

A thin red diagonal line that starts from the left edge of the slide and extends towards the text.

# *Optimiser sans risque virologique*

**Vincent CALVEZ**

# Optimiser sans risque virologique

**Pr Vincent Calvez**

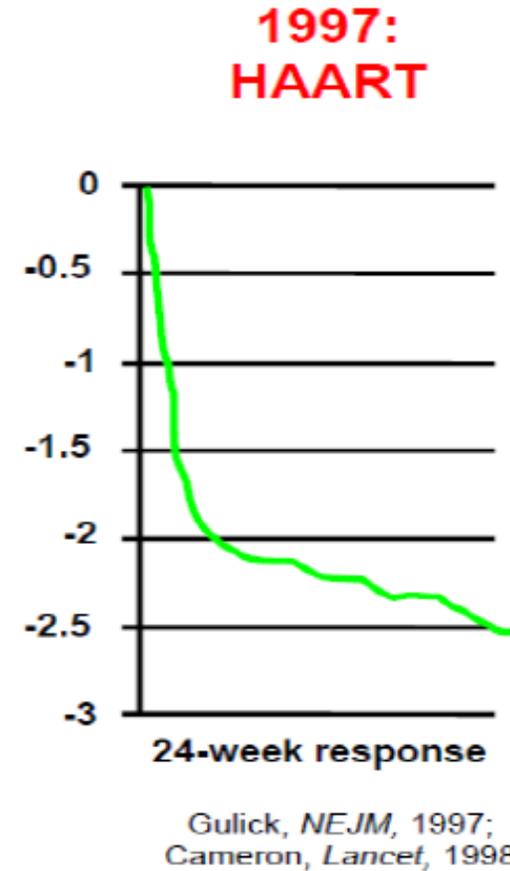
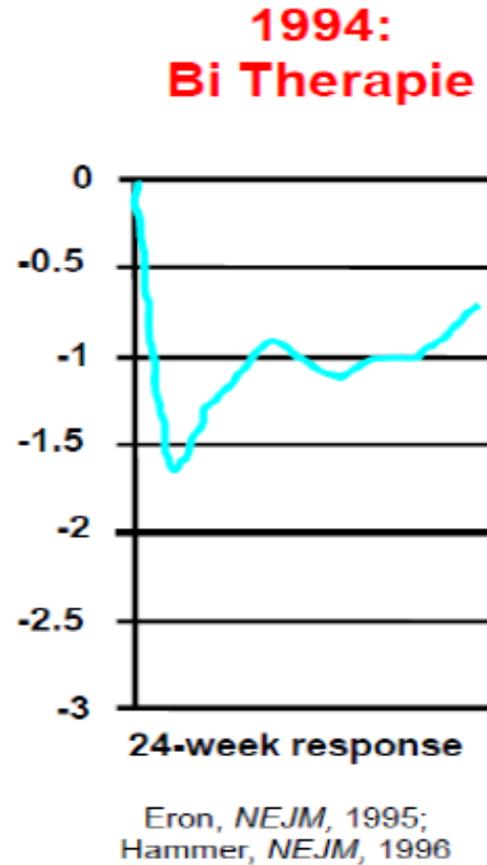
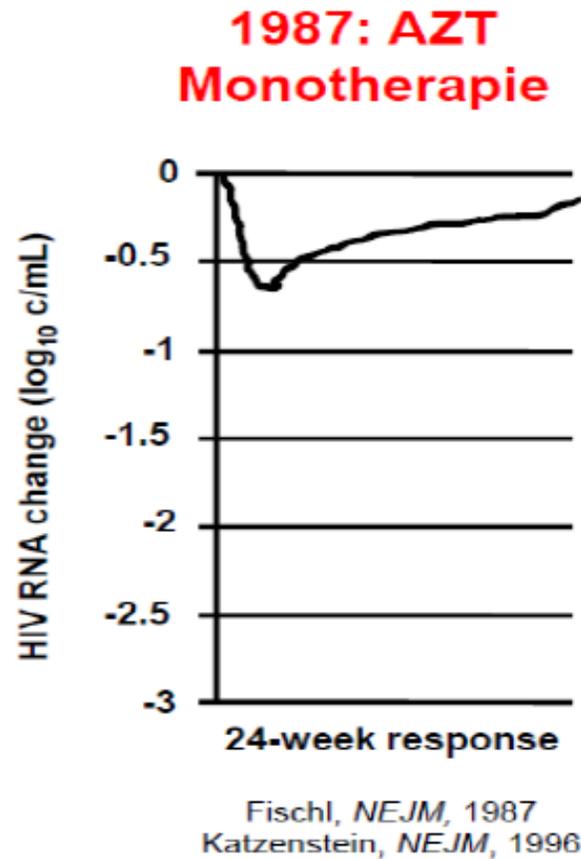
Sorbonne University School of Medicine  
Sorbonne University - Inserm 1136 research Unit  
Department of Virology  
Pitié-Salpêtrière Hospital  
Paris, France  
ANRS AC 43 (Clinical Virology)

## Liens d'intérêt

- Abbvie, Gilead, Janssen, MSD, ViiV Healthcare, Sanofi, Amgen, Innavirvax, Truffle
- Fondateur et membre du board SkinDermic<sup>®</sup> pharmaceuticals

