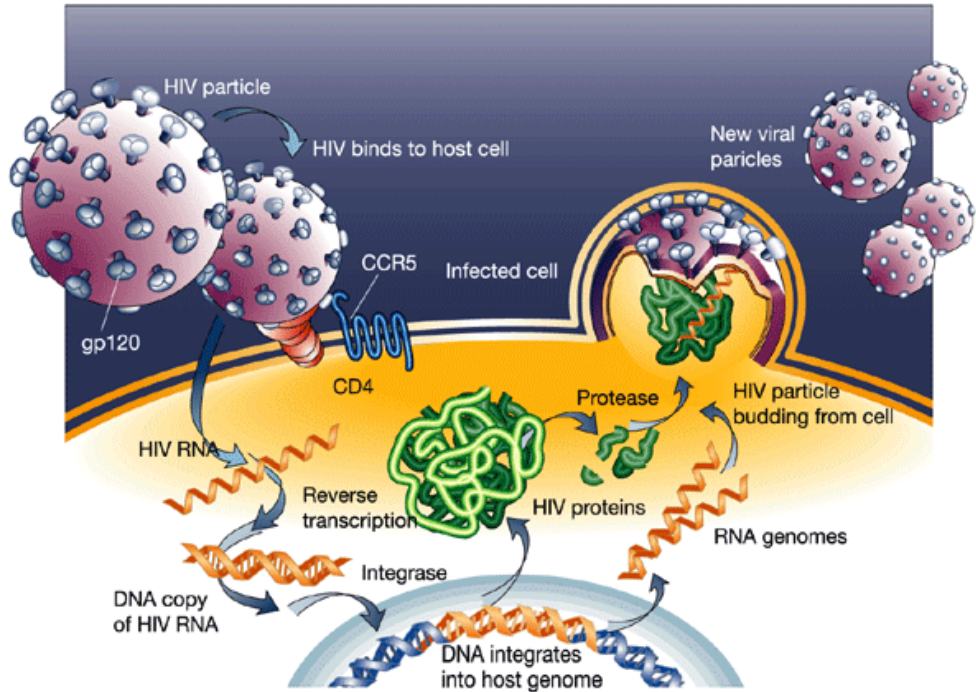


TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL FAUT-IL TENIR COMPTE DES RÉSISTANCES ARCHIVÉES?

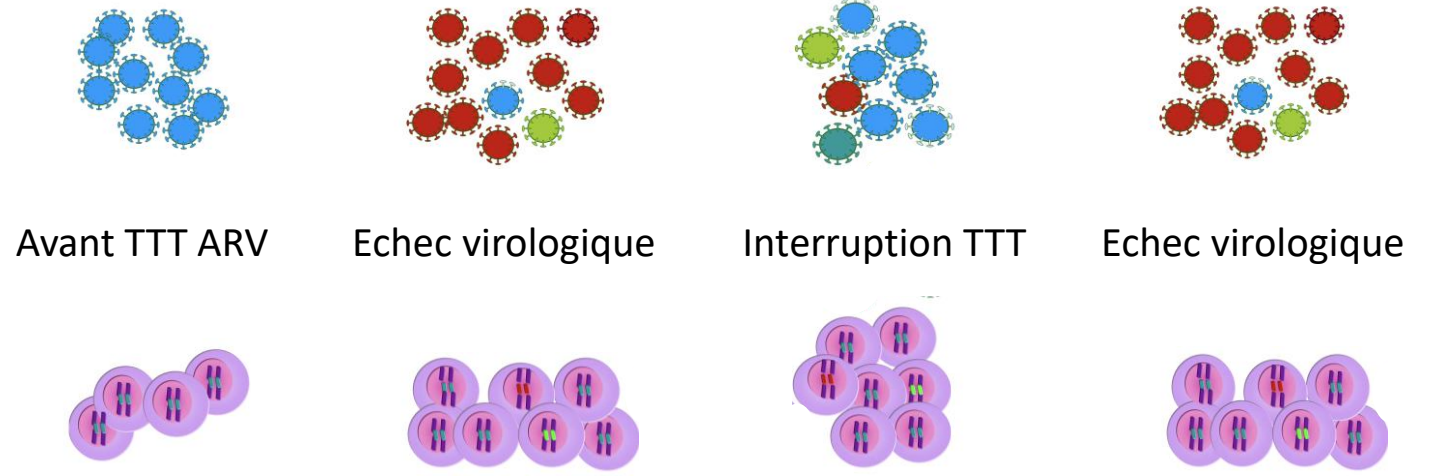


Anne Maillard
CHU de Rennes - Virologie



Génotypage ARN VIH
Plasma, LCS, plasma sérial...
 Virus reproductif (CV>50 copies/mL)
 Résistances aux ARVs

Dynamique variants résistants



Génotypage ADN VIH
 Fraction cellulaire (ST, CG, PBMCs)
 Virus "latent"
 Résistances **archivées** aux ARVs

ST=Sang total; CG=culot globulaire
 PBMCs= peripheral Blood Mononuclear Cells



Recommandations françaises: Indications du génotype de résistance sur ADN VIH



Chez les patients en succès virologique pour lesquels un changement de traitement se pose

En l'absence de données historiques sur l'ARN viral plasmatique

Valeur prédictive positive bonne

Valeur prédictive négative plus faible. L'absence de mutations sur le génotype de résistance effectué sur l'ADN-VIH doit être interprétée avec prudence.

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d'Experts – Juillet 2017

DHHS Guidelines: Recommendations on Proviral DNA Genotyping



Proviral DNA genotyping **can be considered** for individuals with **suppressed HIV-1 RNA**, particularly if complex or semicomplex preexisting resistance is suspected

« ...in individuals who have experienced multiple prior failures, a prolonged history of prior ARV regimens, and/or for whom prior genotypic resistance test results are not available »

Results should be **interpreted with caution**, as these assays might miss some or all previously existing drug-resistance mutations.

DHHS guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV –Drug resistance Testing- Update Oct 25, 2018

GUIDELINES

Version 11.0

October 2021



EACS European
AIDS Clinical Society

Switch Strategies for Virologically Suppressed Persons

- ✓ The **complete ARV history** with HIV-VL, tolerability issue, **cumulative genotypic resistance history** and/or phases of viremia on previous regimens with the potential of resistance development should be evaluated prior to any drug switch
- ✓ **Proviral DNA genotyping** may be useful in persons with **multiple virological failures, unavailable resistance history** or **low-level viremia** at the time of switch. Results ought to be taken cautiously as proviral DNA genotype **may not detect previous resistance mutations** and can also **detect clinically irrelevant mutations**. Therefore, routine proviral DNA genotyping is currently not recommended

Performances génotype ADN versus ARN pour la détection substitutions associées à la résistance (RAMs)

Situations cliniques	Performances génotypage ADN vs ARN	Méthode	Etude
naïfs de TTT ARV	ARN \approx ADN	population sequencing	<i>Parisi SG (2007)</i> <i>Vicenti I (2007)</i>
traités par ARVs Interruption de TTT	ADN > ARN	population sequencing	<i>Ventura G (2002)</i>
traités par ARVs Suppression virologique Pas d'échec virologique	ARN=ADN	population sequencing	<i>Allavena (2018)</i>
traités par ARVs Suppression virologique/ Replication bas niveau (LLV) ATCD échec(s) virologique (s)	ARN (HGR*) > ADN NRTI ARN \rightarrow 47% ADN NNRTI ARN \rightarrow 26% ADN PI ARN \rightarrow 44% ADN	population sequencing	<i>Wirden M (2011)</i>
	ARN (HGR*) > ADN ↗ Détection RAMs par UDS (+8% NRTI, + 26% PI)	population sequencing Ultra-Deep sequencing (1%)	<i>Delaugerre C (2012)</i> <i>Rodriguez C (2018)</i>
	ARN (HGR*) > ADN 20% ADN > ARN	population sequencing	<i>Zaccarelli (2016)</i>
	ARN (HGR*) > ADN M184V/I ARN \rightarrow 48% ADN NNRTI (103-181-188) ARN \rightarrow 50%-53% ADN	Ultra-Deep sequencing (20%)	<i>Margot N (2020)</i>

HGR= Historical genotypic report (plasma); LLV= Low-level viremia

Performances génotype ADN versus ARN pour la détection de substitutions associées à la résistance (RAMs)

Situations cliniques	Performances génotypage ADN vs ARN	Méthode	Etude
naïfs de TTT ARV	ARN \approx ADN	population sequencing	<i>Parisi SG (2007)</i> <i>Vicenti I (2007)</i>
traités par ARVs Interruption de TTT	ADN > ARN	population sequencing	<i>Ventura G (2002)</i>
traités par ARVs Suppression de la charge virale Pas d'échec de TTT	ARN=ADN	population sequencing	<i>Allavena (2018)</i>
traités par ARVs Suppression de la charge virale Replication de la charge virale ATCD échec	ARN (HGR*) > ADN M184V/I ARN \rightarrow 48% ADN NNRTI (103-181-188) ARN \rightarrow 50%-53% ADN	Ultra-Deep sequencing (20%)	<i>Margot N (2020)</i>

Patients prétraités en succès virologique (ATCDts échec virologique)

- ✓ Pas de facteurs clairement associés à la détection/non détection des RAMs sur génotypage ADN
- ✓ Peu ou pas de données sur quantification ADN-VIH sang au moment du génotypage (influence sur la qualité des résultats)
- ✓ comparaison de données longitudinales (historique résistance ARN) et donnée ponctuelle (résistance ADN) \rightarrow non prise en compte de la dynamique d'évolution des variants résistants/non résistants au niveau réservoir (cellulaire et anatomique)

HGR= Historical genotypic report (plasma); LLV= Low-level viremia


Résistances archivées

Persistance ou clairance dans l'ADN en fonction du temps?



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

J Antimicrob Chemother 2018; **73**: 2141–2146
doi:10.1093/jac/dky130 Advance Access publication 29 May 2018

A. Nouchi ^{1*}, T. Nguyen¹, M. A. Valantin², A. Simon³, S. Sayon¹, R. Agher², V. Calvez¹, C. Katlama², A. G. Marcelin¹ and C. Soulie¹

Etude rétrospective monocentrique

- ✓ 25 patients (VIH-1 sous type B)
- ✓ Antécédents échec(s) virologique(s)
 - NRTIs DRAM (3TC/FTC); n=13
 - NNRTIs DRAM (ETV/RPV); n=14
- ✓ En succès virologique depuis au moins 5 ans
TTT ARV sans molécule avec résistance identifiée (NRTIs et/ou NNRTIs)
- ✓ Génotypages de résistance sur ADN séquentiels (sang total)—(2011-2016)
 - Sanger (séquençage population)
 - Ultra-deep sequencing (Illumina)

Table 1. Patients' characteristics at baseline in 2011

Characteristic	All patients (N = 25)	NRTI-off group (N = 13)	NNRTI-off group (N = 14)
Age (years), median (IQR)	52 (46–59)	56 (49–61)	50 (47–54)
Male, n (%)	8 (32)	7 (54)	9 (64)
Time since HIV diagnosis (years), median (IQR)	21 (16–23)	22 (16–23)	20 (15–21)
Nadir CD4+ cell count (cells/mm ³), median (IQR)	145 (89–181)	148 (137–192)	91 (18–203)
Plasma HIV-1 RNA viral load zenith (log ₁₀ copies/mL), median (IQR)	4.8 (4.4–5.4)	4.5 (4.3–5.3)	5 (5–5)
Duration of ART (years), median (IQR)	17 (16–21)	18 (16–21)	17 (15–20)
ART since initiation (number), median (IQR)			
total	14 (11–15)	14 (10–14)	14 (12–15)
NRTI	6 (5–6)	6 (5–6)	5 (4–6)
NNRTI	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (1–2)
PI/r	4 (3–6)	4 (2–5)	4.5 (4–6)
INI	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–2)
other (maraviroc)	0 (0–1)	0 (0–0)	0 (0–1)
Duration of NRTI treatment (years), median (IQR)	NA	15 (11–18)	NA
Duration of NNRTI treatment (years), median (IQR)	NA	NA	4 (2–6)
Current ART (number of different drugs), median (IQR)			
total	2 (2–3)	2 (2–2)	2 (2–3)
NRTI	0 (0–1)	0 (0–0)	1 (0–2)
NNRTI	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–0)
PI/r	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)
INI	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–1)
other (maraviroc)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)
Time since NRTI interruption (years), median (IQR)	NA	2 (2–3)	NA
Time since NNRTI interruption (years), median (IQR)	NA	NA	4 (2–8)
Duration of suppressed HIV viraemia (viral load <50 copies/mL) (years), median (IQR)	2 (2–4)	2 (2–3)	2 (2–4)
Cell-associated HIV-1 DNA (log ₁₀ copies/10 ⁶ cells), median (IQR)	2.4 (1.9–2.6)	2.2 (2.0–2.4)	3 (2–3)
Time since last resistant RNA genotype (years), median (IQR)	3 (1–6)	2 (1–3)	2 (1–7)

INI, integrase inhibitor; IP/r, protease inhibitor boosted by ritonavir; NA, not applicable.

