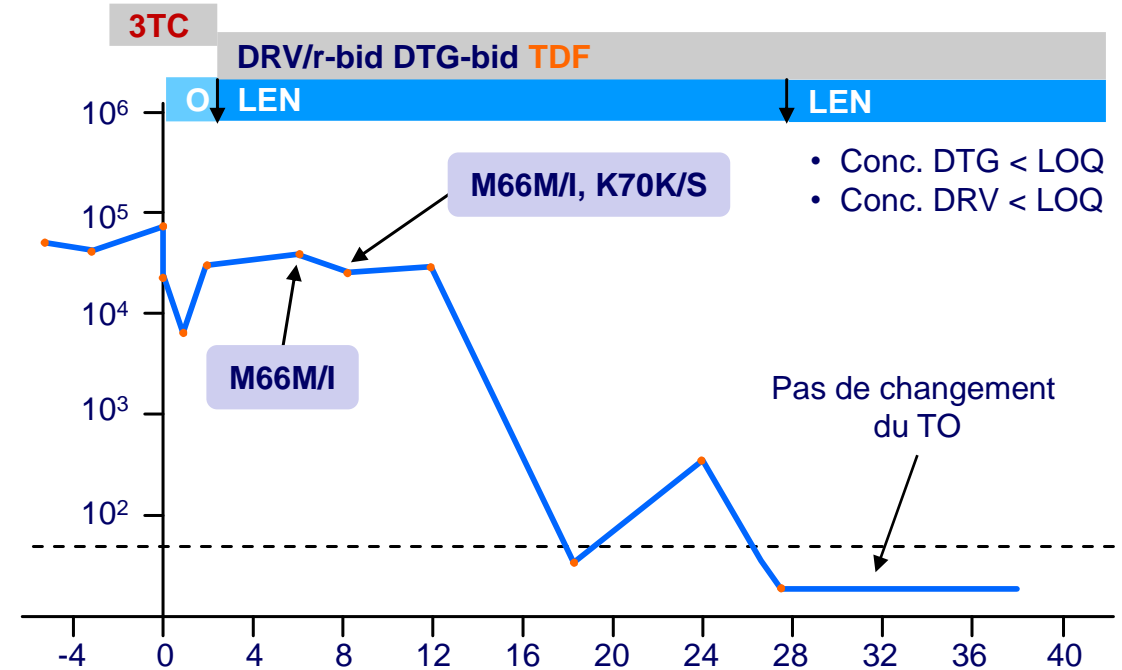


Essai CAPELLA : analyse des échecs avec émergence de mutations dans la capside (2)

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

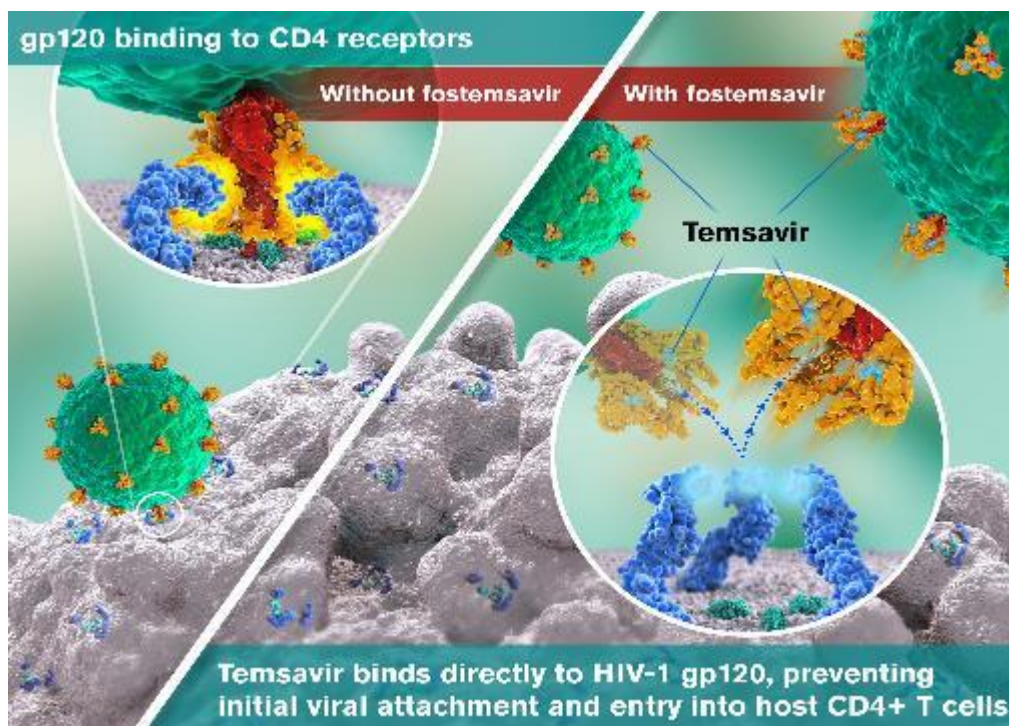
Patient	Temps échec	Mutations capsid	FC LEN	GSS	Commentaires
1	Semaine 26	<u>M66I</u>	138	3	Concentrations DRV et DTG < LOQ
2	Semaine 10	<u>M66I</u> , N74D, A105T	> 1 445	0	Monothérapie fonctionnelle de LEN
3	Semaine 4	<u>M66M/I</u>	46	0	Monothérapie fonctionnelle de LEN
4	Semaine 4	<u>M66M/I</u> , K70K/S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

