

3^e édition

AFRAMED

VIH / HÉPATITES

CASABLANCA

du 27 | sept
au 29 | 2019



La PrEP

Actualités & Perspectives



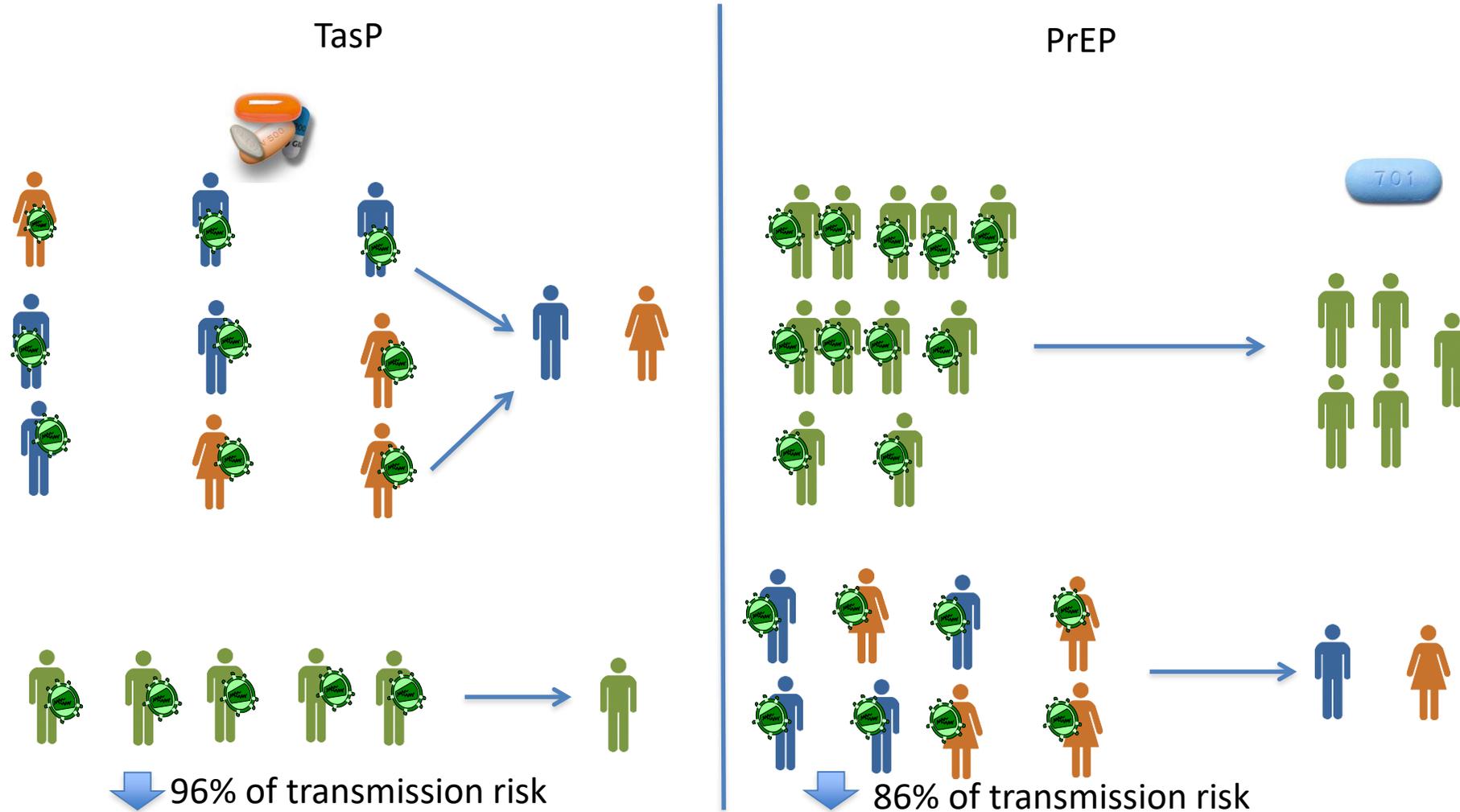
Jade GHOSN
MCU-PH

Département des Maladies Infectieuses et Tropicales
HUPNVS site Bichat – Claude Bernard

