

CROI 2024 - Virologie

Anne Maillard- CHU Rennes- Laboratoire de Virologie
Réunion organisée par AEI / Le COREVIH Bretagne le 8 avril 2024
Partenariat Gilead



Résistance



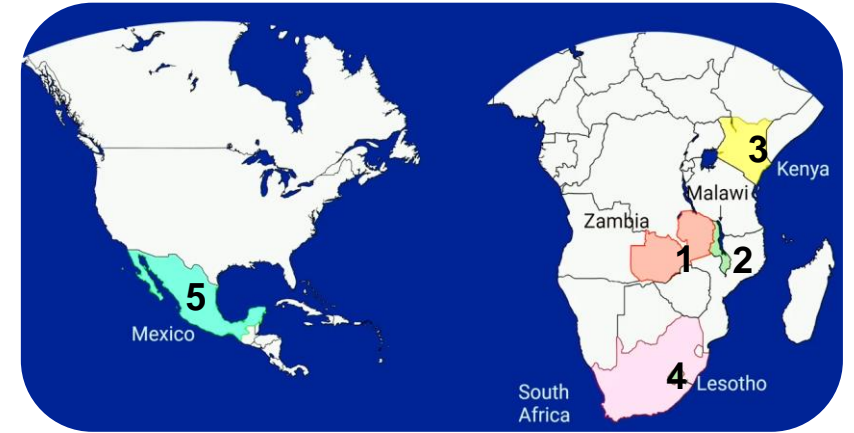
1. Cohorte Malawi + Zambie : 2 852 adultes switchés de TAR avec INNTI à TAR avec DTG
CV < 400 c/ml : 95 % au switch. CV ≥ 400 c/ml à 2 ans = 3,3 % (surtout si CV non indétectable au switch)
Mutations majeures de résistance à DTG = 2/45 avec CV > 1 000 c/ml (**4,4 %**)

2. Malawi sept 2023 : 99,9 % des 35 352 enfants sous ARV étaient sous DTG
Evaluation de la résistance chez 133 enfants avec CV confirmée > 1 000 c/ml.
Mutations de résistance majeure aux INI = 16,3 % (DTG = **13,5 %**)

3. Kenya : programme national de passage au DTG

- 41 patients en 1^{ère} ligne. Après 1,5 ans en médiane, CV > 200 c/ml = 32 %, Mutations majeures de résistance à DTG = 1/12 (**8,3 %**)
- 190 patients prétraités (INNTI et/ou IP). Après 2,1 ans, CV > 200 c/ml = 28 %, Mutations de résistance majeure à DTG = 7/31 (22,6 %)

4. Lesotho : patients ayant switché de INNTI pour DTG, sous DTG ≥ 18 mois avec échec (1 CV ≥ 500 c/ml ou 2 CV ≥ 50 c/ml)
15 299 patients, 151 ayant les critères pour génotype : R à DTG chez 8/78 (**10,3 %**)

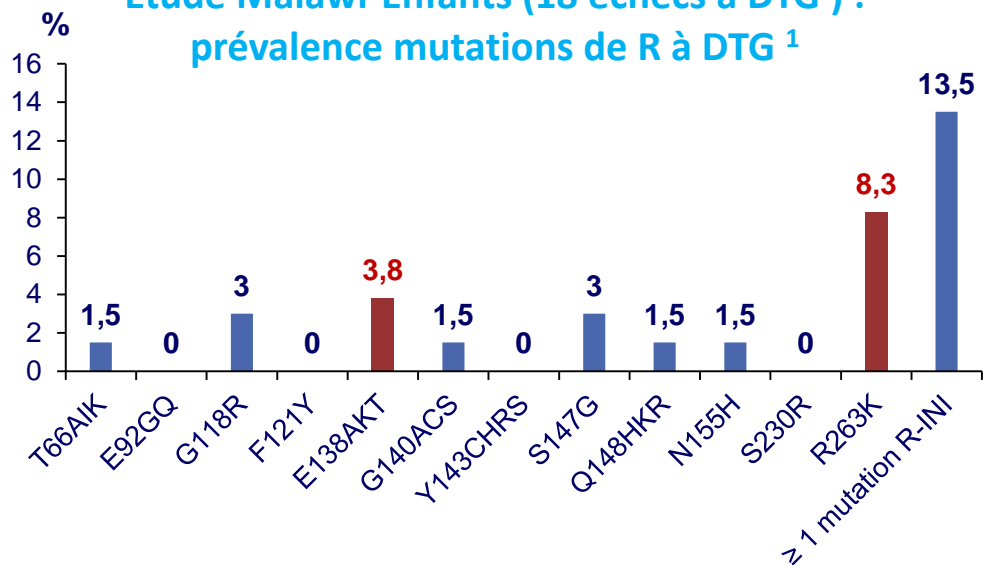


5. Laboratoire de référence, Mexique
87 000 patients sous INI de 2^{ème} génération, surtout BIC
Oct 2021-Sept 2023 :

- 100 tests génotypiques réalisés (25 en échec de 1^{ère} ligne, 75 en échec de ≥ 2^{ème} ligne)
- Mutations primaires de résistance à INI : 5/25 et 15/75 (**20 %**)
- Pas de mutation M184V

Profils de mutation aux INI

Etude Malawi-Enfants (18 échecs à DTG) :
prévalence mutations de R à DTG ¹



	Mutations DTG	n
Résistance élevée	E138K, G140A, S147G, Q148K	2
	G118R, E138K	2
	G118R, R263K	1
	T66I, G188R, E138A	1
Résistance intermédiaire	S147G, N155H	2
	R263K	9
	Q146Q/R, R263/R/K	1

Etude au Kenya ²	Mutations majeures INI
Echec DTG 1 ^{ère} ligne (n = 1)	R263K
Echec DTG chez prétraités (n = 7)	E138K E138K, G140A, Q148N E138K, G140A, S147G, Q148R (n = 2) T66I, G118R, E138K (n = 2) E138E/K, S147G, N155H
Etude au Lesotho ³	Mutations majeures INI
Echec DTG chez prétraités (n = 8)	R263K N155H, R263K T66A, G118R, E138K T66A, T97A, G118R, E138K T66I, G118R, E138K, R263K (n = 2) L74M, G118R, E138A, E138K, E157Q, G163K, G163Q H51Y, E92Q
Etude au Mexique (Echecs BIC/F/TAF) ⁴	Mutations INI
Echec (n = 9)	R263K, M50I = 4 R263K, M50I, E157Q = 1 E138K = 1 E138K, G140S, Q148H = 1 T97A, E138T, Y143R = 1 T97A, E138T, G140S, Y143R, Q148H = 1