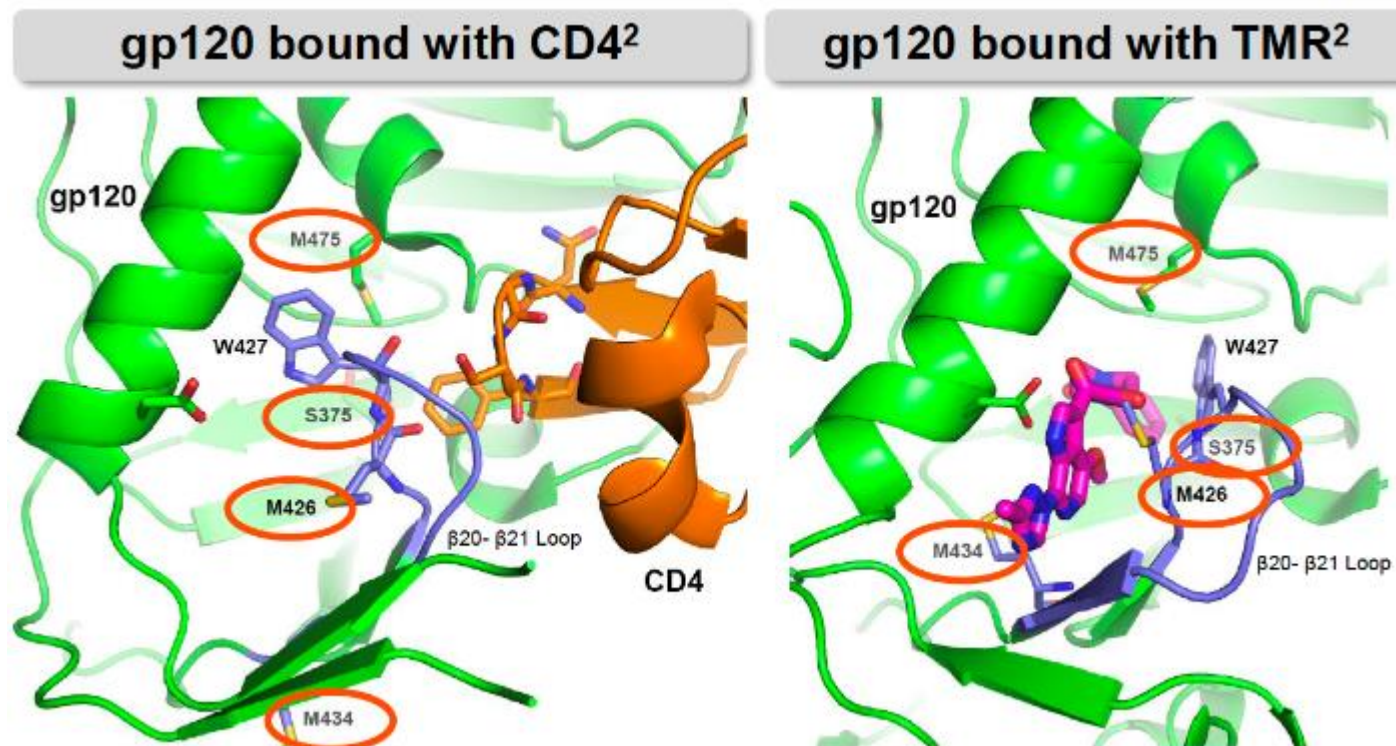


gp120 amino acids of interest in the Temsavir (TMR) binding site

Fostemsavir (FTR) mechanism of action¹



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 :

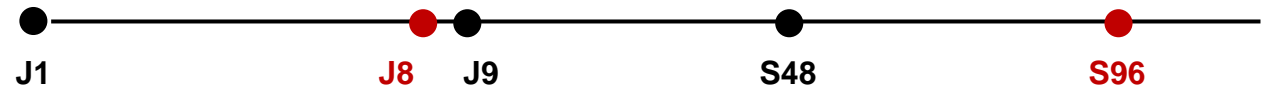
- 272 patients en échec
- CV \geq 400 c/ml
 - 1 ou 2 classes restant actives avec au moins 1 ARV commercialisé pleinement actif