INSERM IAME 1137, Faculté de Médecine Paris Diderot
Université de Paris



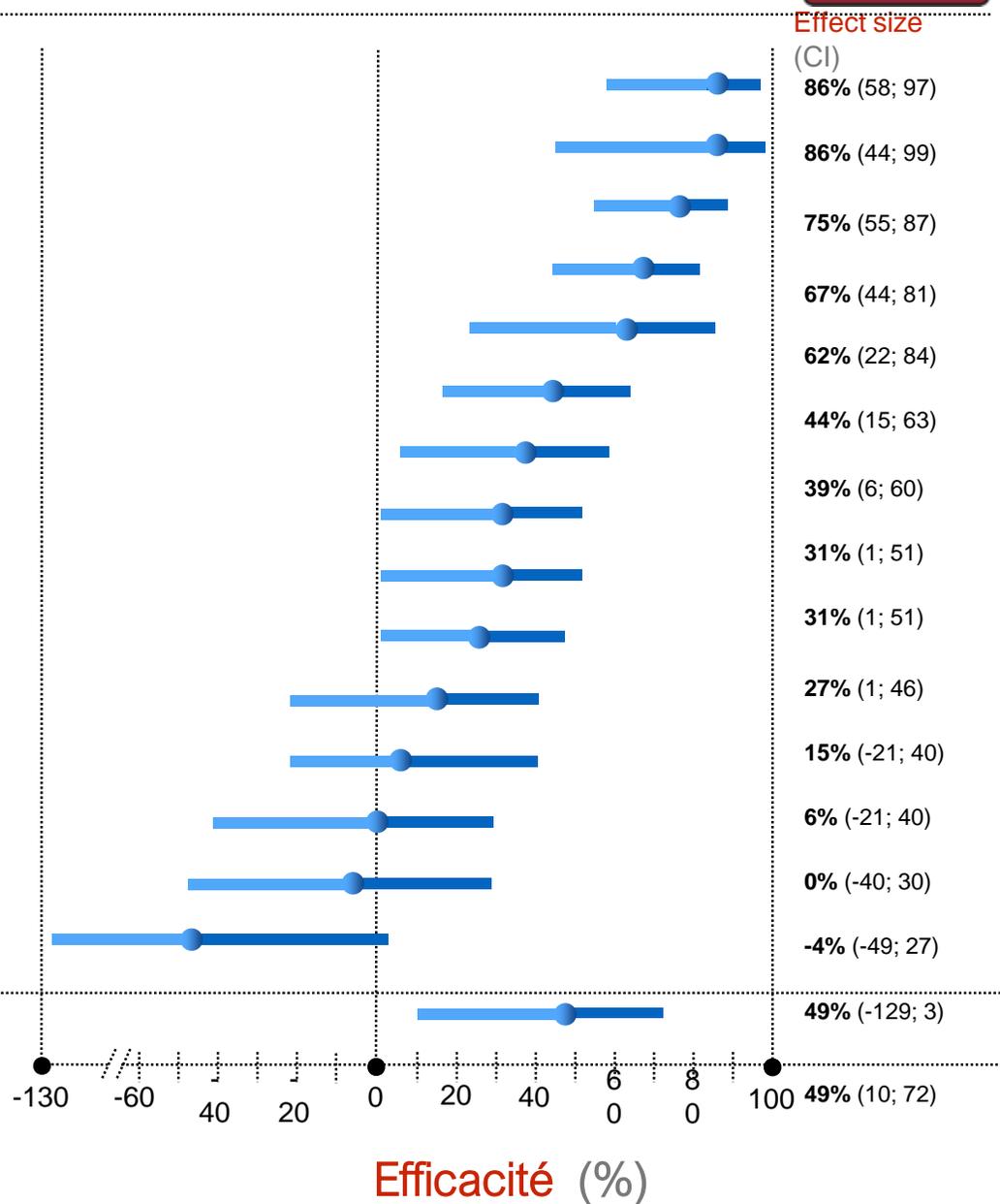
CASABLANCA
du 27 au 29 sept. 2019



Essais cliniques en prévention du VIH

Prevention of sexual transmission

- PROUD – daily oral TDF/FTC (MSM – United Kingdom)
- IPERGAY – event-driven TDF/FTC (MSM – Canada, France)
- Partners PrEP – daily oral TDF/FTC (Serodiscordant couples – Kenya, Uganda)
- Partners PrEP – daily oral TDF (Serodiscordant couples – Kenya, Uganda)
- TDF2 – daily TDF/FTC (Heterosexual men and women – Botswana)
- iPrEx – daily oral TDF/FTC (MSM – North and South America, South Africa, Thailand)
- CAPRISA 004 – BAT-24 dosing vaginal tenofovir gel (Women – South Africa)
- RV 144 – six injectable ALVAC/AIDS VAX (Heterosexual men and women – Thailand)
- The Ring Study – monthly vaginal ring containing dapivirine (Women – South Africa, Uganda)
- ASPIRE – monthly vaginal ring containing dapivirine (Women – Malawi, South Africa, Uganda, Zimbabwe)
- MTN 003/VOICE – daily dosing vaginal tenofovir gel (Women – South Africa, Uganda, Zimbabwe)
- FEM-PrEP – daily oral TDF/FTC (Women – Kenya, South Africa, Tanzania)
- FACTS 001 – event-driven vaginal tenofovir gel (Women – South Africa)
- MTN 003/VOICE – daily oral TDF/FTC (Women – South Africa, Uganda, Zimbabwe)
- MTN 003/VOICE – daily oral TDF (Women – South Africa, Uganda, Zimbabwe)
- Bangkok Tenofovir Study – daily oral TDF (PWID– Thailand)



Prevention in people who inject drugs

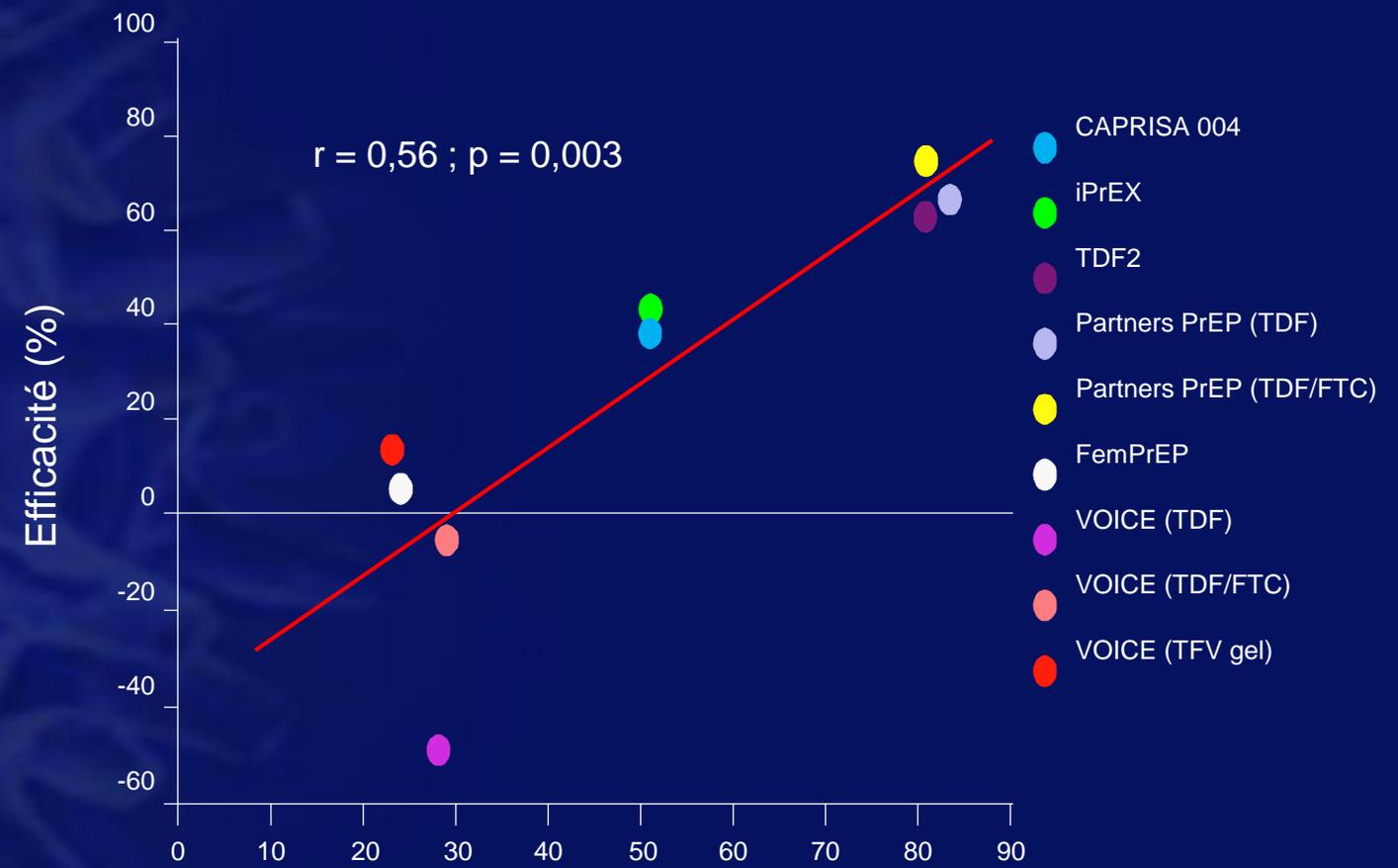
DELIVERY SYSTEM		ACTIVE DRUG	
	Vaccine		ALVAC/AIDS VAX
	Oral pills		Dapivirine
	Vaginal gel		Tenofovir
	Vaginal ring		Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
			Tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC)