OMS - Communiqué de presse, 5 mars 2024

New report documents increase in HIV drug resistance to dolutegravir

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

OMS - Communiqué de presse, 5 mars 2024

New report documents increase in HIV drug resistance to dolutegravir

- The WHO latest HIV Drug Resistance (HIVDR) Report tells us where drug resistance is growing and offers recommendations for countries to monitor and respond to the potential challenges

• Since 2018, WHO has recommended use of dolutegravir as the preferred first- and second-line HIV

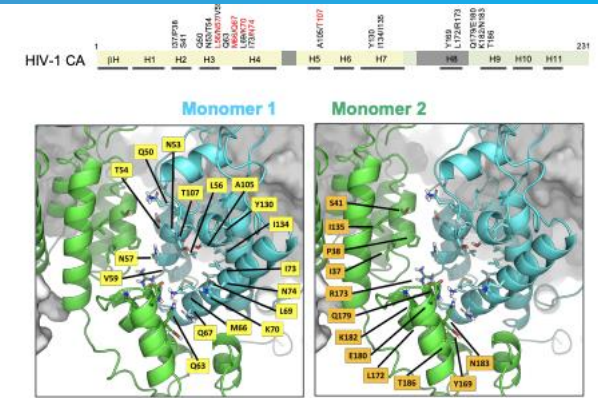
Levels of observed DTG resistance in real world populations receiving ART appear to be higher than anticipated from clinical trials. WHO recommends that countries routinely implement standardised surveillance of HIVDR to follow the prevalence and patterns of resistance among people not achieving suppressed viral load.

- Among the four surveys reported, levels of resistance to DTG ranged from 3,9 % to 8,6 %, and reached 19,6 % among people experienced with treatment and transitioned to a DTG-containing ART while having high HIV viral loads. To date, only a few countries have reported survey data to WHO

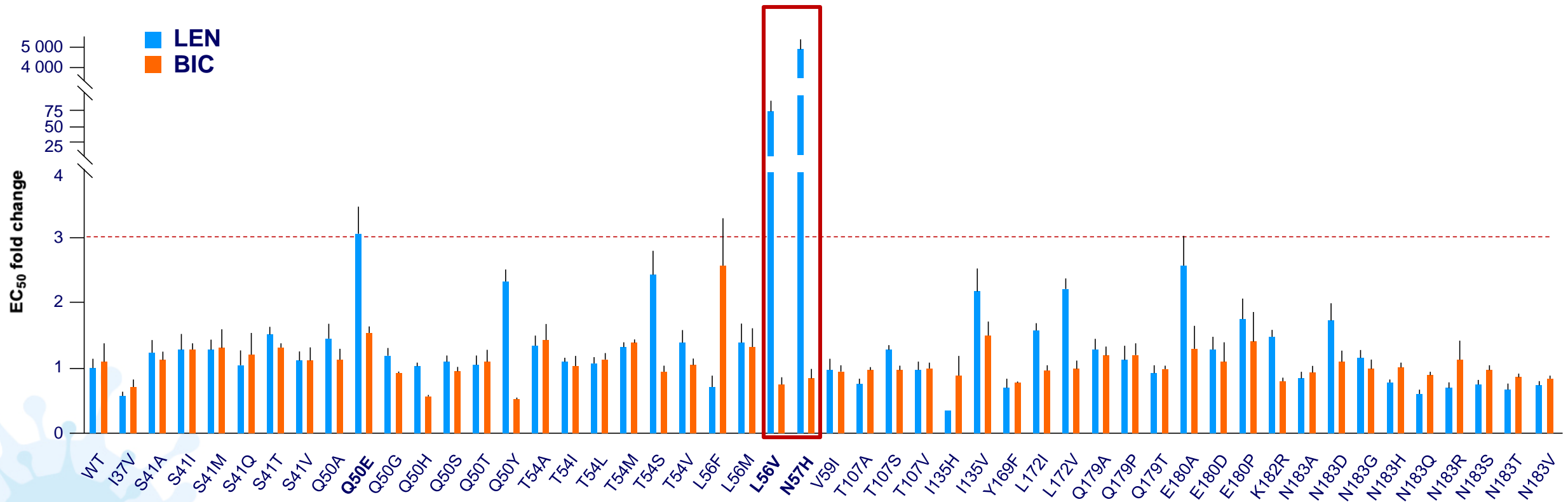
- **Objectif** : analyse de la diversité génétique de la capsid virale afin d'identifier des polymorphismes naturels situés dans le site de liaison à LEN et évaluer leur impact sur la capacité répliquative virale et la sensibilité phénotypique à LEN

Résultats

- 10 057 séquences de capsid issues de Los Alamos et des essais Gilead (patients naïfs de LEN) : 57 % sous-type B, 15 % sous-type C, 13 % CRF01_AE, 5 % sous-type A1, 4 % sous-type D, et 3 % CRF02_AG
- Identification de 55 polymorphismes dans la capsid avec une prévalence > 0,5 % dans au moins 1 des sous-types analysés
- 51 % (n = 28/55) ont une capacité répliquative virale diminuée à moins de 50 % (extrêmes : < 1- 47)
- Analyses phénotypiques réalisées pour 49 polymorphismes montrant une sensibilité conservée à LEN (*i.e.* FC < 3) pour tous sauf 3 : Q50E (FC = 3,1), L56V (FC = 72) et N57H (FC = 4 890)
- Q50E : 0,4 % des séquences de sous-type C
- L56V : 0,3 % des séquences CRF02_AG
- N57H : 0,5 % des séquences de sous-type D