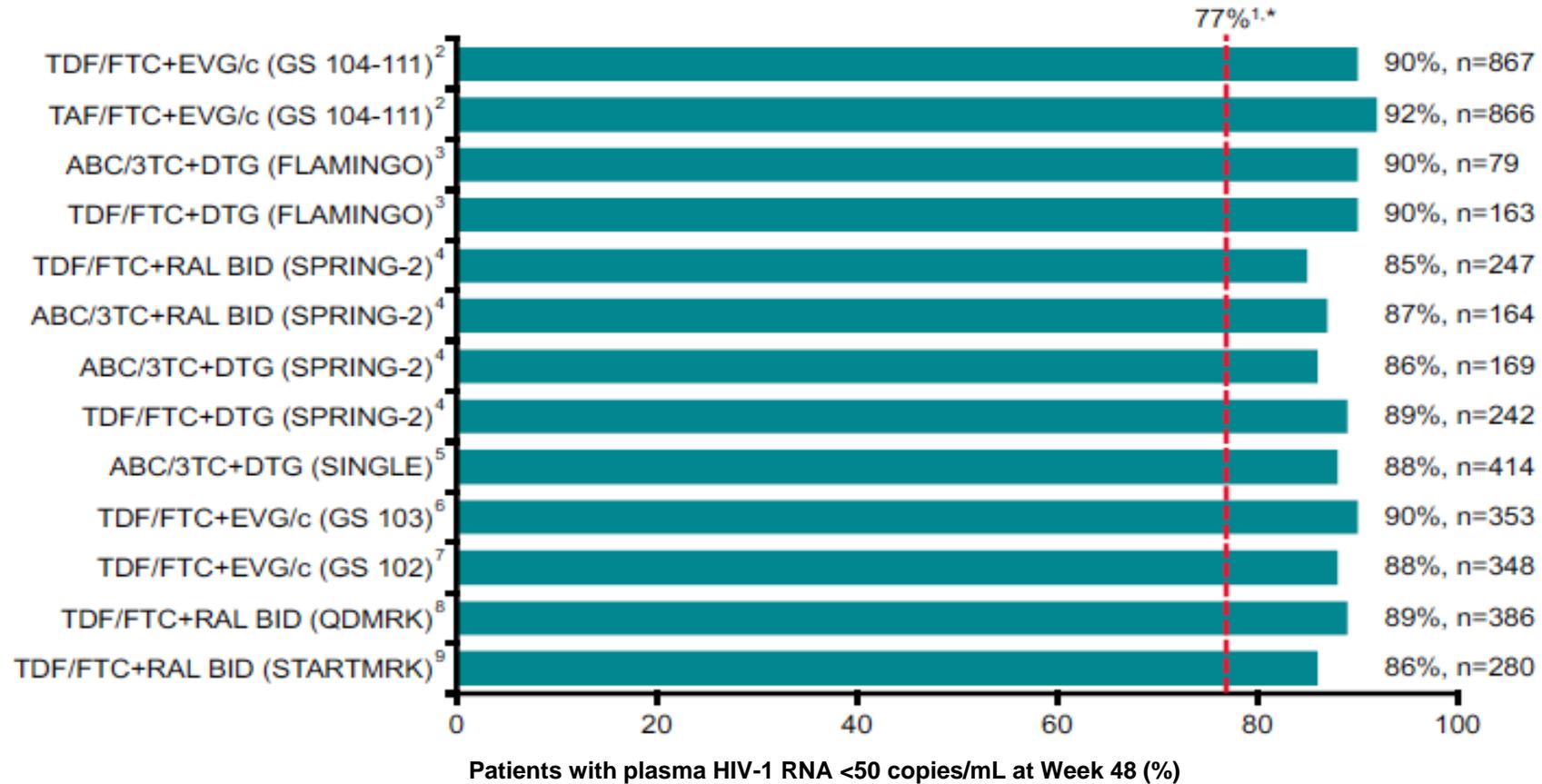


# Début des multi ARV



- 1) D'après Fischl MA *et al.* *NEJM* 1987;317(4):185-91.
- 2) D'après Katzenstein DA *et al.* *NEJM* 1996;335(15):1091-8.
- 3) D'après Eron JJ *et al.* *NEJM* 1995;333(25):1662-9.
- 4) D'après Hammer SM *et al.* *NEJM* 1996;335(15):1081-90.
- 5) D'après Gulick RM *et al.* *NEJM* 1997;337(11):734-9.
- 6) D'après Cameron DW *et al.* *Lancet* 1998;351(9102):543-9.

Avec l'introduction des INI, l'efficacité du traitement de première ligne a augmenté jusqu'à > 85%



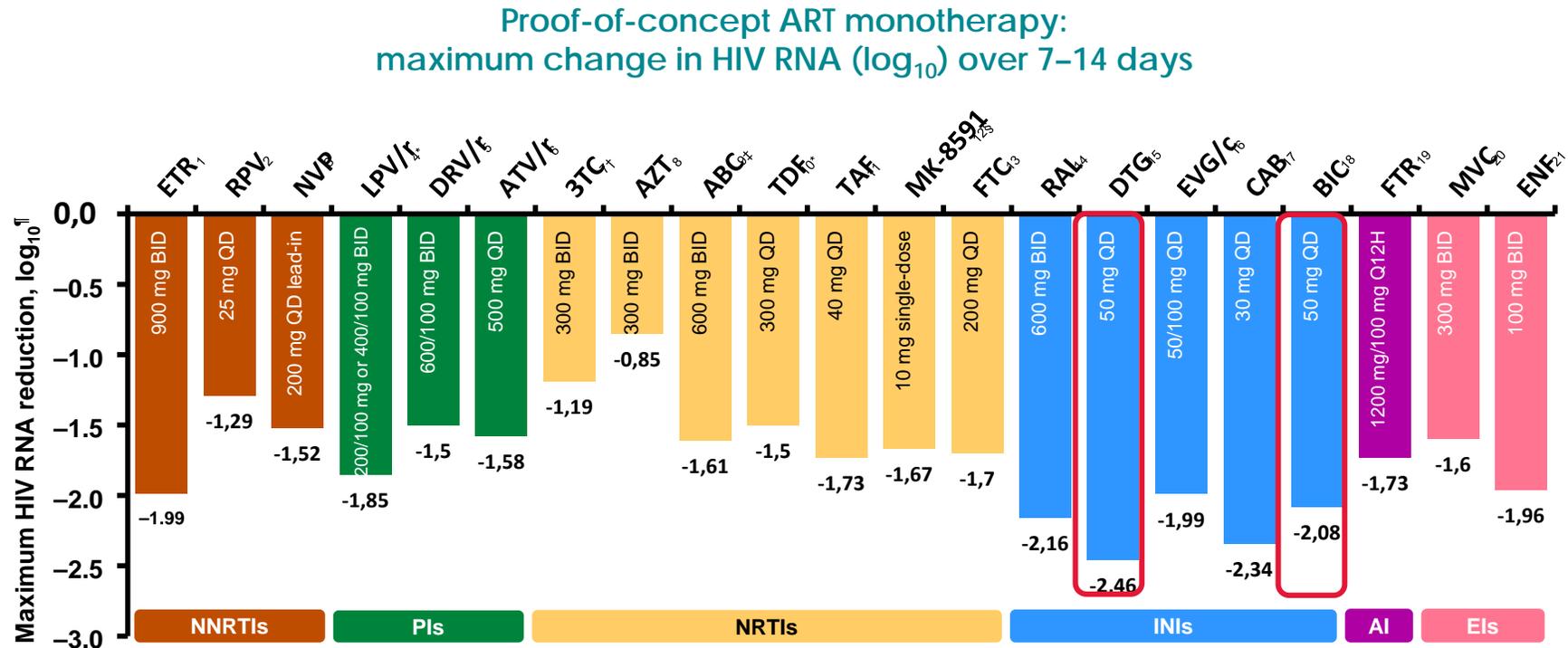
Mean 48-week efficacy among 82 treatment groups from ARV studies of all core-agent classes initiated ≥2005 (N=16,795) and reported through 2012.

INI : inhibiteur de l'intégrase – TDF : ténofovir DF – FTC : emtricitabine – EVG : elvitégravir - /c : boost par le cobicistat – TAF : ténofovir AF – ABC : abacavir – 3TC : lamivudine – DTG : dolutégravir  
RAL : raltégravir – BID : twice daily

- 1) D'après Lee FJ *et al.* PLoS One 2014;9(5):e97482.
- 2) D'après Wohl DA *et al.* CROI 2015. Abstract 113LB.
- 3) D'après Clotet B *et al.* Lancet 2014;383 (9936):2222-31.
- 4) D'après Raffi F *et al.* Lancet 2013;381(9868):735-43.
- 5) D'après Walmsley SL *et al.* NEJM 2013;369(19):1807-18.
- 6) D'après DeJesus E *et al.* Lancet 2012;379(9835):2429-38.
- 7) D'après Sax PE *et al.* Lancet 2012;379(9835):2439-48.
- 8) D'après Eron JJ Jr *et al.* Lancet Infect Dis 2011;11(12):907-15.
- 9) D'après Lennox JL *et al.* Lancet 2009;374(9692):796-806.

