

Mutations associées à la résistance lors de l'échec en 1re ou 2e ligne sous INI de 2ème génération en bi-ou trithérapie

Résistance au lenacapavir (CAPELLA, CALIBRATE)

Résistance aux INIs en cas de séroconversion sous PrEP par CAB injectable (HPTN 083)

CAB + RPV LA : Facteurs prédictifs d'échec virologique (FLAIR, ATLAS, ATLAS 2M)

HIV Drug Therapy 30
GLASGOW 2022 | HYBRID YEARS

IDWeek

CROI 2022
Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
February 12-16
with symposia on February 12, 13, and 14

AIDS 2022
29 July - 2 August
Montreal & virtual

Prévalence d'émergence de mutation de résistance en cas d'échec virologique à une bi- ou trithérapie d'INI

- ✓ Etude française observationnelle rétrospective sur la période 2019-2021
- ✓ 4 329 patients en 1ère ou 2ème ligne de traitement comportant un INI de 2ème génération (DTG, BIC)
- ✓ Trithérapie (BIC/F/TAF ou ABC/3TC/DTG) ou bithérapie (DTG/3TC ou DTG/RPV)

Objectif : estimer le taux d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique échec virologique (EV) défini par 2 CV consécutives > 50 c/ml . Tests génotypiques (Sanger) réalisés dans le cadre des soins standard

RAM émergentes au cours de la période d'étude chez des patients en échec de leur 1^{re} ou 2^e ligne d'ARV (n = 4 328)

Traitements	BIC/FTC/TAF (n = 2 141)	DTG/ABC/3TC (n = 1 432)	DTG + 3TC (n = 452)	DTG + RPV* (n = 298)
Patients en échec virologique	7 % (n = 150)	8,1 % (n = 117)	6 % (n = 27)	5 % (n = 15)
Total des RAM émergentes au moment de l'échec virologique	4,7 % (n = 7)	7,7 % (n = 9)	18,5 % (n = 5)	40 % (n = 6)
Émergence de RAM aux INI	1,3 % (n = 2) 1 E138K 1 Y143C	1,7 % (n = 2) 1 G140S + Q148H 1 E92Q	3,7 % (n = 1) 1 N155H	0 % (n = 0)
Émergence de RAM aux INTI	2,5 % (n = 5) 5 M184V	6 % (n = 7) 6 M184V 1 M184I	14,8 % (n = 4) 4 M184V	N/A
Émergence de RAM aux INNTI	N/A	N/A	N/A	40 % (n = 6) 3 E138A 1 M230L 1 K101E 1 Y181C

taux d'EV relativement faible (< 9 %)