NRTI off-group → DRAMs détectées ADN J0 pour 10/13 patients

Patient	Sample	Treatment	41L	44D	67N	69D	70R	74V	184V	210W	215Y	215F	219Q	219E	
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		100	0	42.3			43.7	100	100	100			
		2016		DRV/r DTG	0	0	0			0	0	0	0		
17	RNA		+	+	+				+	+	+			+	
	DNA	2011	DRV/r RAL	100	100	0			0	100	100			0	
2016	94.6	95.4		0			0	89.8	87.7			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		61.9	0	0			0	7.8	7.1	50.6			
		2016		100	0	5.2			3.5	2.3	3.8	100			

Au total

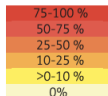
DRAMs non détectées après 5 ans pour 18/25 patients (72%)

Pas de différence significative entre les 2 groupes (avec ou sans DRAMs à 5 ans)

- ✓ Caractéristiques démographiques
- ✓ Durée infection /TTT
- ✓ Zenith CV
- ✓ Nadir CD4
- ✓ Durée indétectabilité
- ✓ Quantification ADN
- ✓ Temps depuis dernier génotype ARN

NNRTI off-group → DRAMs détectées ADN J0 pour 11/14 patients

Patient	Sample	Treatment	90I	98G	100I	101E	103N	103R	106I	138A	138G	138K	179I	181C	188L	190A	221Y	225H
7	RNA				-	+					-	-	-	+		+		
	DNA	2012	3TC DRV/r DTG			0	60.6				0	0	0	67.3		66.8		
		2014		0	43			0	0	9.7	52.3		53.7					
		2015		4.4	15.5			1.7	0	0	39.9		40.7					
		2016		0	2.8			0	6.3	0	2.6		2.5					
8	RNA				+		+						+	-	+		-	
	DNA	2012	3TC ABC TDF DRV/r TDF FTC DRV/r TDF DRV/r			45.1		43.6					8.1	0	0	0	12.6	
		2014		25.2		30.2			4.8	2.7	6.3	0	0					
		2015		3.1		3.1			0	0	0	0	0					
2016	0		0		0	0	0	0	0	0								



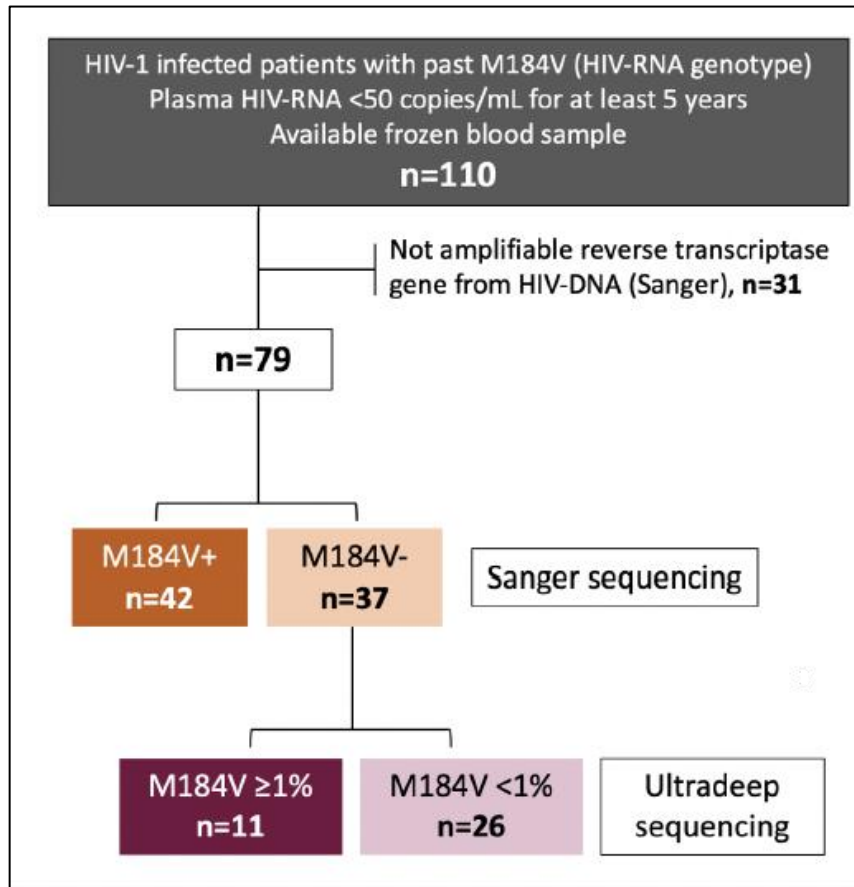
Possible clairance des résistances archivées dans l'ADN?

Kinetics of Archived M184V Mutation in Treatment-Experienced Virally Suppressed HIV-Infected Patients

JID 2022;225 (1 February) • Palich et al

Romain Palich,^{1,2,☉} Elisa Teyssou,² Sophie Sayon,² Basma Abdi,^{2,☉} Cathia Soulie,² Lise Cuzin,^{3,4,☉} Roland Tubiana,¹ Marc-Antoine Valantin,¹ Luminita Schneider,¹ Sophie Seang,¹ Marc Wirden,² Valérie Pourcher,^{1,☉} Christine Katlama,¹ Vincent Calvez,² and Anne-Geneviève Marcelin²

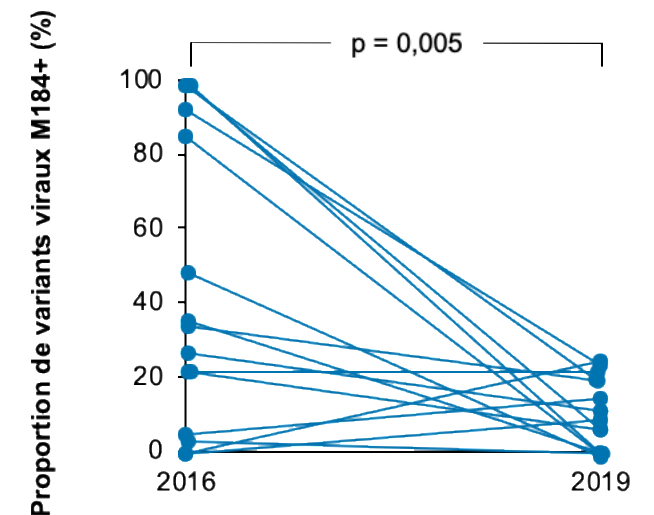
Evaluation de la persistance de la M184V dans le réservoir ADN sang chez des patients en succès virologique



Chez 26/79 (33 %) patients, la M184V n'est plus détectable même en UDS

En **analyse multivariée**, la durée de la réplication virale et le taux d'ARN sous traitement par 3TC ou FTC significativement associés à la persistance de la mutation M184V

Diminution progressive de la proportion des variants viraux porteurs de la M184V entre 2016 (40%) et 2019 (14%) (différence moyenne 18.5%, IC95% 31.0 à 6.0, p=0,005)

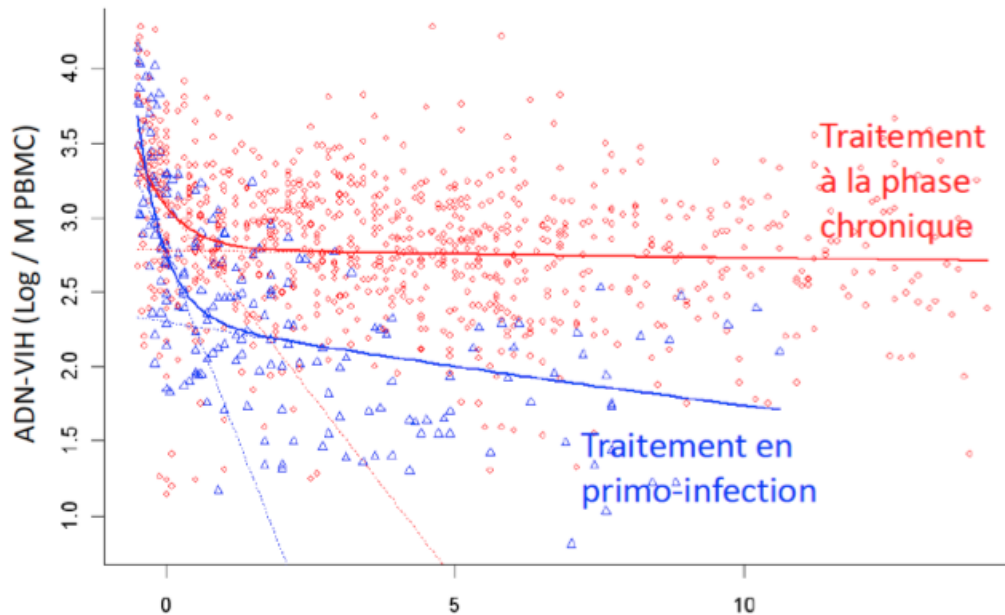


Résistances archivées

Quelles sont les limites techniques pour le génotypage sur ADN ?



L'ADN VIH total décroît au cours du temps chez les patients traités par ARVs au stade de primo-infection ou au stade chronique



Hocqueloux, JAC, 2013

Levels of intracellular HIV-DNA in patients with suppressive antiretroviral therapy

Lise Cuzin -Dat'AIDS study group

Etude multicentrique française (10 centres)

- ✓ 522 patients
- ✓ Suppression virologique ≥ 2 ans
- ✓ CD4 > 350/mm³

Median HIV-DNA level: 323 copies/10⁶ PBMCs (2,5 log₁₀) (IQR25%, 129–717)

Low (<150) : 28, 3%
Intermediate (150-1000): 55,4 %
High (>1000): 16,3%

Table 2. Factors associated with low (<150 copies/10⁶ peripheral blood mononuclear cells) or high (>1000 copies/10⁶ peripheral blood mononuclear cells) levels compared with intermediate (150–1000 copies/10⁶ peripheral blood mononuclear cells) level of HIV-DNA.

	Low level OR (95% CI)	High level OR (95% CI)
Sex (women versus men)	1.5 (1.0–2.3)	0.7 (0.4–1.3)
Duration of viral suppression, per year increase	1.1 (1.0–1.2)	0.9 (0.8–1.0)
Peak VL and history of ART failure		
Peak VL <5 log ₁₀ copies/ml and no failure	1.0	1.0
Peak VL <5 log ₁₀ copies/ml and one or more failures	0.9 (0.5–1.5)	3.1 (1.5–6.5)
Peak VL ≥ 5 log ₁₀ copies/ml	0.4 (0.2–0.6)	2.3 (1.2–4.3)

CI, confidence interval; OR, odds ratio; VL, viral load.

Conséquences sur la performance des tests génotypiques sur ADN (méthode Sanger ou UDS)?

➤ Echecs d'amplification gènes cibles sur ADN VIH

Variable selon études et population étudiée

En situation de suppression virologique: **19 - 28%**
dépendant quantification ADN

Comparaison Vela Dx Next-generation sequencing vs Sanger sequencing

Impact of HIV-1 DNA load on the global success rate of the Vela NGS for resistance genotyping.

