

# I. Epidémiologie

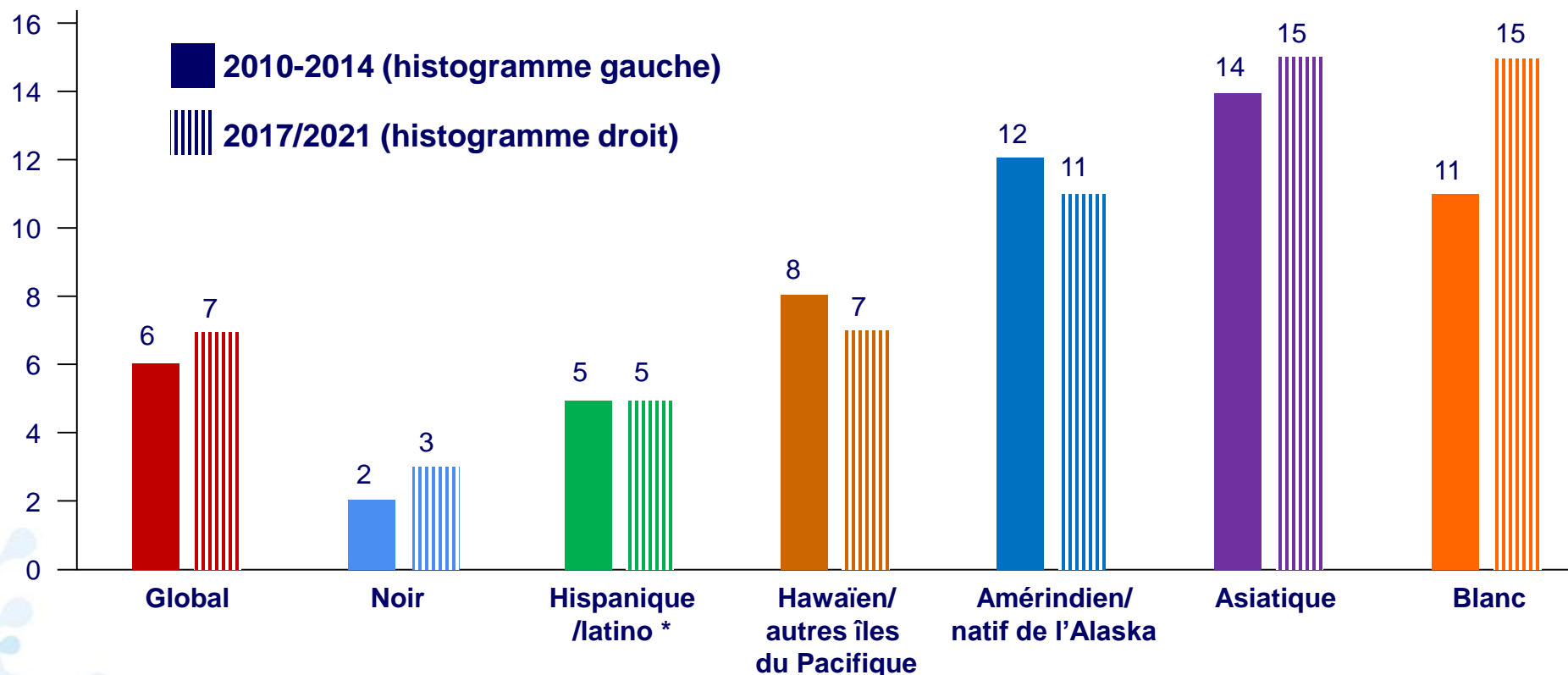


# Risque d'acquisition du VIH au cours de la vie dans la population HSH aux Etats-Unis (1)

- **Objectif** : estimer le risque d'acquisition du VIH au cours de la vie chez les HSH vivant aux Etats-Unis (sur le modèle du risque de cancer)
- **Méthode**
  - Estimation disponible de la population HSH aux Etats-Unis : 6,9 % des hommes
  - Calcul de la probabilité d'acquisition du VIH entre 2017 et 2021 en se basant sur le nombre de nouveaux diagnostics VIH déclarés au système de surveillance nationale, et le nombre de décès non liés au VIH (base de données nationale de mortalité)
  - Risque au cours de la vie = probabilité cumulée d'un diagnostic VIH (risque présenté sous forme de « 1 pour n », ex : 20 % = 1 pour 5)
  - Risque conditionnel lié à l'âge sur 10 ans = probabilité pour un individu d'un âge donné d'être diagnostiqué VIH+ dans les 10 ans à venir
  - Comparaison de la présente estimation à la précédente estimation sur la période de 2014-2017
  - Logiciel DevCan 6.7.3 utilisé en cancérologie

# Risque d'acquisition du VIH au cours de la vie dans la population HSH aux Etats-Unis (2)

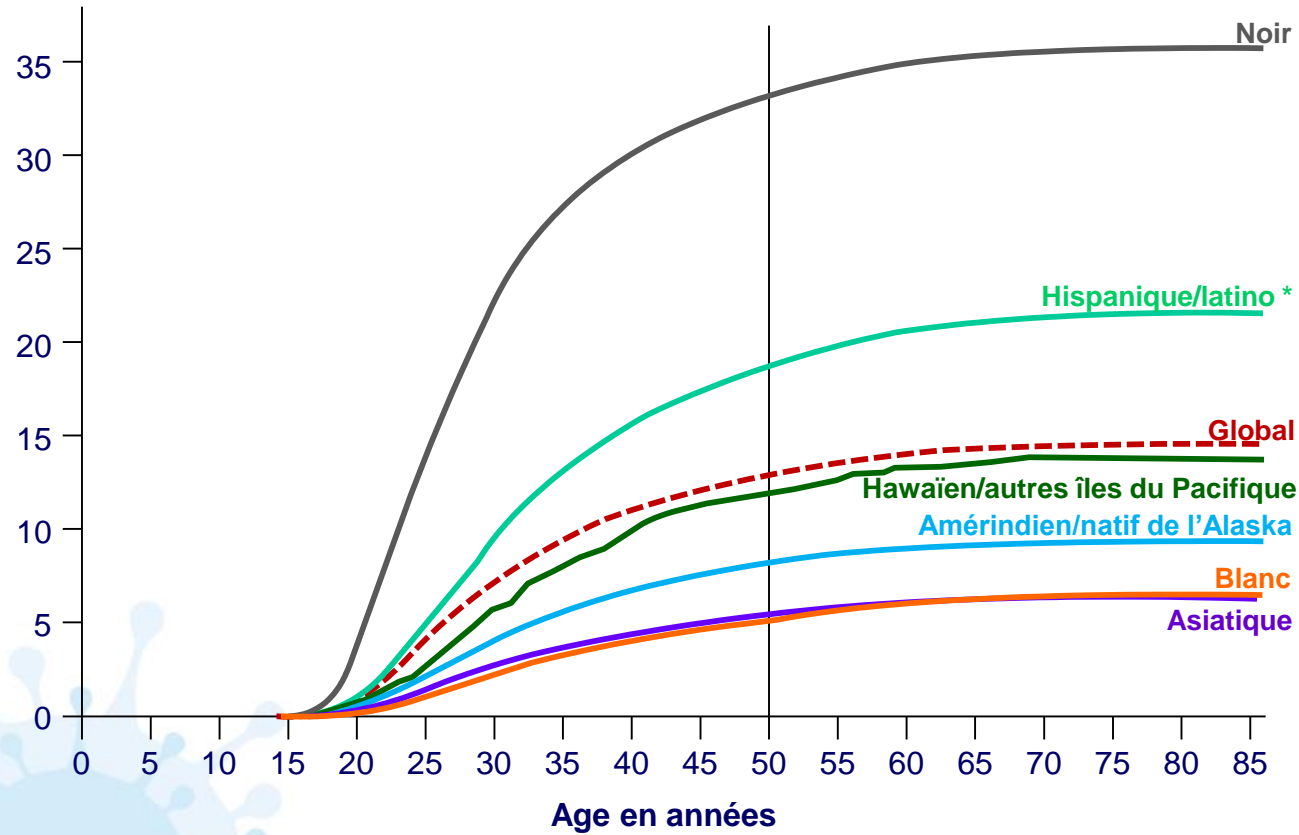
Risque (1 pour n) d'acquisition du VIH au cours de la vie chez les HSH selon la race/ethnie, 2010-2014 vs 2017-2021



\* Les personnes hispaniques/latinos peuvent appartenir à toutes races

# Risque d'acquisition du VIH au cours de la vie dans la population HSH aux Etats-Unis (3)

Probabilité (x 100) au cours de la vie d'acquérir le VIH chez les HSH selon la race/ethnie, période 2017-2021



Risque conditionnel lié à l'âge sur 10 ans d'acquérir le VIH chez les HSH selon race/ethnie