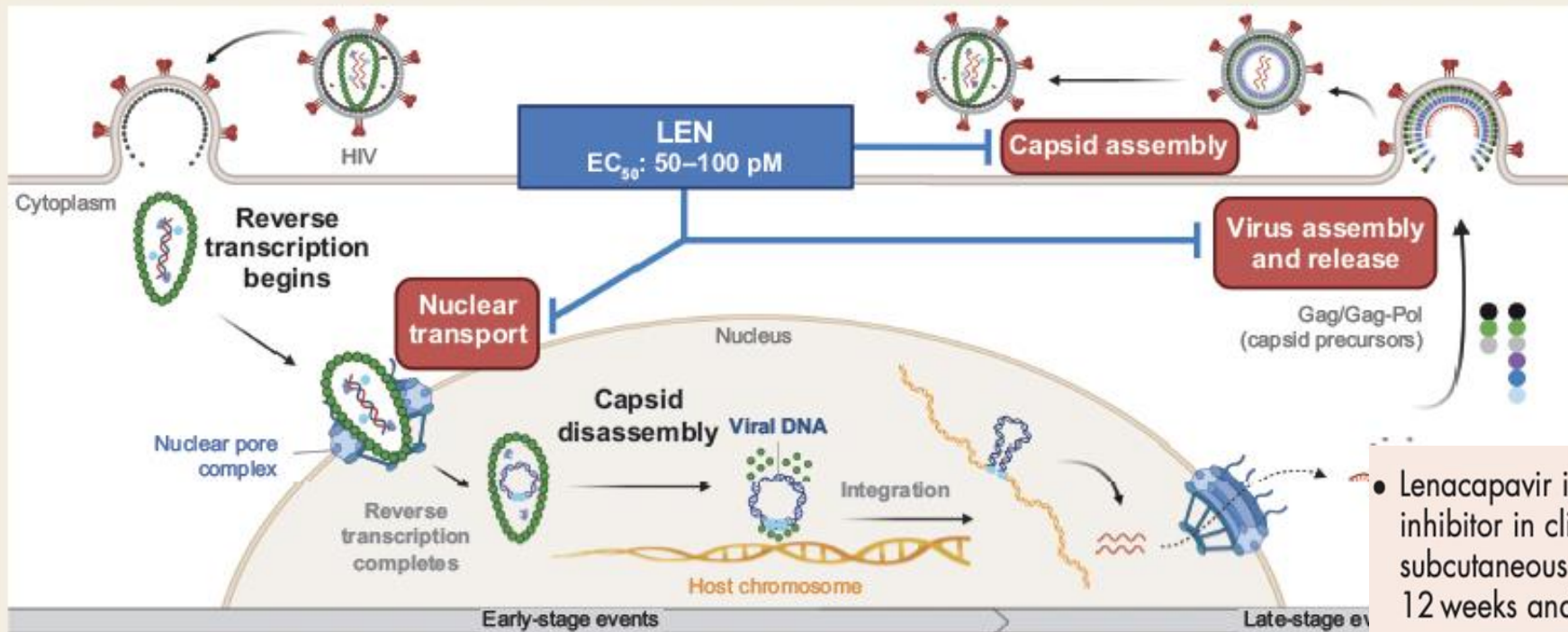
Prévalence d'émergence de mutations associées à la résistance la plus faible dans le groupe sous BIC/F/TAF

Prévalence élevée d'émergence de mutations associées à la résistance aux INNTIs en cas d'EV sous DTG/RPV

* le DTG + RPV n'est pas recommandé en traitement de 1^{re} ligne

Résistance au lenacapavir (CAPELLA, CALIBRATE)

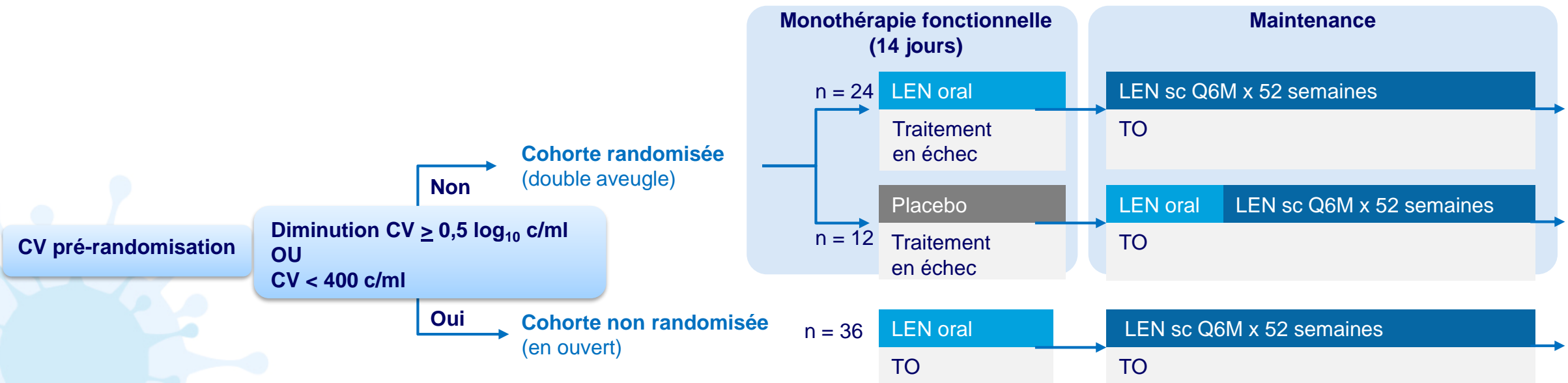
Lenacapavir (LEN; GS-6207) Targets Multiple Stages of HIV Replication Cycle^{1,2}



EC₅₀, half-maximal effective concentration; Gag, group antigens; Pol, polyprotein.