Randomisation 3:1

Traitement en échec + FTR 600mg bid

Traitement en échec + placebo

Phase ouverte : traitement optimisé + FTR 600 mg bid



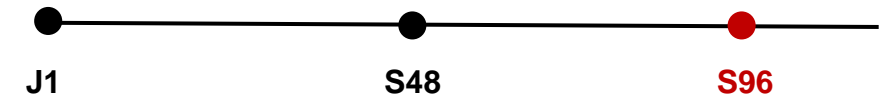
Critère principal : réduction CV J8

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

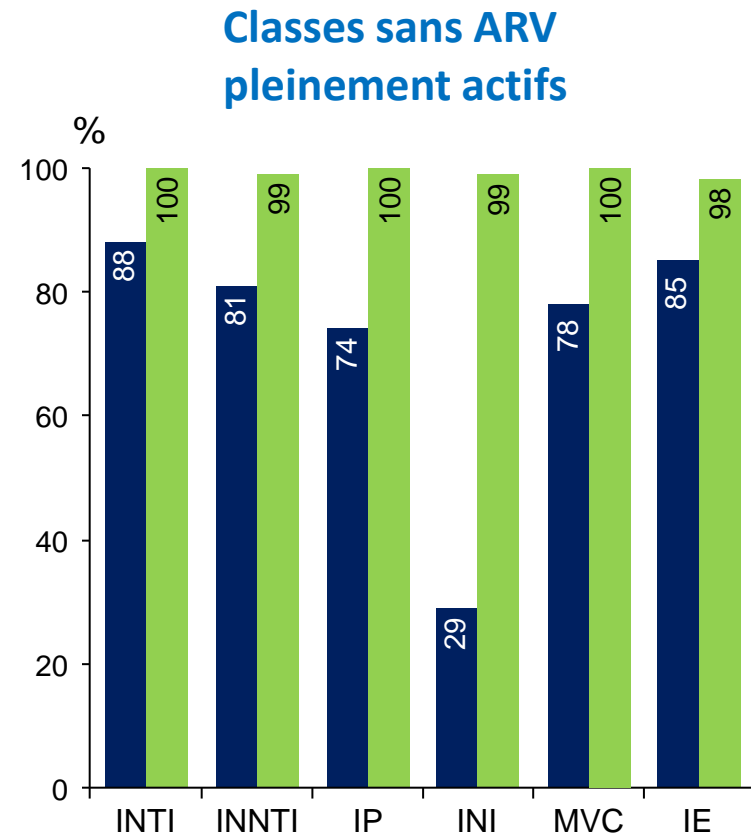
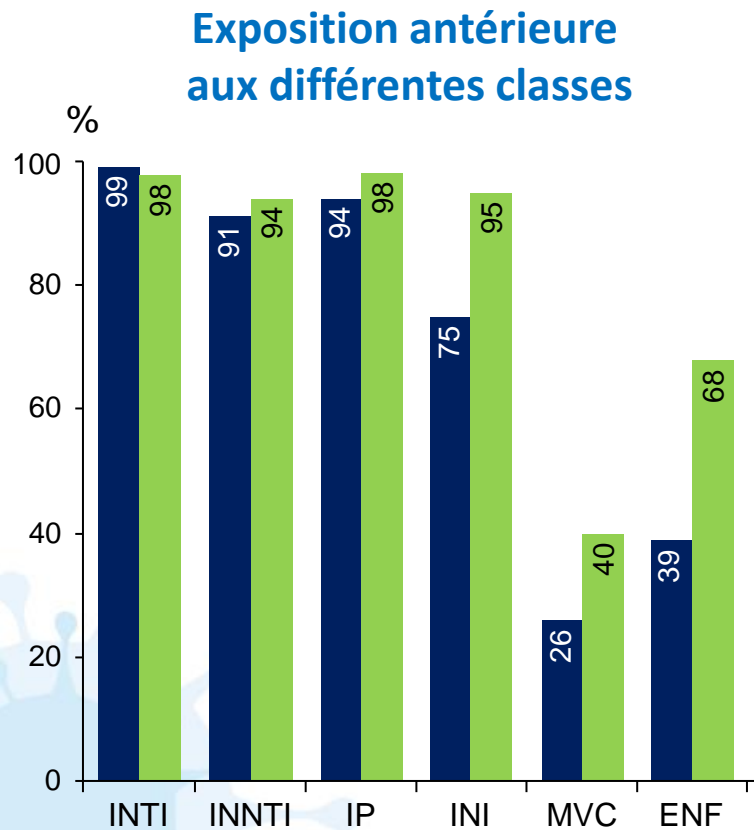