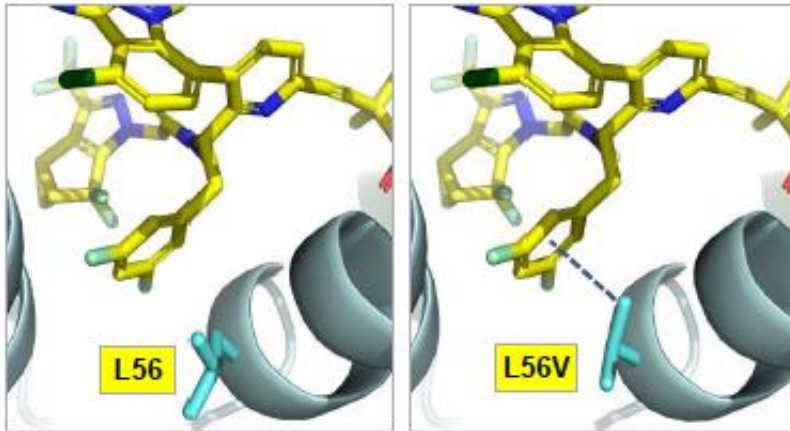


Analyses phénotypiques à LEN (FC)

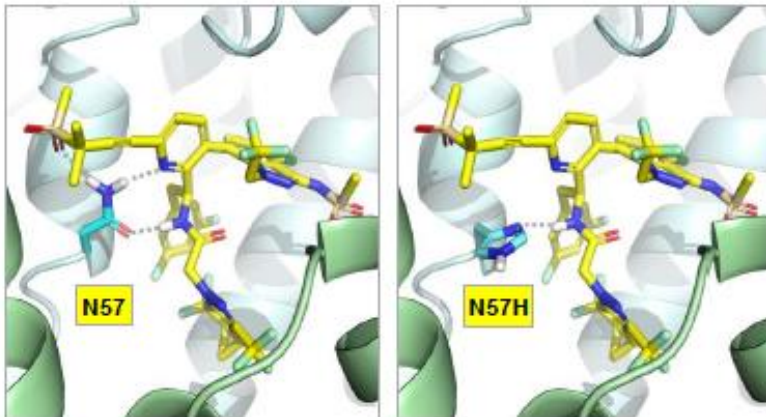


Relations structure-activité

L56V introduit un encombrement stérique

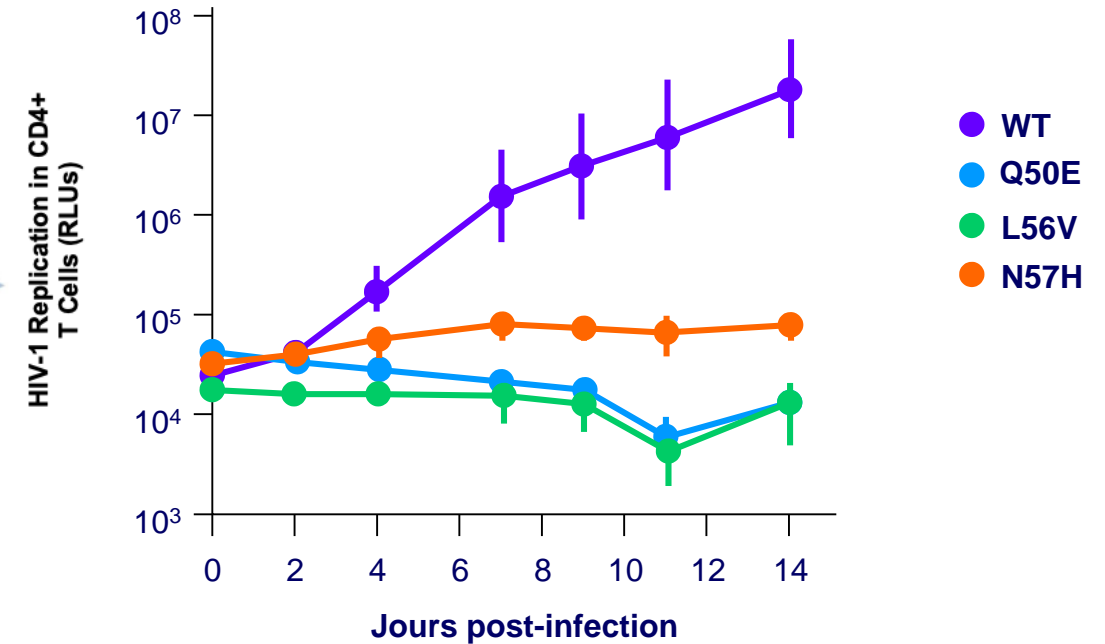


N57H élimine 2 liaisons hydrogène avec LEN



Q50E modifie l'organisation des molécules d'eau adjacentes au groupe sulfonyle de LEN

Niveau de répllication dans les cellules CD4+ (unités de luminescence)

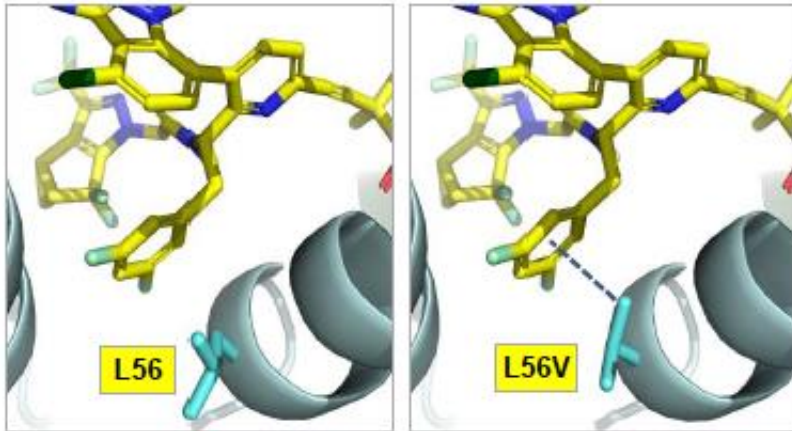


- Conclusion** : ces données confirment le degré élevé de conservation du gène de la capsid du VIH-1 et suggèrent que la diversité virale naturelle existante ne devrait avoir qu'un impact minimal sur l'efficacité in vivo de LEN

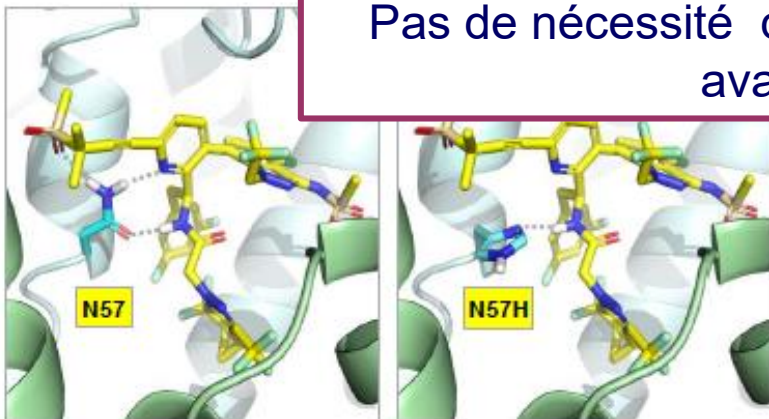
Diversité de la capsid virale et impact sur la sensibilité à LEN (3)