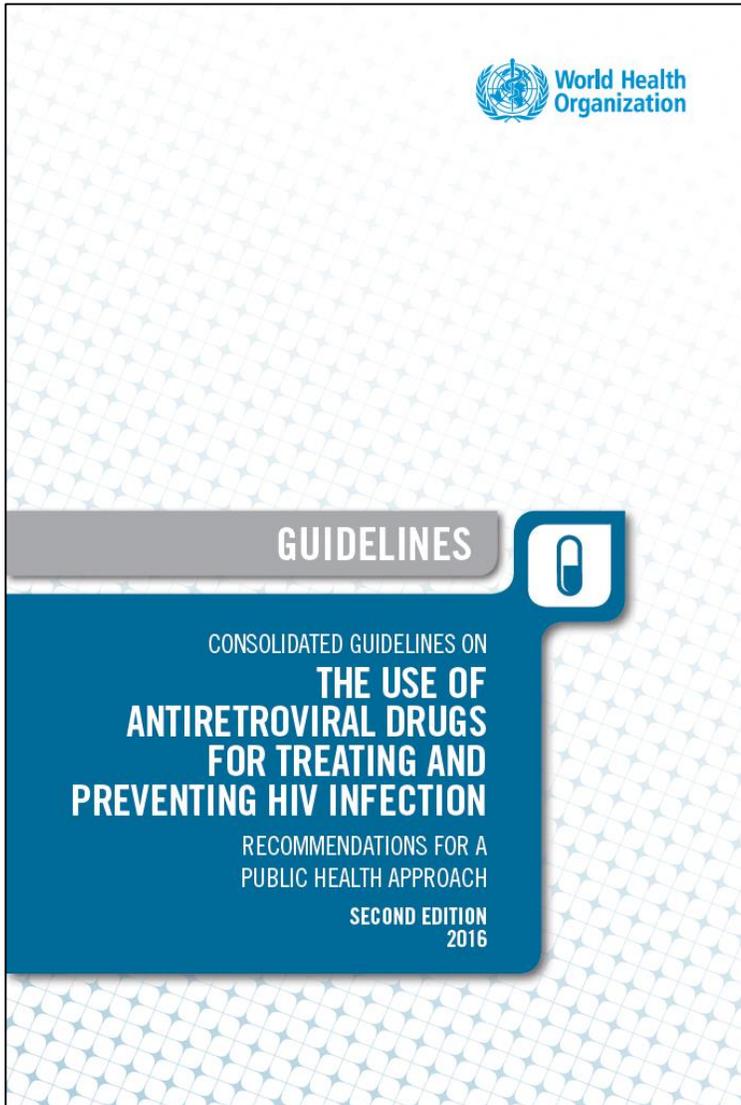


...de la CROI 2015

PrEP

Strong correlation between efficacy and adherence





La **PrEP par voie orale** comprenant du TDF doit être proposée comme **moyen de prévention supplémentaire** aux personnes à **risque substantiel d'infection VIH** dans le cadre d'une offre de **prévention combinée** du VIH.

Risque substantiel : incidence > 3 / 100 PA en l'absence de PrEP.

Prévention combinée

- × Préservatifs masculins et féminins
- × ↘ nombre de partenaires
- × Dépistage du VIH + conseils
- × Dépistage et traitement des IST
- × Circoncision médicale volontaire
- × Echange seringues et aiguilles + traitement de substitution aux opiacés
- × PrEP
- × TPE
- × TARV des PvVIH

AFRAMED

VIH / HÉPATITES



PrEP

**UN COMPRIMÉ
PAR JOUR
VOUS PROTÈGE DU VIH**

La PrEP est un traitement
préventif contre le VIH/sida.

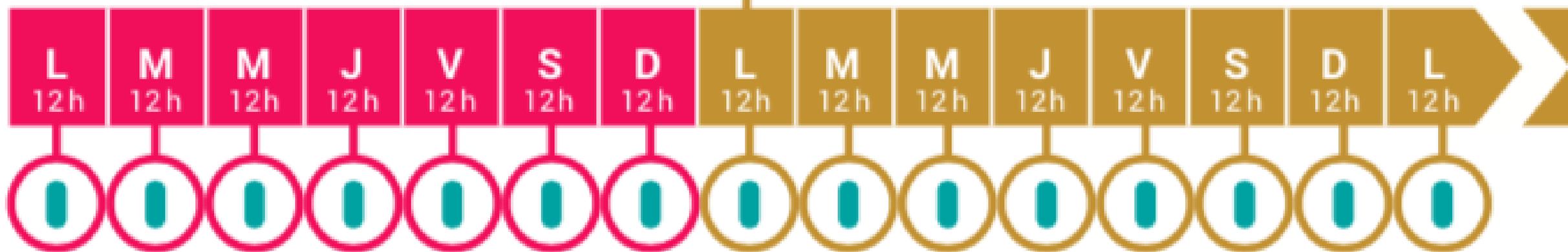
Pour savoir comment en bénéficier :
aides.org/prep