- Lenacapavir is a highly potent first-in-class capsid inhibitor in clinical development as a long-acting subcutaneous or oral agent with a half-life of 8–12 weeks and 10–12 days, respectively.
- Lenacapavir has no overlapping resistance with any approved agents, and there are no preexisting resistance or polymorphisms that reduce viral susceptibility to lenacapavir.

- 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



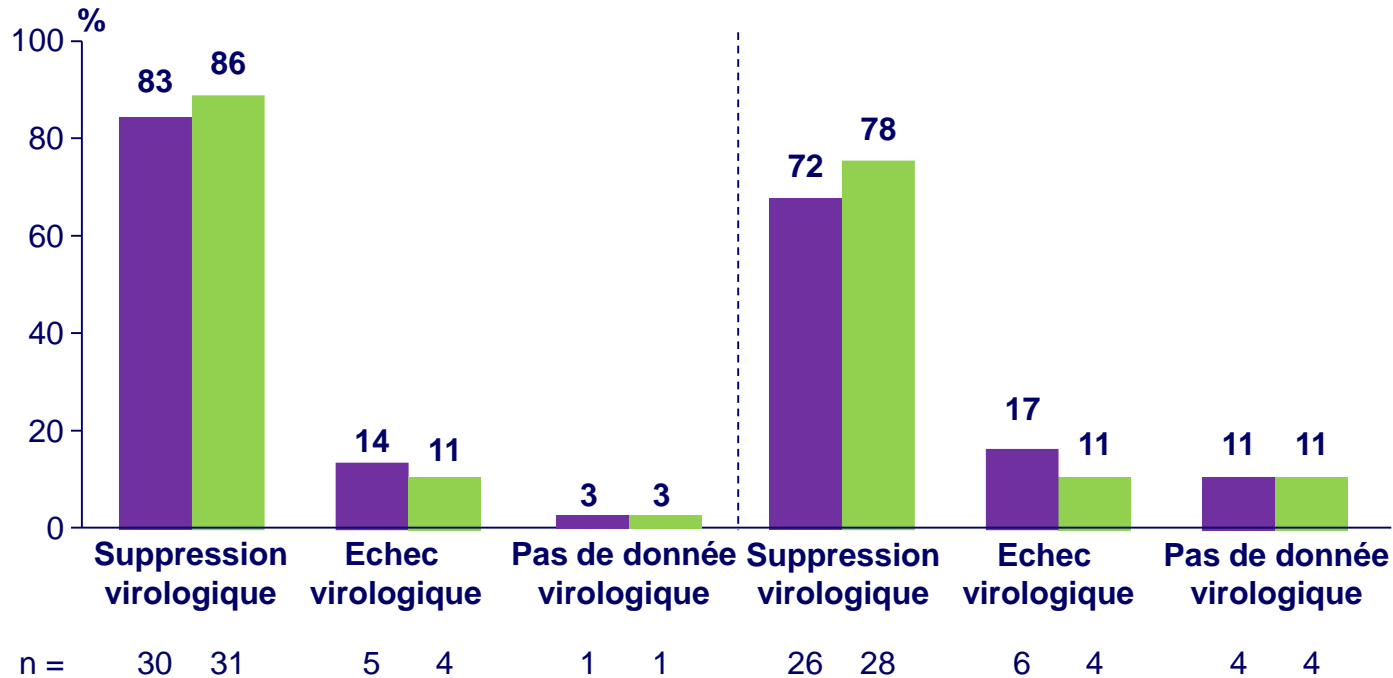
Essai CAPELLA - Résistance au lenacapavir à S52

Efficacité antivirale à S52 dans les cohortes randomisée et non randomisée

Cohorte randomisée (n = 36)