Race/Ethnie	20 ans*	30 ans*	40 ans*	50 ans*
	"1 pour n"	"1 pour n"	"1 pour n"	"1 pour n"
Amérindien/natif de l'Alaska	28	34	62	92
Asiatique	40	59	86	149
Noir/Afro-Américain	5	9	22	34
Hispanique/Latino	12	15	27	42
Hawaïen/autres îles du Pacifique	20	23	44	64
Blanc	47	54	82	98
Total	16	24	46	69

\*Age au début de chaque intervalle de 10 ans

\* Les personnes hispaniques/latinos peuvent appartenir à toutes races

- **Conclusions**

- En comparaison à la période 2014-2017, le risque d'acquisition du VIH au cours de la vie pour un HSH américain a diminué en 2017-2021 (« 1 pour 6 » à « 1 pour 7 »), en particulier chez les HSH blancs (accès facilité à la PrEP ?)
- Des disparités persistent en 2017-2021 selon la race/ethnie : par rapport aux HSH blancs ou asiatiques
  - Risque 5 fois plus élevé pour les HSH noirs/afro-américains
  - Risque 3 fois plus élevé pour les HSH hispaniques/latinos
  - Risque 2,1 fois plus élevé pour les HSH Hawaïens/autres îles du Pacifique
  - Risque 1,4 fois plus élevé pour les HSH amérindiens/natifs de l'Alaska
- En 2017-2021, indépendamment de la race/ethnie, les jeunes HSH sont plus à risque d'acquérir le VIH que les HSH plus âgés
- L'estimation du risque au cours de la vie peut être un bon moyen de communiquer de façon compréhensible sur le fardeau du VIH globalement et plus spécifiquement dans certaines communautés
- Cette estimation peut aider à mettre en lueur des disparités et à identifier des domaines où des efforts de prévention doivent être déployés

- **Objectifs**

- Evaluer l'impact d'un accès aux soins à un stade avancé de l'infection par le VIH sur le risque de mortalité jusqu'à 5 ans après le 1<sup>er</sup> recours aux soins
- Evaluer si la disponibilité des INI en 1<sup>ère</sup> ligne à partir de 2014 modifie l'impact d'un accès tardif aux soins

- **Méthode**

- PVVIH naïfs inclus dans la cohorte ANRS-FHDH entre 2002 et 2016
- Au moins une visite de suivi après l'inclusion et au moins une valeur de CD4 avant et après instauration du traitement ARV
- Définition des stades d'infection VIH :
  - 3 stades avancés : SIDA ; CD4  $\leq$  50/mm<sup>3</sup> sans SIDA ; CD4 entre 50-200/mm<sup>3</sup> sans SIDA
  - Stade intermédiaire : CD4 entre 200-350/mm<sup>3</sup> sans SIDA
  - Stade précoce : primo-infection ou CD4 > 350/mm<sup>3</sup> sans SIDA
- Analyse des données recueillies entre 2002 et 2021, avec un suivi possible pour au moins 5 ans
- Catégories de suivi après 1<sup>er</sup> contact avec le soin : 0-6 mois, 6-12 mois, 12-24 mois, 24-48 mois et 48-60 mois
- Estimation de l'incidence cumulée de décès en considérant une durée de perte de vue > 18 mois comme un événement compétitif
- Impact du stade de l'infection lors du 1<sup>er</sup> accès aux soins sur le risque de mortalité estimé par modèle de risque compétitif de Fine & Gray
- Ajustement sur l'âge, le sexe, les facteurs de risque de VIH, le pays de naissance, le délai entre le diagnostic et le 1<sup>er</sup> accès aux soins et la période d'accès aux soins (2002-2013 vs 2014-2016)

## Résultats

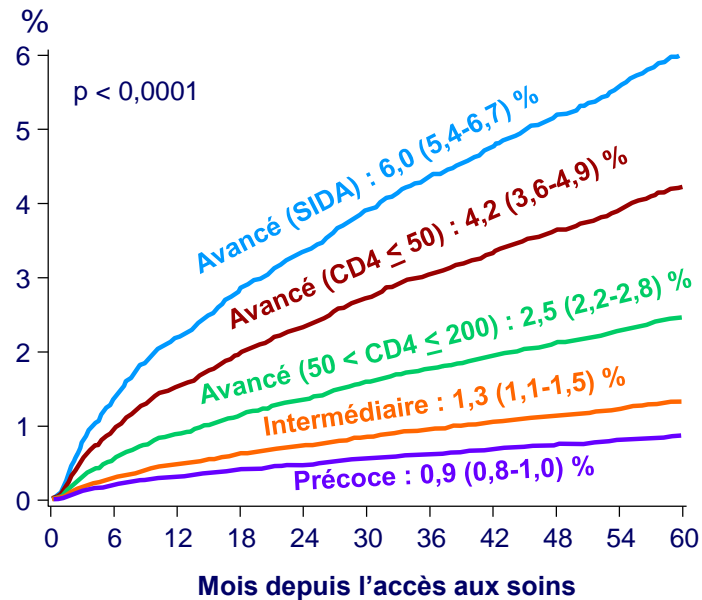
- Données disponibles pour 64 400 PVVIH naïfs inclus dans la cohorte entre 2002 et 2016
- Accès aux soins à un stade avancé : n = 18 305 (28,4 %)
- Accès aux soins à un stade intermédiaire : n = 13 042 (20,3 %)
- Accès aux soins à un stade précoce : n = 33 053 (51,3 %)

### Stade de l'infection au 1<sup>er</sup> accès aux soins

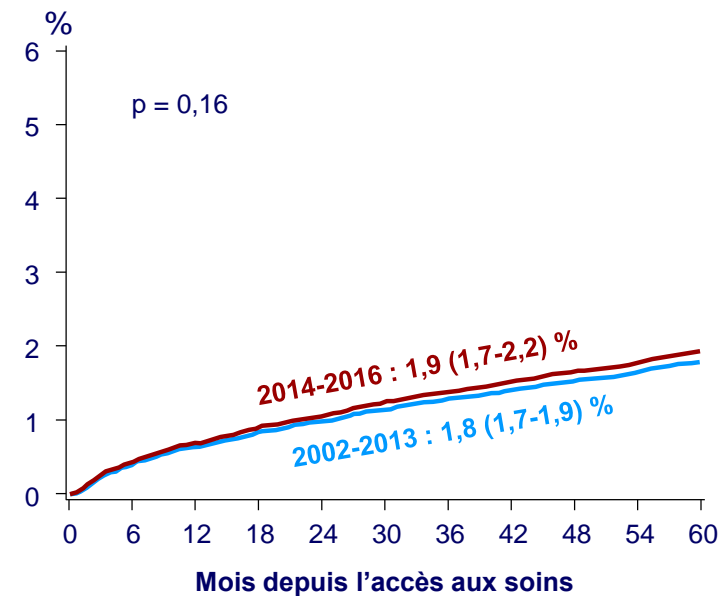
	Avancé	Intermédiaire	Précoce
<b>Age (années)</b>			
Médiane (Q1-Q3)	40 (33-48)	36 (29-44)	34 (28-43)
<b>Délai entre diagnostic VIH et inclusion dans FHDH (jours)</b>			
Médiane (Q1-Q3)	10 (0-42)	17 (4-68)	15 (5-55)
<b>Période calendaire</b>			
2002-2013	15 267 (28,8)	10 880 (20,6)	26 787 (50,6)
2014-2016	3 038 (26,5)	2 162 (18,9)	6 266 (54,6)

### Incidence cumulée de décès, % (IC 95 %)

Stade de l'infection au 1<sup>er</sup> accès aux soins



Période calendaire du 1<sup>er</sup> accès aux soins



## Risque de décès : sous-distribution ajustée de rapport de risque (sdHR, IC 95 %)

Suivi après 1 <sup>er</sup> recours au soin	0-6 mois	6-12 mois	12-24 mois	24-48 mois	48-60 mois
<b>Stades (vs précoce)</b>					
Avancé : SIDA	18,4 (12,0 - 28,4)	11,0 (6,7 - 18,0)	3,8 (2,6 - 5,6)	2,7 (2,0 - 3,7)	2,1 (1,3 - 3,3)
Avancé : CD4 < 50/mm <sup>3</sup> , sans SIDA	10,0 (6,0 - 16,7)	6,9 (3,8 - 12,5)	3,5 (2,3 - 5,5)	2,6 (1,8 - 3,8)	1,5 (0,8 - 2,8)
Avancé : CD4 50-200/mm <sup>3</sup> , sans SIDA	6,8 (4,3 - 10,8)	3,4 (1,9 - 5,9)	1,9 (1,3 - 2,8)	1,7 (1,2 - 2,3)	1,6 (1,0 - 2,5)
Intermédiaire	1,8 (1,0 - 3,2)	2,0 (1,1 - 3,6)	1,1 (0,7 - 1,8)	1,6 (1,1 - 2,1)	1,2 (0,8 - 1,8)
<b>Période calendaire</b>					
2014-2016 vs 2002-2013	1,1 (0,8 - 1,5)	1,2 (0,8 - 1,8)	1,1 (0,8 - 1,6)	1,3 (1,0 - 1,7)	1,2 (0,8 - 1,8)