	HIV-1 DNA load		
	< 1.5 log cp/10 ⁶ cells (N = 3)	1.6-2.5 log cp/10 ⁶ cells (N = 10)	> 2.5 log cp/10 ⁶ cells (N = 7)
PR genotyping	0 (0 %)	7 (70 %)	7 (100 %)
RT genotyping	0 (0 %)	7 (70 %)	7 (100 %)
IN genotyping	1 (33 %)	10 (100 %)	6 (86 %)

40 patients

Succès NGS: 72,5% pour Pr-RT; 75% INT

[Raymond s et al, JCV, 2020](#)

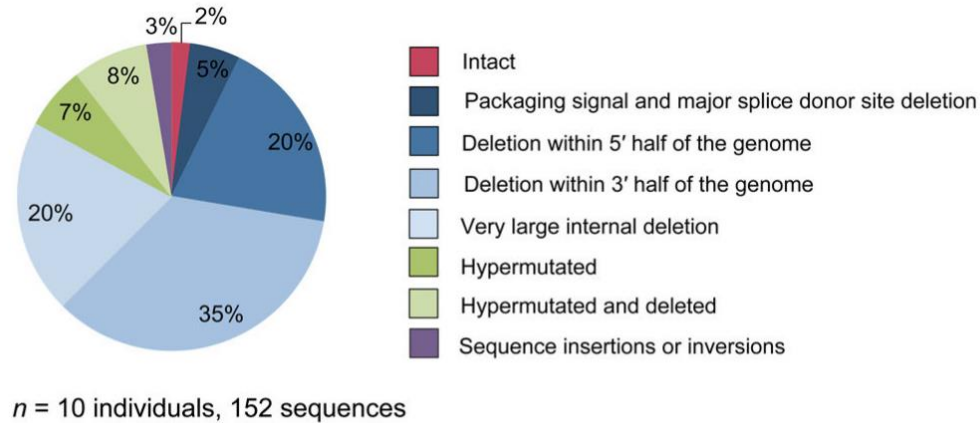
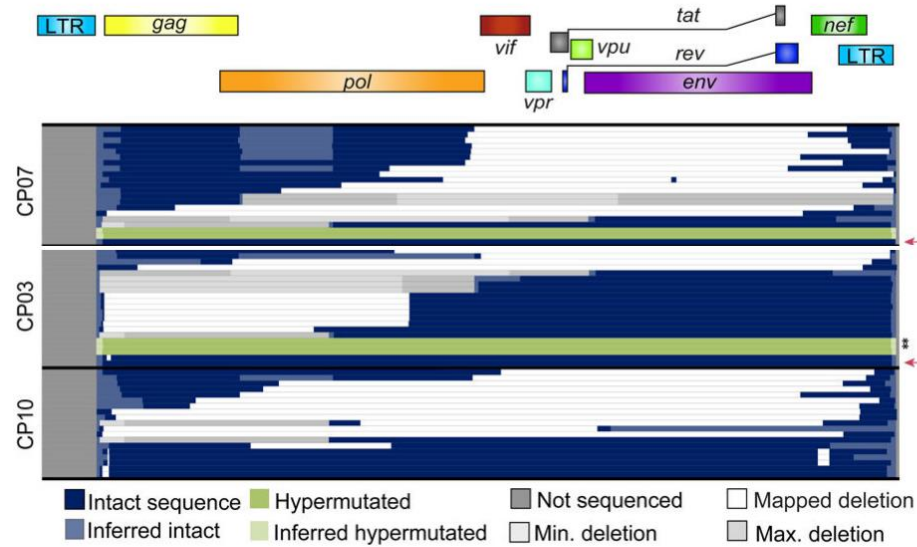
➤ Variabilité des résultats

Etude sur 12 patients en succès virologique
Technique NGS (Sentosa SQ HIV genotyping assay)
5 extractions différentes/échantillon

Variabilité intra-échantillon
Discordance de résultats pour 5 /12 patients
avec seuil NGS 20%

[Millière L et al, J Antimicrob Chemother, 2021](#)

La majorité du réservoir ADN est défectif



Hypermutations (G→A) médiées par APOBEC
(cytidines desaminases cellulaires 5'CC→5'CU)

- Facteur de restriction inhibé par protéine Vif
- Codons tryptophane remplacés par codons stop (TGG→TAG/TGA)
- +/- associés à des substitutions à des positions clés impliquées des la résistance

<https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HYPERMUT/hypermut.html>

RT

M184I → **XTC**

M230I → **RPV**

E138K → **EFV/RPV/ETV (NVP)**

INT

G118R → **RAL, EVG**

G140R → **CAB**

PROT

D30N M46I

Génotypage ADN (RT) - Interprétation algorithme Stanford

Drug resistance interpretation: RT

HIVDB 9.0 (2021-02-22)

NRTI Resistance Mutations: **D67N, M184I**
NNRTI Resistance Mutations: **E138K, M230I**
Other Mutations: I2IL, M16I, W24WR, E29K, M41I, G45K, G51R, W71*, W88*, G93R, G99K, K102Q, D110N, G112S, G141K, G152R, W153*, G155R, E169K, G190R, G196R, T200I, Q207K, W212*, G213R, W229*, G231S, V245K

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

abacavir (ABC)	Low-Level Resistance
zidovudine (AZT)	Susceptible
emtricitabine (FTC)	High-Level Resistance
lamivudine (3TC)	High-Level Resistance
tenofovir (TDF)	Susceptible

Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

doravirine (DOR)	Low-Level Resistance
efavirenz (EFV)	Low-Level Resistance
etravirine (ETR)	Low-Level Resistance
nevirapine (NVP)	Intermediate Resistance
rilpivirine (RPV)	High-Level Resistance

Patient de 52 ans
Diagnostic infection VIH en 1995
Bithérapie (1995-2000) puis trithérapie
Attds d'échec virologique à la NVP?
CV VIH-1 plasmatique <50 copies/mL depuis 1999
Aucun génotypage réalisé sur ARN
Génotypage ADN avant switch (TTT= ABC/3TC/DRV/r)

- **Severe warning:** The following 23 APOBEC muts were present in the sequence: PR: G68R, G78R, G86R, G94S; RT: M16I, M41I, G45K, G51R, W71*, W88*, G93R, G99K, D110N, G112S, G141K, G152R, W153*, G155R, G190R, W212*, G213R, W229*, G231S. The following 4 DRMs in this sequence could reflect APOBEC activity: RT: D67N, E138K, M184I, M230I.
- **Severe warning:** There are 2 APOBEC-associated mutations at drug-resistance positions: HIV1RT_M41I, HIV1RT_G190R.
- **Severe warning:** There are 5 stop codons in RT: W71*, W88*, W153*, W212*, W229*.

→ Maintien suppression virologique sous ABC/3TC/DTG à 5 ans

Attention à l'interprétation des résistances à 3TC/FTC (M184I), INNTIs (M230I et/ou E138K), INSTIs (G118R, G140R) si association à génome défectif → ne pas tenir compte du résultat?!
Fréquence=> variable selon étude et technique (35% -NGS [Rodriguez 2018](#))

Conclusions

Le génotypage sur ADN sous estime la résistance aux ARVs par rapport au génotypage cumulé sur ARN plasmatisque chez les patients en succès virologique

La sensibilité du génotypage sur ADN est augmentée si utilisation de techniques de séquençage UDS

- ✓ Seuil de sensibilité avec relevance clinique non établi (10%?-5%?-3%?)

Dans certains cas, on observe une clairance de la résistance dans l'ADN → recyclage possible de certains ARVs?

- ✓ Facteurs favorisants: niveau/durée de replication sous ARV? Durée suppression virologique? Pression de selection?
Rôle de la replication résiduelle? Fitness variants résistants?
- ✓ Quid dans les compartiments ?(réservoirs anatomiques)

Nombreuses données sur l'utilisation de 3TC/FTC malgré M184V historique (Trithérapies/ bithérapies IPb/XTC et INIs/XTC)... y compris en cas de résistance archivée!

Peu de données pour autres molécules (INNTIs et INIs)

Problématique spécifique de la détection de génome viral défectif lors du génotypage sur ADN

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL FAUT IL TENIR COMPTE DES RESISTANCES ARCHIVEES ?

François Raffi

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU Nantes

7 Avril 2022

Emergence of Resistance Mutants at Virologic Failure

After therapy is discontinued, resistance mutants selected during drug failure persist as minority quasispecies and archived resistance

- ✓ Resistant mutants become undetectable by routine tests once drug pressure is removed, as they are **outgrown** by the fitter wild-type virus
- ✓ However, they **persist** at low frequency within the quasispecies and are also “archived” in long-lived latently infected cells

Dogme :

- ✓ Résistance un jour = Résistance toujours
- ✓ Rapport experts France 2013 : *“en cas d’échec virologique, il est indispensable de tenir compte des résultats de tous les tests génotypiques de résistance réalisés antérieurement (génotype cumulé) ”. “Peut être considéré comme actif un ARV appartenant à une classe non encore utilisée OU à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulés permettent de penser que cet ARV est actif”.*

Questions

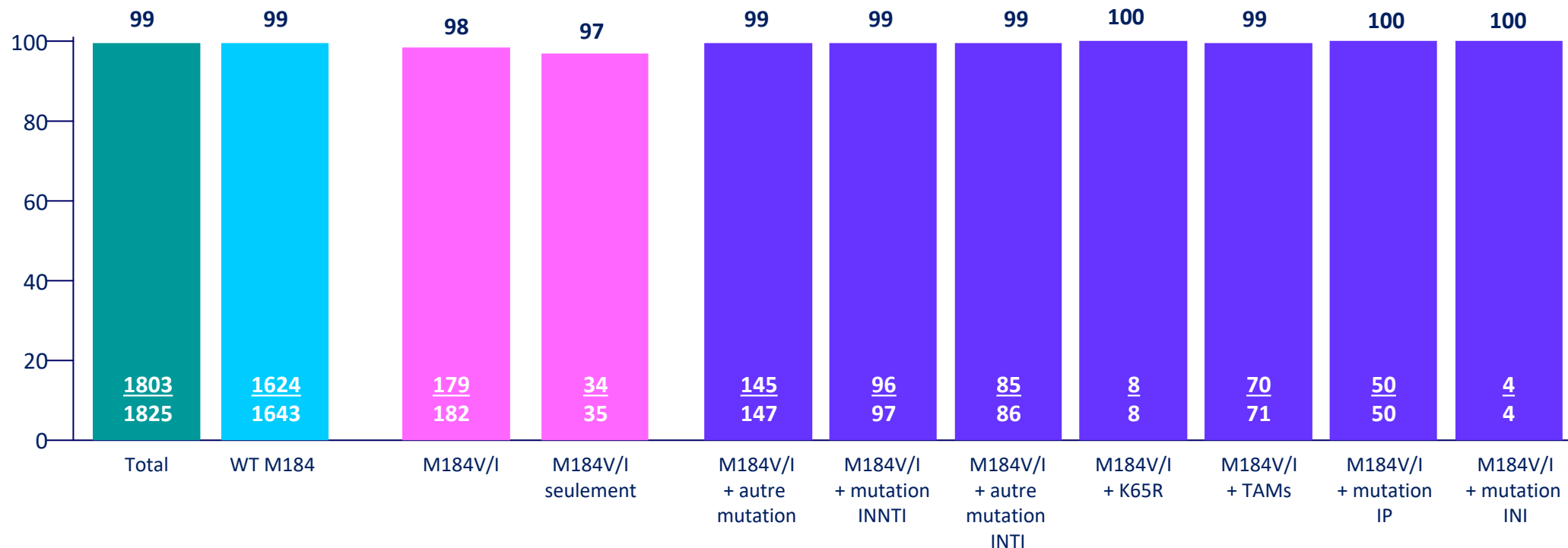
- ✓ Avec les nouveaux ARV à très haute barrière génétique (DRV/r, DTG, BIC), la prise en considération des résistances cumulées doit elle être aussi drastique ?
- ✓ Y’a t’il un épuisement (voire une disparition) de la résistance archivée qui permet de recycler des ARV avec résistance antérieure en les considérant comme pleinement actifs ?

Etudes rétrospectives / post-hoc

BIC/F/TAF en switch : effet de M184V/I historique sur le maintien de la suppression virologique

- Analyse poolée de 6 essais de switch vers BIC/F/TAF (n = 1 825)
- Mutation M184I/V détectée chez 182 patients (10 %) en majorité lors du génotype ADN baseline de l'essai (mutation souvent non documentée dans un génotype ARN historique)

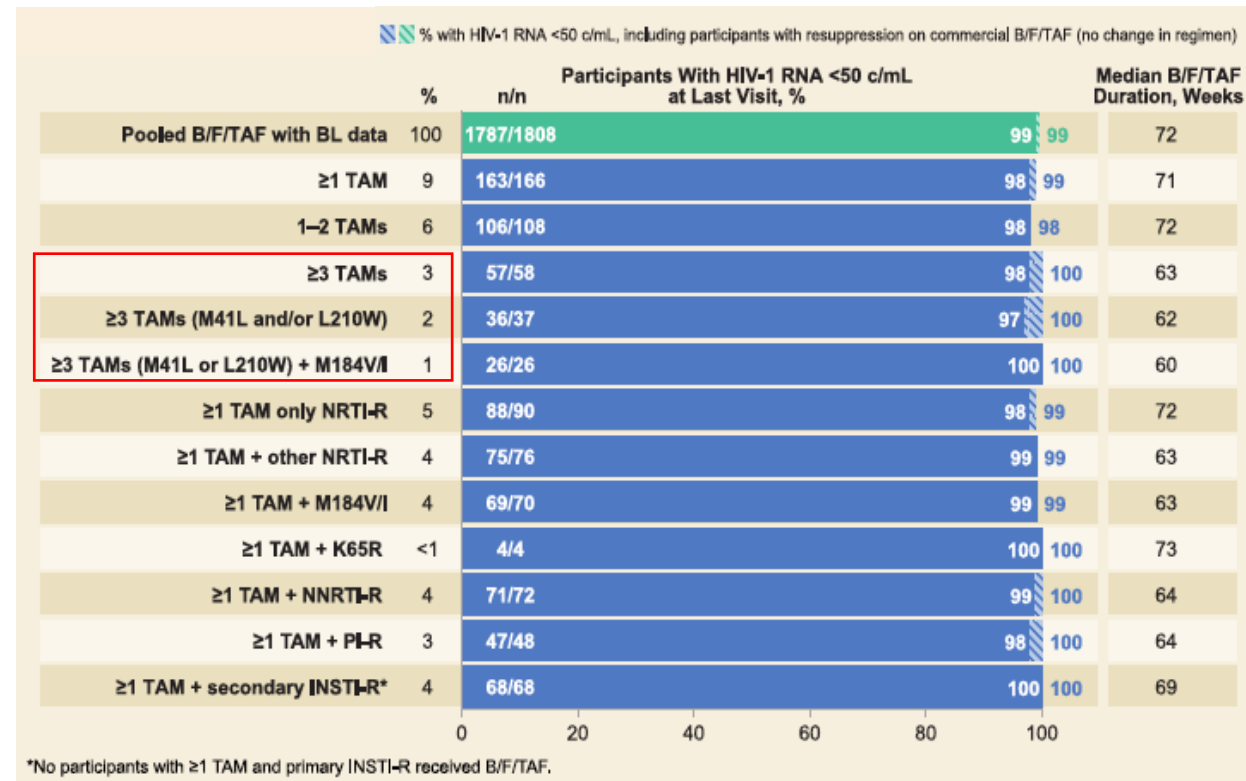
% avec CV < 50 c/ml à la dernière visite selon la présence de M184I/V