# Activité antivirale

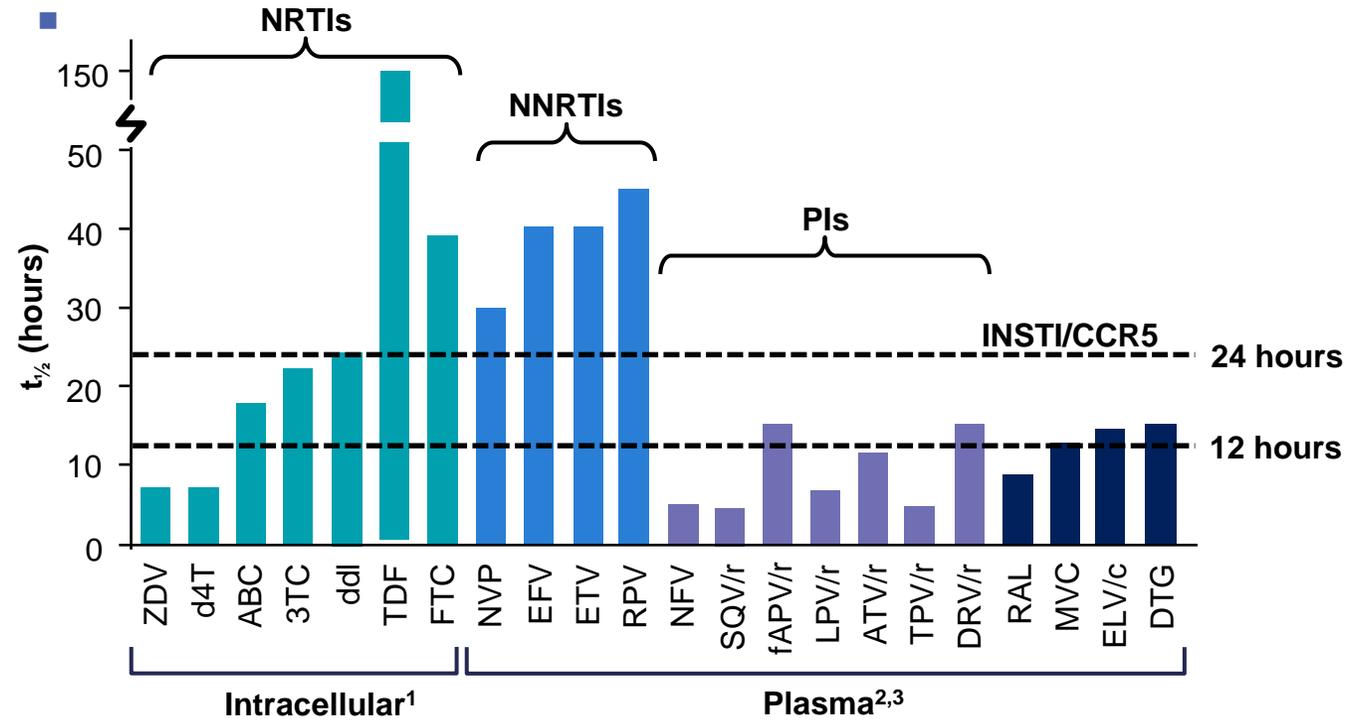
Les INI présentent une activité antivirale similaire ou supérieure à celle d'autres classes de médicaments



\*Day 21; <sup>†</sup>Week 24; <sup>‡</sup>Day 28; <sup>§</sup>Single dose; <sup>¶</sup>Mean/median value as available

AI, attachment inhibitor; EI, entry inhibitor

# Demi-vie des ARV

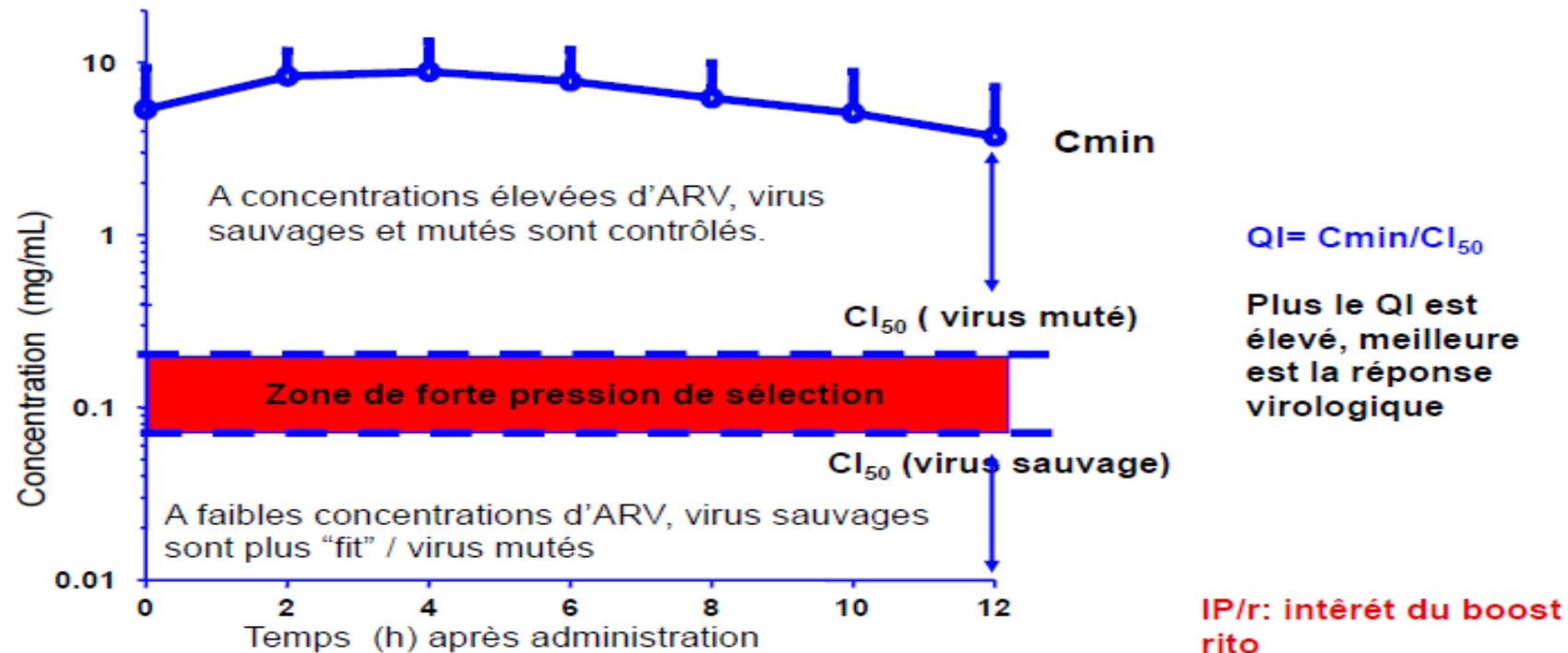


Single dose - <sup>†</sup>Mean / median value as available - <sup>‡</sup>Day 21 - <sup>§</sup>Week 24 - <sup>\*\*</sup>Day 28

INI : inhibiteurs de l'intégrase - TDF : tenofovir disoproxil fumarate - TAF : tenofovir alafenamide fumarate - BID : twice daily - QD : once daily - NNRTI : non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor - PI : protease inhibitor - NRTI : nucleoside reverse transcriptase inhibitor - INSTI : integrase strand transfer inhibitor - MI : maturation inhibitor - AI : attachment inhibitor - EI : entry inhibitor - PoC : proof of concept - ART : antiretroviral therapy