Campagne AIDS 2018

PRISE CONTINUE

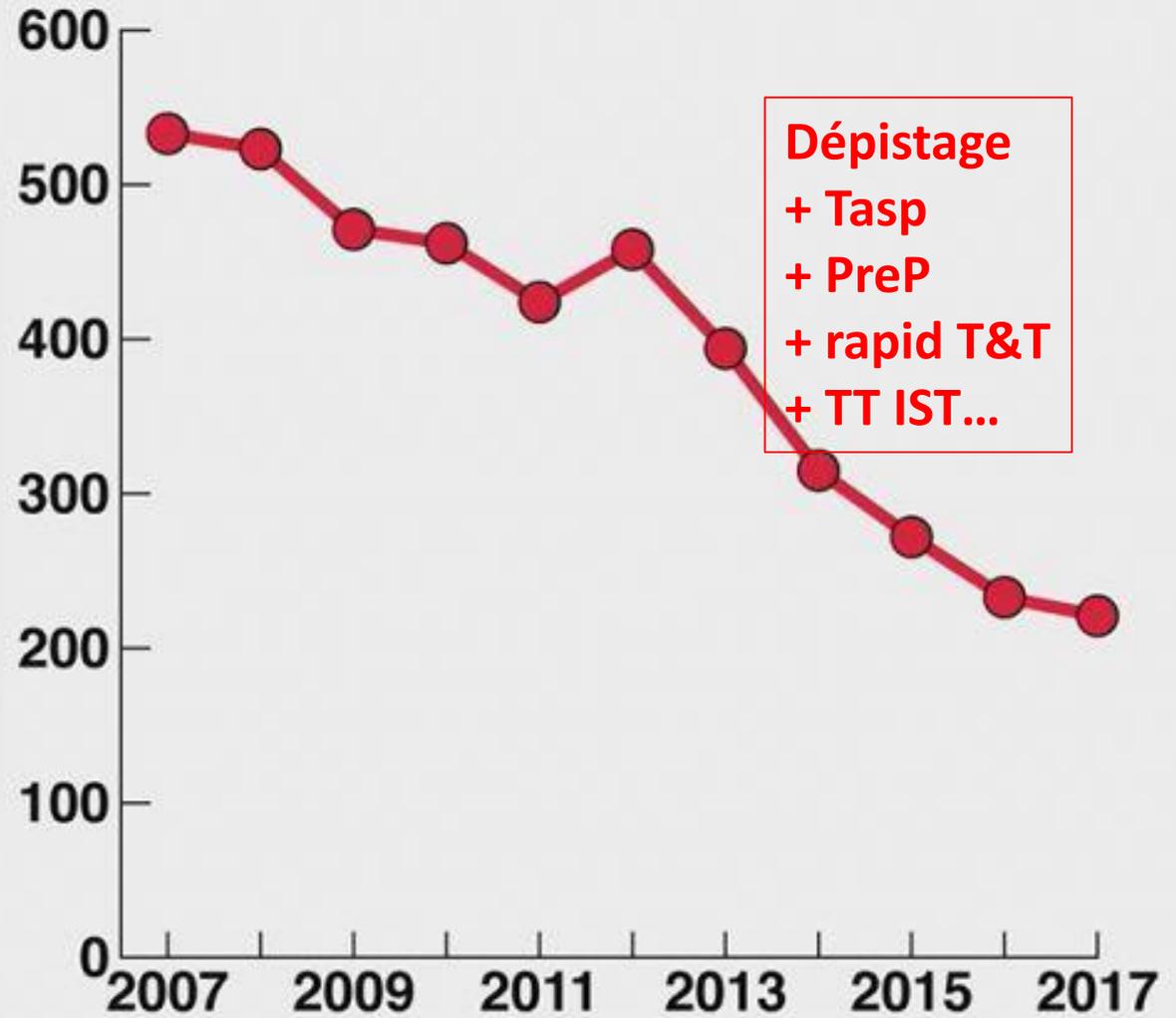
**BIEN RESPECTER LES
7 PREMIERS JOURS
DE PRISE AVANT
TOUT RAPPORT !**

RAPPORT SEXUEL



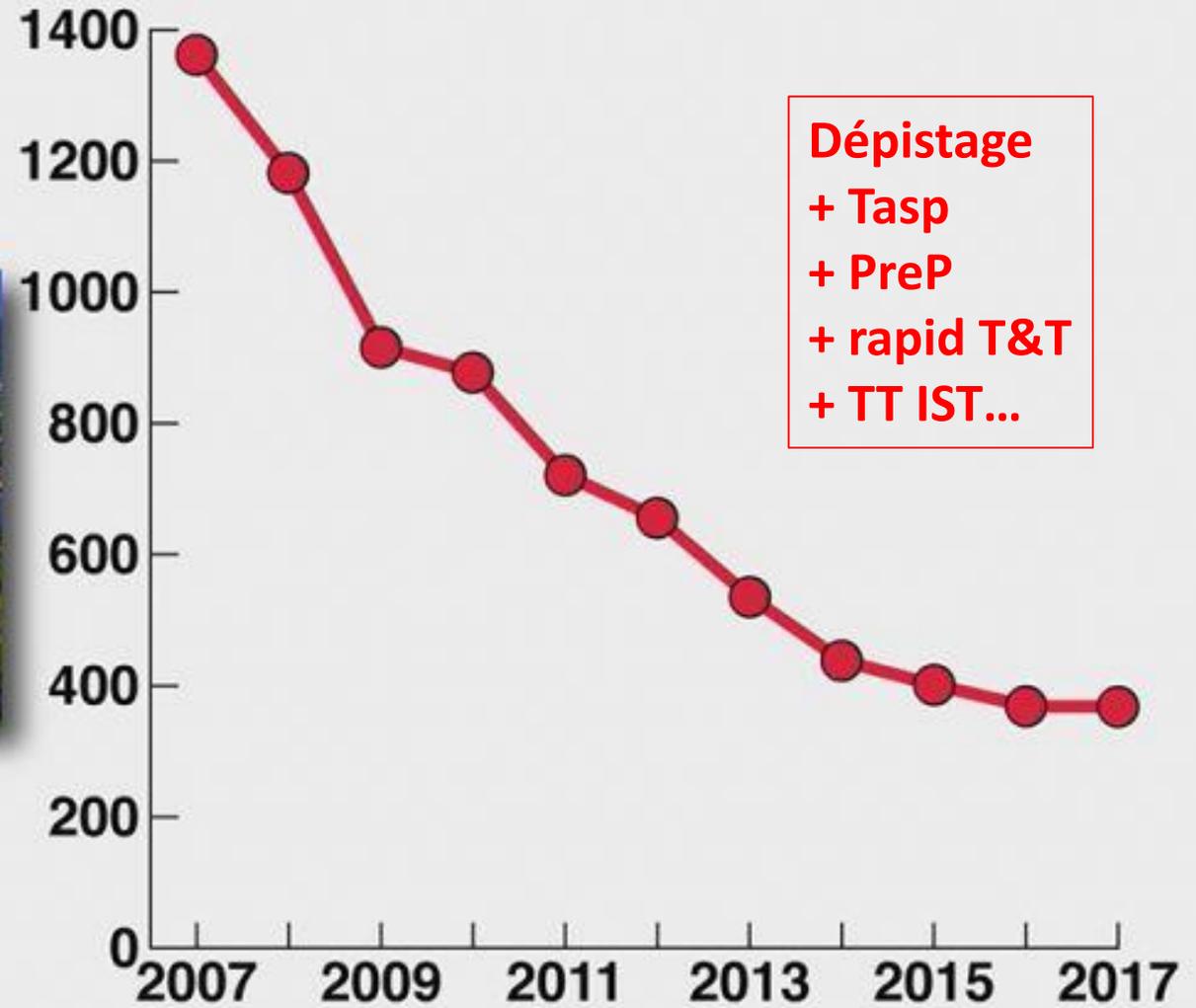
**7 JOURS DE PRISE POUR
UNE PROTECTION MAXIMALE**

New HIV Diagnoses in San Francisco, 2007-2017



Source: SF Dept. of Public Health

New HIV Diagnoses in Washington, DC, 2007-2017



Source: DC Dept. of Health



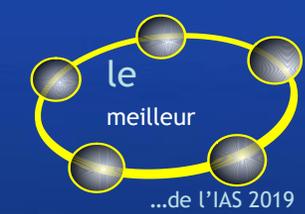
Déploiement de la PrEP en Nouvelle-Galles du Sud, Australie : impact sur l'incidence du VIH