BIC/F/TAF en switch : effet des TAMs pré-existantes sur le maintien de la suppression virologique

- Analyse post-hoc de 5 études de switch par BIC/F/TAF (n = 1808)
 - Identification TAMs pré-existantes (génotype ARN cumulé et/ou ADN génotype (cutoff 15%) à l'inclusion)
 - CV < 50 c/mL sur dernière mesure lors du suivi
 - 206 participants avec ≥ 1 TAM (57 au génotype historique, 186 au génotype à baseline), CV < 50 mk
 - CV < 50 c/ml à la dernière visite :
 - 98,8% si absence TAM,
 - 98,2% si ≥ 1 TAM,
 - 97,3 % si ≥ 3 TAM (dont M41L et/ou L210W)
 - CV > 50 c/ml à la dernière visite, n = 3 :
 - 1 échec à 2860 c/ml : mutations pré-existantes = K70R + M184V (inobservance, concentration BIC indosable)
 - 1 échec à 56 c/ml, mutations pré-existantes = M41L + D67N + L210W + K219E, resuppression virologique ultérieure sous BIC/F/TAF
 - 1 patient avec antécédent K219R, sortie d'étude avec CV 65 c/ml
- Pas d'émergence de résistance à BIC/F/TAF

Virologic suppression at last on-treatment study Visit by preexisting TAMs: pooled B/F/TAF-treated analysis



BIC/F/TAF en switch : effet des mutations INTI pré-existantes sur le maintien de la suppression virologique

- Etude 4030 : 565 patients avec contrôle virologique sous DTG + FTC/TAF ou FTC/TDF (≥ 6 mois CV indétectable si suspicion ou ATCD R INTI, ≥ 3 mois si pas d'ATCD R INTI). Randomisation, double aveugle : DTG + FTC/TAF vs BIC/FTC/TAF
 - A S48 : % CV ≥ 50 c/ml : 0,4 % BIC/FTC/TAF vs 1,1 % DTG + FTC/TAF (non-infériorité)

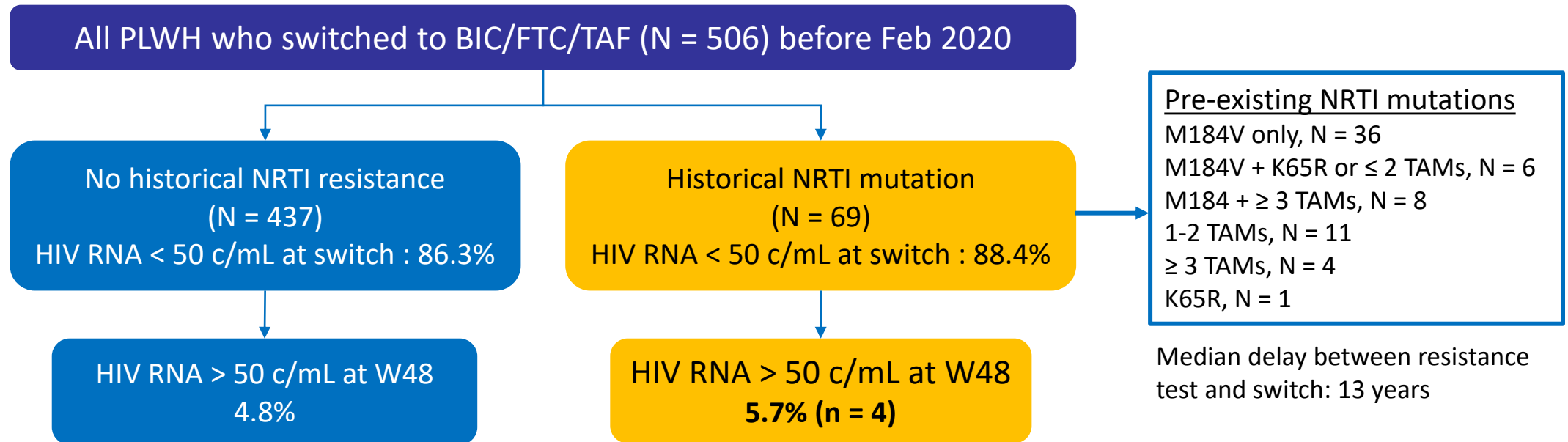
CV < 50 c/ml à S48 (snapshot) selon présence ou non de résistance (génotype plasma historique ou ADN J0)

	B/F/TAF (n = 284)	DTG + F/TAF (n = 281)
Toute la population	265 (93 %)	256 (91 %)
Pas de mutation de R aux INTI	199/213 (93,4 %)	191/214 (89,3 %)
Mutation de R INTI	66/71 (93,0 %)	65/67 (97 %)
M184V/I	42/47 (89,4 %)	32/34 (94,1 %)
Absence de MA84V/I	223/237 (94,1 %)	224/247 (90,4 %)
K65R/E/N ou ≥ 3 TAMs	15/16 (94 %)	14/14 (100 %)
Autres mutations de résistance aux INTI	51/55 (93 %)	51/53 (96 %)

- Aucun participant ayant un virus avec une mutation aux INTI n'a eu une CV > 50 c/ml à S48 ou à la dernière visite
- Aucune émergence de résistance, dans les 2 bras

BIC/FTC/TAF switch in patients with pre-existing NRTI mutations

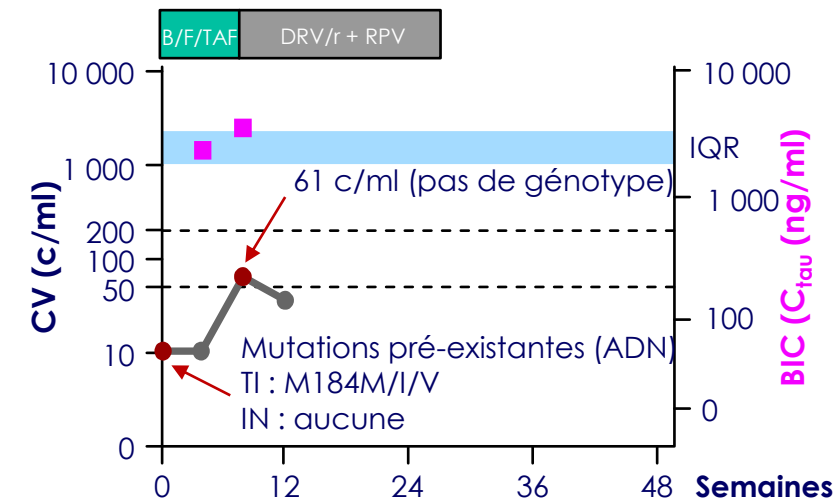
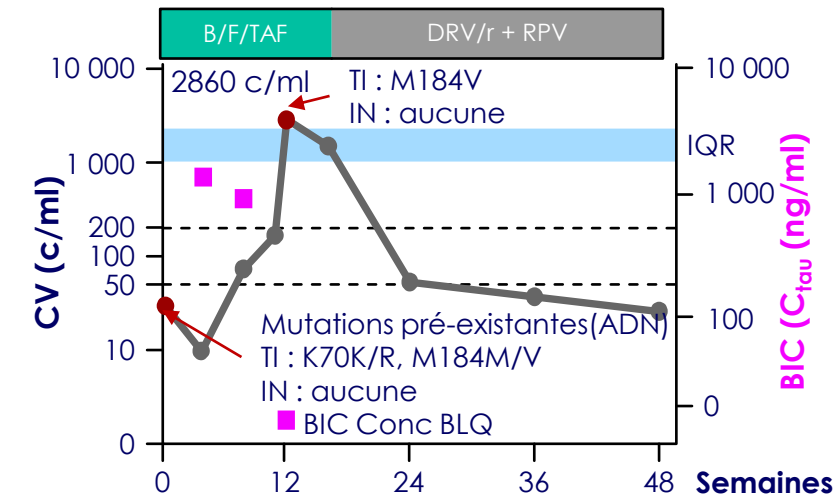
- La Paz Hospital, Madrid, retrospective study



Switch pour BIC/FTC/TAF en présence de mutations INTI ou INI archivées

- Etudes 1878 et 1844 : Non-infériorité de switch pour BIC/FTC/TAF versus poursuite trithérapie IP/r ou DTG/ABC/3TC, chez les patients en suppression virologique
- Analyse de la réponse virologique à S48 selon présence ou non de mutations INTI archivées (ARN historique ou ADN par UDS à J0)
- 570 patients randomisés pour BIC/FTC/TAF : CV < 50 c/ml à S48 = 98,4%
 - Présence de mutations de R archivées aux INTI, n = 89 (16%)
 - M184V, n = 49
 - CV < 50 c/ml à S48 = 96,6%
 - ≥ 3 TAMS, n = 12
 - CV < 50 c/ml à S48 = 96%
 - Présence de mutations primaires de R archivées aux INI, n = 13 (2,5%) dont 1 Q148H (R BIC)
 - CV < 50 c/ml à S48 = 100%
- Aucune émergence de résistance

2 EV chez patients avec M184V archivée



BIC/FTC/TAF en présence de mutations INI archivées

- 7 essais cliniques BIC/FTC/TAF (2 en 1^{ère} ligne, 5 en switch)
- Identification de mutation(s) de résistance aux INI sur génotype plasma historique ou ADN (cutoff de 15%) à l'inclusion
- 1907 patients inclus au total, mutations de résistance historique aux INI, n = 20 (1%)
 - 1/635 naïfs (0,16%)
 - 19/1272 prétraités (1,5%) dont 14 avec traitement antérieur par INI (EVG = 5, RAL = 2, DTG = 9)
 - Mutations présentes dans ADN à J0 chez 18/19 patients (pas de notion d'échec documenté antérieur à INI chez tous, pas d'antériorité génotype ARN chez 16/18)
- Mutations
 - conférant résistance à BIC/FTC/TAF, n = 8 (Q148H/K/R = 6, R263K = 2)
 - sans impact sur sensibilité à BIC/FTC/TAF, n = 12
- CV < 50 c/ml chez tous les patients à S48

Real-life experience with bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in a large reference clinical centre

Juan Ambrosioni*†, Jhon Rojas Liévano†, Leire Berrocal†, Alexy Inciarte, Lorena de la Mora, Ana González-Cordón, María Martínez-Rebollar, Montserrat Laguno, Berta Torres, Ainoa Ugarte, Iván Chivite, Lorna Leal, Elisa de Lazzari, José M. Miró, José L. Blanco, Esteban Martinez and Josep Mallolas