### • Conclusions

- Durant la période la plus récente, un 1<sup>er</sup> accès aux soins à un stade avancé d'infection VIH concerne 26,5 % des PVVIH nouvellement diagnostiqués
- Un retard d'accès aux soins reste associé à un surrisque de mortalité jusqu'à 48 mois de suivi
- Pas de modification du risque de décès en cas d'un 1<sup>er</sup> accès aux soins à un stade avancé suite à l'introduction des INI en 1<sup>ère</sup> ligne

## II. Résistance



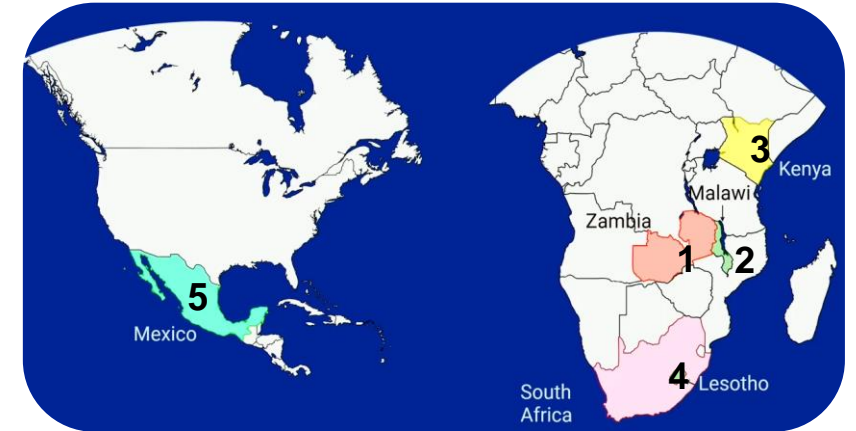
**1. Cohorte Malawi + Zambie** : 2 852 adultes switchés de TAR avec INNTI à TAR avec DTG  
CV < 400 c/ml : 95 % au switch. CV ≥ 400 c/ml à 2 ans = 3,3 % (surtout si CV non indétectable au switch)  
Mutations majeures de résistance à DTG = 2/45 avec CV > 1 000 c/ml (4,4 %)

**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<sup>ère</sup> 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 %)

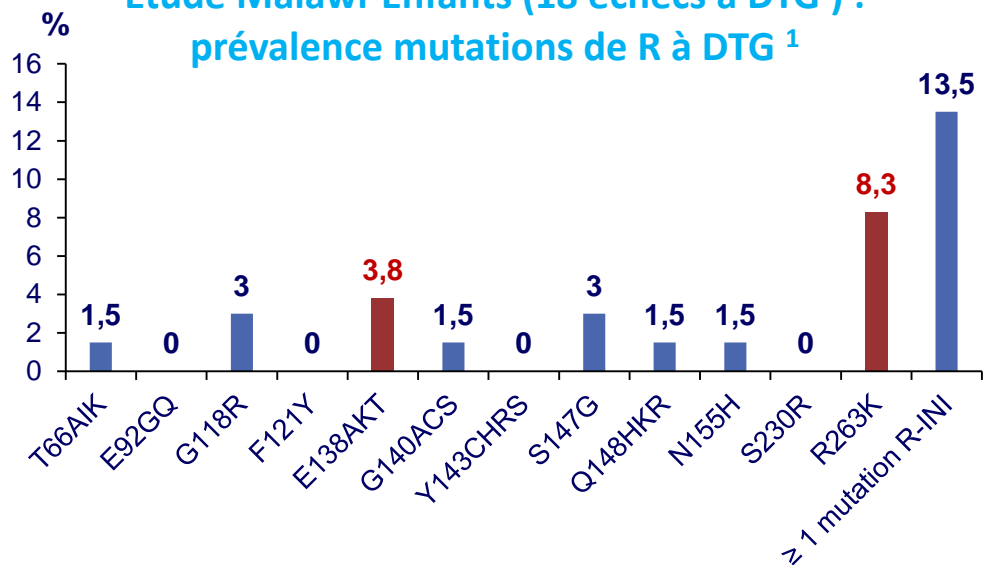


**5. Laboratoire de référence, Mexique**  
87 000 patients sous INI de 2<sup>ème</sup> génération, surtout BIC  
Oct 2021-Sept 2023 :

- 100 tests génotypiques réalisés (25 en échec de 1<sup>ère</sup> ligne, 75 en échec de ≥ 2<sup>ème</sup> 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 <sup>1</sup>



	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 <sup>2</sup>	Mutations majeures INI
Echec DTG 1 <sup>ère</sup> 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 <sup>3</sup>	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) <sup>4</sup>	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**

# III. Réservoir



- **Contexte**

- Faible proportion de femmes incluses dans les essais de « cure » (18 %)
- Sur-représentation des femmes dans les profils « Elite Controllers » et « Post-Treatment controllers »

- **Objectif** : décrire la composition du réservoir viral chez des femmes et hommes vivant avec le VIH en suppression virologique prolongée

- **Patients et méthode**

- Cohorte US « LT-ART » : PVVIH sous ARV avec CV < 50 c/ml depuis au moins 15 ans (maximum 2 blips < 100 c/ml admis)
- Cohortes comparatives
  - Elite Controllers (environ 9 ans sans ARV)
  - PVVIH traités par ARV depuis une durée intermédiaire (environ 8 ans sous ARV)
- Séquençage génome proviral entier (technique FLIP)
- Détermination des sites d'intégration du génome proviral dans le génome humain (technique MIP-Seq)
- Détermination du caractère infectieux du provirus (technique QVOA)

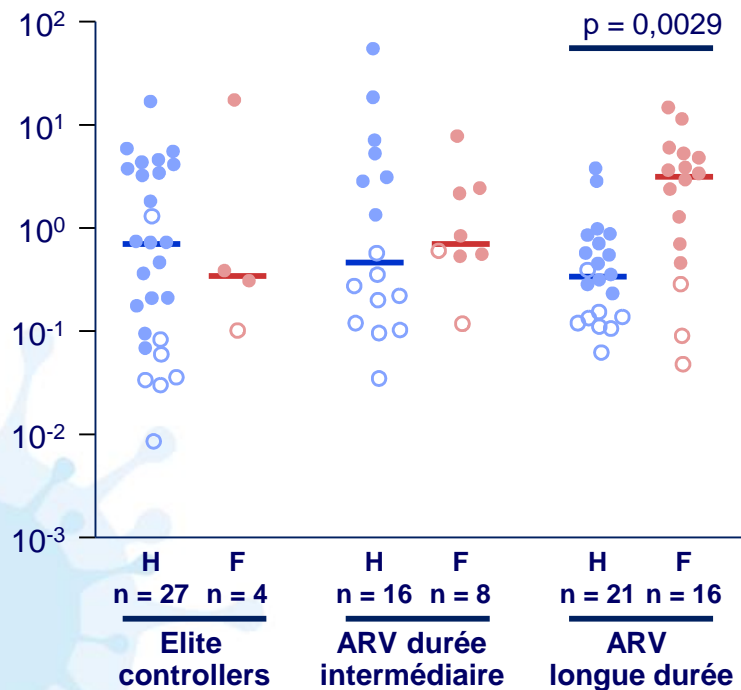
## Caractéristiques des participants (cohorte traitement ARV longue durée)

	Hommes	Femmes
Nombre de participants	34	30
Age (ans)	62 (49 - 75)	57 (43 - 82)
CD4 (/mm <sup>3</sup> )	712 (365 - 1 452)	727 (411 - 1 204)
CV (c/ml)	< LOQ	> LOQ
Durée depuis le diagnostic de l'infection VIH (ans)	23 (16 - 37)	22 (18 - 33)
Durée connue de CV indétectable (ans)	20 (15 - 24)	19 (15 - 24)