- EPIC-NSW est un programme de déploiement de la PrEP par TDF/FTC en continu chez les HSH, dans 31 établissements en Nouvelle-Galles du Sud, en Australie
- Objectif : décrire l'incidence du VIH à plus long terme (> un an de suivi) dans ce programme
- Les participants contribuaient au suivi depuis le jour de leur inclusion jusqu'à la séroconversion, ou jusqu'au 31/12/2018 pour ceux restant séronégatifs pour le VIH
- **Résultats**
 - 9 708 HSH ont été inclus entre Mars 2016 et Avril 2018
 - Sur un total de 17 747 personnes-années de suivi, 16 séroconversions ont été rapportées, avec mauvaise observance à la PrEP déclarée dans les 16 cas. L'incidence du VIH était de 0,9/1 000 PA (IC 95 % : 0,55 - 1,47)
 - L'incidence était plus élevée chez
 - Les jeunes ($p = 0,007$) (atteignant jusqu'à 2,4/1 000 PA chez les moins de 25 ans)
 - Les personnes ayant une IST rectale à l'inclusion (J0)
 - Les personnes déclarant consommer de la métamphétamine à J0
 - L'incidence la plus élevée était chez ceux, à J0, ayant une IST rectale **et** déclarant consommer de la métamphétamine (8,93/1 000 PA, HR 48,9 ; IC 95 % : 10,2 - 236)
- **Conclusion** : après un suivi moyen de deux ans par participant, la PrEP en continu par TDF/FTC reste très efficace avec incidence du VIH < 1/1 000 PA. Cependant, l'incidence annuelle était de 1 % chez ceux qui, à J0, déclaraient consommer de la métamphétamine **et** avaient une IST rectale

PRISE À LA DEMANDE

1 SEUL RAPPORT
=
3 PRISES,
4 COMPRIMÉS





Etude ANRS Prévenir : efficacité de la PrEP en continu et à la demande en vie réelle (1)

- Etude de cohorte en ouvert, région parisienne, début des inclusions mai 2017
- **Critères d'inclusion**
 - Adultes VIH- à risque
 - Utilisation non systématique du préservatif
 - Clairance créatinine > 50 ml/mn
 - AgHBs négatif si « à la demande »
- Les participants choisissent de prendre la PrEP par TDF/FTC en continu (1 cp/j) ou à la demande, et peuvent passer d'un schéma à l'autre
- Dépistage VIH ELISA 4G et créatininémie tous les 3 mois, dépistage des IST selon les pratiques locales (les recommandations françaises préconisent un dépistage trimestriel), préservatifs et gels fournis, *counselling* sur la réduction des risques et l'observance, auto-questionnaires sur les pratiques sexuelles
- Objectif principal : montrer une réduction d'au moins 15 % des nouveaux diagnostics VIH chez les HSH en Ile-de-France en mai 2020 par rapport à 2016, effectif à inclure n = 3 000
- Au 2 mai 2019, 3 057 participants inclus dans 26 sites cliniques en Ile-de-France



Etude ANRS Prévenir : efficacité de la PrEP en continu et à la demande en vie réelle (2)

Caractéristiques à l'inclusion (n = 3 057)

Médiane, IQR ou n (%)	PrEP en continu n = 1 546 (50,8 %)	PrEP à la demande n = 1 499 (49,2 %)	p
Age (années)	35 (28 - 43)	36 (30 - 44)	< 0,001
HSH	1 513 (97,9)	1 488 (99,3)	0,001
Hommes ou femmes hétérosexuels	20 (1,3)	10 (0,7)	
Transgenres	12 (0,8)	1 (0,1)	
Niveau baccalauréat	902 (58,3)	958 (63,9)	0,004
Ayant un emploi	1 054 (68,2)	1 057 (70,5)	0,660
Pas de partenaire sexuel régulier	870 (56,4)	803 (53,9)	0,165
Ayant déjà pris la PrEP	844 (54,6)	858 (57,2)	0,142
Utilisation de chemsex*	218 (14,1)	204 (13,6)	0,715
Rapports sexuels non protégés dans les 4 dernières semaines	2 (0 - 6)	2 (0 - 4)	< 0,001
Partenaires sexuels dans les 3 derniers mois	12 (6 - 25)	10 (5 - 15)	< 0,001

* Lors du dernier rapport sexuel : cocaïne, GHB, MDMA, méphédrone



Etude ANRS Prévenir : efficacité de la PrEP en continu et à la demande en vie réelle (3)

% d'utilisation de la PrEP ou du préservatif lors du dernier rapport sexuel
7 685 rapports sexuels évalués chez 2 134 participants ayant dépassé la visite M3

	PrEP en continu n = 3 806 rapports	PrEP à la demande n = 3 879 rapports
Utilisation globale de la PrEP	97,3	82,2
Utilisation correcte*	97,5	96,4
Pas de PrEP	2,7	17,8
Préservatifs	18,8	21,9

Incidence du VIH (suivi médian 8,7 mois et 2 208 personnes-années *)

Schéma PrEP	Suivi (patients-années)	Incidence VIH pour 100 patients-années (IC 95 %)	p
En continu	1 072,9	0 (0,0 - 0,3)	0,132
À la demande	1 132,7	0,2 (0,0 - 0,6)	

* taux de sortie d'étude : 8,9/100 PA

- Incidence globale du VIH : 0,09/100 PA (IC 95 % : 0,01 = 0,33) (deux séroconversions)
- 143 infections à VIH évitées (calcul basé sur l'incidence de 6,6/100 PA observée dans le bras placebo de l'essai Ipergay)

Description des deux cas de séroconversions

Cas	Genre, Age	Date J0 PrEP	Date inclusion PREVENIR	Dernière sérologie VIH négative	Diagnostic VIH	Commentaires
1	HSH 52 ans	Avril 2016 à la demande	02 février 2018 à la demande	04 septembre 2018	02 janvier 2019 Sérologie 4G : positive CV plasma : 6 550 c/ml Pas de RAMs à TDF/FTC	PrEP interrompue 10 semaines avant l'infection et rapports sexuels sans préservatifs durant cette période
2	HSH 47 ans	Juin 2016 en continu	10 juin 2017 à la demande	06 décembre 2018	18 février 2019 Sérologie 4G : positive CV plasma > 10 ⁶ c/ml Pas de RAMs à TDF/FTC	PrEP interrompue 7 semaines avant l'infection et rapports sexuels sans préservatifs durant cette période