Relations structure-activité

L56V introduit un encombrement stérique

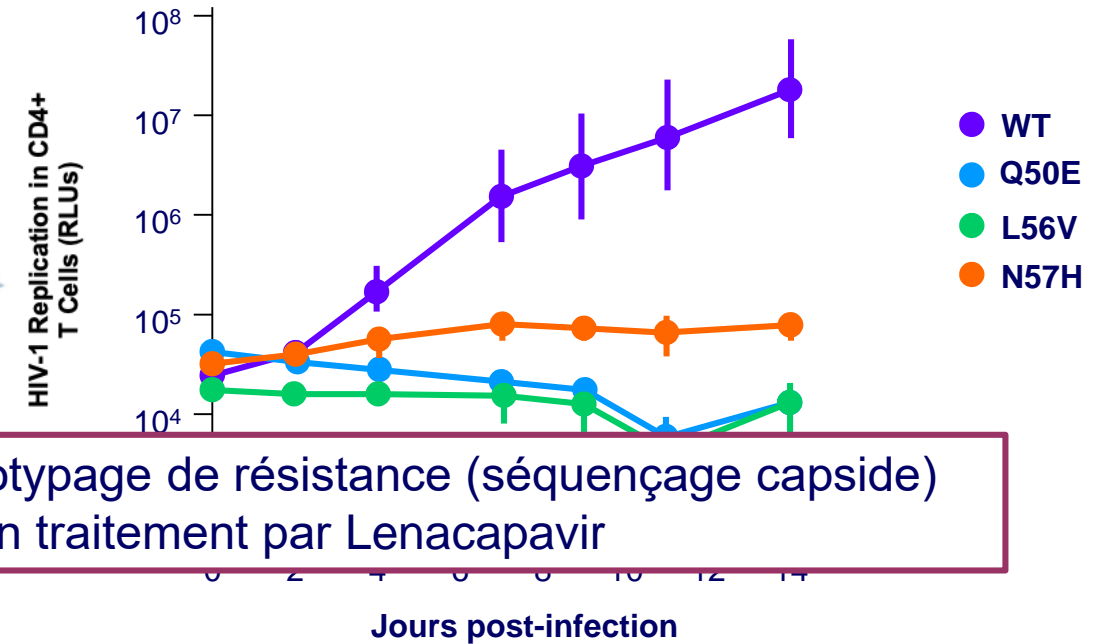


N57H élimine 2 liaisons hydrogène avec LEN



Q50E modifie l'organisation des molécules d'eau adjacentes au groupe sulfonyle de LEN

Niveau de réplication dans les cellules CD4+ (unités de luminescence)



Pas de nécessité d'effectuer un génotypage de résistance (séquençage capsid) avant instauration d'un traitement par Lenacapavir

- Conclusion** : ces données confirment le degré élevé de conservation du gène de la capsid du VIH-1 et suggèrent que la diversité virale naturelle existante ne devrait avoir qu'un impact minimal sur l'efficacité in vivo de LEN

Réservoir

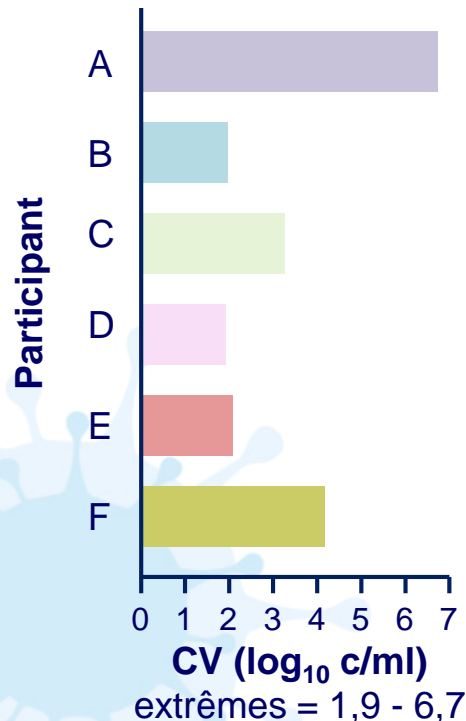


- **Objectif** : décrire si l'impact sur le réservoir viral d'un traitement ARV très précoce chez les nouveau-nés permettrait d'obtenir des profils de « post-treatment controllers »
- **Patients et méthode**
 - 54 nouveau-nés avec infection in utero confirmée qui ont reçu des ARV dans les 48^{èmes} heures de vie (période calendaire d'inclusion : 2015 - 2017)
 - Traitements : trithérapie à base de NVP puis LPV/r ajouté entre 15 et 29 j de vie, NVP arrêté à S12 après 2 CV consécutives < LOD (entre S17 et S29 de vie)
 - Critères d'arrêt du traitement ARV
 - CV < 200 c/ml à S24
 - Ensemble des CV indétectables à partir de S48
 - CD4 normaux en fonction de l'âge avec % > 25 %
 - Sérologie VIH négative (ELISA 4G) sur 2 prélèvements consécutifs
 - ADN VIH négatif sur 850 000 PBMC (PCR digitale) sur 2 prélèvements consécutifs
 - Arrêt de l'allaitement au moins 6 sem. avant l'évaluation pour un éventuel arrêt des ARV
 - Consentement des parents
- **Définition de la rémission après arrêt des ARV** : aucune CV détectable (> LOD) pendant les 48 semaines suivant l'arrêt des ARV