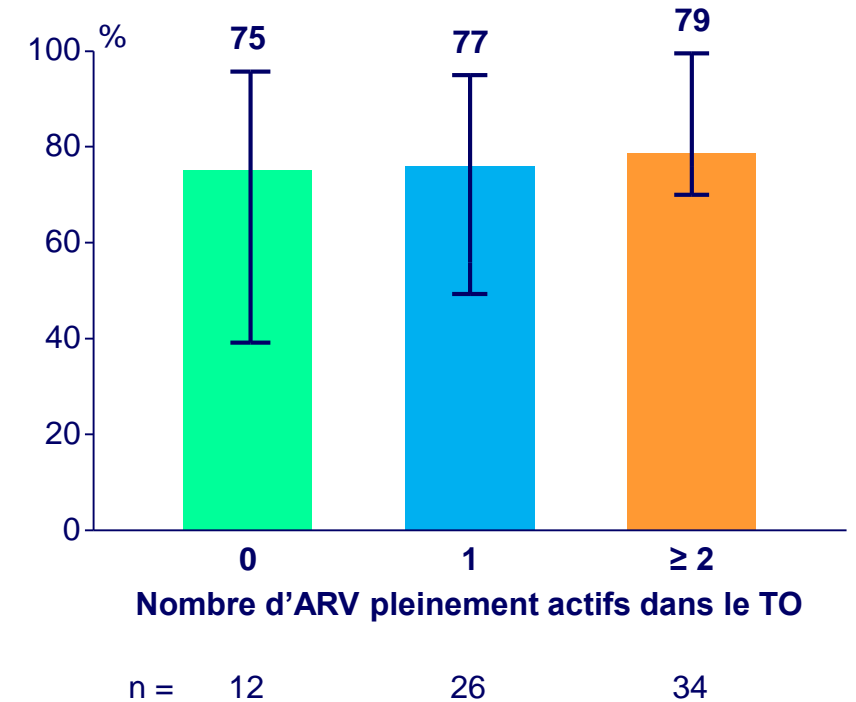
Cohorte non randomisée (n = 36)

■ CV < 50 c/ml ■ CV < 200 c/ml



n = 30 31 5 4 1 1 26 28 6 4 4 4

CV < 50 c/ml à S52 dans les 2 cohortes (n = 72)
selon le nombre d'ARV pleinement actifs dans le traitement optimisé



n = 12 26 34

Etude CAPELLA - Résistance au lenacapavir à S52

Emergence de résistance à LEN

n (%)	Cohorte randomisée (n = 36)	Cohorte non randomisée (n = 36)
Participants avec critère d'analyse de la résistance *	11 (31)	11 (31)
Avec données disponibles	11/11	10/11
Emergence de résistance au LEN	4 (11)	5 (14)
M66I	4	2
Q67H/K/N	1	3
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 capsidique 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 \nearrow CV $> 1 \log_{10}$ c/ml à partir du nadir

9 participants avec émergence de résistance à LEN

Résistance observée à S4 (n = 5), S10 (n = 2), S26 (n = 1), S52 (n = 1)

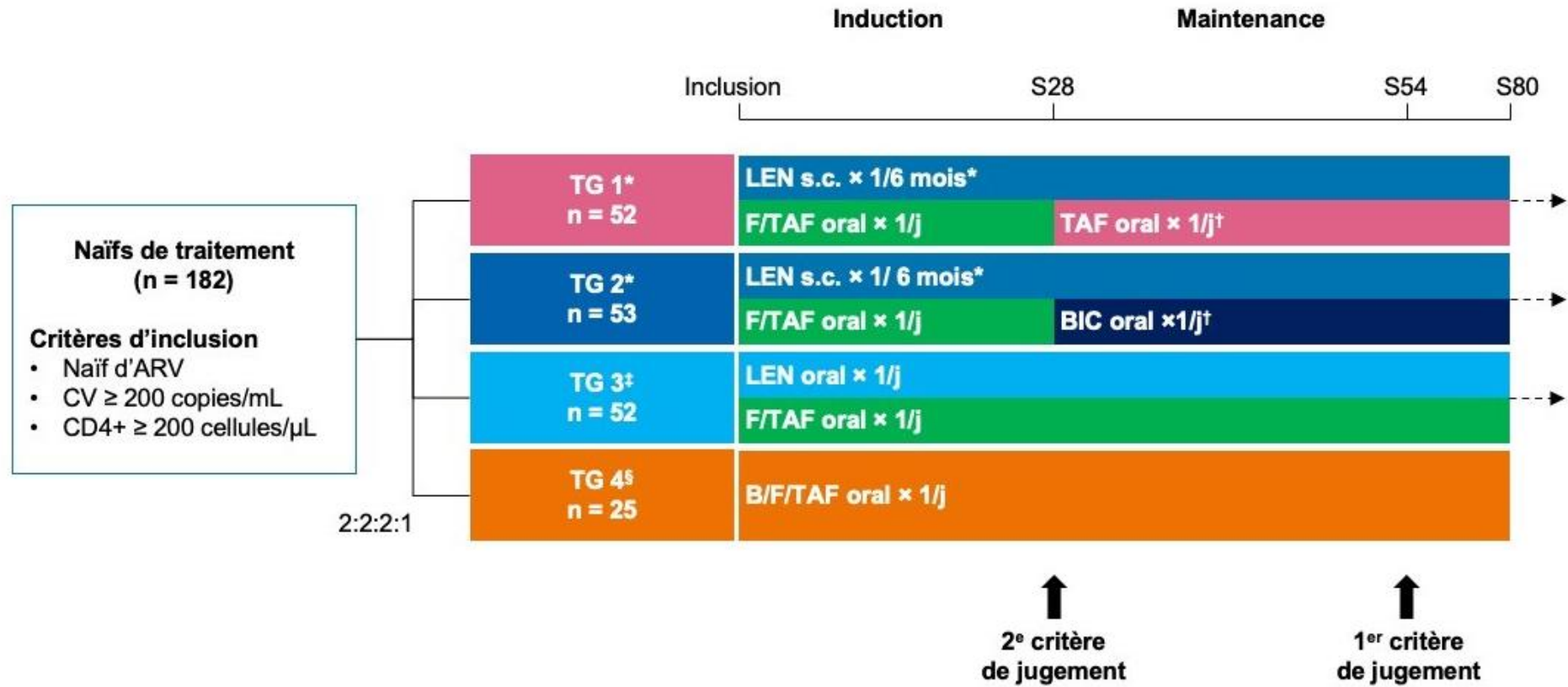
Tous à haut risque d'échec :