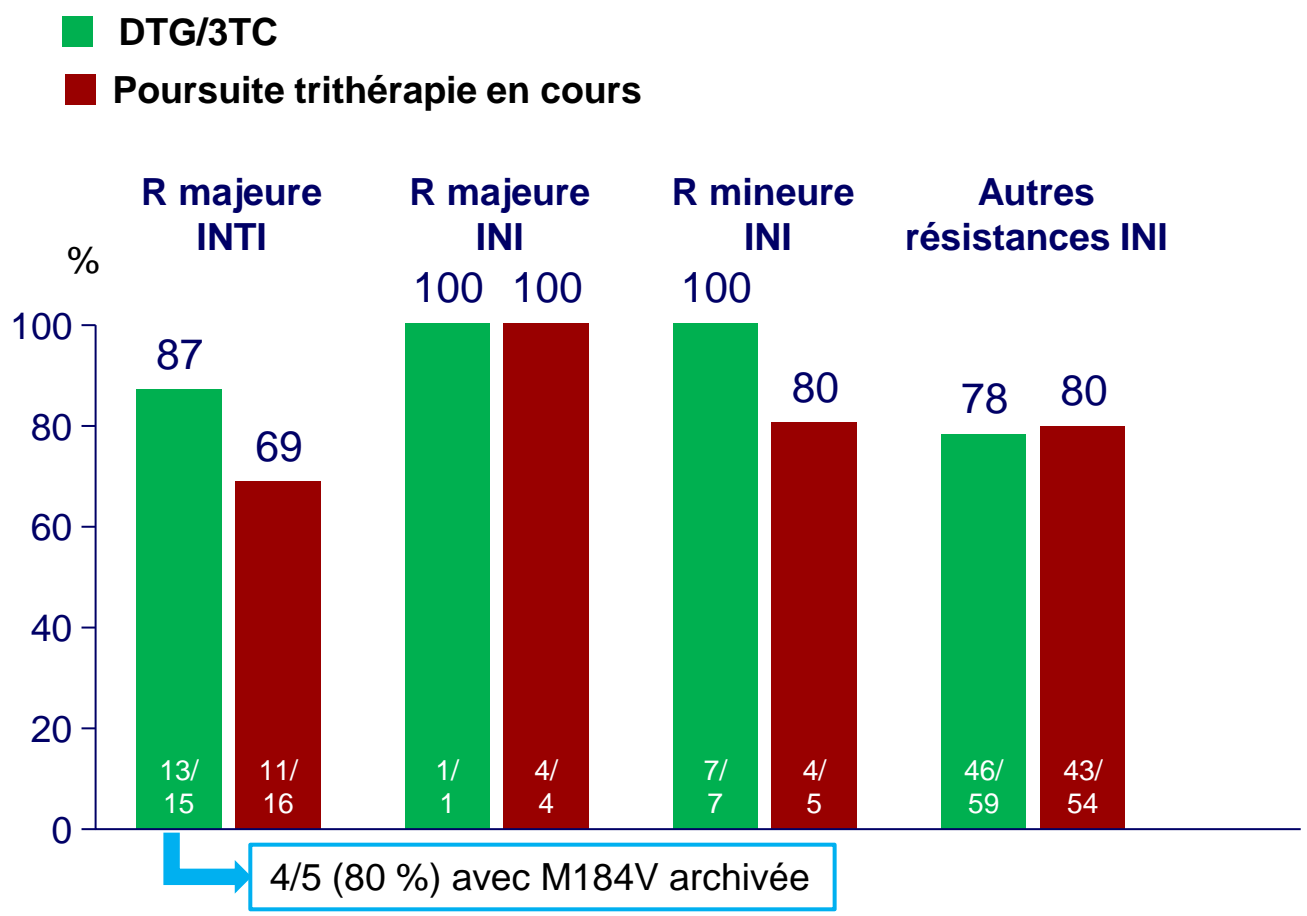
- 1584 patients dont 213 en 1^{ère} ligne
- Au génotype historique cumulé, présence de mutations de R
 - M184V/1 chez 3% CV > 50 c/ml à S48 = 4/38
(4 échecs : 3 avec M184V isolée, 1 avec M184I + E138K INI)
 - K65R chez 0,25%
 - TAMs ou insertion T69 chez 18%
 - INI chez 32/371 = 9% (R BIC chez 2,8%) CV > 50 c/ml à S48 = 5/32
(5 échecs : 1 patient prétraité avec Q148H (+K65R), 1 prétraité avec E138K (+184I), les 3 autres naïfs avec mutations n'impactant pas BIC)
- Analyse multivariée CV < 50 c/ml à S48 : M184V/I associée à Odds ratio de 0,55 (0,28- 1,08) ; p = 0,084

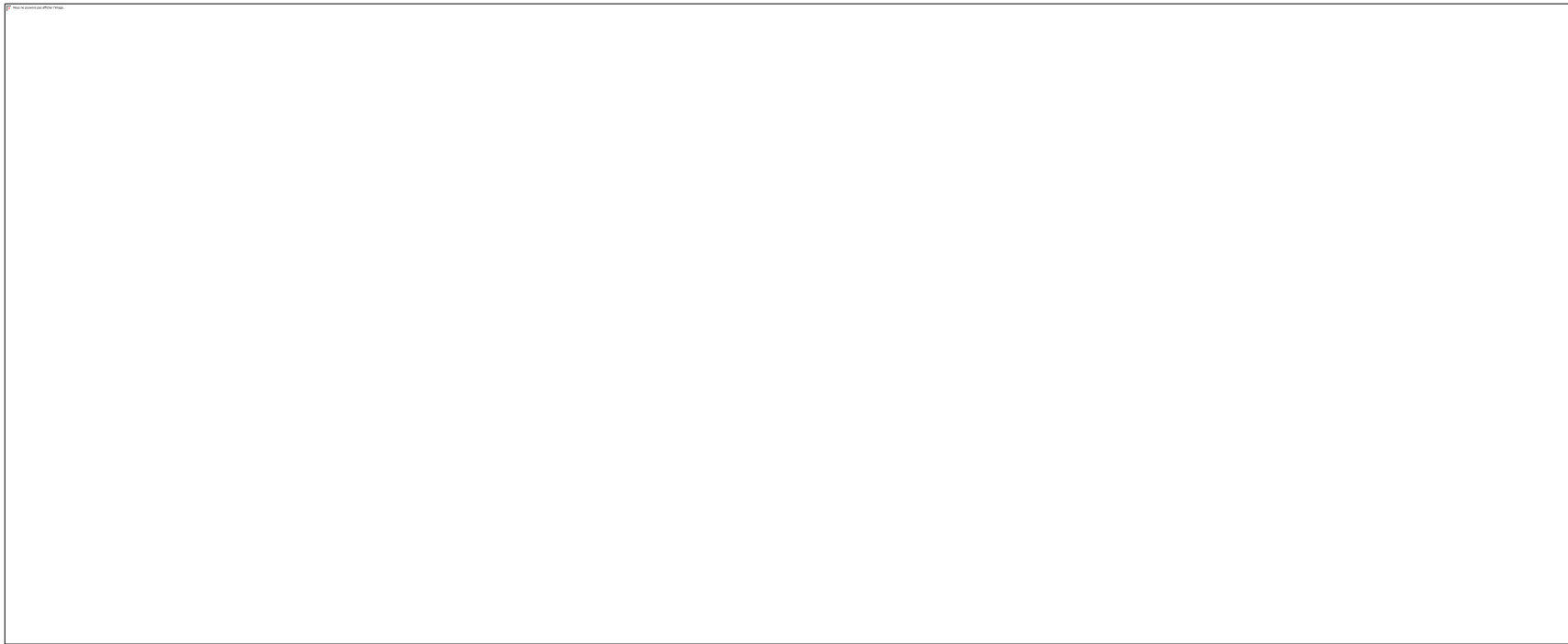


Essai SALSA : résistance archivée et réponse virologique à DTG/3TC

- Essai randomisé chez 493 patients VIH+ (VHB négatifs) avec CV < 50 c/ml sous ARV : non infériorité à S48 de DTG/3TC (n = 246) vs poursuite de la trithérapie en cours (n = 247)
- Analyse post-hoc : génotype ADN à J0 (au seuil de 15 %), évaluation du % avec CV < 40 c/ml et TND à S48 selon la présence ou non de mutations archivées (génotype ADN à J0 du switch)
 - M184V chez 3%
 - Mutations majeures INI <1%
 - Autres mutations INI : 35%

% de patients avec CV < 40 c/ml et Target Not detected à S48





- Essai SPIRIT : patients sans antécédent d'échec virologique ni de mutation de R au génotype pré-ART (K65R, M184V/I, K101E/P, E138G/K/R/Q, Y181C/I/V, H221Y) traités par 2 INTI + IP avec suppression virologique ≥ 6 mois : switch pour TDF/FTC/RPV ou poursuite 2 INTI + IP
 - Non-infériorité à S24 : CV maintenue < 50 c/ml = 93,7 % vs 89,9 %

Réponse virologique à S48 après switch pour TDF/FTC/RPV chez les patients avec mutations de R aux INTI et/ou INNTI

	Génotype ARN historique N = 51	ADN génotype au switch N = 51	Total ADN ou ARN N = 51	Echec viro à S48
Mutations INTI	5 patients avec TAM(s), n = 3 et/ou T69N, n = 1, et/ou V75I, n = 1 et/ou V118I, n = 1 0 patient avec M184I	6 patients avec TAM(s), n = 6 et/ou T69N, n = 1, et/ou V75I, n = 1 et/ou V118I, n = 1 1 patient avec M184I	TAMS = 7 T69N = 1 V75I = 1 V118I = 2	0/11 1/1 *
Mutations INNTI	29 patients K103N = 19 Mutations de R à RPV - E138A/G/K/Q, n = 4 - Y181C, n = 0 - H221Y, n = 1 Autres mutations INNTI, n = 16	33 patients K103N, n = 20 Mutations de R à RPV - E138A/G/K/Q, n = 7 - Y181C, n = 2 - H221Y, n = 2 Autres mutations INNTI, n = 21	K103N = 20 138N = 7 Y181C = 2 H221Y = 1 Autres, n = 22	1/20** 0/7 1/2 * 0/2 1/22 **

* M184I associé à Y181Y/C (RPV-R)

** K103N + V179V/I

Etudes prospectives

ART-PRO: DTG + 3TC in patients with/without historical M184V

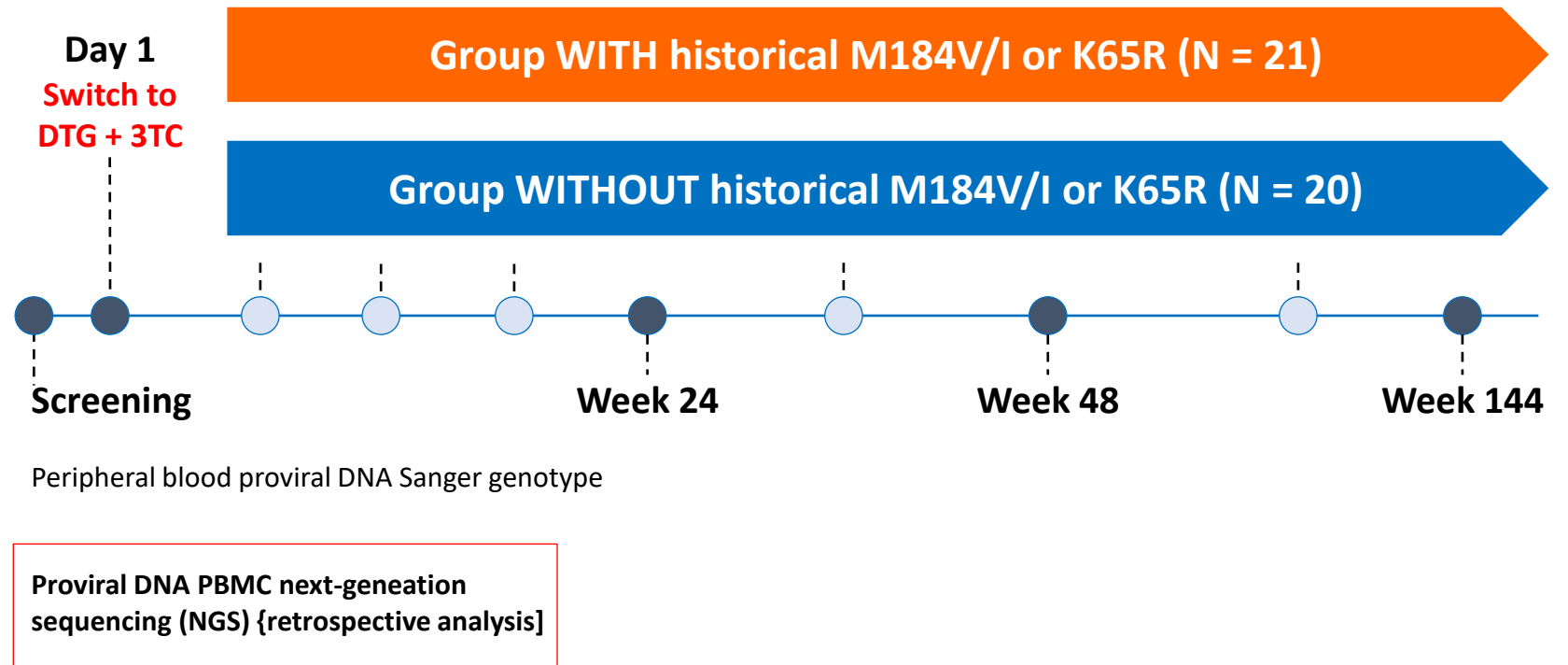
Inclusion

- CD4 >350 cel/ μ L and VL < 50 c/mL for 12 months (1 blip allowed)
- Stable ART for 3 months
- FTC or 3TC in past/present treatment
- INSTI naive