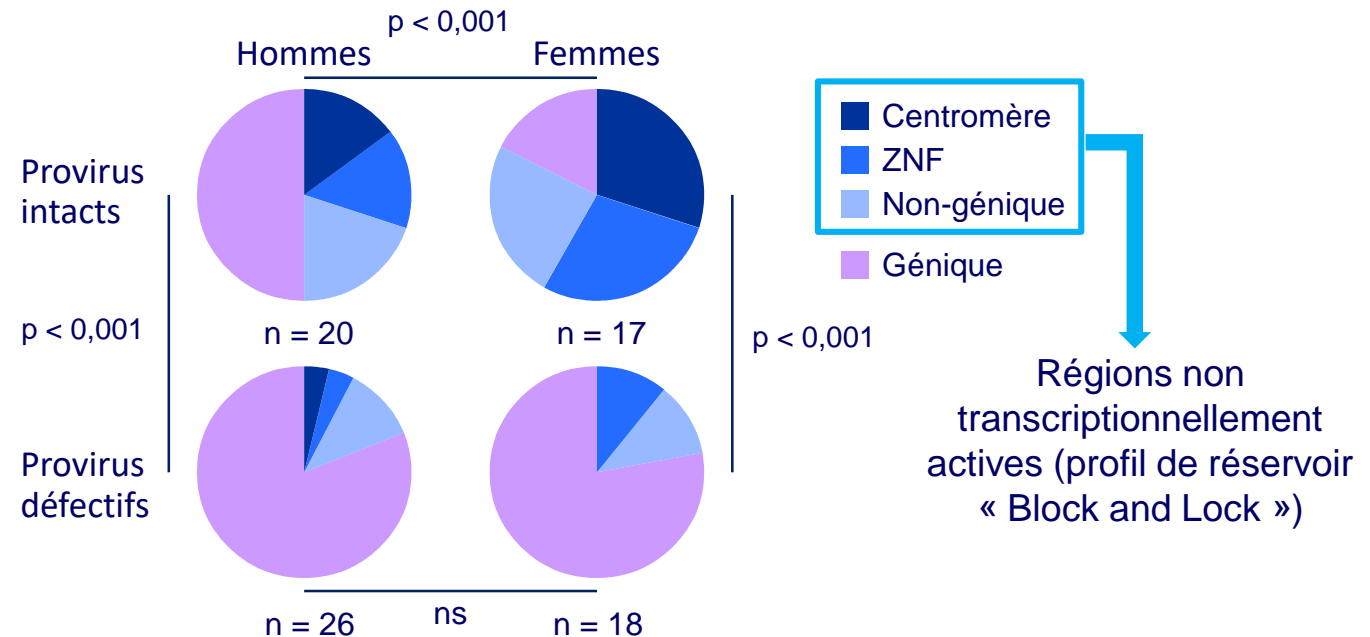
# Composition du réservoir chez les PVVIH avec suppression virologique prolongée : différences selon le sexe (3)

- Chez les PVVIH traités depuis longtemps,
  - Quantité de provirus intacts et défectifs : pas de différence selon le sexe
  - Virus intacts issus d'expansion clonale : proportion significativement plus élevée chez les femmes que les hommes
  - Enrichissement du réservoir en provirus intacts intégrés dans l'hétérochromatine de façon encore plus significative chez les femmes que les hommes

## Quantité de provirus intacts issus de l'expansion clonale (c/10<sup>6</sup> PBMC)



## Distribution de l'intégration des provirus dans les différentes régions de la chromatine (cohorte PVVIH ARV longue durée)



## • Conclusions

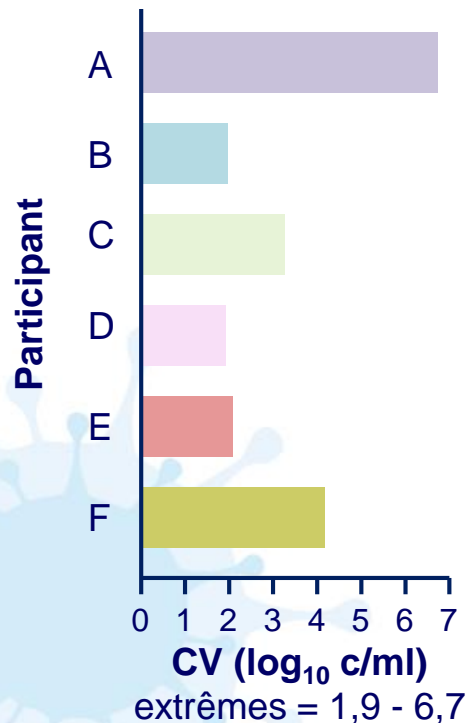
- Chez les femmes traitées par ARV depuis de nombreuses années (> 15 ans) : enrichissement important du réservoir viral en provirus intact intégré dans des régions chromosomiques transcriptionnellement silencieuses
- Proportion de femmes plus importante que d'hommes avec un profil de réservoir de type « block and lock »
- Ces données suggèrent que le système immunitaire féminin pourrait exercer une pression sélective plus efficace, d'autres études sont nécessaires pour investiguer ce mécanisme

- **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<sup>ères</sup> 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

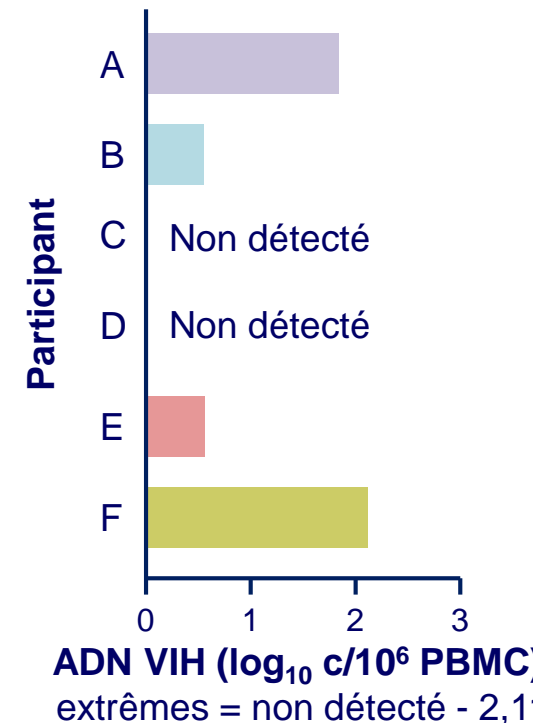
- 6 nouveau-nés avaient les critères d'éligibilité pour arrêt des ARV
- 3 filles, 3 garçons, vivant en Afrique australe (Ouganda, Tanzanie et Zimbabwe)
- Age médian au diagnostic par PCR de l'infection VIH : 9 h (extrêmes : 6 - 40)
- Age médian à l'arrêt des ARV : 5,5 ans (extrêmes : 5,3 - 5,7)

### CV la plus précoce



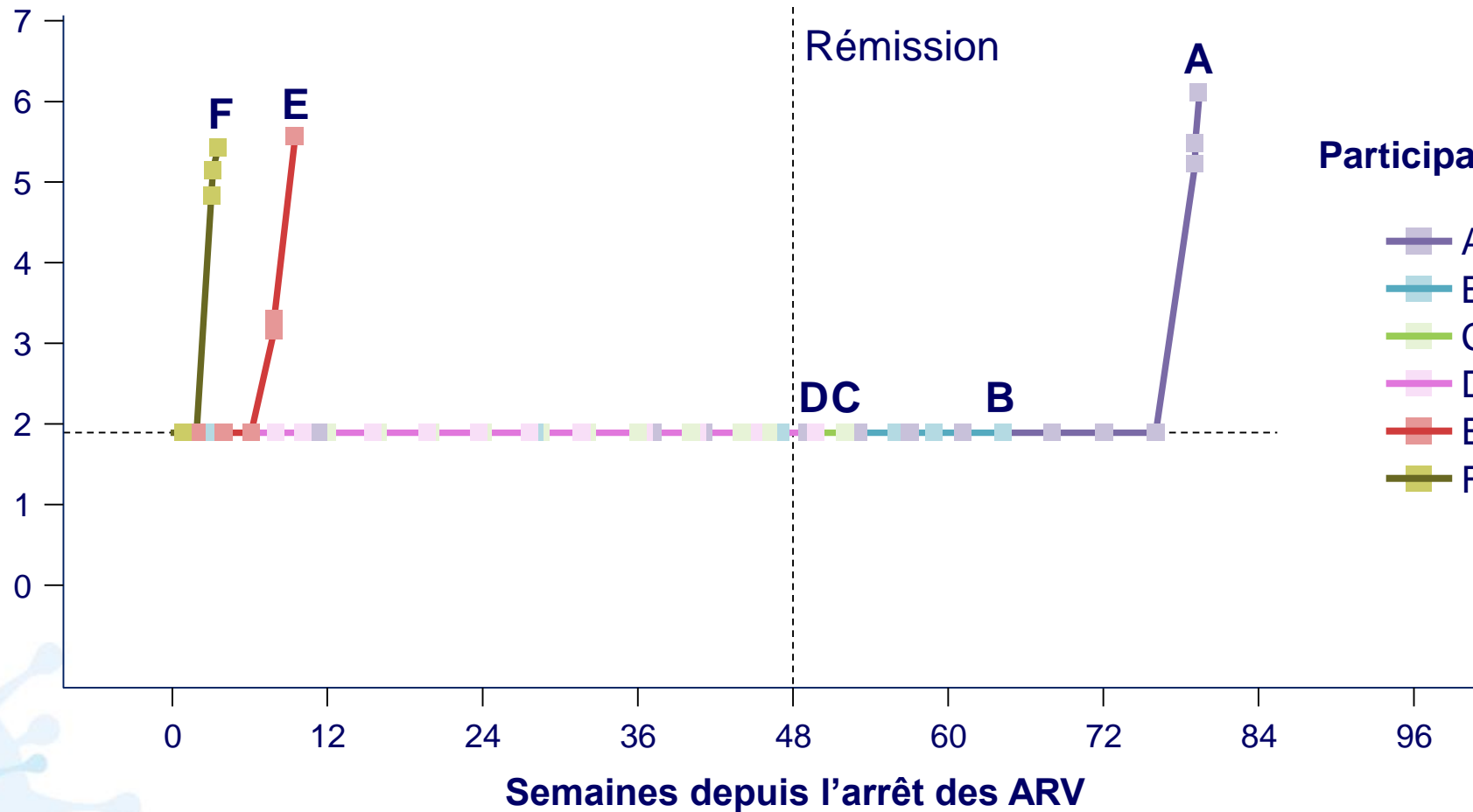
	Age au diagnostic (j)	Age le plus précoce avec CV non détectable (sem.)
A	0	9,9
B	9	9,0
C	8	11,1
D	2	3,3
E	8	9,0
F	8	17,1