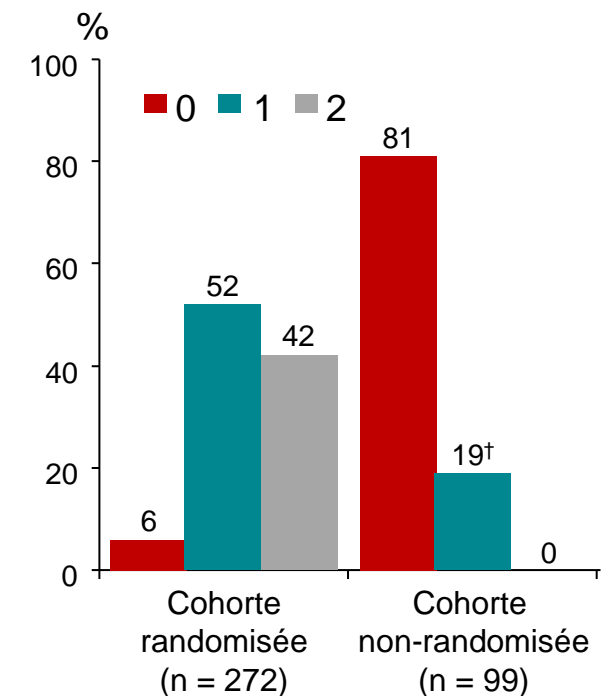
Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96 (2)

- Caractéristiques à l'inclusion :** médiane CD4 80/mm³ (IQR : 11 - 202), médiane CV : 4,6 log₁₀ c/ml (IQR : 3,9 - 5,0)