Exclusion

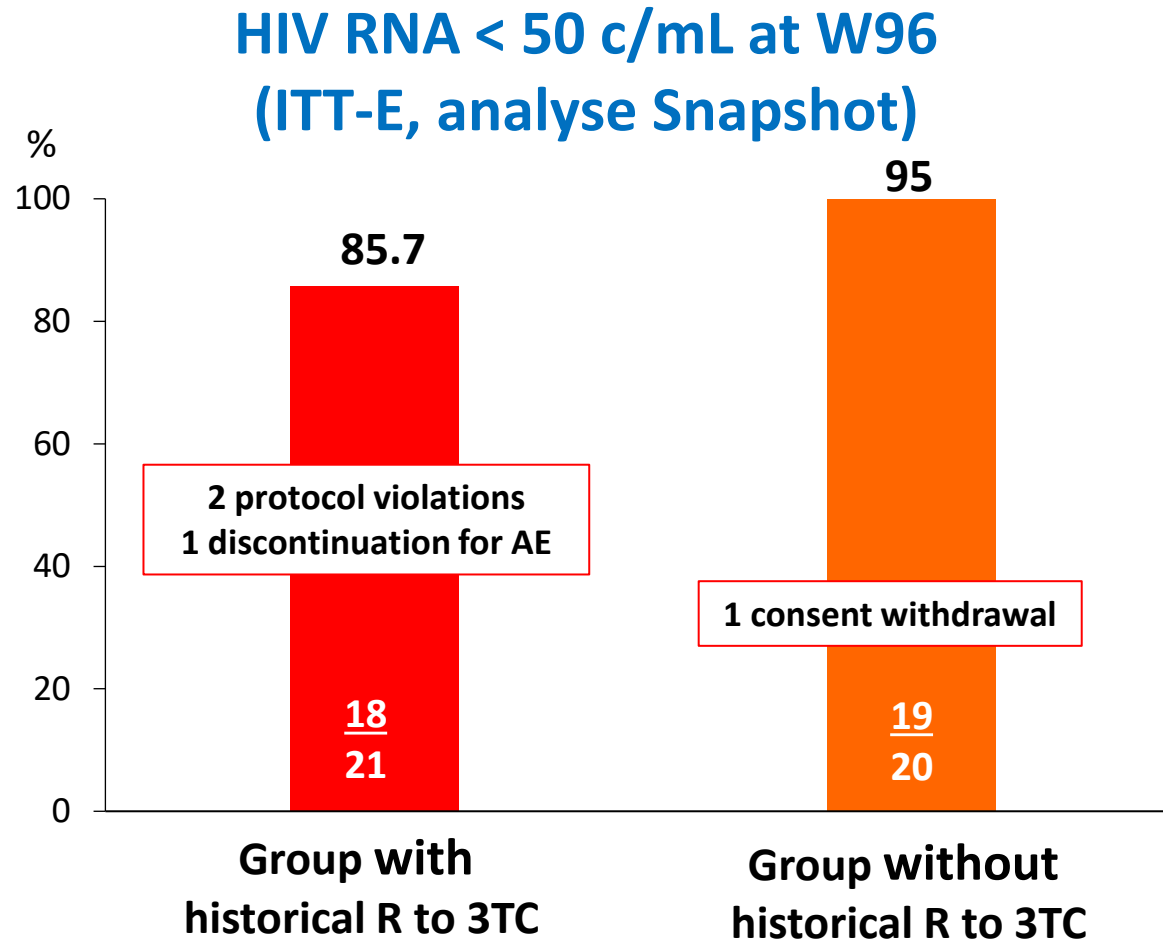
- M184V/I or K65R in baseline proviral DNA Sanger genotype
- HBAgS +
- Pregnant/women wishing to conceive



ART-PRO: DTG + 3TC in patients with/without historical M184V

	Historical M184V/I (N = 21)	No historical M184V/I (N = 20)
CD4/mm ³ nadir/current, median	160 / 705	259 / 647
Duration of suppressed HIV RNA, median years	9.8	7.5
Baseline ART including 3TC or FTC, %	42.9 (N = 9)	95 (N = 19)
M184V in proviral DNA Sanger genotype, %	9,5 (N = 2)	0
M184V/I detected by NGS in proviral DNA, %		
> 1%	95.2	35
> 5%	66.7	15
> 20%	33%	5

ART-PRO: DTG + 3TC in patients with/without historical M184V



**NO VIROLOGIC FAILURE
12 participants with 14 blips**

Etude SOLAR 3D : suppression virologique après switch vers DTG/3TC selon historique de M184V/I

Etude prospective, comparative, en ouvert, sur 96 semaines

**100 adultes VIH-1 +
CV < 50 c/ml depuis au moins 6 mois
Sous bi/tri/quadrithérapie stable (≥ 6 mois)
Antécédent d'au moins 1 échec virologique
(non atteinte CV < 50 c/ml ou rebond
confirmé > 200 c/ml ou résistance
génotypique/phénotypique documentée)**

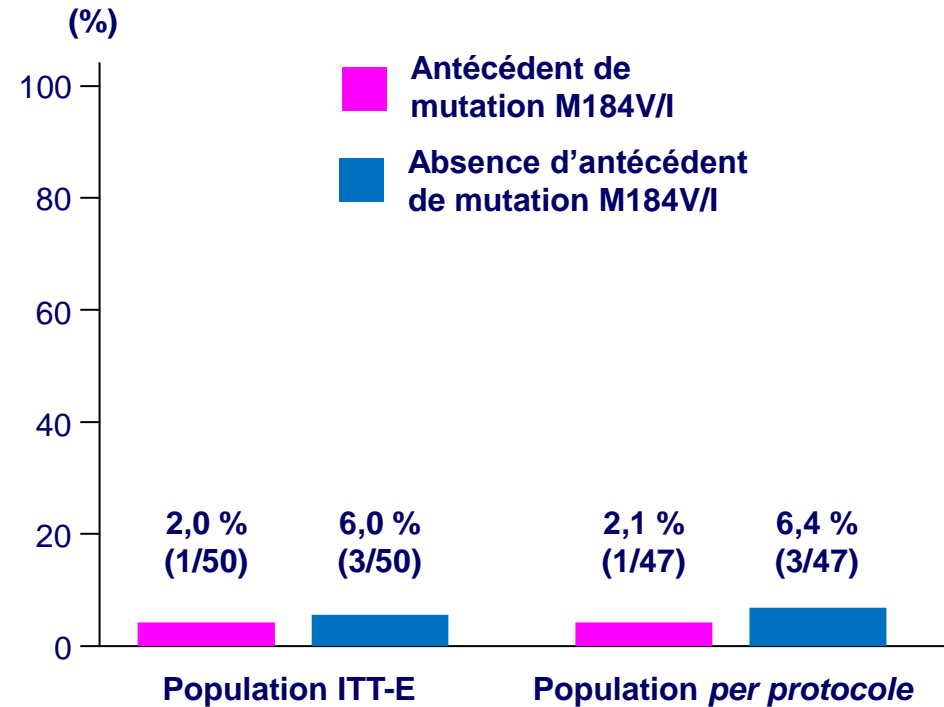
Présence historique M184V/I (n = 50) : switch pour DTG/3TC

Absence historique M184V/I (n = 50) : switch pour DTG/3TC

Caractéristiques à l'inclusion	Avec historique M184V/I	Sans historique M184V/I	p
Nadir CD4/mm3, médiane	160	225	0,006
Durée ARV, années, médiane	24,6	15,2	< 0,001
N traitements ARV antérieurs, médiane	9	4	< 0,001
Durée suppression CV, années, médiane	12,8	8,9	0,019
M184V/I sur génotype ADN NGS (≥ 10 %), n (%)	15/41 (36,6 %)	0/29 (0 %)	

Etude SOLAR 3D : suppression virologique après switch vers DTG/3TC selon historique de M184V/I