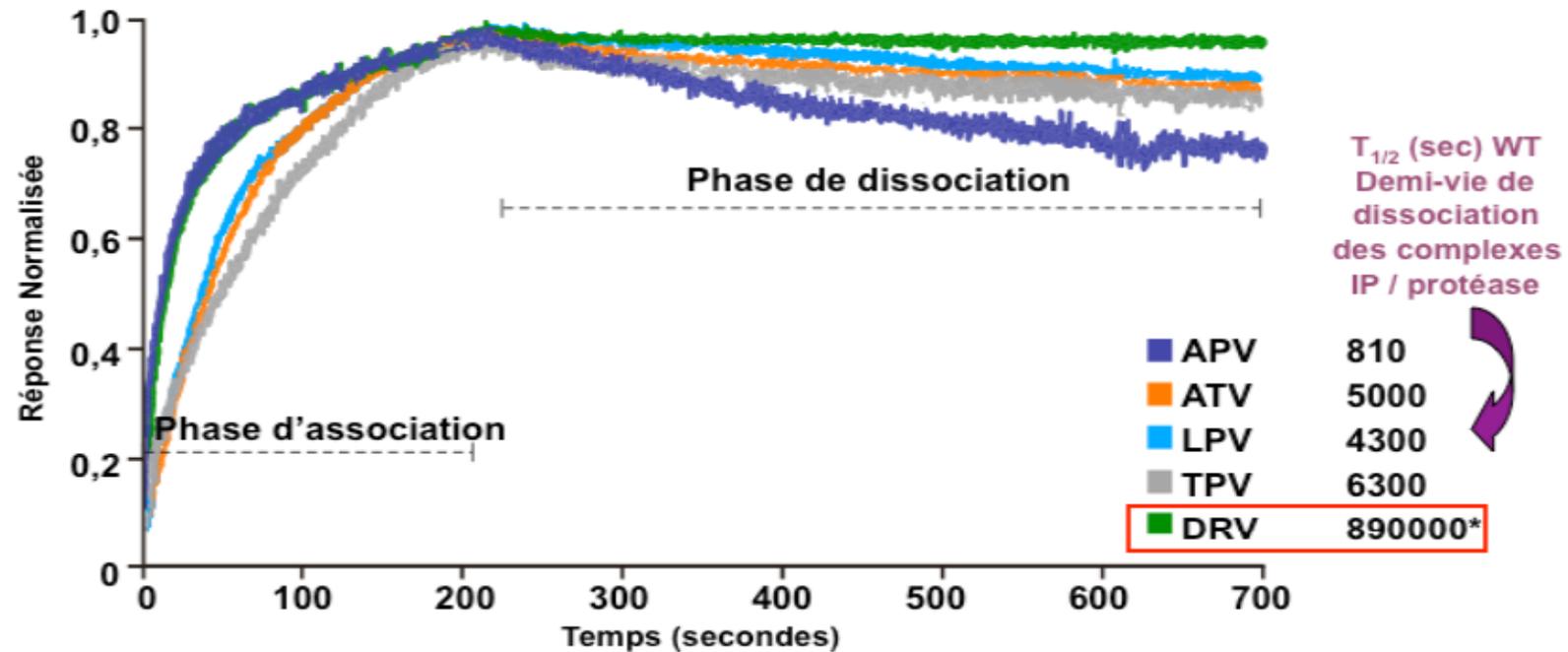
Voir la partie "Notes" pour les références

# La concentration, la barrière pharmacologique et le quotient inhibiteur : 3 paramètres à prendre en compte dans la sélection de résistance



# Cinétique d'affinité / dissociation des IP

## Interaction entre la protéase sauvage du VIH-1 et ses inhibiteurs



Les sensorigrammes ont été normalisés sur une réponse maximale de 1

\* Les valeurs en dehors des limites de détection et considérées moins précises.

## DTG et BIC sont des INI à longue constante de dissociation

	<b>RAL</b>	<b>EVG</b>	<b>DTG</b>	<b>BIC</b>
<b>Human Plasma Half-Life</b>	9 hours	8.7 hours	14 hours	18 hours
<b>WT IN-DNA Dissociation Half-life, hours</b>	5.2	1.5	16	38
<b>G140S/Q148H IN-DNA Dissociation Half-life, hours</b>	--	--	0.65	2.5
<b>G140S/Q148H Mean Fold Change vs WT</b>	>143	>150	7.6	3.4
<b>OCT-2 IC<sub>50</sub></b>	--	--	0.13 µM	0.49 µM

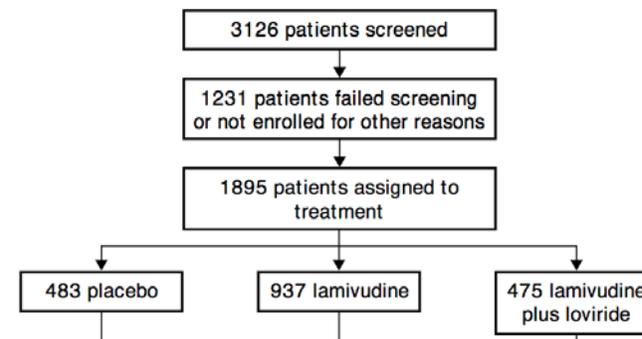
1. Gallant J, et al. ASM 2016. Boston, MA. Poster #415.
2. Isentress US Prescribing Information. Merck & Co. February 2015
3. Lazerwith SE, et al. ASM 2016. Boston, MA. Poster #414.
4. Tivicay US Prescribing Information, ViiV Healthcare. June 2016.
5. Tsiang M, et al., AAC 2016;60:7086-7097
6. Vitekta US Prescribing Information, Gilead Sciences. June 2015.
7. White K, et al. CROI 2017. Seattle, WA. Poster 0893.
8. Zhang H, et al. CROI 2017. Seattle, WA. Oral #40.
- Smith et al. retrovirology 2018

## Articles

## Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial

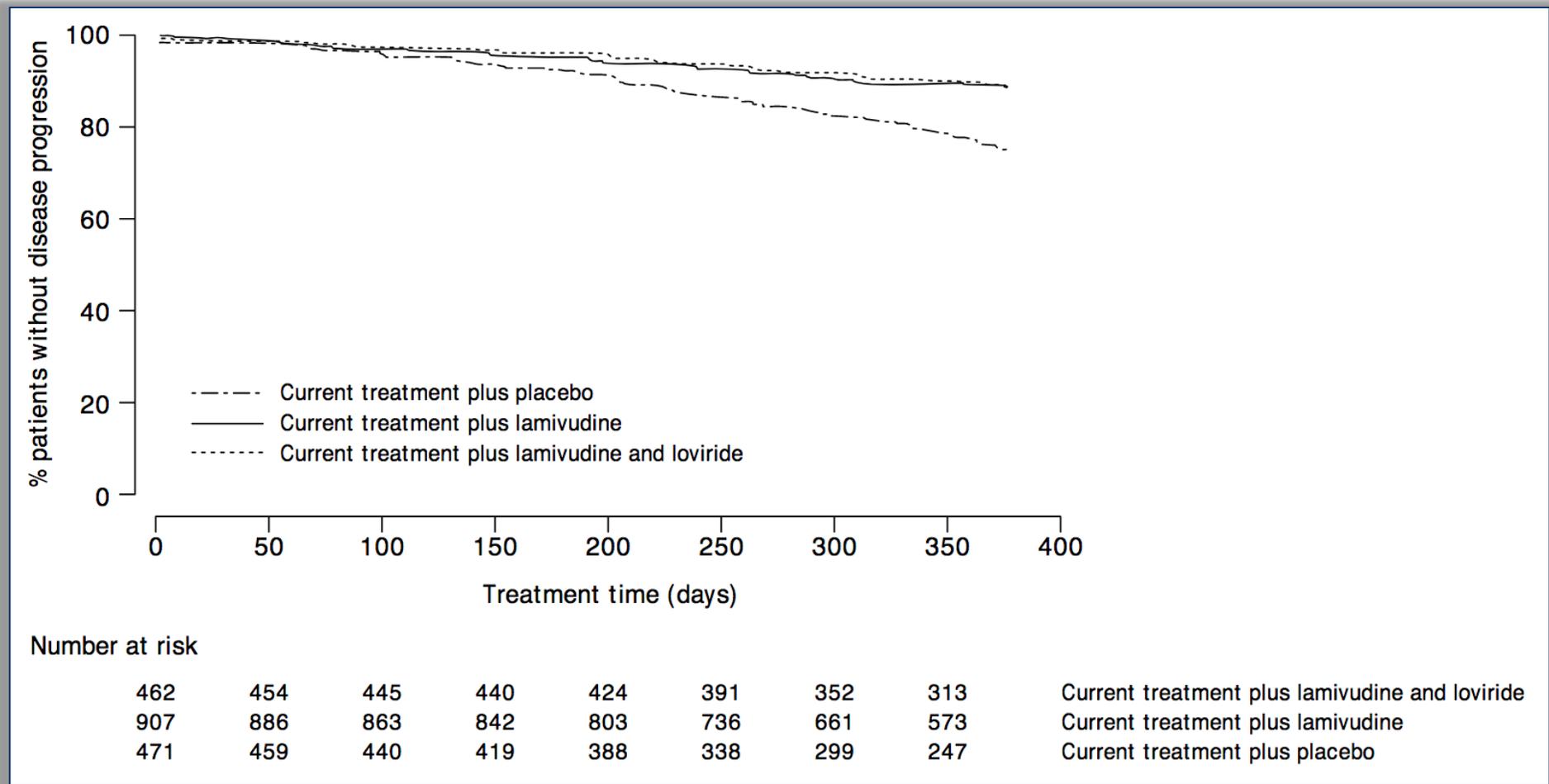
CAESAR Coordinating Committee\*

**Methods** Eligible patients receiving zidovudine monotherapy or zidovudine plus zalcitabine or didanosine combination therapy were assigned 52 weeks of treatment with the addition of placebo, lamivudine (150 mg twice a day), or lamivudine (150 mg twice a day) plus loviride (100 mg three times a day). Patients were unaware of type of treatment allocated. The primary endpoint was progression to a new protocol-defined AIDS event or death.