### ADN VIH le plus précoce



	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)

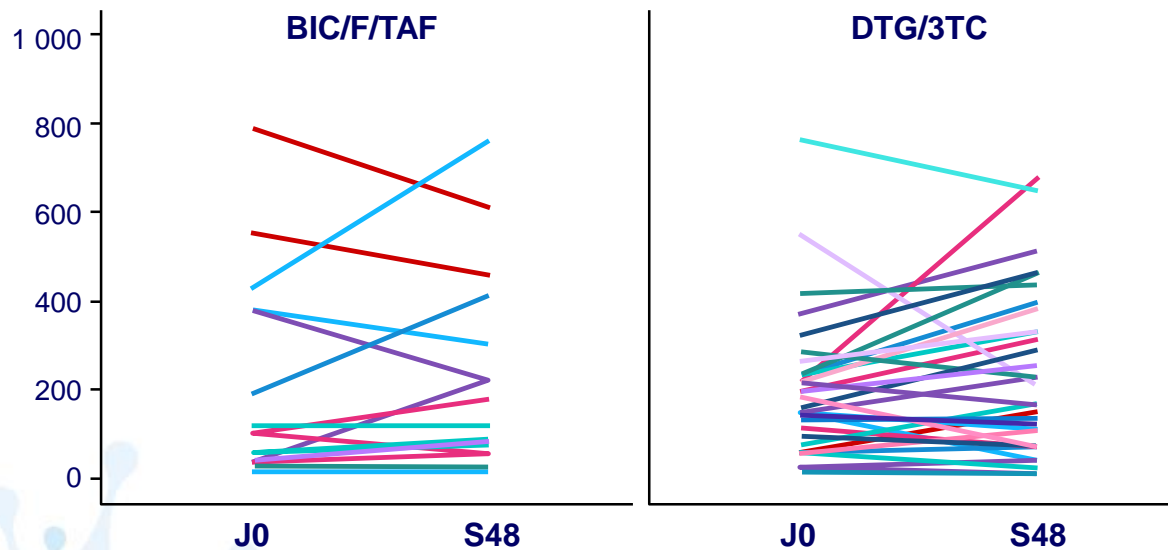
- **Conclusion**

- 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

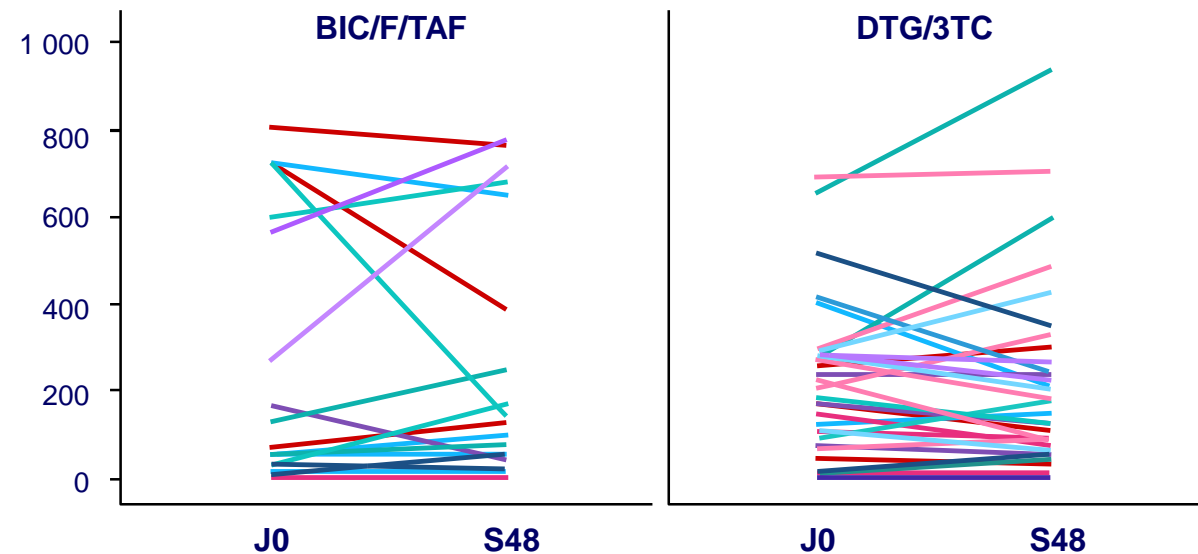
# Switch vers DTG/3TC : impact sur le niveau de transcription virale

- Essai randomisé Rumba : switch de BIC/F/TAF vers DTG/3TC (n = 89) vs poursuite BIC/F/TAF (n = 45)
  - Résultats principaux : pas de différence à S48 entre les 2 bras sur la quantité d'ADN VIH total ou d'ADN VIH intact
  - Etude ancillaire : évaluation de l'activité transcriptionnelle à S48 (quantification par PCR digitale)

Quantité de Transcrits totaux (c/μg d'ARN)



Quantité de transcrits longs (c/μg d'ARN)



- **Conclusion** : pas d'impact de l'allégement vers une bithérapie DTG/3TC sur la taille du réservoir (total et intact), ni sur le niveau de la transcription virale

# V. bNAbs



# bNAbs : principales études de Phase 1/2

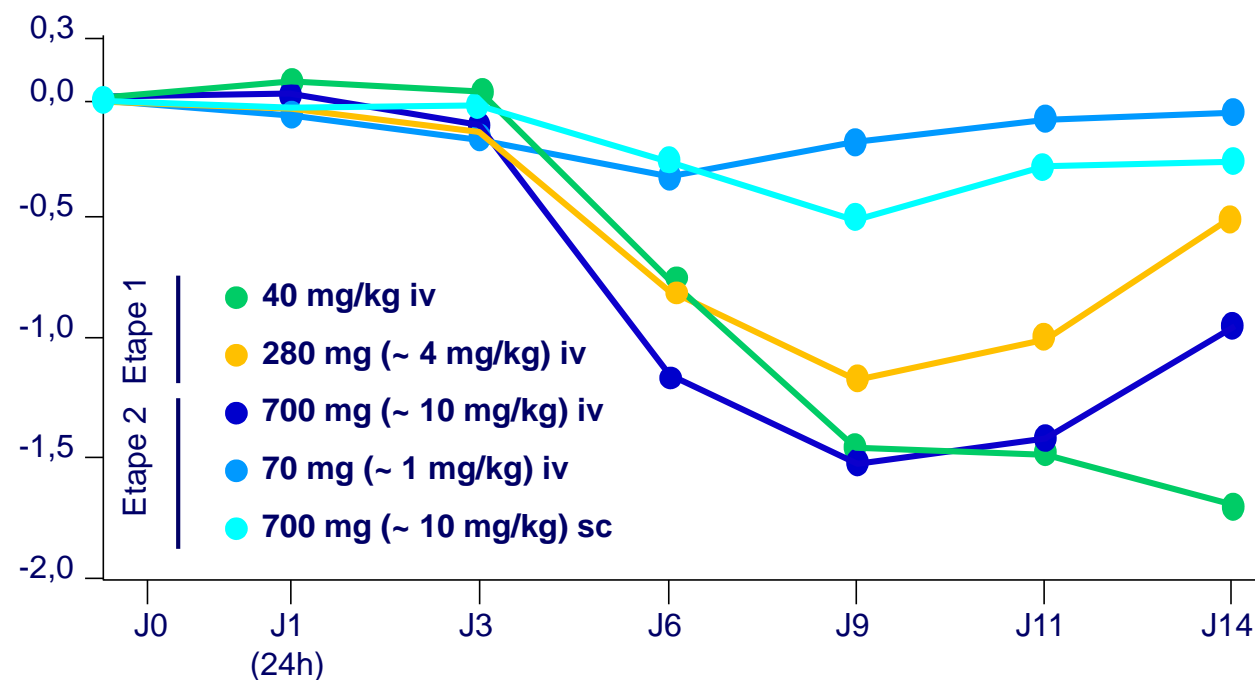
bNAb	Cible	Stratégie
Ibalizumab	Domaine 2 du CD4	Phase 3b : IBA perfusion iv versus im (TMB-302) <sup>1</sup>
VH381019 (N6LS)	Site de liaison du CD4 sur gp120	Phase 1 : monothérapie bNAb chez patients naïfs d'ARV <sup>2</sup>
SAR441236	bNAb trispécifique (agissant sur 3 épitopes différents)	Phase 1 : monothérapie bNAb chez patients virémiques ou avirémiques <sup>3</sup>
VRC07-523LS	Site de liaison du CD4 sur gp120	Phase 2 : CAB LA + bNAb en maintenance <sup>4</sup>
Teropavimab (TAB)	Site de liaison du CD4 sur gp120	Phase 1 : LEN + TAB + ZAB en maintenance <sup>5</sup>
Zinlirvimab (ZAB)	Epitope sur le glycan V3 de l'enveloppe	
PGT121	Epitope sur le glycan V3 de l'enveloppe	Phase 1 : 3 bNAbs (PGT121 + PGDM1400 + VRC07-523LS) chez des patients contrôlés en interruption d'ARV <sup>5</sup>
PGDM1400	Epitope sur le glycan V2 de l'enveloppe	