Paris : Baisse des nouveaux cas VIH + entre 2015-2018

09.09.19

15:38



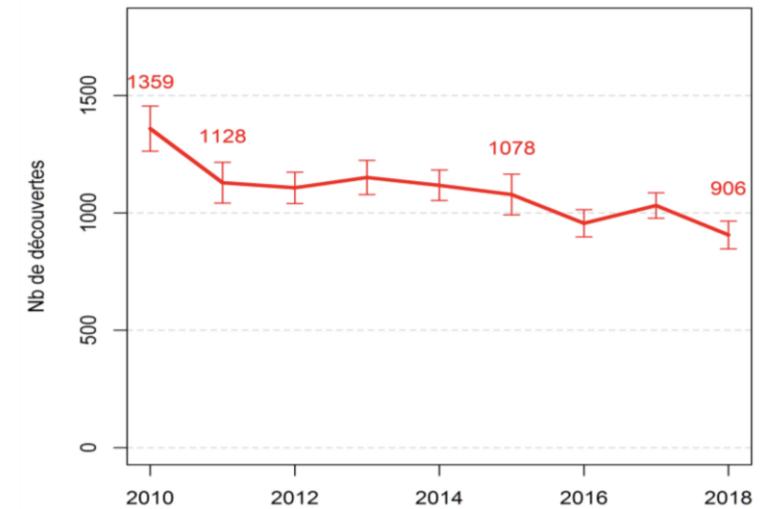
VIH : baisse de 16% des contaminations en trois ans à Paris

Santé. Enfin, une bonne nouvelle. A l'occasion de la première Conférence des villes engagées pour mettre fin au sida, Vers Paris sans sida, la Ville de Paris et l'Agence régionale de santé d'Île-de-France, ont annoncé, ce lundi, une baisse de 16 % des nouveaux diagnostics d'infection à VIH à Paris entre 2015 et 2018, principalement chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes. Des résultats qui confirment l'efficacité de la stratégie dont les actions de dépistage, de prévention et de promotion de la Prep ciblent les populations les plus vulnérables au VIH.



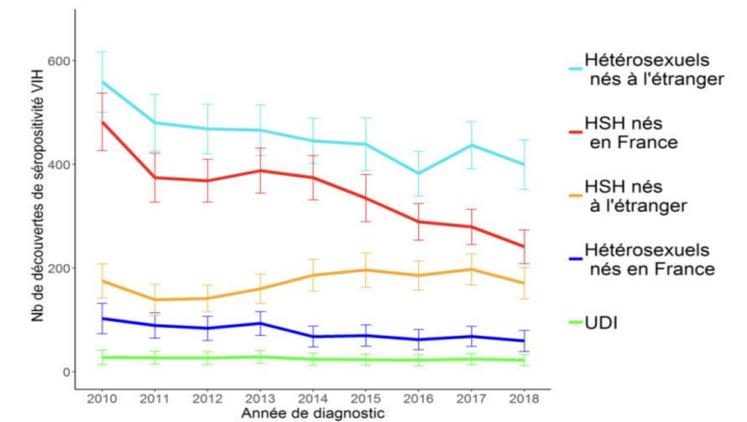
Nombre de découvertes de séropositivité VIH, Paris, 2010-2018.

Source : Déclaration obligatoire du VIH, données au 31/03/2019 corrigées.



Nombre de découvertes de séropositivité VIH, par pays de naissance et principaux modes de contamination, Paris, 2010-2018.

Source : Déclaration obligatoire du VIH, données au 31/03/2019 corrigées.



WHAT'S THE 2+1+1?

EVENT-DRIVEN ORAL PRE-EXPOSURE
PROPHYLAXIS TO PREVENT HIV FOR MEN
WHO HAVE SEX WITH MEN: UPDATE TO WHO'S
RECOMMENDATION ON ORAL PREP