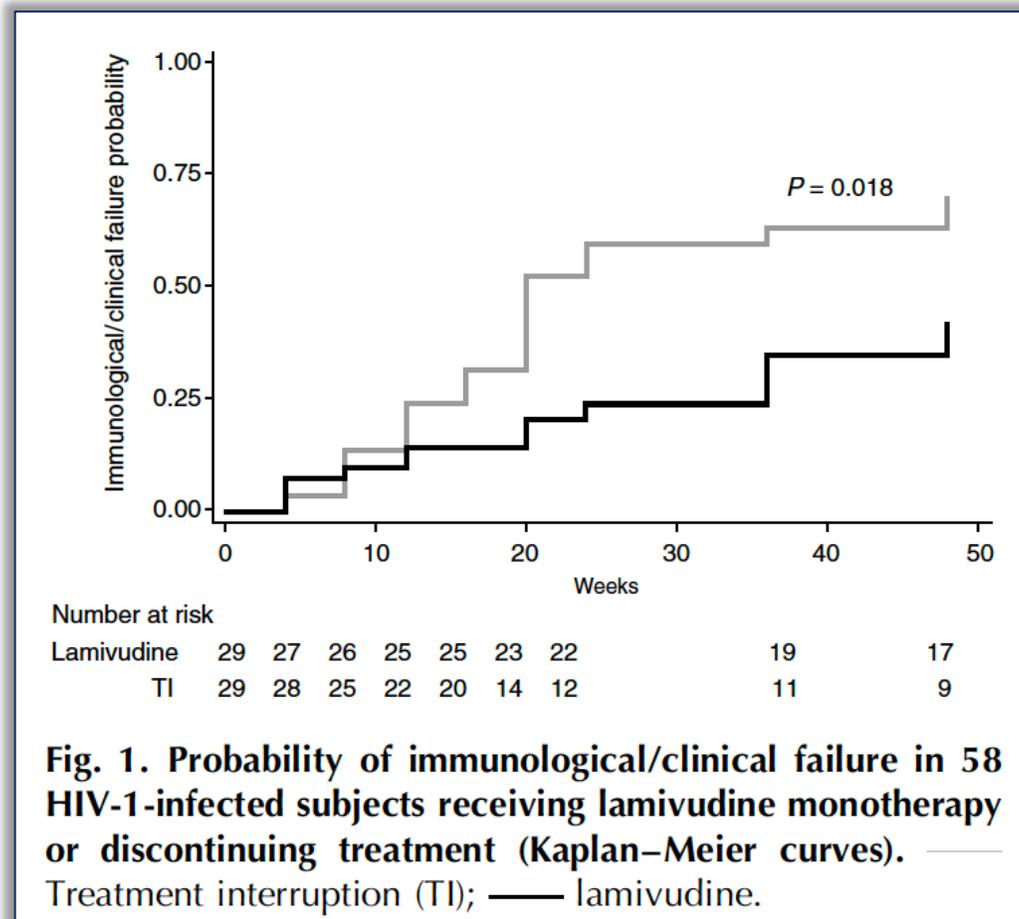
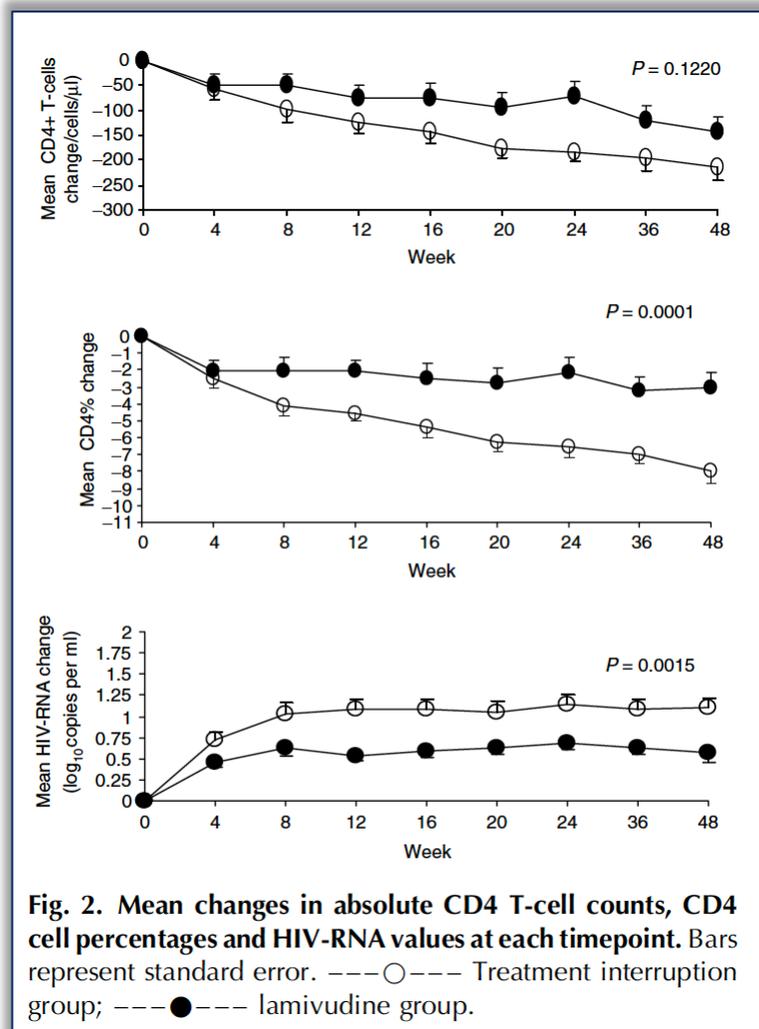
# Activité résiduelle du 3TC même en monothérapie en présence de M184V

## Données sur la progression clinique



# Activité résiduelle du 3TC même en monothérapie en présence de M184V

## Données sur la progression clinique

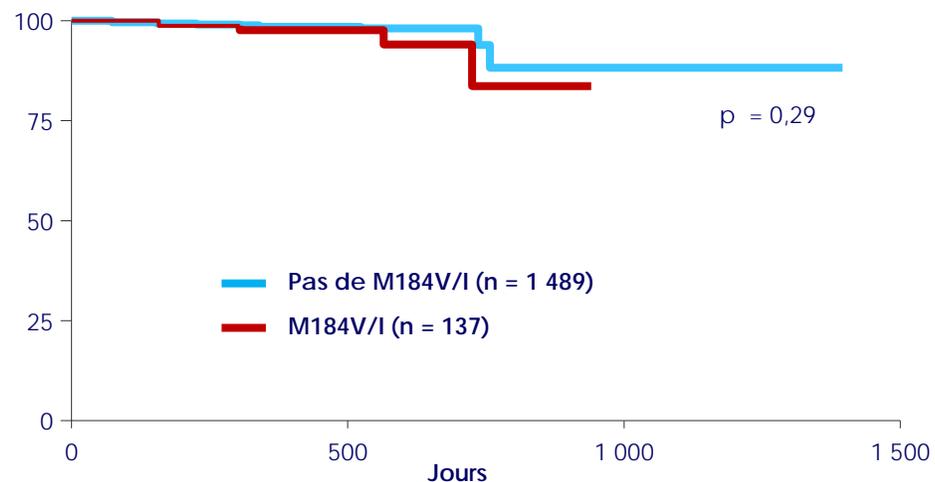


# Impact de la mutation M184V/I sur l'efficacité de DTG/3TC/ABC (2)

## Résultats

	Pas de M184V/I	M184V/I	p
Incidence échec virologique (/1000 personne-ans)	13,5 (8,4 - 21,8)	29,8 (11 - 79)	0,093
≥ 1 blip lors du suivi	4,2 %	8,8 %	0,016