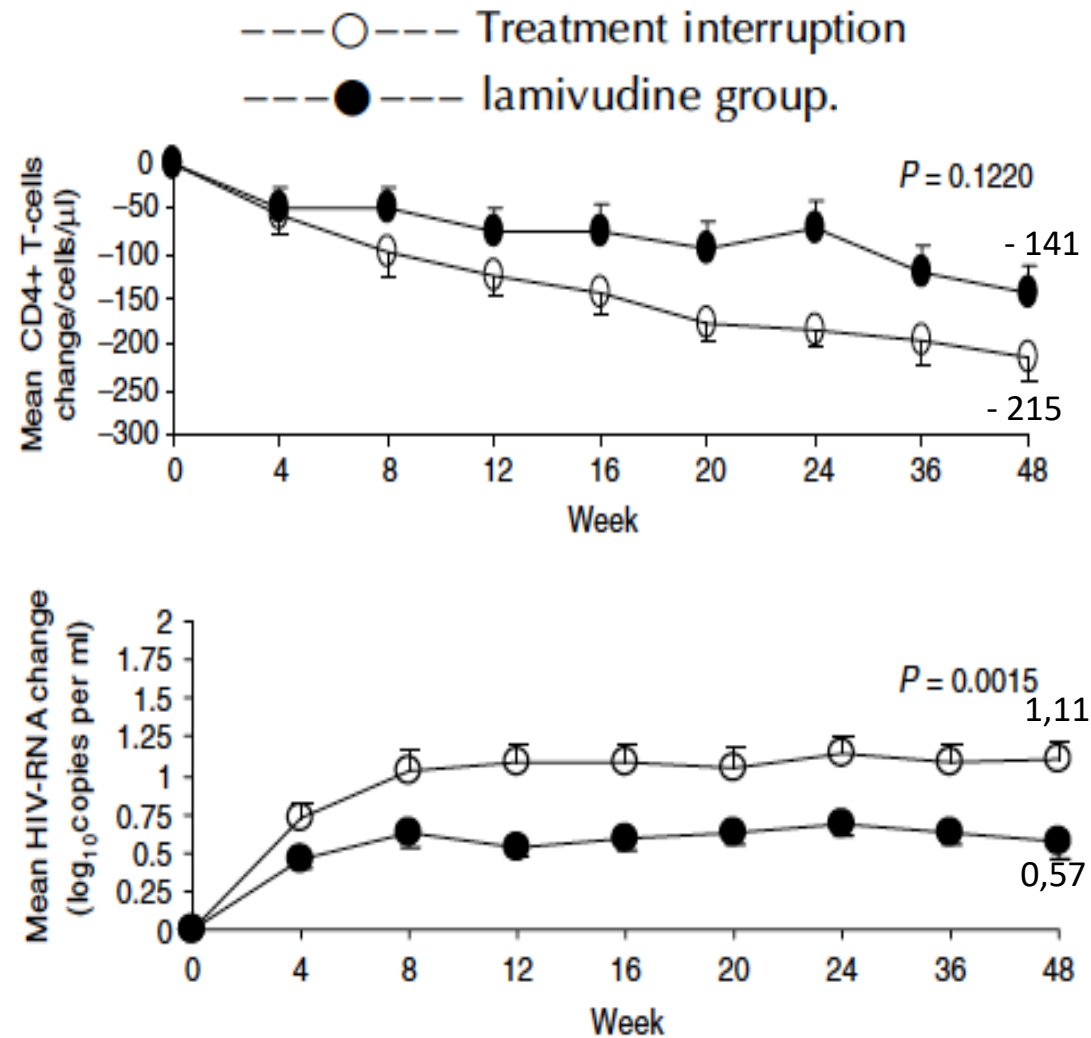
CV \geq 50 c/ml à S48

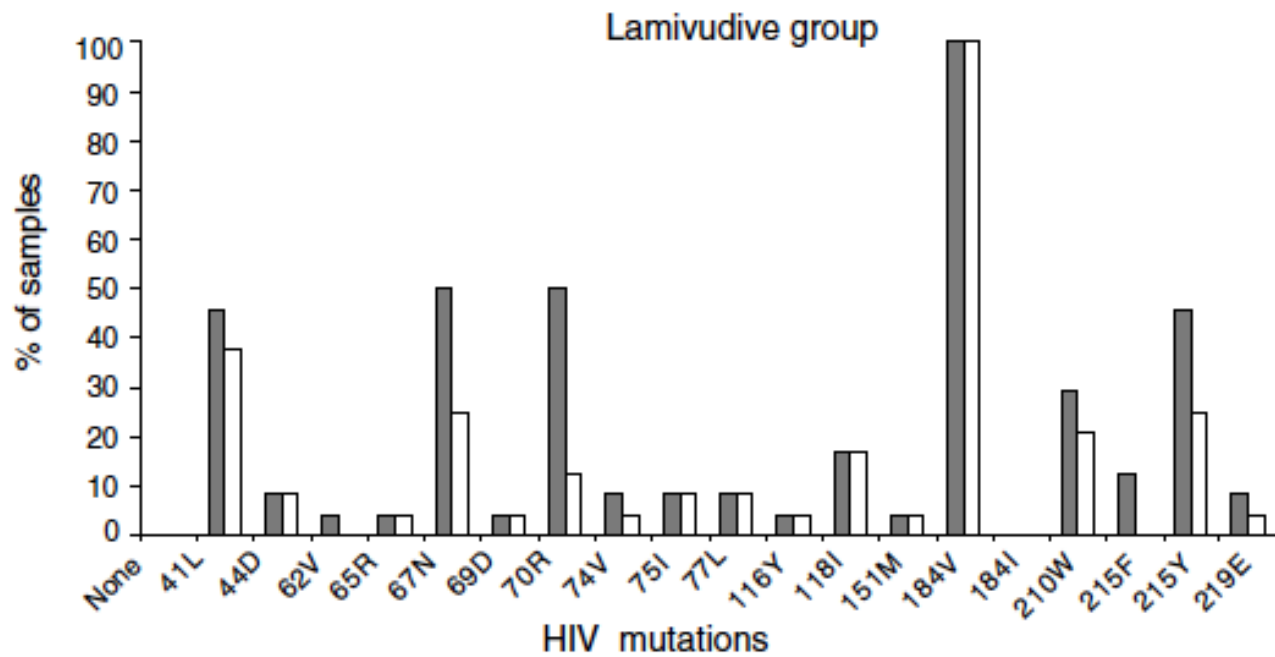
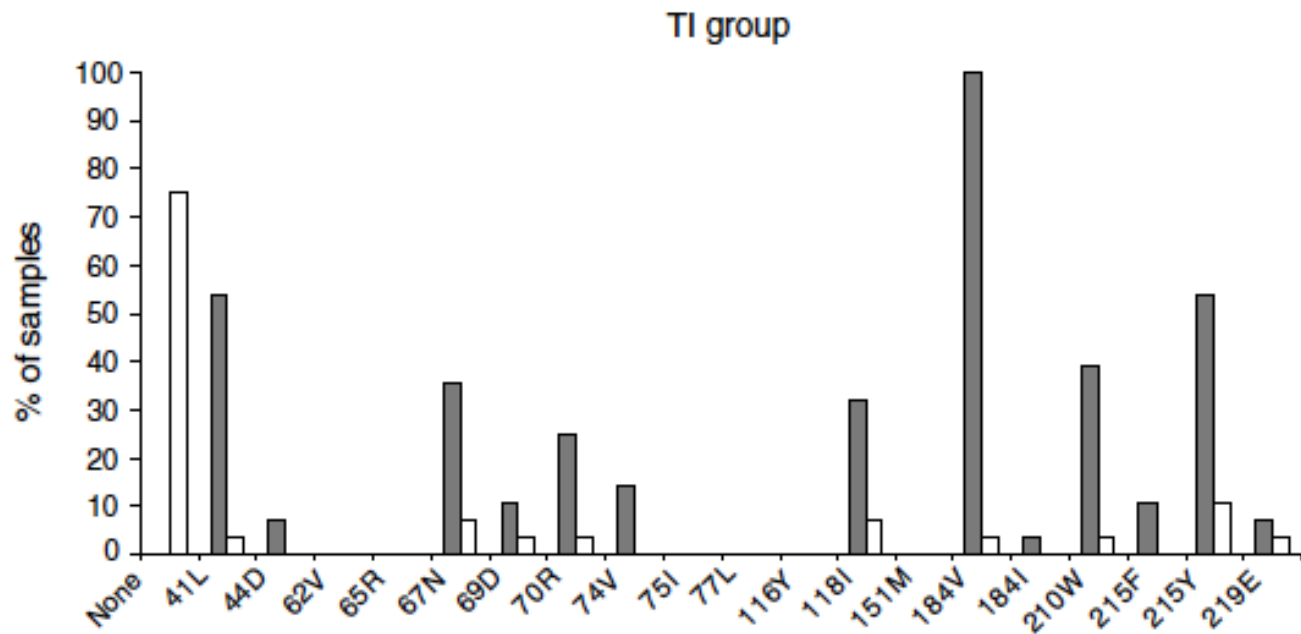


- **Aucun échec virologique** (CV \geq 50 suivi par CV > 200 c/ml) constaté sur 48 semaines
- **Incidence de blips** aux différentes visites similaire dans les 2 bras
- **Pourcentage de CV < 20 c/ml** aux différentes visites similaire dans les 2 bras (78 vs 80 % à J0 et 84 vs 80 % à S48)

Monothérapie 3TC chez patients avec M184V

- Essai randomisé, sans insu
- 59 patients en échec de cART contenant 3TC avec CV > 1000 c/ml, M184V, CD4 > 500/mm³
- Randomisation :
 - Interruption ARV
 - Monothérapie 3TC 300 mg qd
- A l'inclusion :
 - CV médiane 3,8 log₁₀ c/ml
 - CD4 médians : 570/mm³





■ Baseline; □ week 48

Rappels : M184V

- La seule RAM au niveau du site catalytique de la TI
- Diminue le fitness viral (capacité répliquative)
- Augmente la fidélité de la TI (moins d'erreur lors de la réplication)
- Augmente la susceptibilité à ZDV, TDF

Etude MOBIDIP : switch pour IP/r + 3TC *versus* monothérapie IP/r

- 265 patients, avec ATCD échec 1^{ère} ligne 2 INTI + INNTI,
 - en succès thérapeutique de 2^{ème} ligne ARV par IP/r + 2 INTI (CV <200 c/ml > 6 mois et pas d'échec virologique à cette ligne)
 - durée médiane de cette seconde ligne : 37 mois
- M184V lors du 1^{er} échec : 96 %
- Randomisation : Monothérapie IP/r (LPV/r : 62 % ; DRV/r :38 %) vs IP/r + 3TC 300 mg qd

Echec

- 2 CV ≥ 500 c/ml
- Arrêt IP/r
- Réintroduction INTI

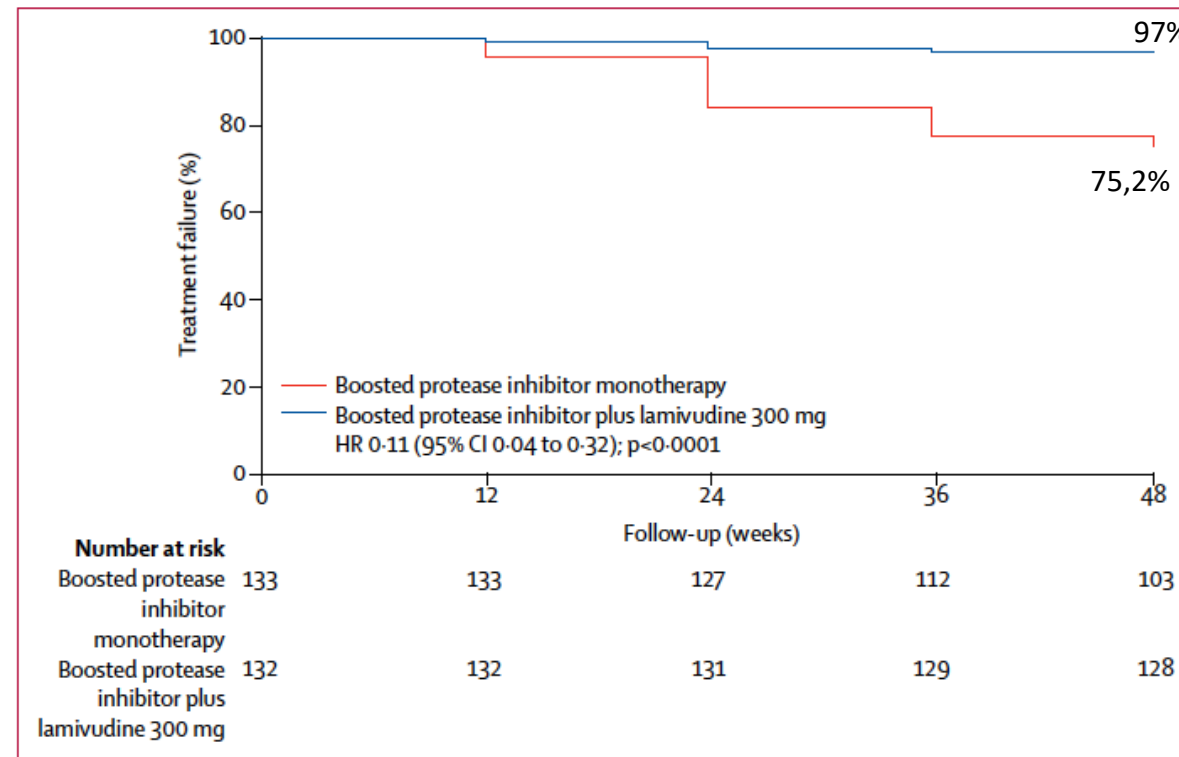
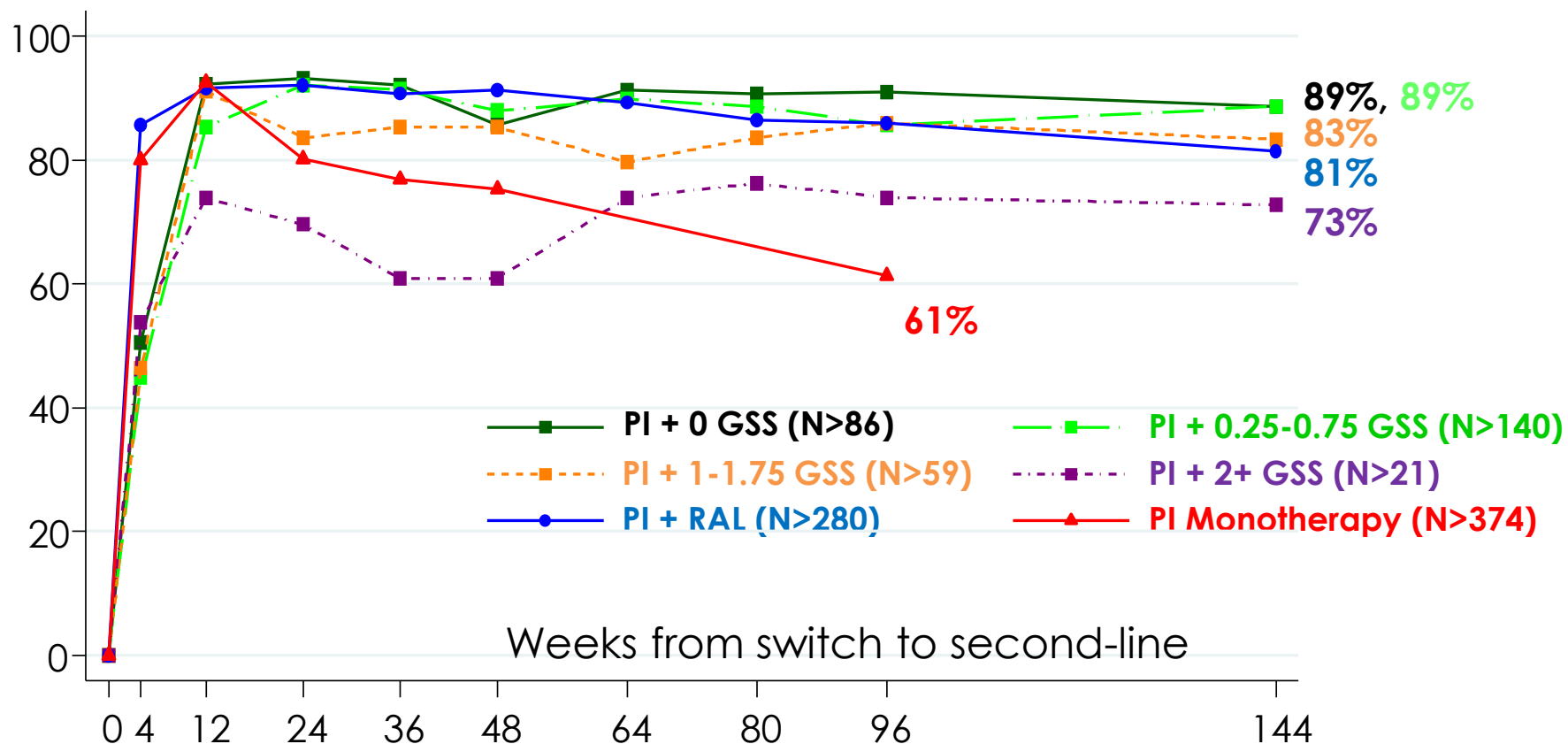


Figure 2: Treatment failure in intention-to-treat population

Essai EARNEST, 1277 VIH+, échec 1^{ère} ligne 2 INTI + INNTI Randomisation IP/r mono vs IP/r + 2-3 INTI vs IP/r + RAL



VL < 400 c/mL by GSS of NRTIs in the regimen



Global p<0.0001
Within PI+NRTIs global p=0.007

Groupe IP + 2-3 INTI actifs < 0 ou 1 INTI actif : problème d'observance

Groupe IP + 0-1 INTI actif > IP : supériorité persiste après ajustement sur facteurs de confusion :

observance, CV, CD4 → bien que considéré comme R, INTI garde(nt) une activité antivirale ± fitness



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

- **Essai multicentrique Afrique, randomisé, sans insu**
- **Critères d'inclusion**
 - Sous 1^{ère} ligne TDF + 3TC/FTC + INNTI ≥ 6 mois, avec échec virologique CV ≥ 1000 c/ml au screening
- **Randomisation bi-factorielle :**
 - DTG ou DRV/r
 - TDF/3TC ou ZDV + 3TC
- **A l'inclusion :**
 - K65R chez 50% des patients
 - M184V/I chez 86,5% des patients
 - R à TDF = 60%, à 3TC = 92 %, à ZDV = 18%
- **CV < 400 c/ml à S48 (ITT)**
 - DTG = 90,2% vs DRV/r = 91,7%

CV < 400 c/ml à S48 selon la randomisation INTI et la présence de mutations INTI au screening