JULY 2019



Les Perspectives

Les différents types de formulations envisagées en PrEP



Comprimés



Long acting



Implants



Ac monoclonaux



Anneau vaginal



Gel vaginal/rectal



Film vaginal



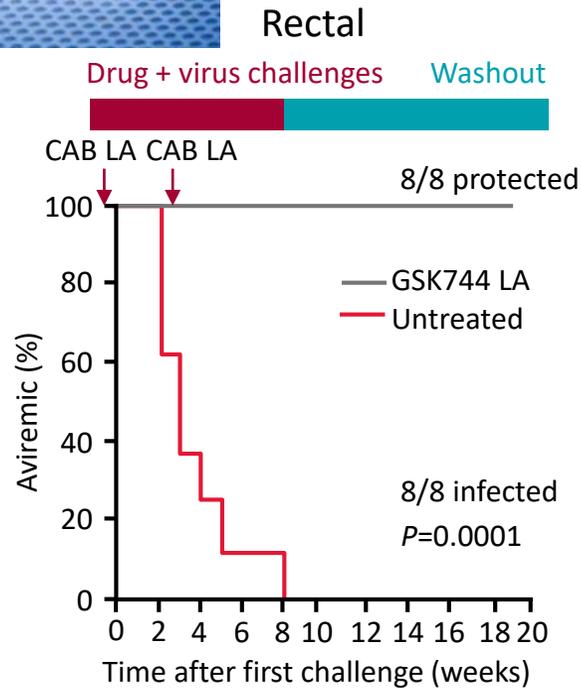
Lubrifiant



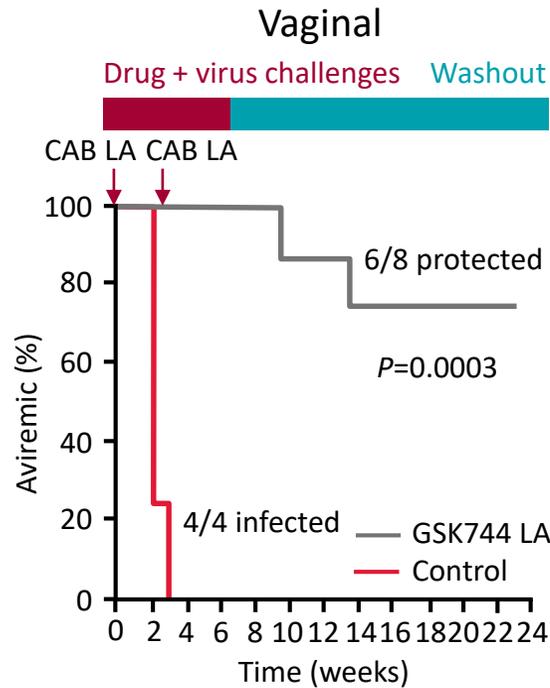
Douche



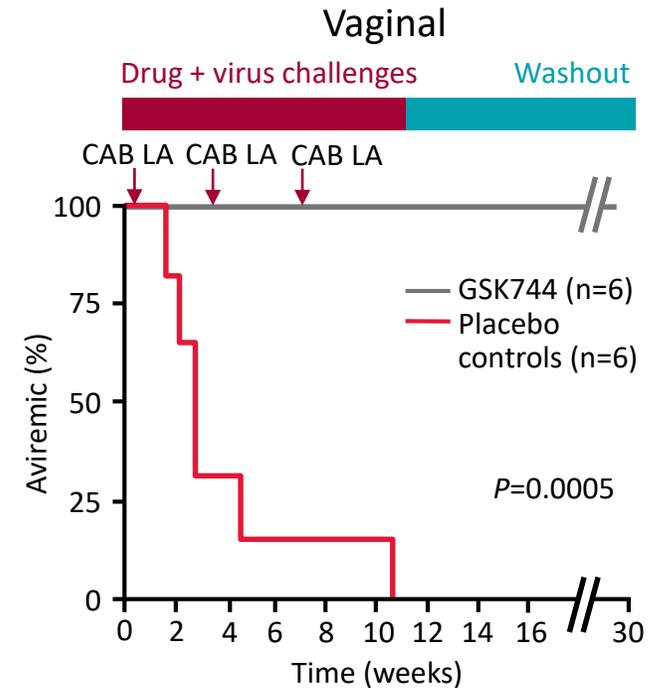
Cabotegravir LA NHP : études pré-cliniques



Weekly SHIV 162p3 50xTCID50 intrarectal challenge in male rhesus macaques (viral challenge weekly at weeks 0–7)



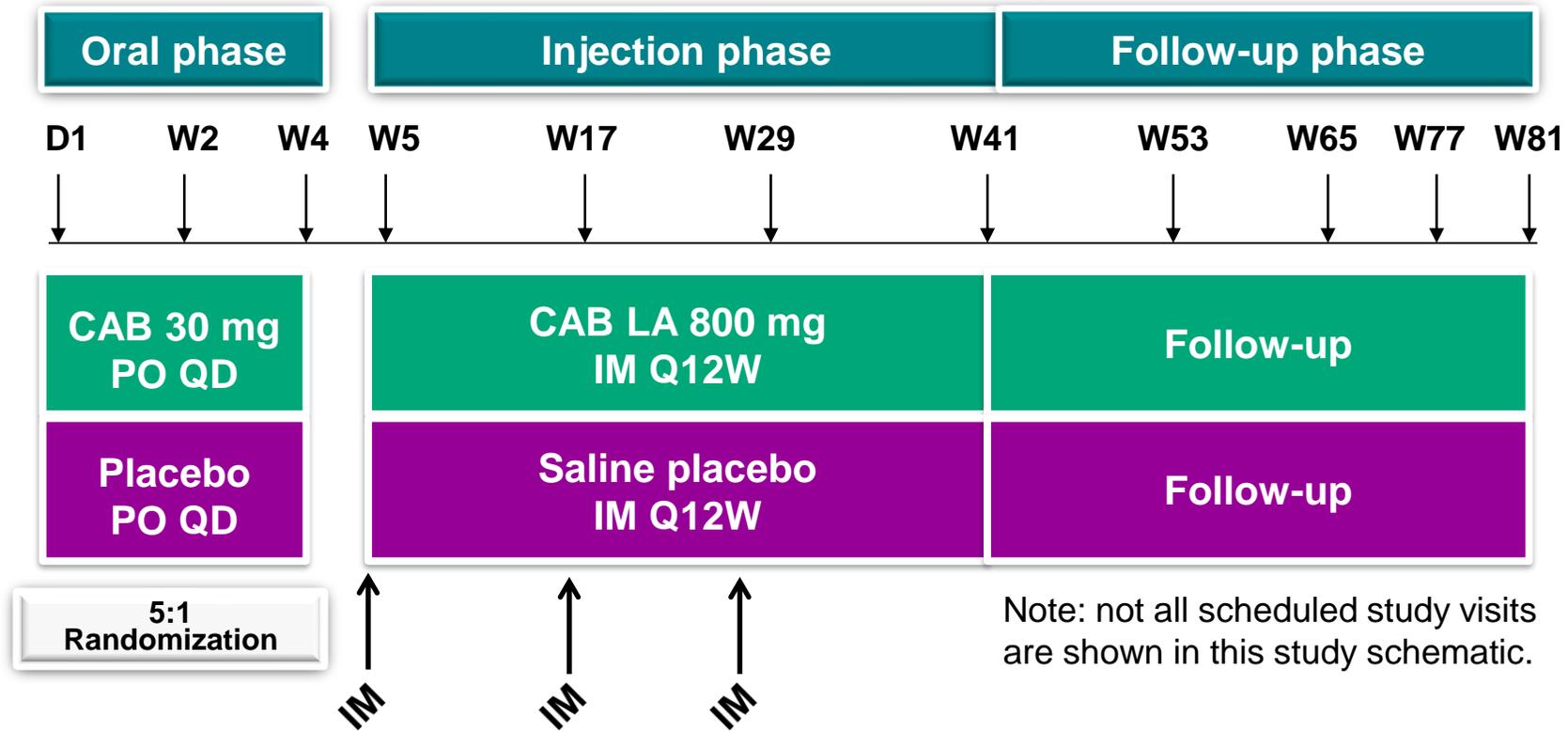
SHIV 162p3 300xTCID50 Intravaginal challenge in female rhesus macaques, with DMPA (viral challenge weeks 1, 5 and 7)



SHIV 162p3 50xTCID50 Intravaginal challenge in female pigtail macaques, no DMPA (biweekly viral challenges x 22)