• Caractéristiques des nouveau-nés

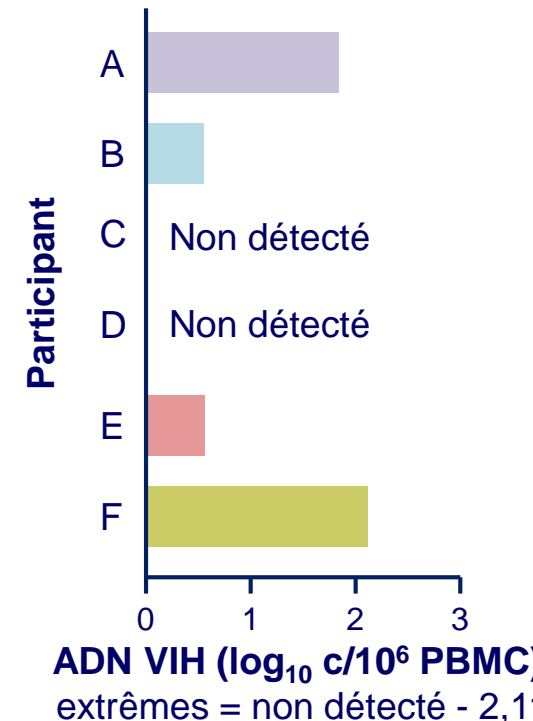
- 6 nouveau-nés avaient les critères d'éligibilité pour arrêt des ARV
- 3 filles, 3 garçons, vivant en Afrique australe (Ouganda, Tanzanie et Zimbabwe)
- Age médian au diagnostic par PCR de l'infection VIH : 9 h (extrêmes : 6 - 40)
- Age médian à l'arrêt des ARV : 5,5 ans (extrêmes : 5,3 - 5,7)

CV la plus précoce



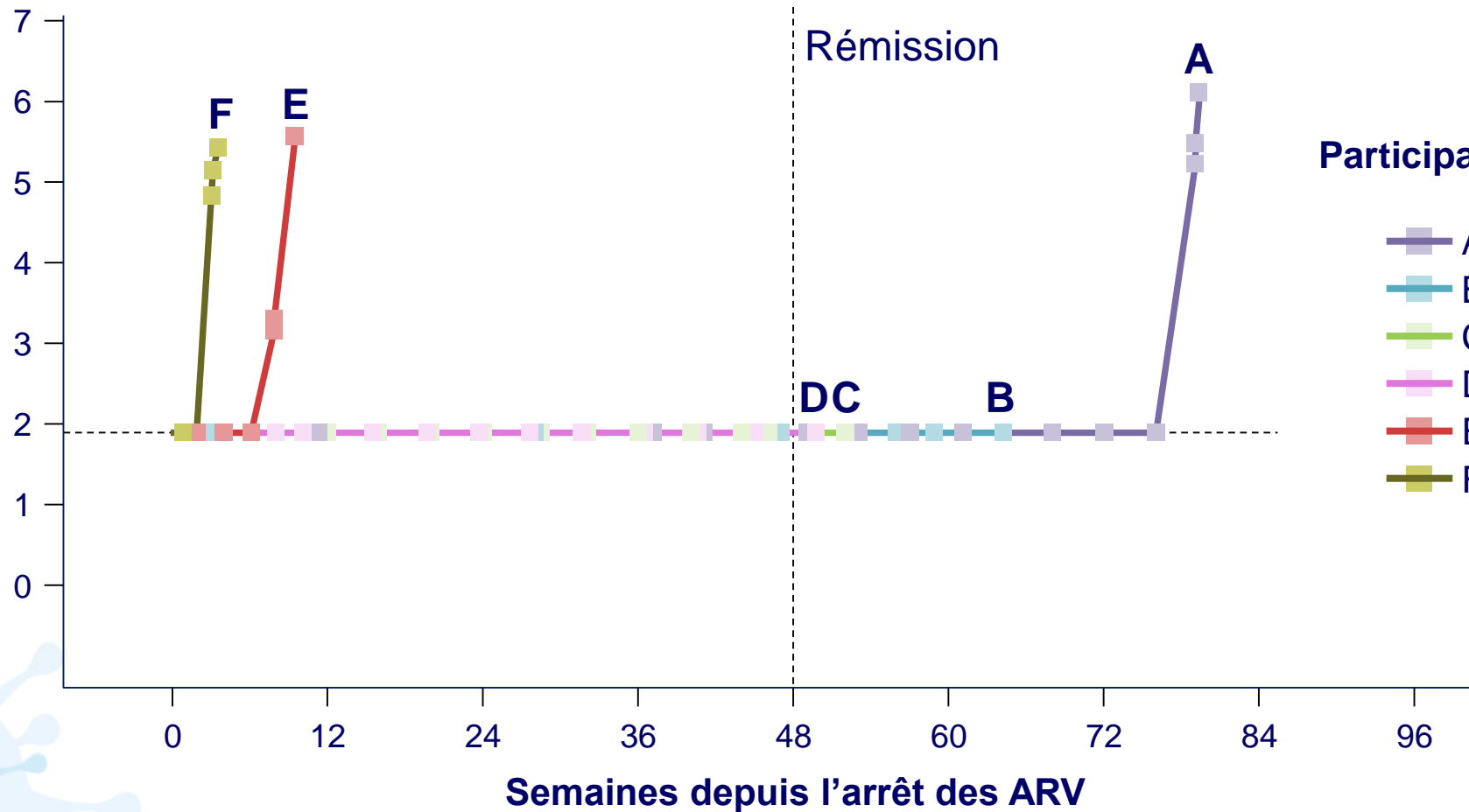
Participant	Age au diagnostic (j)	Age le plus précoce avec CV non détectable (sem.)
A	0	9,9
B	9	9,0
C	8	11,1
D	2	3,3
E	8	9,0
F	8	17,1

ADN VIH le plus précoce



Participant	Age au diagnostic (j)	Age le plus précoce avec ADN VIH non détectable (sem.)
A	6	12,1
B	9	12,1
C	8	1,1
D	2	0,3
E	9	25,1
F	8	49,0

Suivi de la CV (\log_{10} c/ml)



Participant

- A
- B
- C
- D
- E
- F

Semaines sans ARV
(CV < LOD)

- 80
- > 64
- > 52
- > 48
- 8
- 3

Semaines depuis l'arrêt des ARV

N en arrêt d'ARV

- 6
- 4
- 4
- 4
- 4

- **Résultats**

- Concentration plasmatique de LPV vérifié indétectable chez tous les enfants pendant la période d'arrêt
- 4 des 6 nouveau-nés ont obtenu une rémission en absence d'ARV sans rebond virologique pendant plus de 48 semaines
- Les participants A et E ont fait un tableau de pseudo primo-infection clinique au moment de l'arrêt (reprise des ARV 2 j et 11 j après le rebond virologique et CV redevenue < 40 c/ml et < 20 c/ml respectivement à 7 et 20 semaines après reprise des ARV)