4 avec absence d'ARV pleinement actif dans TO

5 avec inobservance au TO (monothérapie fonctionnelle de LEN)

4 participants avec CV recontrôlée à la dernière visite (2 sans et 2 avec changement du TO)

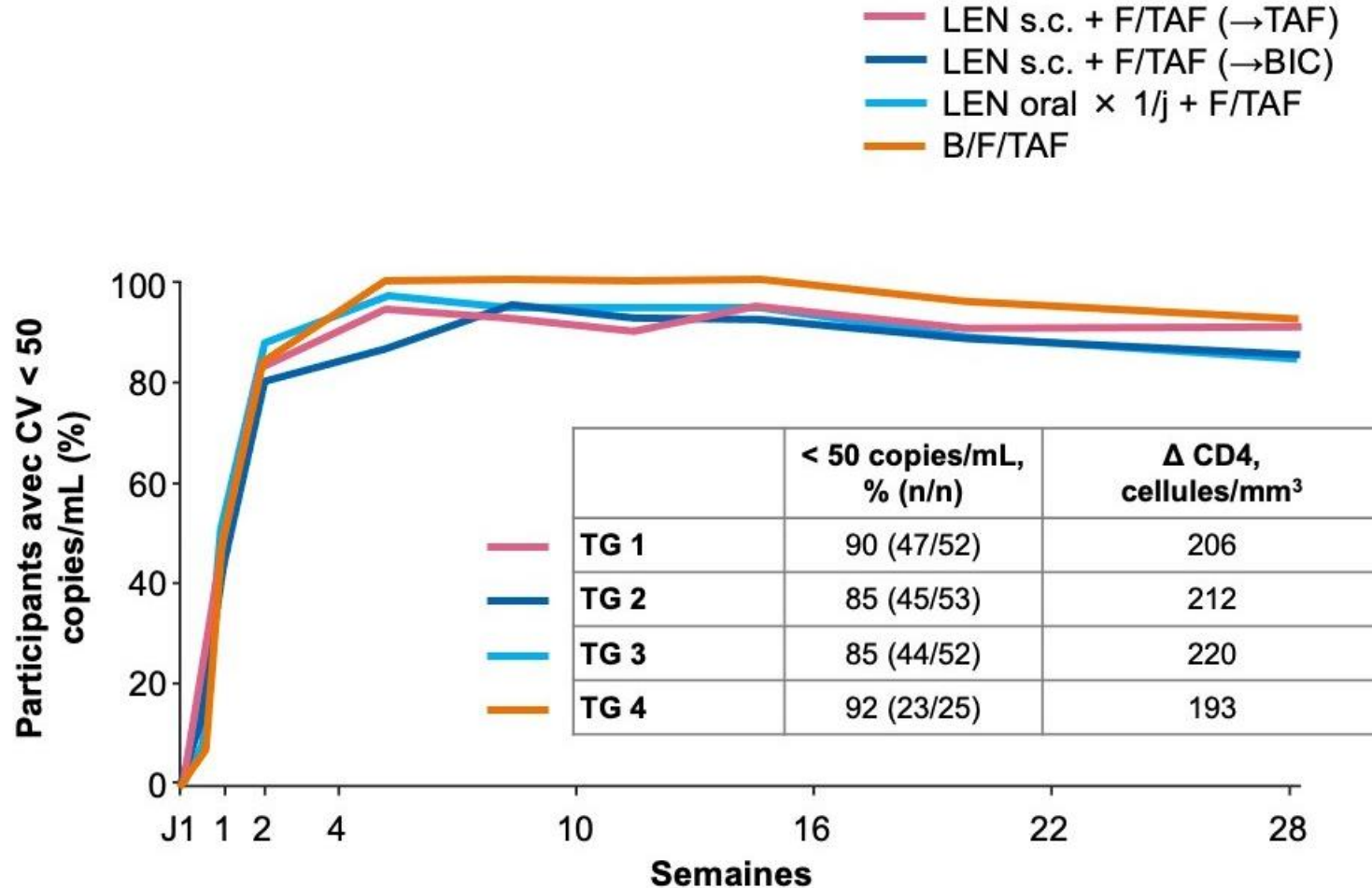
Etude CALIBRATE - Résistance au lenacapavir à S54