1. Mills A, CROI 2024, Abs. 631 ; 2. Losos J, CROI 2024, Abs. 117 ; 3. Tsibris A, CROI 2024, Abs. 118 ; 4. Taiwo B, CROI 2024, Abs. 119 ; 5. Eron JJ. CROI,2024, Abs. 120 ; 6. Juelg BD, CROI 2024, Abs. 121

# VH3810109 (N6LS) chez PVVIH naïfs d'ARV : essai phase 2a BANNER (1)

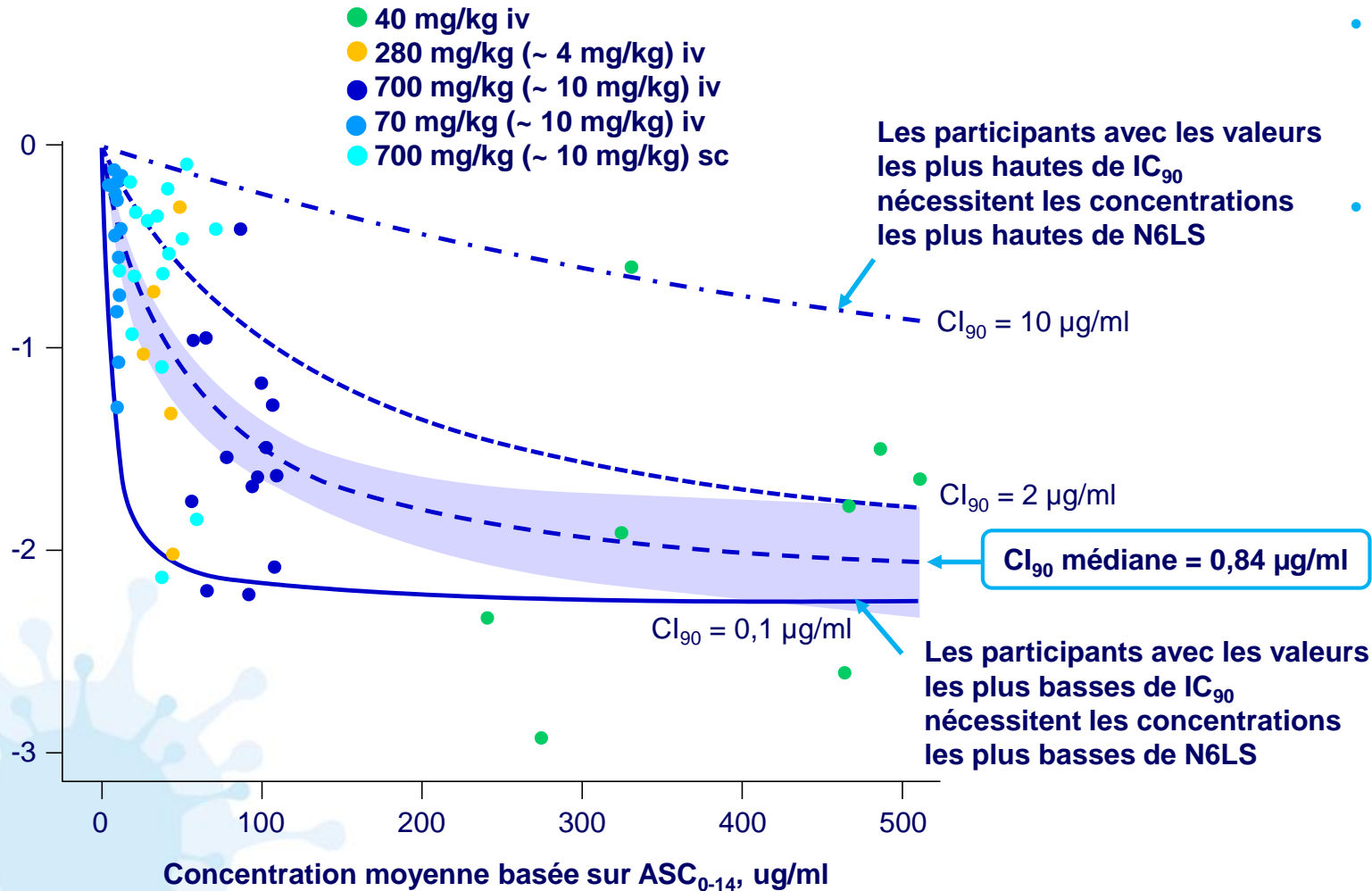
- **N6LS** : bNAb se liant à site CD4
- **BANNER** : essai ouvert, randomisé, en 2 étapes
- **Participants** : PVVIH-1, 18-65 ans, naïfs d'ARV, CD4 > 250/mm<sup>3</sup>, CV > 5 000 c/ml
- **Sensibilité au N6LS non réalisée au screening** mais réalisée rétrospectivement (PhenoSense<sup>®</sup> monoclonal antibody assay Monogram Biosciences)
- **Administration unique de N6LS (perf iv ou inj sc)**
- **Etape 1** (n = 14) : N6LS 40 mg/kg vs 280 mg iv
- **Etape 2** (n = 48) : N6LS 700 mg iv vs 70 mg iv vs 700 mg sc
- **Initiation de DTG/3TC entre J11 et J84** si :
  - Diminution CV < 0,5 log<sub>10</sub> c/ml à J11
  - Ou rebond de la CV
  - Ou atteinte J84

Evolution médiane CV, log<sub>10</sub> c/ml



NB : exposition plus faible avec sc vs iv expliquant la réponse virologique plus faible

## Réduction maximale de la CV, $\log_{10}$ c/ml



- Activité antivirale corrélée à l'exposition
- Dans chaque groupe de dose, corrélation entre la sensibilité in vitro à J0 et la réduction maximale de la CV

### Conclusions

- La sensibilité au N6LS est prédictive des concentrations requises pour un effet antiviral
- L'étude SPAN (*Win B CROI 2024, Poster 639*) a évalué la tolérance chez des adultes VIH- de doses élevées, incluant SC avec hyaluronidase rHuPH20
- Les résultats des études BANNER et SPAN ont conduit à la sélection des doses de l'essai de Phase 2b EMBRACE (CAB + N6LS iv 60 mg/kg vs CAB + N6LS sc 3 000 mg + rHuPH20 vs SOC)

# VRC07-523LS + CAB LA en maintenance : essai Phase 2 ACTG A5357

- **VRC07-523LS** : bNAb ciblant site fixation CD4
- **ACTG A5357** : essai ouvert non comparatif
- **Screening** : 142 participants, CV < 50 c/ml depuis au moins 2 ans, sous trithérapie, CD4  $\geq$  350/mm<sup>3</sup>, pas de switch antérieur pour échec et sensibilité au VRC07-523LS (CI<sub>50</sub> < 0,25 ug/ml et % maximal d'inhibition (MPI) > 98 %). Exclusion de 37 participants (26 %) sur le critère de sensibilité phénotypique
- **3 étapes**
  - Etape 1 (4 semaines) : CAB oral qd + 2 INTI
  - Etape 2 (48 semaines) : **CAB LA im q4s + VRC07-523LS iv 40 mg/kg q8s**
  - Etape 3 : retour au SOC
- **Résultats**
  - 71 participants ont débuté la phase 2, 60 la terminant
  - 14 événements indésirables possiblement liés à VRC07-523LS, 1 EI conduisant à l'arrêt
  - Echecs virologiques (CV confirmée > 200 c/ml) à S44 : **n = 5 (7,3 %)**
    - Taux résiduels plasmatiques de CAB dans la marge thérapeutique
    - Concentrations plasmatiques de VRC07-523LS > 100 fois les CI<sub>50</sub> et CI<sub>80</sub>
    - 2/5 avec une re-suppression virologique sans changement de traitement
    - Emergence d'une mutation sur intégrase R263K chez un participant avec à l'inclusion une CI<sub>50</sub> pour VRC07-523LS à la limite du seuil de sensibilité pré-défini (monothérapie fonctionnelle de CAB ?)
    - Aucun participant de l'étape 2 n'a eu d'anticorps anti-VRC07-523LS détectés (recherchés à S24 et S48 de la phase 2)