- **Conclusion**

- Les critères d'éligibilité proposés (cliniques et biologiques) n'ont pas permis de prédire pleinement la rémission sans ARV (rebond avant S48 chez deux des six enfants)
- La survenue d'une pseudo primo-infection aiguë au moment du rebond de la virémie chez deux participants justifie une surveillance clinique étroite dans ces stratégies d'interruption de traitement

Traitements antirétroviraux



DOR/ISL (100/0,75 mg qd) en switch et mutations archivées

- **Analyse post-hoc examinant l'impact de la préexistence de mutations de résistance (RAM) archivées** dans le maintien de la suppression virologique sous DOR/ISL (100/0,75 mg) dans les essais de phase 3 P017 et P018. Les participants à ces essais devaient avoir à l'inclusion une CV < 50 c/ml et l'absence connue d'un échec thérapeutique ou de résistance à DOR
- **Une recherche de RAM dans l'ADN proviral** (GenoSure Archive[®] Assay Monogram Bioscience) de J0 a pu être réalisée pour 90 % des participants
- **Parmi les 889 participants ayant reçu DOR/ISL** avec des données de résistances disponibles
 - **M184I/V détectée chez 5,2 % (n = 46) des participants**
Aucun d'entre eux n'a développé après switch pour DOR/ISL de virémie significative (CV ≥ 200 c/ml confirmée) ou de « low-level viremia » (CV entre 50 et 200 c/ml)
 - **Des mutations aux INNTI ont été détectées chez 32,3 % (n = 287)**, dont V179A/D/E/I/L/M/T : 13,3 %, K103N/R/S : 7,3 %, E138A/G/K/Q : 5,2 %, **V106A/I/M** : 4,5 %, K101A/E/T : 2 % ;
2/287 (0,7 %) ont eu une virémie significative mais étaient inobservants (concentration indétectable d'ISL) et 3/287 ont présenté une « low-level viremia »
- **Conclusion** : absence d'impact de la présence de mutations archivées dans l'efficacité en switch de DOR/ISL (100/0,75 mg)

Absence d'impact des mutations M184V/I minoritaires dans le maintien de la suppression sous DTG/3TC

- **Sous-étude de l'essai VOLVER** qui avait montré une efficacité > 90 % en switch pour DTG/3TC en cas d'antécédents de résistance confirmée à 3TC mais avec absence de mutation de résistance sur le génotype ADN Sanger avant le switch chez 121 patients (*De Miguel, EACS 2023*)

Mutations minoritaires archivées sur le génotype ADN NGS (seuil : 5 %) sur 107 prélèvements disponibles avant switch et impact sur le contrôle virologique à S48

Génotype ADN NGS avant switch pour DTG/3TC	% sur les 107 prélèvements	CV > 50 c/ml à S48
Absence de mutation	71 %	2,6 %
Mutations M184V/I *	19,6 %	0 %
Mutations M184V	16,8 %	
Mutations M184I	2,8 %	
Autres mutations sur TI (K65R : 1, TAMS : 5, autres : 4)	9,4 %	20 %

* % médian de la population virale M184V/I : 29 % (extrême : 8-51)

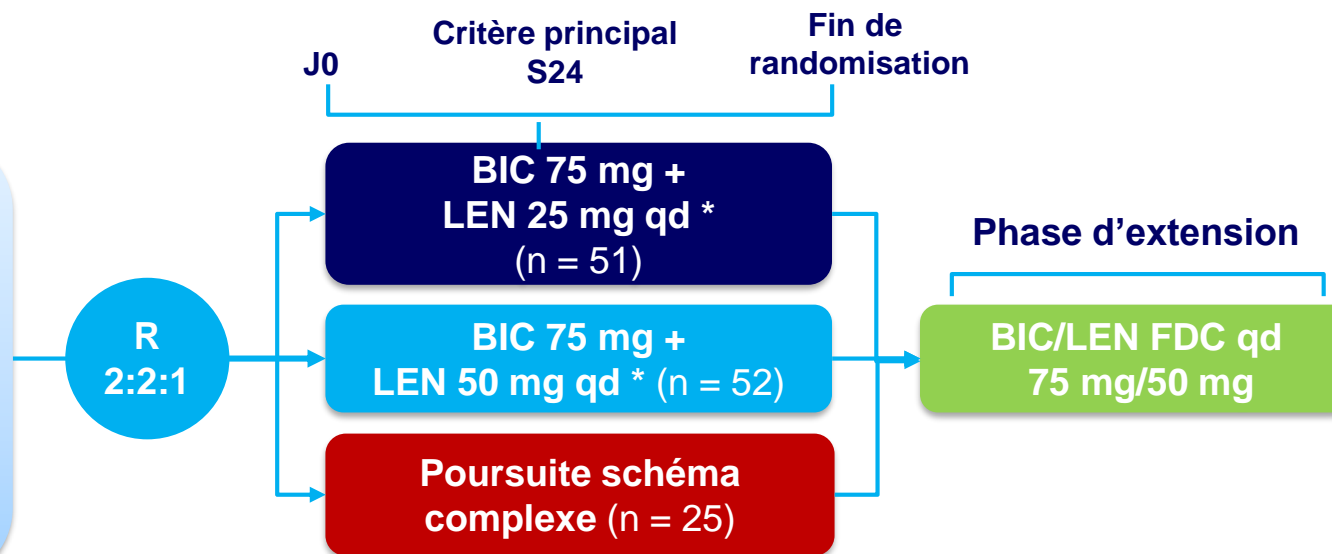
- **Blips** chez les 103 participants avec une CV < 50 c/ml à S48 et un génotype NGS disponible à J0 : 1/21 (4,8 %) participants avec M184V/I sur génotype NGS à J0 vs 9/74 (12,2 %) participants sans cette mutation
- **Conclusion** : devant l'absence d'impact des mutations M184V/I minoritaires, la réalisation d'un génotype NGS dans le but de guider un switch vers DTG/3TC n'apparaît pas utile