*LEN oral (600 mg J1 et 2, 300 mg J8) suivi de EN s.c. 927 mg J15 ; F/TAF 200/25 mg ; † Participants de TG 1 et 2 nécessitent VIH < 50 copies/mL à S16 et 22 pour débiter soit TAF 25 mg ou BIC 75 mg à S28 ; ceux avec ARN ≥ 50 copies/mL arrêtent l'étude à S28 ; ‡ LEN 600 mg J1 et 2, puis LEN 50 mg ; F/TAF 200/25 mg ; § B/F/TAF 50/200/25 mg

Etude CALIBRATE - Résistance au lenacapavir à S54

Efficacité à S54



Etude CALIBRATE - Résistance au lenacapavir à S54

	TG 1 LEN s.c. + F/TAF (→TAF) (n = 52)	TG 2 LEN s.c. + F/TAF (→BIC) (n = 53)	TG 3 LEN × 1/j + F/TAF (n = 52)	TG 4 B/F/TAF (n = 25)	TG 1 + 2 + 3 poolé Groupe LEN (n = 157)
Critères d'analyse de la résistance	1 (2)	1 (2)	3 (6)	1 (4)	5 (3)
Resuppression virologique	1 (2)	0	2 (4)	1 (4)	3 (2)
Avec sélection de résistance au LEN	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
Avec sélection de résistance au INTI	0	1 (2)	0	0	1 (< 1)
Avec sélection de résistance au INI	0	0	0	0	0

Résistance au lénacapavir dans 1,3% des cas

Contexte de mauvaise adhérence au traitement oral → Monothérapie fonctionnelle de LEN