### Absence d'échec virologique lors du suivi selon présence ou non de M184V/I



- Nombreuses limites à cette étude :
  - ▶ Peu de patients avec M184V/I (8 %)
  - ▶ Peu d'échecs virologiques (1,3 %)
  - ▶ Durée suivi courte
- **Conclusion** : tendance à plus d'échecs virologiques si M184V/I

## M184V/I as unique NRTI resistance mutation does not impact the efficacy of an abacavir/lamivudine/dolutegravir use as switch in patients with a fully suppressed viral load

Anne-Geneviève Marcelin<sup>1</sup>, Charlotte Charpentier<sup>2</sup>, Marc Wirden<sup>1</sup>, Gilles Peytavin<sup>2</sup>, Anne Simon<sup>1</sup>, Yazdan Yazdanpanah<sup>1</sup>, Christine Katlama<sup>1</sup>, Diane Descamps<sup>2</sup>, Vincent Calvez<sup>1</sup>

### METHODS

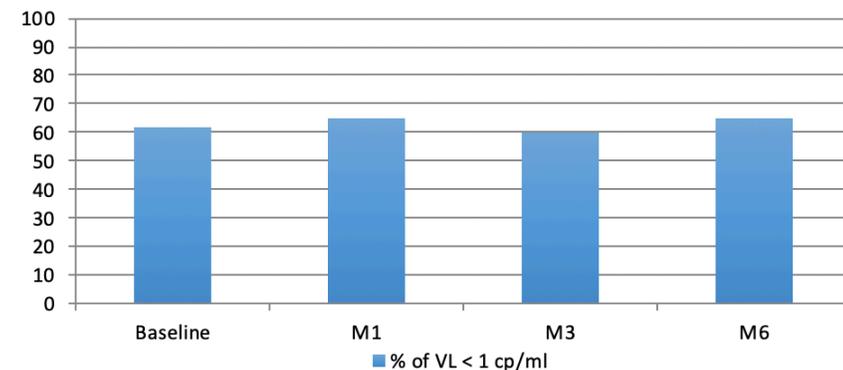
- 68 patients with a fully suppressed HIV-1 plasma viral load (< 50 copies/ml) treated by 2 NRTIs + 1 boosted PI
  - TDF/FTC+r/DRV (n=27)
  - TDF/FTC+r/ATV (n=30)
  - ABC/3TC+r/DRV (n=4)
  - ABC/3TC+ r/ATV (n=7)
- and switched to a ABC/3TC/DTG regimen with M184V/I as unique NRTI resistance mutation in their therapeutic history were retrospectively analyzed at M1, M3 and M6 after the switch to ABC/3TC/DTG
- Out of the 68 patients
  - 5 were infected by a virus harboring M184V
  - 63 acquired a M184V after an ARV treatment failure
    - All failing to a 2 NRTIs + NNRTI regimen
  - 7 patients received only one ARV line (2 NRTIs + 1 PI)
  - 50 patients received 2 ARVs line in their therapeutic history
  - 11 patients had received at least 3 different therapeutic regimen
  - 57 patients switched from a TDF base regimen (TDF is not affected by M184V/I RT mutation)

Now for the publication > 130 patients: same results (2 blips only)

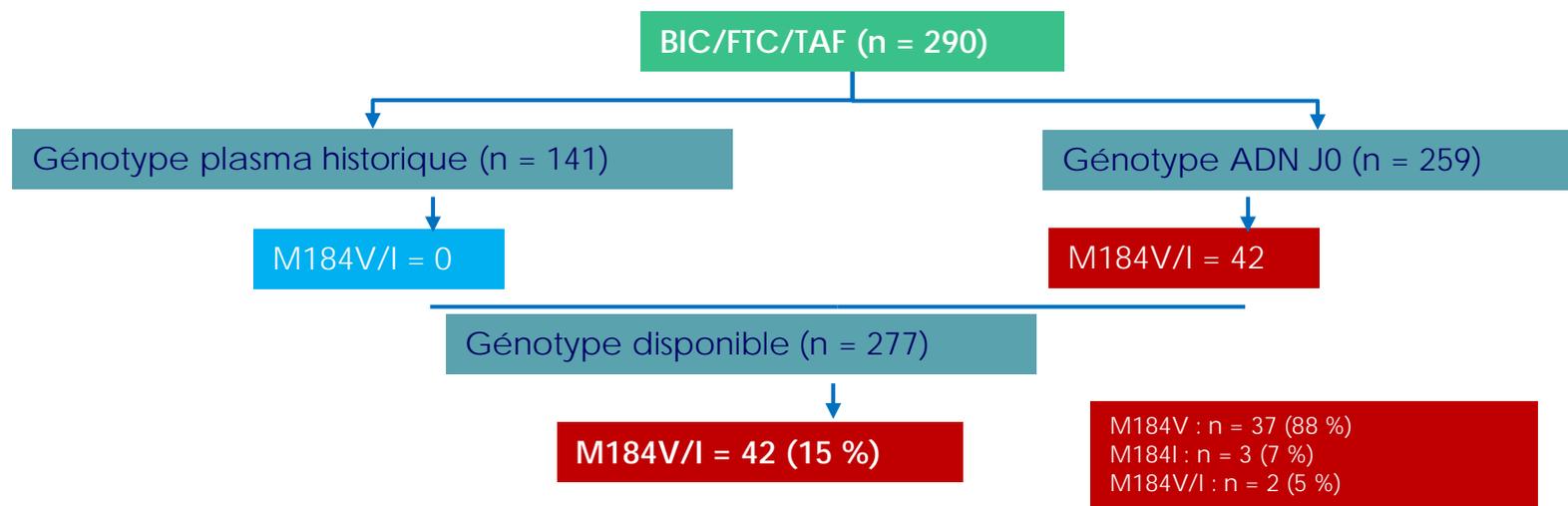
### PATIENTS CHARACTERISTICS AND RESULTS

Treatment before ABC/3TC/DTG	Type of 184 mutation	Pretherapeutic VL (median)	Pretherapeutic CD4 cell count (median)	Blips	Virologic failures
TDF/FTC+r/DRV (n=27)	M184V (N=25) M184I (N=2)	76000 cp/ml	270 mm <sup>3</sup>	None	None
TDF/FTC+r/ATV (n=30)	M184V (N=30)	37000 cp/ml	370 mm <sup>3</sup>	2 Blips - 106 cp/ml m <sup>3</sup> - 53 cp/ml m <sup>3</sup>	None
ABC/3TC+r/DRV (n=4)	M184V (n=3) M184I (n=1)	43000 cp/ml	357 mm <sup>3</sup>	None	None
ABC/3TC+r/ATV (n=7)	M184V (n=6) M184I (n=1)	35000 cp/ml	435 mm <sup>3</sup>	None	None

During the first 6 months of follow-up, two patients had a blip (106 copies/ml in one case and 53 copies/ml in the other) at month 3 followed by a subsequent viral load < 50 copies/ml.