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

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

Schéma Phase 2

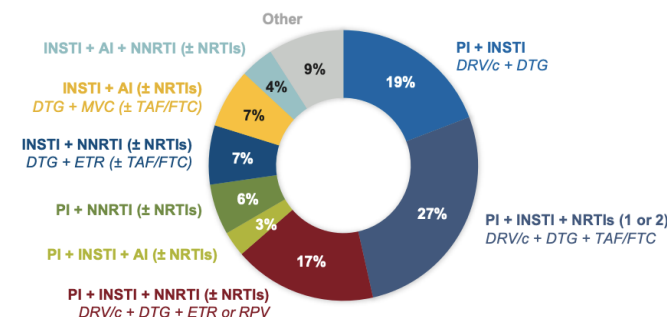
- 128 adultes sous un schéma ARV complexe
 - IPb ou INNTI + ≥ 1 troisième agent autre que INTI
 - Ou schéma ≥ 2 cps/j ou nécessitant ≥ 2 prises/j
 - Ou schéma avec ARV parentéral (en excluant CAB/RPV) + ARV oraux
- CV < 50 c/ml depuis au moins 6 mois
- Pas d'exposition préalable à LEN, ni R à BIC, ni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



* LEN dose de charge 600 mg po J1 et J2

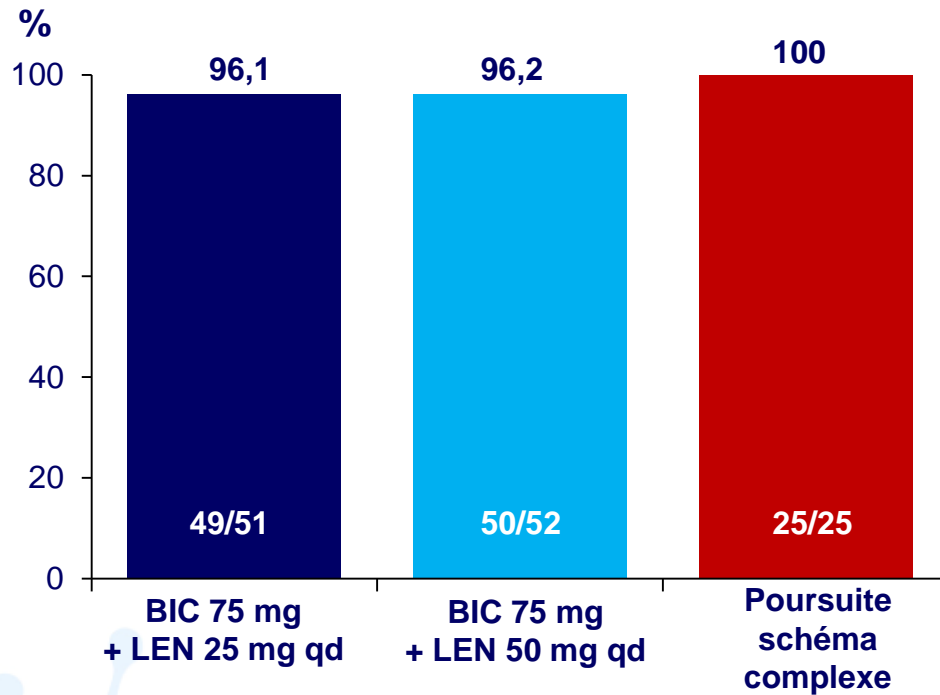
Caractéristiques initiales des participants

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



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

CV < 50 c/ml à S24 (Snapshot)



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

Effets indésirables sur 24 semaines

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

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

Traitements antirétroviraux

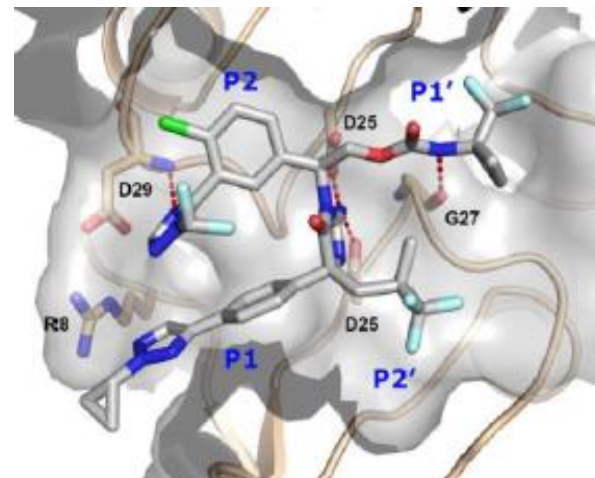
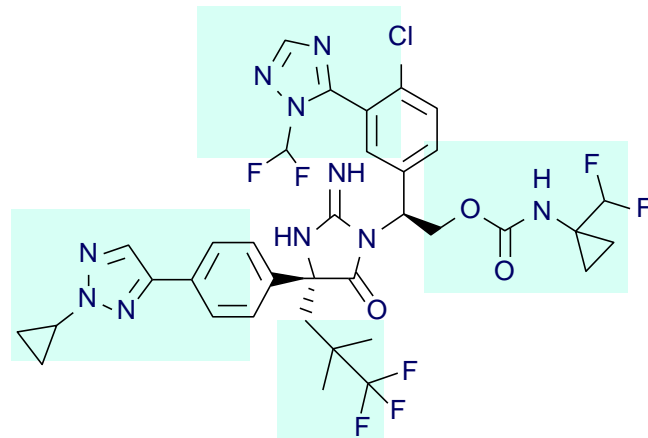
3. Nouvelles molécules



GS-9770 : nouvel IP non boosté (1)