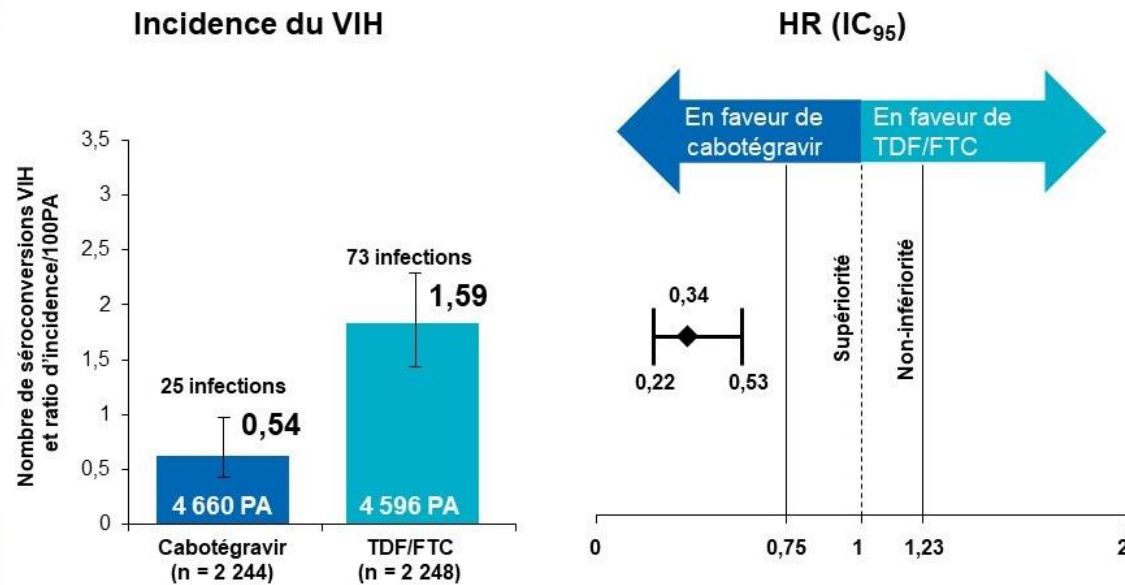
Patients avec une sélection de la résistance jusqu'à S54

Patients	Visite de la sélection de la résistance	Mutations LEN		Mutations INTI	Traitement au moment de la résistance au LEN	
		Q67	K70	M184	LEN	F/TAF
1 (dans TG 2)	S10	H	R	M/I	s.c. × 1/6 mois	Oral × 1/j
2 (dans TG 3)	S54	H	–	–	Oral × 1/j	Oral × 1/j

Résistance aux anti-intégrases en cas de séroconversion sous PrEP par Cabotégravir injectable

- ✓ **Essai HPTN 083:** CAB IM Q8S versus TDF/FTC PO en continu en PrEP - Essai non infériorité randomisé à l'aveugle
- ✓ Population d'HSB et de femmes transgenre
- ✓ Essai stoppé prématurément en Mai 2020 suite à la supériorité démontrée de CAB LA IM Q8S , poursuivi en ouvert

Incidence du VIH dans les bras cabotégravir injectable et TDF/FTC oral



Infections VIH incidentes

- ✓ 58 survenues pendant la phase en aveugle
- ✓ 52 survenues pendant l'année suivant le passage en ouvert (diagnostiquées entre mai et novembre 2021)

Résistance aux anti-intégrases en cas de séroconversion sous PrEP par Cabotégravir injectable

Initiation ou réinitiation de cabotégravir en cas d'infection à VIH non diagnostiquée		
6 cas	n (%) 2 (33)	RAM 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 1 injection de cabotégravir		
3 cas	0 (0)	
Séroconversion VIH plus de 6 mois après la dernière injection de cabotégravir		
16 cas	0 (0)	

Résistance aux anti-intégrases en cas de séroconversion sous PrEP par Cabotégravir injectable

Initiation ou réinitiation de cabotégravir en cas d'infection à VIH non diagnostiquée		
6 cas	n (%) 2 (33)	RAM 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 1 injection de cabotégravir		
3 cas	0 (0)	
Séroconversion VIH plus de 6 mois après la dernière injection de cabotégravir		
16 cas	0 (0)	

Concentrations de CAB dans la fourchette attendue mais clairance accélérée de CAB chez certains participants

Conclusions

- Bénéfice de la stratégie CAB IM Q8S par rapport à TDF/FTC en continu par voie orale
Séroconversions sous CAB très rares
- Pas d'explications claires pour les rares séroconversions survenues malgré le respect du schéma d'administration
- Risque de sélection de mutations de résistance aux INI
 - Initiation (ou réinitiation) du cabotégravir chez un participant déjà infecté par le VIH (infection non diagnostiquée)
 - Séroconversion pendant la phase de *lead-in* avec observance imparfaite
 - Séroconversion dans les 6 mois suivant une injection de cabotégravir
- L'infection par le VIH 6 mois après la dernière injection de CAB n'a pas été associée à la sélection de mutations de résistance aux INI

CAB + RPV LA : Facteurs prédictifs d'échec virologique (FLAIR, ATLAS, ATLAS 2M)

Données des essais FLAIR (jusqu'à S124), ATLAS (jusqu'à S96) et ATLAS-2M (jusqu'à S152)