Exposition aux ARV et résistances



ARV pleinement actifs dans traitement optimisé



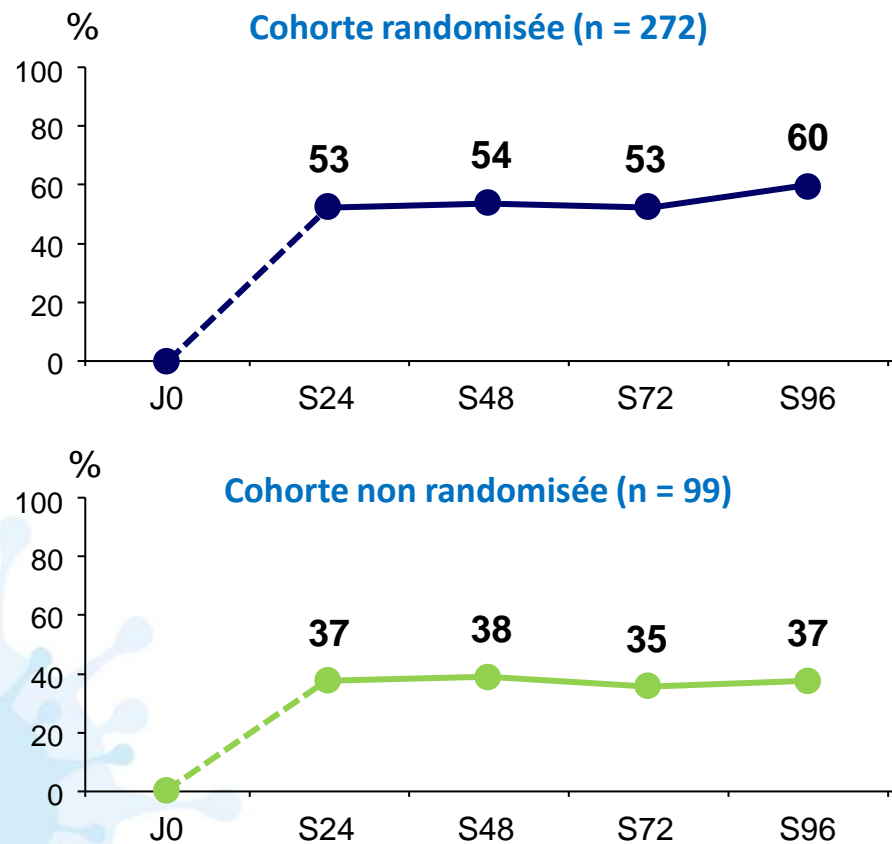
† 15/19 : association à ibalizumab



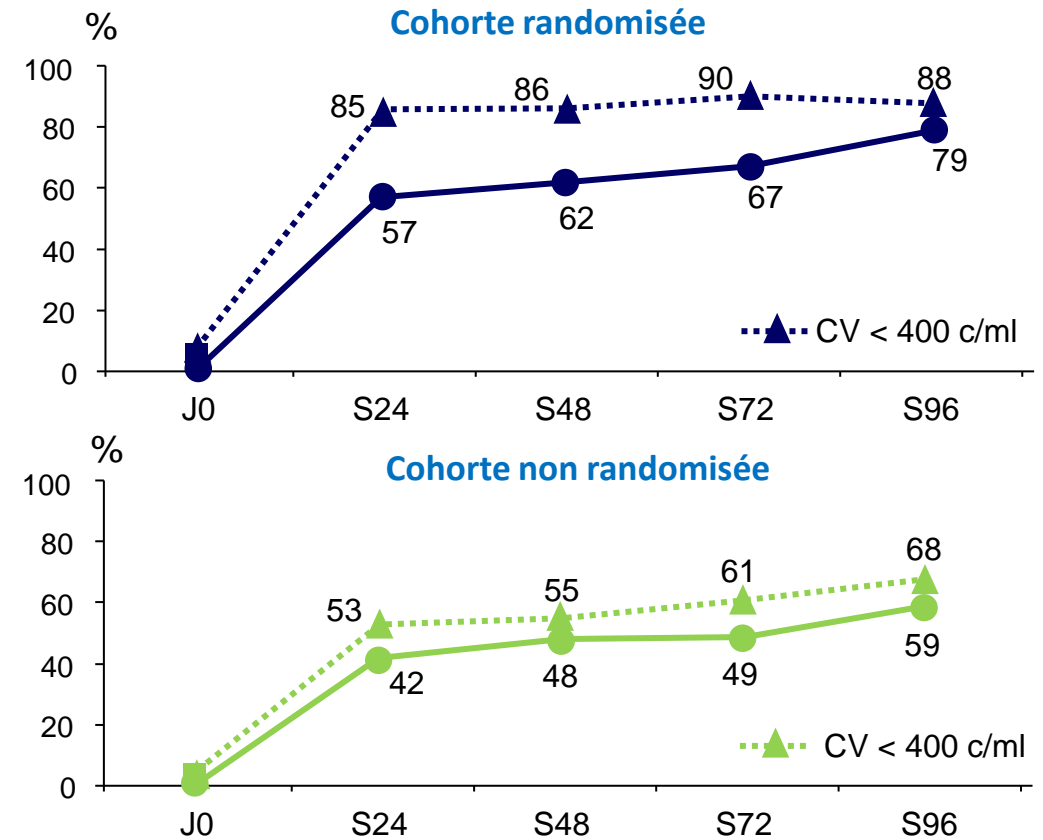
Essai BRIGHTE : fostemsavir chez des patients lourdement prétraités - Résultats à S96 (4)