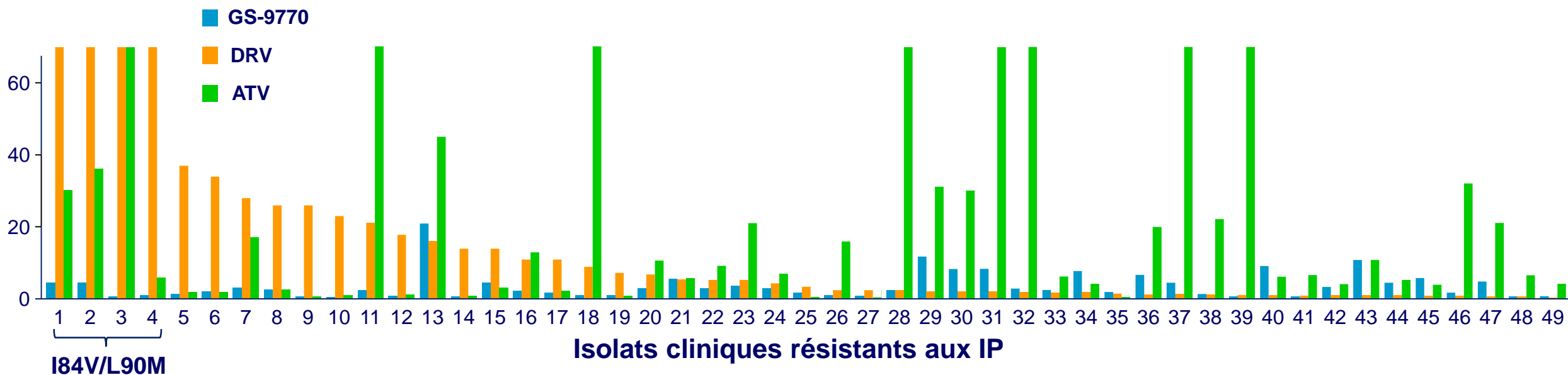
- Description pré-clinique d'un nouvel IP : GS-9770 avec une CI_{50} égale à 6,7 nM
- Optimisation de la structure pour améliorer la stabilité métabolique et réduire la liaison aux protéines
- Sélectivité très élevée pour groupements aspartyl protéase de la protéase du VIH
- Profils PK favorables en pré-clinique (rat, chien, et petits singes)
- Prédiction qu'une dose qd de 400 mg sans boost permettrait d'obtenir des concentrations efficaces
- Profil de résistance amélioré par rapport à DRV et ATV

Structure et relations structure-activité du GS-9770



GS-9770 : nouvel IP non boosté (2)

Activité du GS-9770 contre des isolats cliniques porteurs de mutations aux IP (CI₅₀ Fold Change)



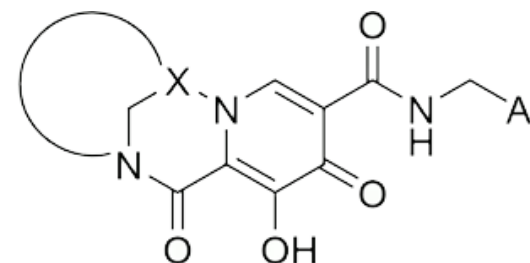
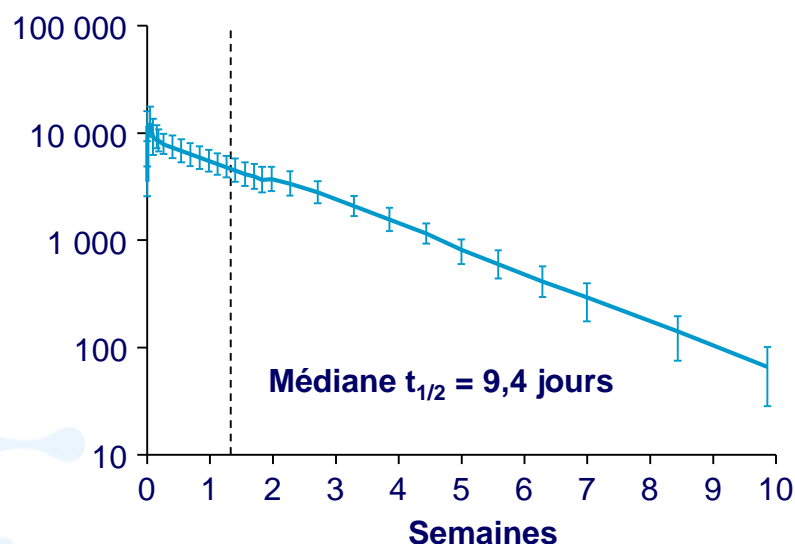
Synthèse de la sensibilité phénotypique d'un panel de virus résistants aux IP

Fold change (CI ₅₀)	GS-9770	DRV	ATV
Moyenne (DS)	3,8 (3,8)	52,8 (154,9)	16,4 (23,2)
Extrêmes	0,4 - 2,1	0,3 - 615	0,6 - > 132
Virus avec FC > 10 CI ₅₀ , n/N (%)	3/49 (6)	17/49 (35)	23/49 (47)

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

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

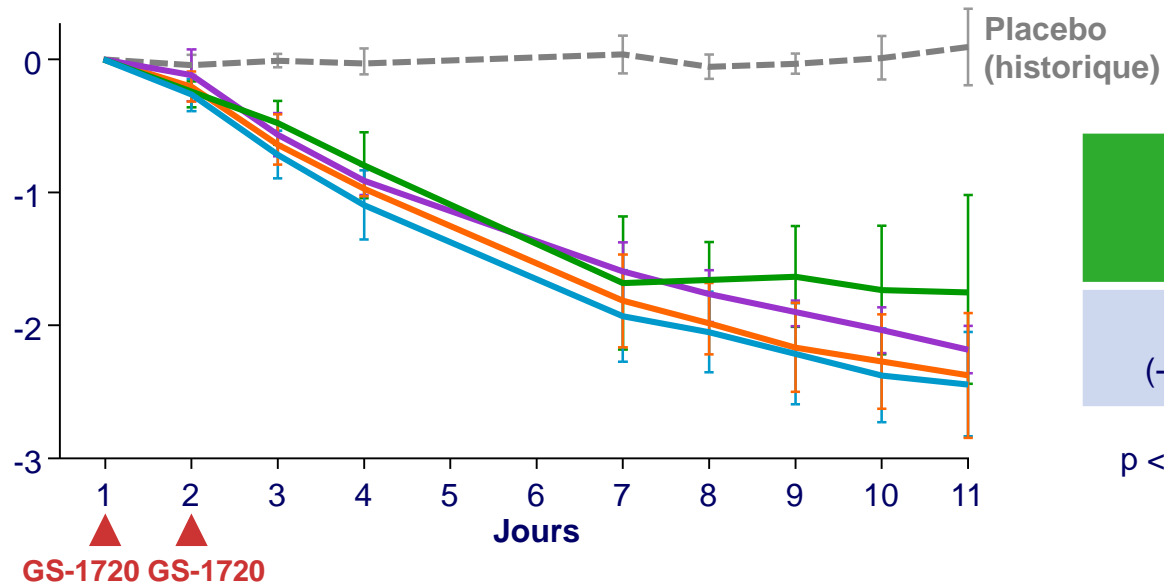
Concentration GS-1720 après prise orale unique de 450 mg (ng/ml)



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

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

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



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

p < 0,0001 vs placebo

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