	TDF (n = 233)	ZDV (n = 231)
CV < 400 c/ml, ITT	92,3 %	89,6 %
CV < 400 c/ml, per protocole	93,7 %	91,7 %
K65R/N présente (n = 227)	94 %	96 %
K65R/N absente (n = 225)	90,3 %	83 %
M184V/I présente (n = 391)	94 %	92 %
M184V/I absente (n = 61)	82,1 %	72,7 %
Résistance à TDF (n = 265)	94,7 %	93,2 %
Pas de résistance à TDF (n = 187)	88,5 %	83,5 %
Résistance à ZDV (n = 83)	95,1 %	88,1 %
Pas de résistance à ZDV (n = 368)	91,4 %	89,5 %
EMERGENCE R à DTG	1	3

M184V historique

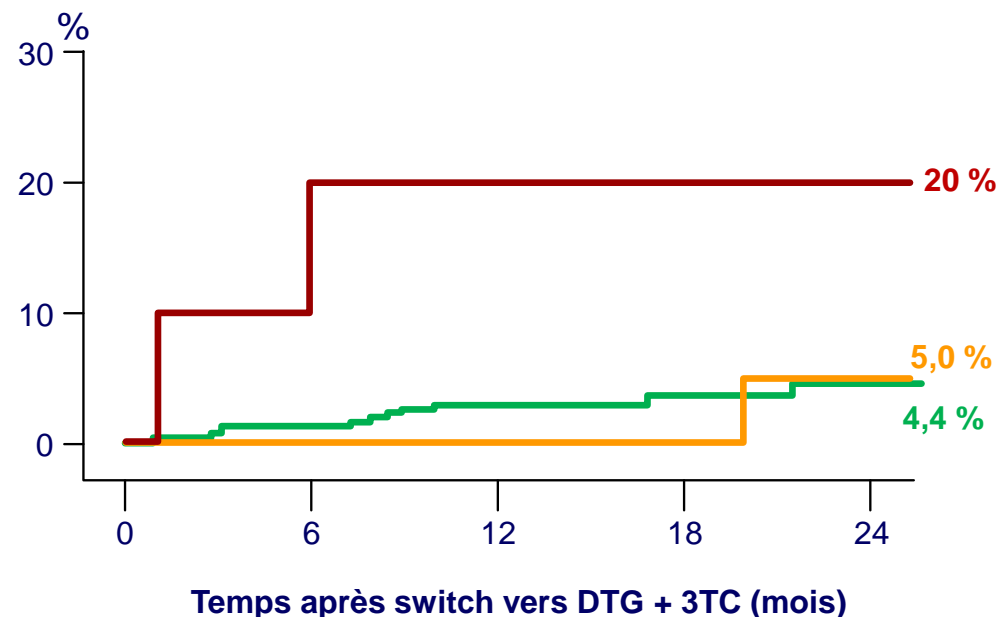
- Le délai de suppression virologique depuis la dernière détection dans génotype influence t'il la réponse à un switch par DTG+3TC ?

Impact d'une M184V historique sur le maintien d'une CV < 50 c/ml après un switch vers DTG + 3TC

- Etude européenne prospective (France, Italie, Espagne)
- **Critères d'inclusion**
 - CV < 50 c/ml au moment du switch vers DTG + 3TC
 - 1 génotype de résistance disponible (ARN ou ADN)
- **Echec** : 2 CV > 50 c/ml consécutives ou 1 seule CV > 200 c/ml
- Suivi médian sous DTG + 3TC : 22 mois (IQR = 17 - 39)
- M184V historique détectée chez 6,9 % des patients (n = 37) dont 78 % uniquement dans ARN, 19 % uniquement dans ADN et 3 % dans les 2 compartiments
- Délai médian depuis la dernière détection de la M184V avant le switch vers DTG + 3TC : 11 ans (IQR = 5 - 15)
- Test génotypique de résistance chez 4/22 participants en échec de DTG + 3TC : aucune émergence de mutation de résistance (INTI et INI)

Probabilité d'échec virologique selon la présence/absence de la M184V

- M184V ≤ 5 ans avant switch (n = 10)
- M184V > 5 ans avant switch (n = 27)
- M184V jamais détectée (n = 496)



Cohorte DAT'AIDS : impact d'une mutation M184V/I historique sur le risque d'échec de DTG + 3TC en switch

• Patients et méthodes

- CV < 50 c/ml, avec génotype ARN ou ADN disponible, initiant DTG + 3TC entre 2015 et 2019
- Définition échec : 2 CV > 50 c/ml consécutives ou 1 seule CV > 200 c/ml
- Dans le groupe M184V/I historique, le génotype avec M184V/I datait en médiane de 10 ans (IQR = 3-14) avant l'initiation de DTG + 3TC

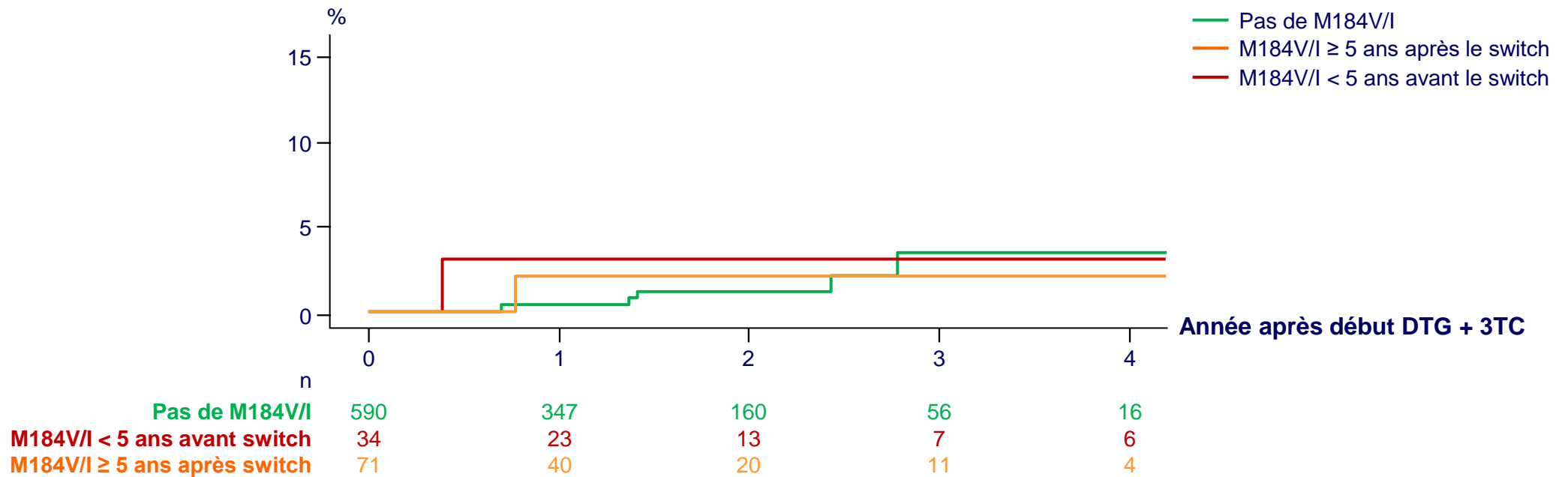
Caractéristiques des patients à l'inclusion

	M184V/I non détectée (n = 590)	M184V/I historique (n = 105)	p
Age, ans	51,6 (43,2-60,2)	56,2 (51,2-61,7)	< 0,0001
Hommes, %	72,9 %	64,8 %	0,09
Nombres de lignes d'ARV, n	4 (2-7)	11 (7-16)	< 0,0001
Durée depuis début des ARV, ans	8,8 (5,3-15,5)	21,3 (17,6-23,1)	< 0,0001
Durée de CV < 50 c/ml, ans	6,7 (3,7-10,4)	10,7 (6,8-13,4)	< 0,0001
Durée du suivi sous DTG + 3TC, ans	1,2 (0,7-2,1)	1,2 (0,6-2,2)	0,56

- **Critère principal** : survenue d'un échec virologique selon la présence ou non d'une mutation M184V/I historique

Cohorte DAT'AIDS : analyse du risque d'échec de DTG + 3TC en switch cas de mutation M184V/I historique

Incidence cumulée d'un échec virologique selon la présence d'une mutation M184V/I historique (stratifiée selon le temps depuis la dernière détection)



- Après un suivi médian de 1,2 ans (IQR = 0,7-2,1), pas de différence significative en termes de probabilité d'échec dans le groupe avec une M184V/I historique selon le délai détection avant le switch ($p = 0,94$)
- Limites : durée de suivi courte, pas de distinction entre les génotypes ARN M184V et les génotypes ADN M184I

EACS HIV Guidelines – V11.0 October 2021

Virologic failure

In case of demonstrated resistance mutations

Definition	<p>INCOMPLETE SUPPRESSION: HIV-VL > 50 copies/mL at 6 months after starting therapy in PLWH not previously on ART. In PLWH with very high baseline HIV-VL (> 100,000 copies/mL), achieving viral suppression may take longer than 6 months</p> <p>REBOUND: confirmed HIV-VL > 50 copies/mL in PLWH with previously undetectable HIV-VL</p>
-------------------	---

Management of virological failure (VF)	If HIV-VL > 50 and < 200 copies/mL:
	Check for adherence, reinforce adherence
	Check HIV-VL 1 to 2 months later ⁽⁶⁾
	If genotype shows no resistance mutations ⁽⁶⁾ : maintain current ART if it contains INSTI with high barrier to resistance (BIC, DTG) or PI/b, otherwise monitor carefully
	If HIV-VL confirmed > 200 copies/mL:
	Therapeutic decision will depend on the resistance testing (genotype) results:
	If no resistance mutations found: check for adherence, reinforce adherence, perform TDM, discuss change to a different regimen
	If resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug and genotype history; multidisciplinary expert discussion advised in case of multiclass resistance
	Goal of new regimen: HIV-VL < 50 copies/mL within 6 months

General recommendations:
Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) based on resistance mutations present in current and earlier genotypic analyses
* If genotype shows only limited NRTI mutation(s) e.g. M184V and/or 1-2 TAMs ⁽⁶⁾ : new regimen can include 2 NRTIs (3TC or FTC plus another NRTI with at most low level resistance) and either 1 active PI/b (i.e. DRV/b) or BIC or DTG (RAL, EVG/c or NNRTI not recommended)
* If genotype shows multiclass resistance (i.e. ≥ 2 classes): new regimen will usually use
- at least 1 fully active PI/b (i.e. DRV/b) or 1 fully active 2 nd generation INSTI (BIC, DTG)
- plus 1 or 2 drugs remaining fully active despite resistance to other drugs from the class (i.e. 1 or 2 NRTIs and/or DOR)
- and/or from a class not used previously i.e. INSTI, NNRTI, PI/b, assessed by genotypic testing
* When a 2-3 drugs active regimen cannot be constructed with NRTI, NNRTI, PI/b and INSTI, a drug with a new mechanism of action such as fostemsavir or ibalizumab can be added to obtain such a 2-3 drugs active regimen
* In any case monotherapy is not recommended. In such situations, consider access to experimental drug therapy through early access program or clinical trials (e.g. lenacapavir)



If < 2 active drugs are available, discuss on case by case situation deferring change, except in PLWH with low CD4 count (< 100 cells/μL) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of HIV-VL (> 1 log₁₀ copies/mL reduction) by recycling drugs

Other considerations:

- Treatment interruption is not recommended
- Continuation of 3TC or FTC even if documented resistance mutation (M184V/I) might be beneficial

CONCLUSIONS

- L'efficacité des traitements avec BIC/FTC/TAF ou DTG/ABC/3TC ou DTG/3TC ou IP/r + 2 INTI en switch avec antériorité R INTI
 - Est liée très majoritairement à l'INI de 2^{ème} génération ou à l'IP/r
 - L'activité résiduelle ou restaurée est bien documentée pour M184V
 - La présence d'une activité résiduelle ou restaurée semble également probable pour TDF/TAF même en cas d'antériorité de K65R ou ≥ 3 TAMs
- Pour proposer BIC/FTC/TAF ou DTG/3TC en relai d'une ligne antérieure
 - L'historique de R aux INTI ne semble pas avoir d'impact
 - En switch même si la (les) mutation(s) est (sont) retrouvée(s) sur le génotype ADN pré-switch
 - Succès virologique tant avec bithérapie (IP/r + 3TC, DTG + 3TC) ou trithérapie (DTG/ABC/3TC, BIC/FTC/TAF, IP/r + 2 INTI)
 - En échec même si documentation de résistance à 3TC et/ou TDF sur génotype de l'échec
 - En cas de switch, la prise en compte de la durée de suppression virologique depuis la dernière mise en évidence de M184V ou TAMs n'est probablement pas nécessaire
- Faut il tenir compte des résistances de mutation archivées ?
 - NON, si bithérapie ou trithérapie avec BIC, DTG, DRV/r et autre(s) ARV(s) = INTI
 - OUI, si traitement de relai avec INNTI