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)

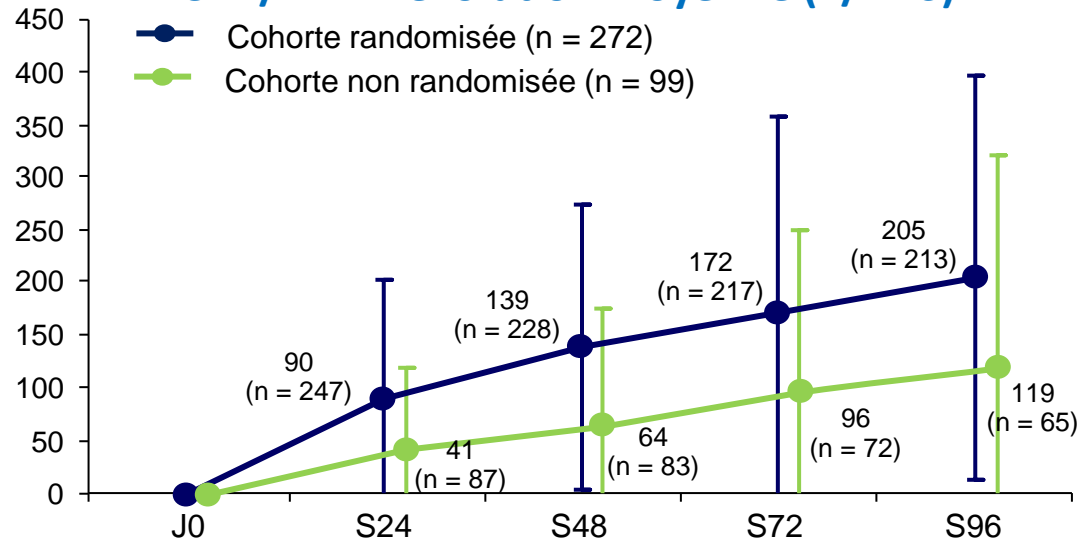


Parmi les 15 participants ayant reçu dans le T0 initial l'ibalizumab, le taux de réponse (CV < 40 c/ml) à S96 est de 33 %



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

CD4/mm³ : évolution moyenne (+/- DS)



- Parmi les 71 participants randomisés avec CD4 < 50/mm³, 56 % ont ≥ 200 CD4/mm³ à S96

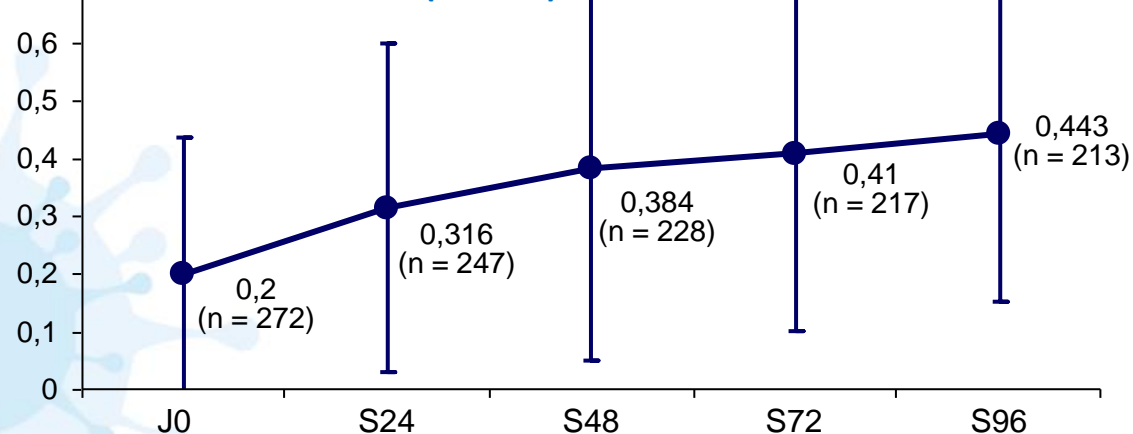
Tolérance sur 96 semaines

	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)