- **Rappel**

- Teropavimab (TAB) et zinlirvimab (ZAB) sont des bNAbs dirigés respectivement contre le site de liaison du CD4 de la gp120 et un épitope de la boucle V3 de l'enveloppe du VIH-1
  - Leur longue demi-vie (60 à 80 jours), permet une administration tous les 6 mois
  - Environ 50 % des souches virales de sous-type B sont hautement sensibles aux 2 bNAbs avec des concentrations inhibitrices 90 % ( $CI_{90}$ ) < 2 mg/l
- Une première étude de Phase 1b (*Eron J. Lancet HIV 2024*) a montré le maintien de la suppression virologique à 6 mois avec une seule dose de LEN + TAB + ZAB chez 18/20 patients ayant un virus hautement sensible aux 2 bNAbs
  - Nouvelle étude de phase 1b chez 11 patients avec sensibilité uniquement à un des 2 bNAbs : LEN + TAB + ZAB (1 administration LA de chaque)

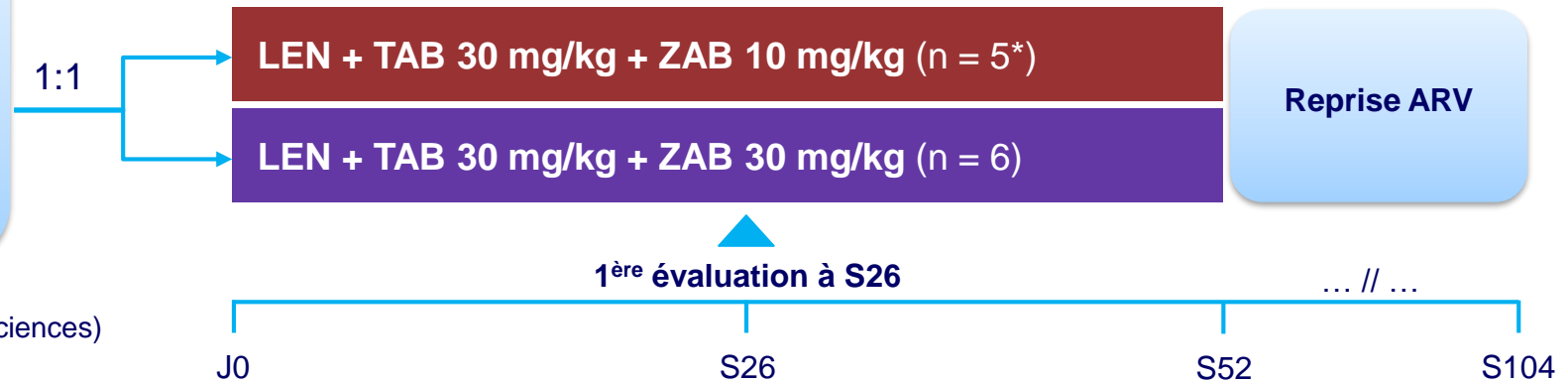
# LEN + teropavimab (TAB) + zinlirvimab (ZAB) chez des patients virologiquement contrôlés : résultats à S26 Phase 1b (2)

- Essai de phase 1b évaluant une trithérapie LA associant LEN + TAB + ZAB avec randomisation sur la dose de ZAB

## Critères d'inclusion

- Adultes VIH-1+
- Suppression virologique  $\geq 18$  mois
- Sensibilité virale à TAB **OU** ZAB
- Nadir CD4  $\geq 350/\text{mm}^3$
- CD4 à l'inclusion  $\geq 500/\text{mm}^3$
- Ag HBs négatif

\* Sensibilité définie comme  $\text{CI}_{90} \leq 2 \text{ mg/l}$   
(PhenoSense mAb DNA assay - Monogram Biosciences)



\* 1 patient avec arrêt précoce pour violation protocole (co-infecté VHB)

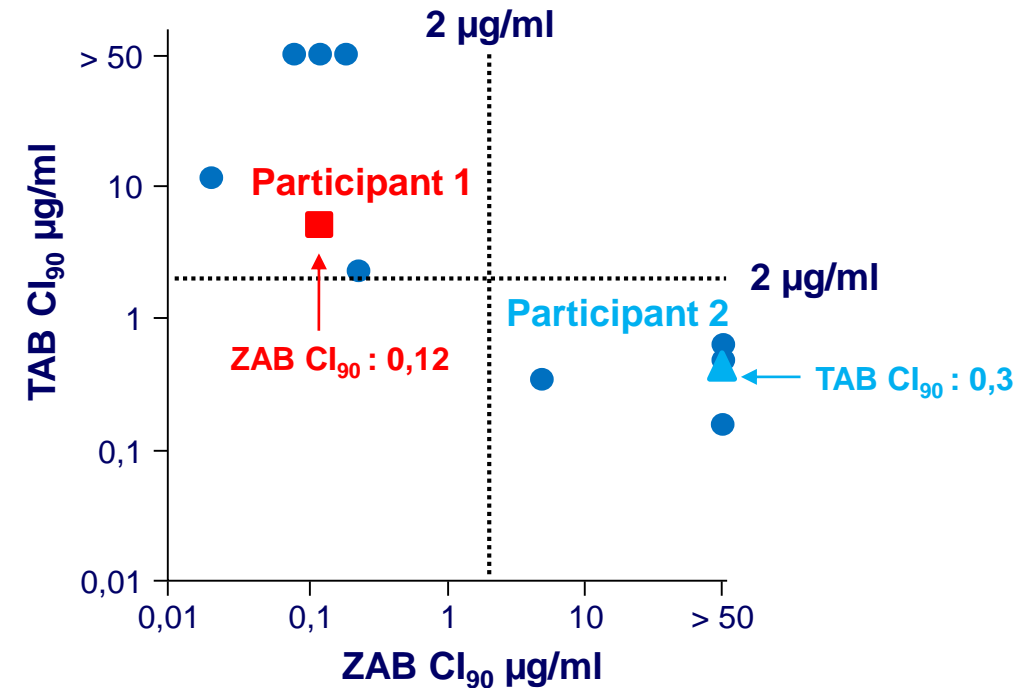
	Jour 1	Jour 2
LEN oral 600 mg		
LEN sc 927 mg		-
TAB iv 30 mg/kg		-
ZAB iv 10 mg/kg ou 30 mg/kg		-

- 11 participants randomisés (8 hommes, 3 femmes), poids médian : 86,4 kg, CD4 médiane : 916/ $\text{mm}^3$ , durée ARV médiane : 3,7 ans. Sensibilité à TAB = 5/11, à ZAB = 6/11, aux 2 bNAbs = 0

## • Résultats

- Bonne tolérance
  - 5/11 réactions de grade 1 au site d'injection de LEN
  - Pas de réaction aux perfusions de TAB et ZAB
  - Pas d'anomalies biologiques de grade  $\geq 3$
- Maintien CV  $< 50$  c/ml à S26
  - LEN + TAB + ZAB 30 mg/kg : 6/6
  - LEN + TAB + ZAB 10 mg/kg : 2/4
- Patient 1 : rebond CV 72 c/ml à S26 (pas de contrôle de CV), pas d'émergence de résistance
- Patient 2 : rebond CV 112 c/ml à S20, confirmée  $< 100$  c/ml, pas d'émergence de résistance
- Pas d'autre facteur de risque qu'une faible dose de ZAB dans ces 2 cas de rebond virologique