2 modèles multivariés pour prédire l'échec virologique confirmé (2 CV consécutives > 200 c/ml)

Analyse prenant en compte les variables à l'inclusion et les données PK sous traitement : 1 224 dossiers

Analyse prenant en compte uniquement les variables à l'inclusion : 1 363 dossiers

Nombre total d'échecs virologiques confirmés, n = 23 (1,4 %)

Incidence : 0,54 pour 100 patient-années (0,42 pour Q4S, 0,85 pour Q8S, 0,54 pour Q4S switchant ensuite pour Q8S)

La différence absolue entre Q4S et Q8S équivaut environ à 1 échec virologique supplémentaire sous Q8S sur une période de 200 patient-années

CAB + RPV LA : Facteurs prédictifs d'échec virologique (FLAIR, ATLAS, ATLAS 2M)

Echec virologique confirmé Analyse multivariée incluant les facteurs à l'inclusion et les données PK sous traitement

	Risque relatif incidence ajusté (IC 95 %) [p], (n = 1 124)
Mutations de résistance à RPV : Oui/Non	25,7 (7,17-92,2) [$<0,0001$]
Sous-type VIH-1 A6/A1: Oui/Non	15,5 (4,69-50,9) [$<0,0001$]
$\log_2 C_{\text{résiduelle}}$ (mg/l) CAB prédite à S44	5,99 (1,94-18,5) [0,0019]
$\log_2 C_{\text{résiduelle}}$ (mg/l) RPV prédite à S44	4,16 (1,04-16,7) [0,0441]
$\log_2 C_{\text{résiduelle}}$ (mg/l) CAB prédite à S4	2,20 (1,21-4,00) [0,01]

- L'IMC ne sort pas dans le modèle, probablement du fait de la corrélation avec la PK de CAB

Nombre de facteurs de risque et échec / CV < 50 c/ml

	Echec virologique confirmé, n (%)	CV < 50 c/ml, n (%)
Aucun facteur	0/664 (0%)	584/664 (88,0%)
1 seul facteur	5/396 (1,3%)	339/396 (85,6%)
≥ 2 facteurs	17/232 (7,3%)	190/232 (81,9%)
≥ 3 facteurs	8/39 (20,5%)	28/39 (71,8%)
Total	22/1292 (1,7%)	1113/1292 (86,1%)

Bonne sensibilité et spécificité de la présence de ≥ 3 facteurs, mais cette situation ne concerne que 39 patients (3 % de la population)

	VPP	VPN	Sensibilité	Spécificité
≥ 3 facteurs	20,5 %	98,9 %	36,4 %	97,6 %
1 facteur, quel qu'il soit	1,3 %	98,1 %	22,7 %	69,2 %

CAB + RPV LA : Facteurs prédictifs d'échec virologique (FLAIR, ATLAS, ATLAS 2M)

Echec virologique confirmé Analyse multivariée incluant seulement les facteurs à l'inclusion

	Risque relatif incidence ajusté (IC 95 %) [p], (n = 1 363)
Mutations de résistance à RPV : Oui/Non	21,7 (5,80-80,8) [$< 0,0001$]
Sous-type VIH-1 A6/A1 : Oui/Non	12,9 (4,42–37,5) [$< 0,0001$]
IMC à l'inclusion (kg/m ²) : par une unité supplémentaire *	1,09 (1,00-1,19) [0,0447]

* Pour IMC ≥ 30 kg/m² : RRI = 3,97 (p = 0,001)

- Le schéma d'administration (Q4S ou Q8S) et la mutation L74I ne sortent pas dans le modèle

Nombre de facteurs de risque et échec / CV < 50 c/ml

	Echec virologique confirmé, n (%)	CV < 50 c/ml, n (%)
Aucun facteur	4/970 (0,4%)	844/970 (87,0%)
1 seul facteur	8/404 (2,0%)	343/404 (84,9%)
≥ 2 facteurs	11/57 (19,3%)	44/57 (77,2%)
Total	23/1431 (1,6%)	1231/1431 (86,0%)

Bonne sensibilité et spécificité de la présence de ≥ 2 facteurs

	VPP	VPN	Sensibilité	Spécificité
≥ 2 facteurs	19,3%	99,1%	47,8%	96,7%
1 facteur, quel qu'il soit	2,0%	98,5%	34,8%	71,9%