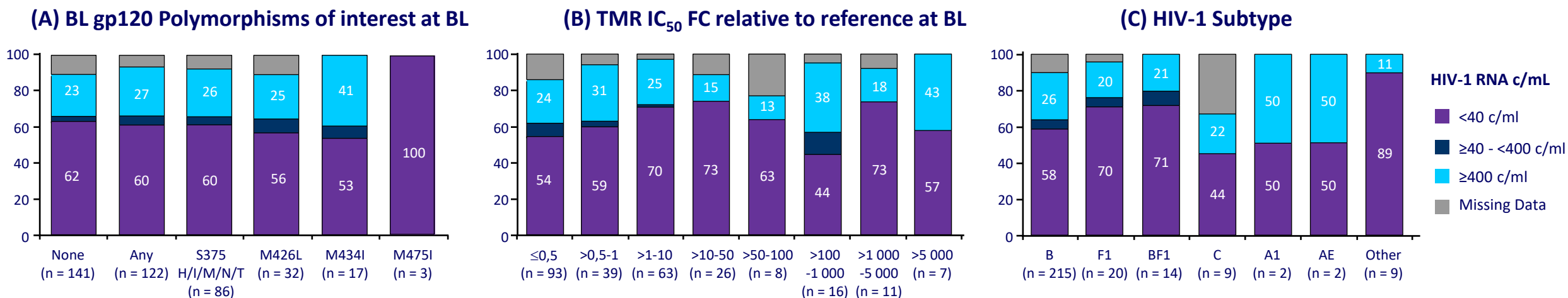




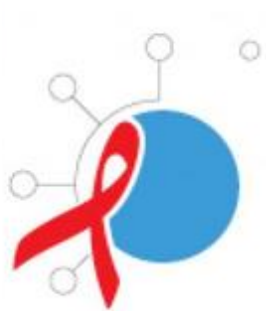
BRIGHTE trial: impact of gp120 polymorphisms, TMR IC₅₀ at BL and viral subtype on virological response at W96

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

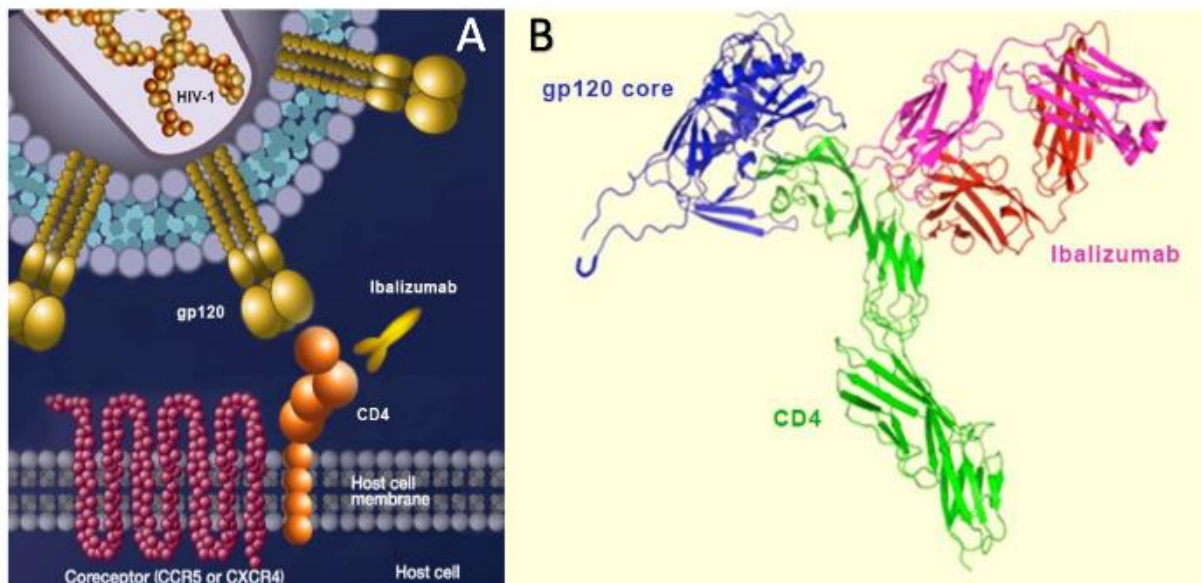
Virologic Response Category at Week 96 (Snapshot Analysis) by:



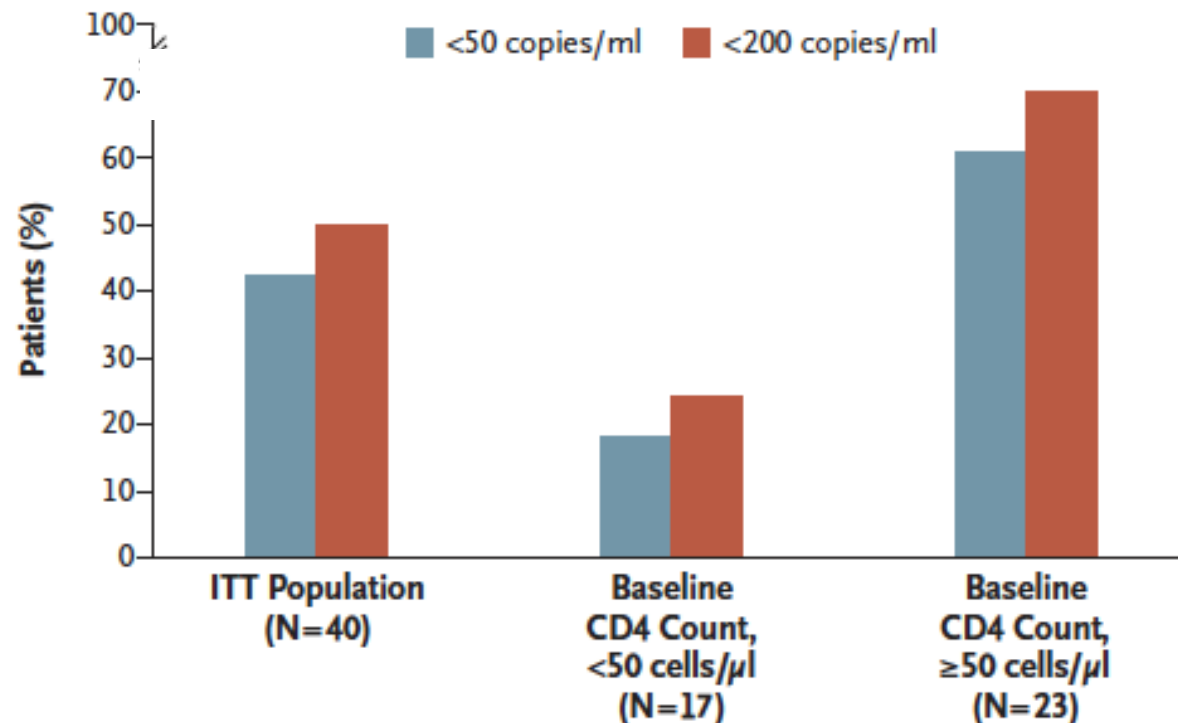
- Broad range of TMR IC₅₀ FC at baseline but most (87%) were <100
- Virologic response at Day 8 of FTR functional monotherapy and at subsequent time points on FTR + OBT (W96) was not reliably predicted by the presence of gp120 polymorphisms, TMR IC₅₀ at baseline or HIV-1 subtype



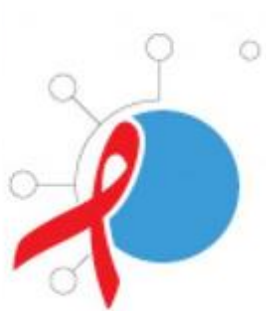
IBA: long-acting humanized IgG4 mAb



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



- IBA binds to a conformational epitope on the 2nd 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