# Impact de la mutation M184V/I sur l'efficacité de BIC/FTC/TAF



- Durée moyenne traitement ARV : 15 ans si M184V/I vs 9 ans si pas de M184V/I ( $p < 0,001$ )
- M184V/I isolée,  $n = 26$ , M184V/I + TAM,  $n = 13$ , M184V/I + autres mutations INTI,  $n = 3$

## Résultats - Blips entre J0 et S48 et CV < 50 c/ml à S48

	Présence de M184V/I (n = 42)	Absence M184V/I (n = 235)	p
Blips	4,8 %	5,5 %	1
CV < 50 c/ml (analyse sous traitement)	95,2 %	98,7 %	0,2
M184V/I isolée	25/26		
M184V/I + TAM(s)	12/13		

# Etude pilote DOLULAM : bithérapie DTG + 3TC en maintenance

## Résultats à S48

- Etude monocentrique : 27 patients virologiquement contrôlés (CV < 50 c/ml ≥ 12 mois) sans ATCD d'échec ou mutation RAL, recevant DTG 50 mg qd + 3TC 300 mg qd

### Caractéristiques des patients au moment du switch

CD4/mm <sup>3</sup> J0, médiane (extrêmes)	601 (196 - 1 533)
CV J0 < 20 c/ml avec signal non détecté, %	17/27 (67 %)
Nadir CD4/mm <sup>3</sup> , médiane (extrêmes)	167 (8 - 450)
CV zénith pré-thérapeutique > 100 000 c/ml	15 (56 %)
Mutation M184V sur génotype(s) (ARN et/ou ADN)	10 (37 %)
Durée totale ARV (mois), médiane (extrêmes)	215 (22 - 329)
Durée dernier traitement ARV (mois), médiane (extrêmes)	51 (13 - 108)
ARV dans dernier traitement : TDF, IP/r, RAL	48 %, 81 %, 26 %

### Situation des patients après 48 semaines de suivi

Echec virologique (CV > 50 c/ml confirmée)	<b>0</b>
Arrêts de la bithérapie DTG + 3TC	<b>3</b>
- dus à EI	2 (S16 : fatigue, inconfort digestif ; S24 : fatigue)
- par décision du patient	1 (S18 : après blip 52 c/ml intensification)
CV < 20 c/ml avec signal non détecté	16/24 (67 %)

## HIV-1 DNA ultra-deep sequencing analysis at initiation of the dual therapy dolutegravir + lamivudine in the maintenance DOLULAM pilot study

Charlotte Charpentier<sup>1\*</sup>, Brigitte Montes<sup>2</sup>, Marine Perrier<sup>1</sup>, Nadia Meftah<sup>3</sup> and Jacques Reynes<sup>4,5</sup>

**Results:** Among the 27 patients enrolled in the DOLULAM study, historical HIV DNA and RNA Sanger sequences were available in 14 and 18 patients, respectively. At the initiation of DOLULAM, DNA NGS genotypes showed that 45% and 21% of the patients harboured minority resistant variants (MRV) in RT and integrase, respectively. Combining all available genotype data, an M184I/V was observed in 17 of 27 (63%) of the patients. Most M184V were detected in historical RNA genotypes ( $n = 8$  of 11), whereas M184I were exclusively detected in DNA genotypes ( $n = 10$ , including 7 as MRV). Ten patients displayed defective viral genomes in cellular reservoirs, all including M184I and stop codons. At the time of DOLULAM initiation, M184V was observed in DNA NGS in five patients, including one as MRV.

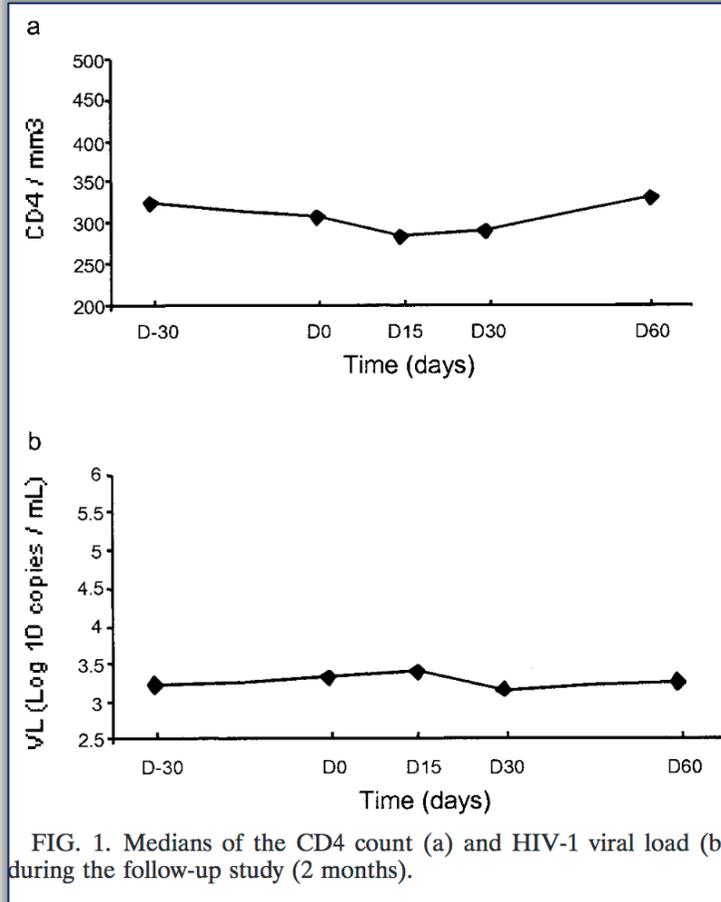
**Conclusions:** These first NGS data on HIV DNA at initiation of a switch study showed (i) a high proportion of patients harbouring defective viral genomes, whose mutation M184I is a marker, and (ii) a low number of patients in whom M184V remained as a major viral variant in PBMCs.

## Interruption of Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) Therapy for 2 Months Has No Effect on Levels of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Plasma of Patients Harboring Viruses with Mutations Associated with Resistance to NNRTIs

Marc Wirden,<sup>1</sup> Anne Simon,<sup>2</sup> Luminita Schneider,<sup>3</sup> Roland Tubiana,<sup>3</sup> Luc Paris,<sup>3</sup>  
Anne Genevieve Marcelin,<sup>1</sup> Constance Delaugerre,<sup>1</sup> Mayeule Legrand,<sup>4</sup>  
Serge Herson,<sup>2</sup> Gilles Peytavin,<sup>5</sup> Christine Katlama,<sup>3</sup>  
and Vincent Calvez<sup>1\*</sup>

Departments of Virology,<sup>1</sup> Internal Medicine,<sup>2</sup> Infectious Diseases,<sup>3</sup> and Pharmacology,<sup>4</sup> Pitié-Salpêtrière Hospital, and Department of Pharmacology, Bichat Hospital,<sup>5</sup> Paris, France

Received 5 November 2002/Returned for modification 28 February 2003/Accepted 7 March 2003



- Absence d'activité résiduelle des NNRTI si des mutations de résistances sont présentes

# SWORD-1 & 2 Studies: Switch to DTG + RPV (W100 results)

## Virologic failure on DTG + RPV between D0 and W100, N = 10 \*

Failure	Previous ARV regimen	HIV RNA, c/mL	Resistance mutations				Fold Change
			DNA genotype at baseline		Plasma genotype at failure		
			NNRTI	INSTI	INNTI	INSTI	
W24	EFV/TDF/FTC	88 ; 466	0	G193E	0	G193E	DTG : 1.02
W36	EFV/TDF/FTC	1059 ; 771	0	0	K101K/E	0	RPV : 1.21
W64	DTG/ABC/3TC	833	0	N155N/H, G163G/R	?	Amplification failure	ND
W76	ATV/ABC/3TC	79	ND	ND	ND	ND	-
W88	DTG/ABC/3TC	278	0	0	E138E/A	0	RPV : 1.61 DTG : 0.72
W88	RPV/TDF/FTC	147	ND	ND	NR	NR	-
W100	EFV/TDF/FTC	651	K101E, E138A	G193E	K101E, E138A, M230M/L	Amplification failure	RPV : 31 DTG : ND
W100	ATV/r/TDF/FTC	280	0	0	0	0	-