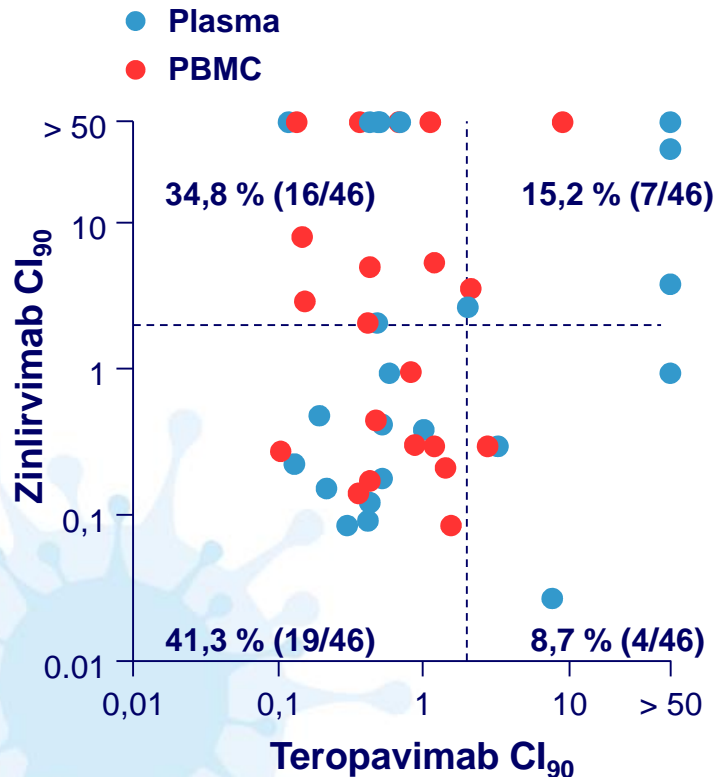
## 2 participants avec rebond virologique (CV $> 50$ c/ml)



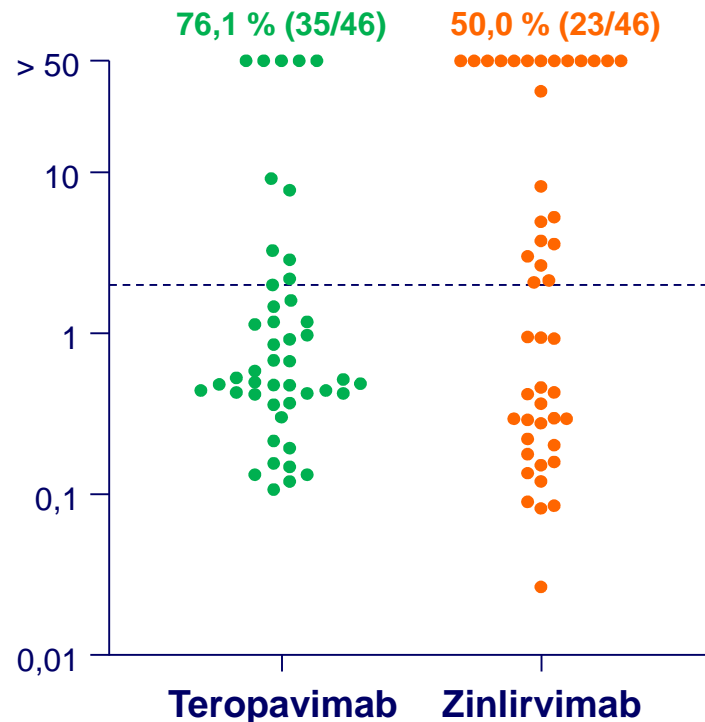
# Détermination de la sensibilité à TAB et ZAB chez des PVVIH porteurs de virus multirésistants

- Caractérisation de la sensibilité phénotypique aux bNAbs teropavimab (TAB) et zinlirvimab (ZAB) chez des PVVIH porteurs de virus multirésistants (R à 4 classes d'ARV, 90 % sous-type B, étude PRESTIGIO)
- $CI_{90}$  obtenus pour 46 des 50 PVVIH (24 avec  $CV < 50$  c/ml et 22 avec  $CV > 1\ 000$  c/ml)

## Distribution de la sensibilité phénotypique aux bNAbs ( $CI_{90}$ , $\mu\text{g/ml}$ )



## • Conclusions



- 76,1 % des virus sont sensibles à TAB et 50,0 % à ZAB
- 41,3 % des virus sont sensibles aux 2 bNAbs TAB et ZAB
- Pas de corrélation entre les caractéristiques démographiques, cliniques, et virologiques des participants et la sensibilité à TAB ou ZAB

# Association de 3 bNAbs avec interruption des ARV (1)

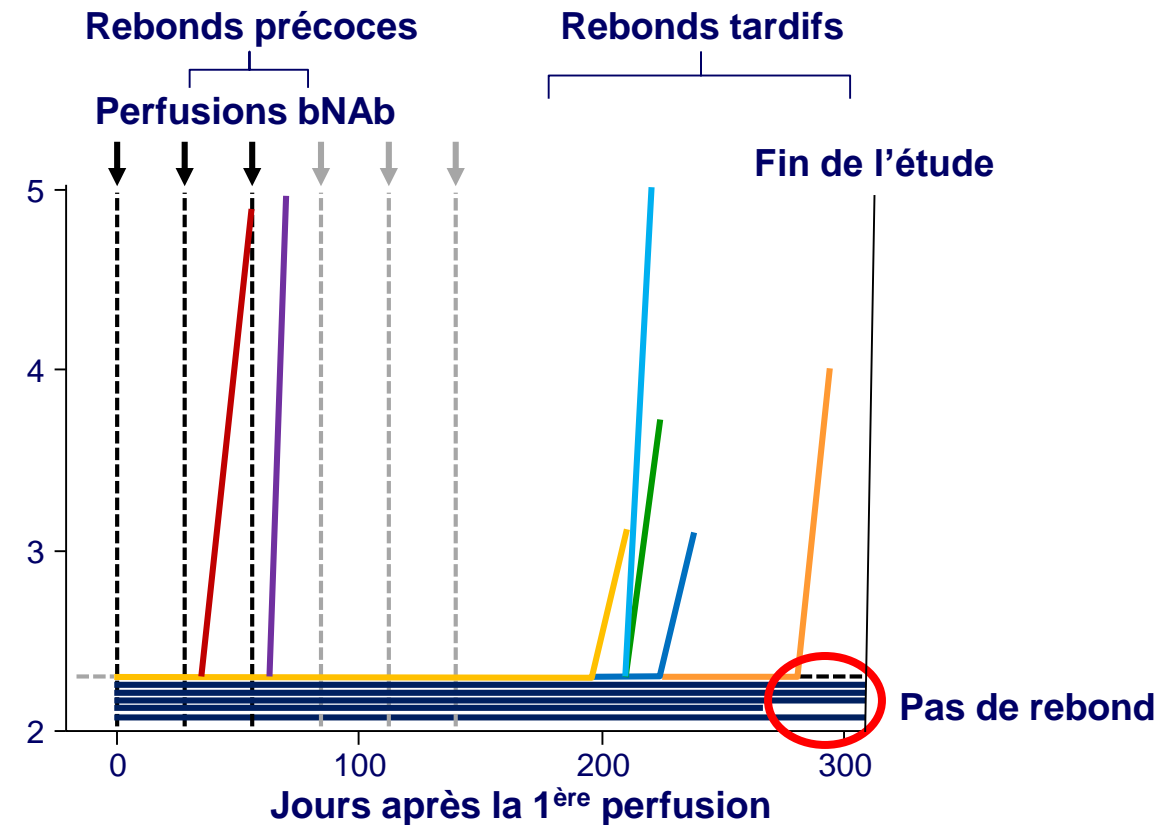
- Les bNAbs ont un effet antiviral important, peuvent maintenir la suppression virologique ou retarder le rebond virologique de certains patients ayant interrompu le traitement ARV
- La sensibilité des virus aux différents bNAbs est inconstante
- La sélection rapide de variants résistants est observée avec les schémas utilisant 1 ou même 2 bNAbs
- **Hypothèse** : l'association de 3 bNAbs de spécificité différente pourrait permettre de maintenir la suppression virologique après interruption du traitement ARV
  - PGDM1400 (cible : V2-glycane) + PGT121 (cible : V3-glycane) + VRC07-523LS (cible : site de liaison du CD4) : couvrent 99 % des souches virales des différents sous-types, 82 % étant couverts par au moins 2 des 3 bNAbs
- **Schéma de l'étude** : 12 PVVIH sous ARV avec CV < 50 c/ml
  - A J1 : interruption du traitement ARV
  - Perfusion iv de chaque bNAb à la dose de 20 mg/kg à J0, J28, J56, J84, J112 et J140
- **Critère d'évaluation** : rebond virologique à J300

# Association de 3 bNAbs avec interruption des ARV (2)

## • Résultats

- Bonne tolérance
- $T_{1/2}$ 
  - 19,9 j pour PGT121
  - 23,9 j pour PGDM1400
  - 44,9 j pour VRC07-523LS
- Profil PK non modifié par administrations répétées
- Rebonds virologiques = 7/11
  - Précoce (avant J100), n = 2
    - R à baseline à PGT121 et PGDM1400 dans les 2 cas
  - Tardif (après J200), n = 5
    - Concentrations sériques faibles des bNAbs
    - Emergence de R à PGT121 et PGDM1400 chez 1/3 patients testés
- 4/11 patients ayant été suivis jusqu'à S44 n'ont pas eu de rebond virologique

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



- **Conclusion** : association de 3 bNAbs ayant le potentiel de maintenir un contrôle virologique pendant plusieurs semaines après interruption du traitement ARV. Nécessité d'études contrôlées