\* Results available for 8/10 patients

In red: emerging mutations

---

**Dynamics of drug resistance-associated mutations in HIV-1 DNA  
reverse transcriptase sequence during effective ART**

**A. Nouchi <sup>1\*</sup>, T. Nguyen<sup>1</sup>, M. A. Valantin<sup>2</sup>, A. Simon<sup>3</sup>, S. Sayon<sup>1</sup>, R. Agher<sup>2</sup>, V. Calvez<sup>1</sup>, C. Katlama<sup>2</sup>, A. G. Marcelin<sup>1</sup>  
and C. Soulie<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Laboratoire de virologie, F-75013 Paris, France; <sup>2</sup>Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Service de maladies infectieuses, F-75013 Paris, France; <sup>3</sup>Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique (iPLESP), AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière, Service de médecine interne, F-75013 Paris, France

(a)

Patient	Sample	Treatment	41L	44D	67N	69D	70R	74V	184V	210W	215Y	215F	219Q	219E	
11	RNA		+				-	+	+						
	DNA	2011	31				0	28.1	34.9						
		2013	0				4.5	0	4.8						
		2015 2016	0 0				0 0	0 0	0 0						
15	RNA		-		+	+	-	-	-			+	+		
	DNA	2011			52.8	1.9	50.9	0	31.9			58.1	60.3		
		2013			61.3	0	61	0	1.1			60.2	60.3		
		2014 2016			5.6 0	0 0	53 0	0 0	0 0			11.9 0	9.7 0		
16	RNA		+	+	+			+	+	+	+				
	DNA	2011	ETR DRV/r MVC	100	76	77.8			100	80.3	98.2	100			
		2013	ETR RAL MVC	100	0	82.4			81.4	100	79.1	100			
		2014 2016	DRV/r DTG	100 0	0 0	42.3 0			43.7 0	100 0	100 0	100 0			
17	RNA		+	+	+				+	+	+			+	
	DNA	2011 2016	DRV/r RAL	100 94.6	100 95.4	0 0			0 0	100 89.8	100 87.7			0 0	
18	RNA		+				-		+	+	+				
	DNA	2011 2016	DRV/r DTG	75 38.8			0 31.8		66.2 36.4	0 0	68.7 35.9				
21	RNA				+		-		+	+	+			+	
	DNA	2011 2016	ETR RAL RPV DTG			21.7 0		24.5 0	0 0	0 0	26.4 0			0 0	
22	RNA		+	+	+				-	+	+	+			
	DNA	2011 2016	ETR DRV/r RAL	100 78.5	0 0	19 0		0 17.5	100 55.8	19.6 0	100 100		+		
23	RNA		+					-	+		+				
	DNA	2011	ATV RAL	75.4					30.2	64.9		100			
		2013		31.8					0	0		70.3			
		2014 2016	ETR RAL	0 0					0 0	0 0		6.2 0			
24	RNA		+		+		-		+	+	+				
	DNA	2011	LPV/r RAL	100		100		0		0	100	100			
		2013		100		100		0		0	100	100			
		2014 2016	ETR RAL	100 0		0 0		0 100		0 0	100 0	100 0			
25	RNA		+	-	+			+	+	+	+				
	DNA	2011	ETR ATV RAL	100	0	0		0	52.5	46.1	56.6				
		2013		100	13	15.7		0	21.3	21.8	100				
		2015 2016		61.9 100	0 0	0 5.2		0 3.5	7.8 2.3	7.1 3.8	50.6 100				

# HDM

- Femme 45 ans
- Origine ivoirienne
- Diagnostic d'infection par VIH 1 en cote d'ivoire en 2002
- HBV et HCV négatif
- 2 enfants non infectés
- Traitement initial FTC/TDF/EFV en France en 2009
  - ▶ HLA B 5701 négatif
  - ▶ Génotype wt avant traitement
  - ▶ CV indétectable à M6
  - ▶ Echec virologique à M9
  - ▶ Génotype M184V et K103N + 190A
  - ▶ Dosages plasmatique OK

# Causes de ce premier échec sous FTC/TDF/EFV (QCM)

A. Défaut d'observance



B. Variants résistants minoritaires avant traitement



C. Malabsorption



 Fermé

## Suite du traitement

- Changement de traitement pour TVD r/DRV
  - ▶ CV Indétectable depuis
- Désir de changement pour arrêter le DRV

# Test de résistance dans l'ADN ?

A. Oui



B. Non

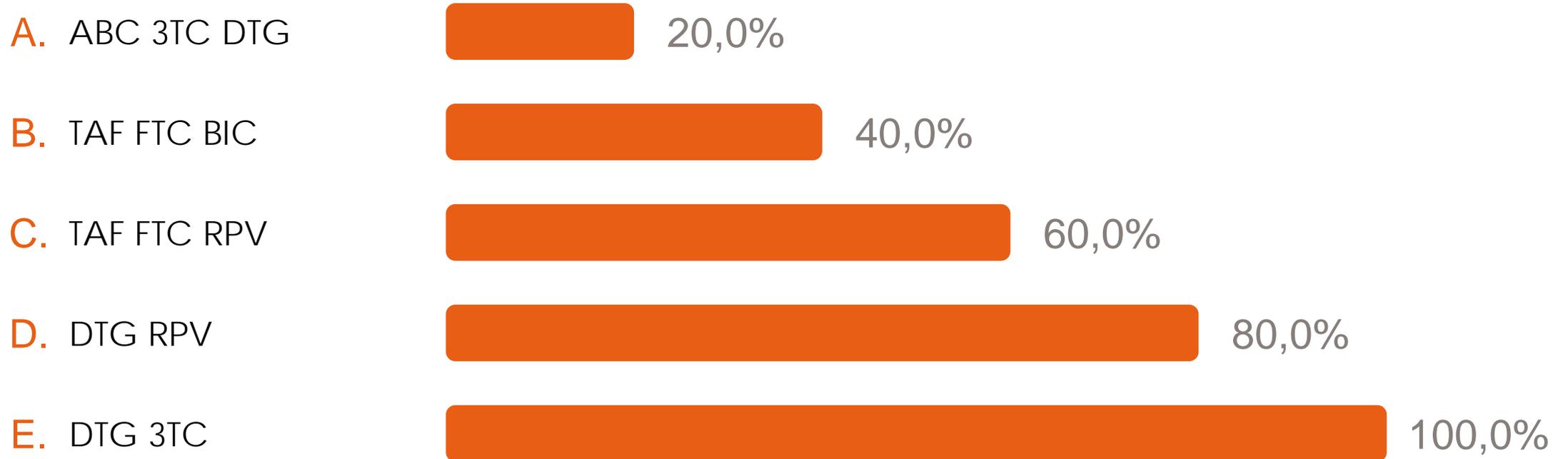


Fermé

## Résultats du test de résistance dans l'ADN

- CRF 02 AG
- RT : 103N
- Protéase : 10I, 36I, 63P et 89M
- Intégrase : wt

# Choix du traitement (QCM)



Fermé

A thin red diagonal line that starts from the left edge and extends towards the word 'CONCLUSION'.

# ***CONCLUSION***

# INFECTION VIH : DE L'INITIATION À L'OPTIMISATION



La personne représentée est un mannequin-photo, uniquement utilisée à des fins d'illustration.