ÉCLAIR : schéma de l'étude

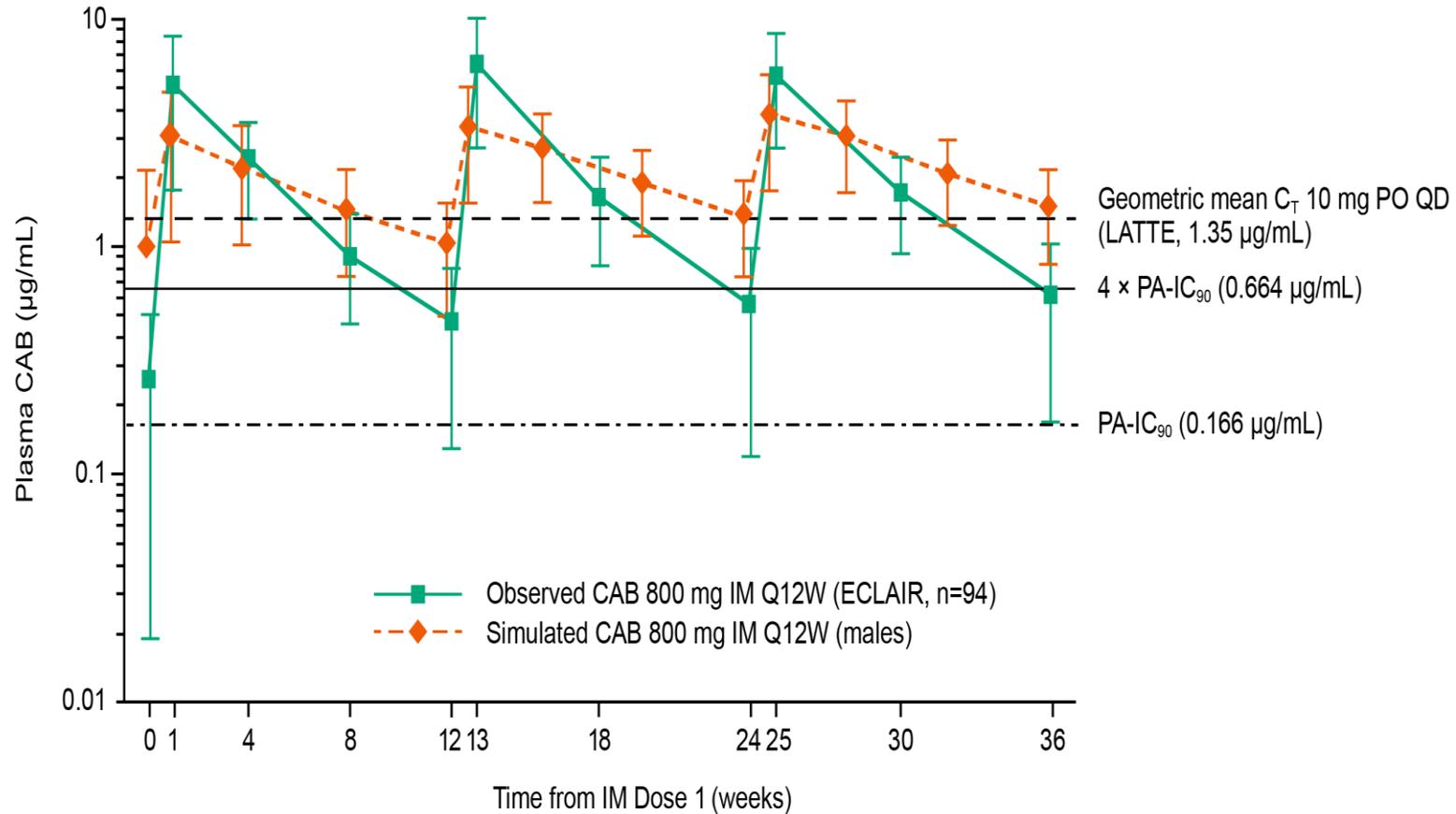
Phase IIa, randomized, multi-site, 2-arm, double-blinded study in men at low risk of acquiring HIV



PO, orally; Q12W, every 12 weeks; QD, once daily.

Markowitz et al. CROI 2016; Boston, MA. Abstract 106.

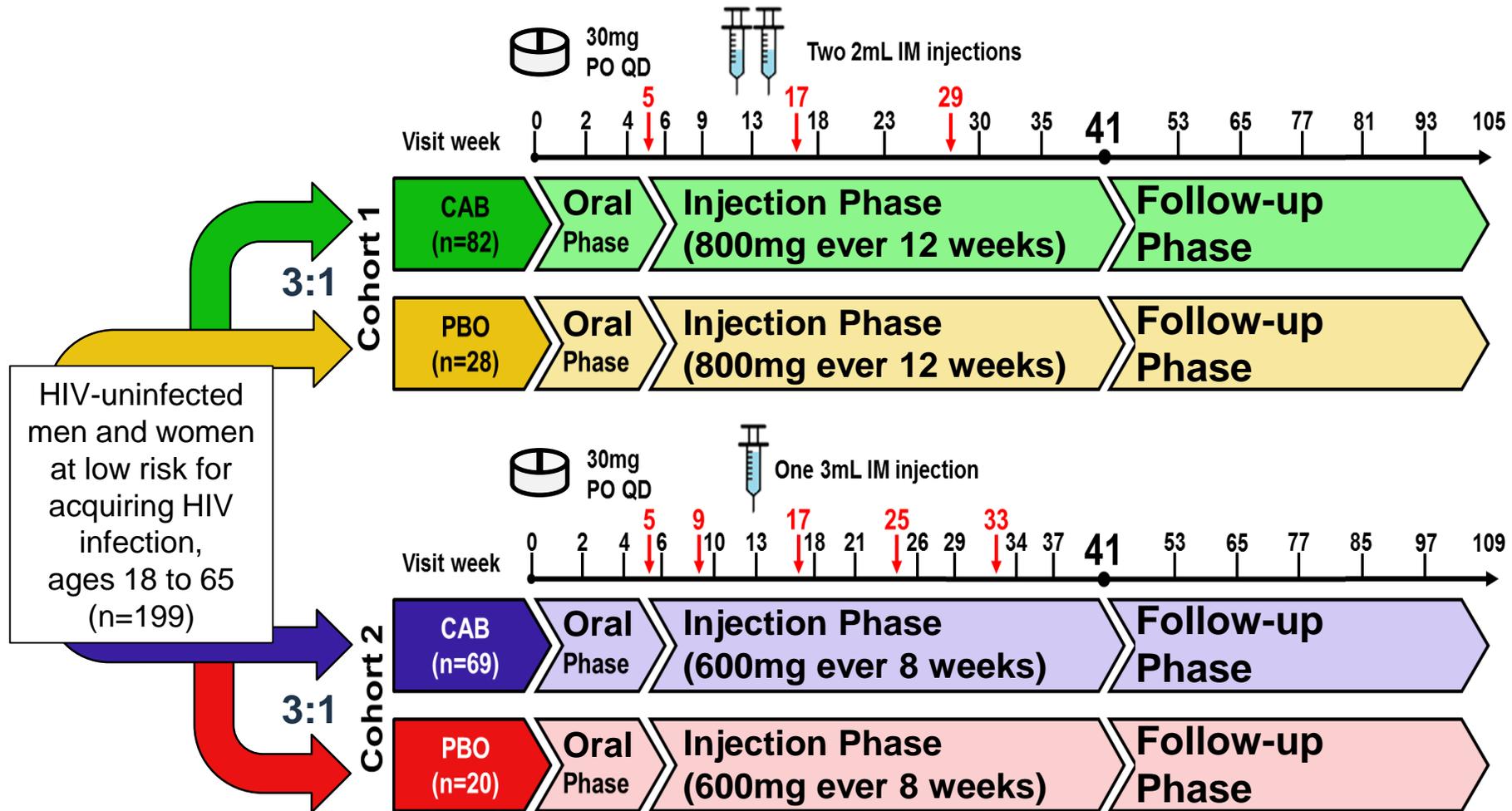
Analyse principale à S41: CAB LA est absorbé plus rapidement qu'attendu



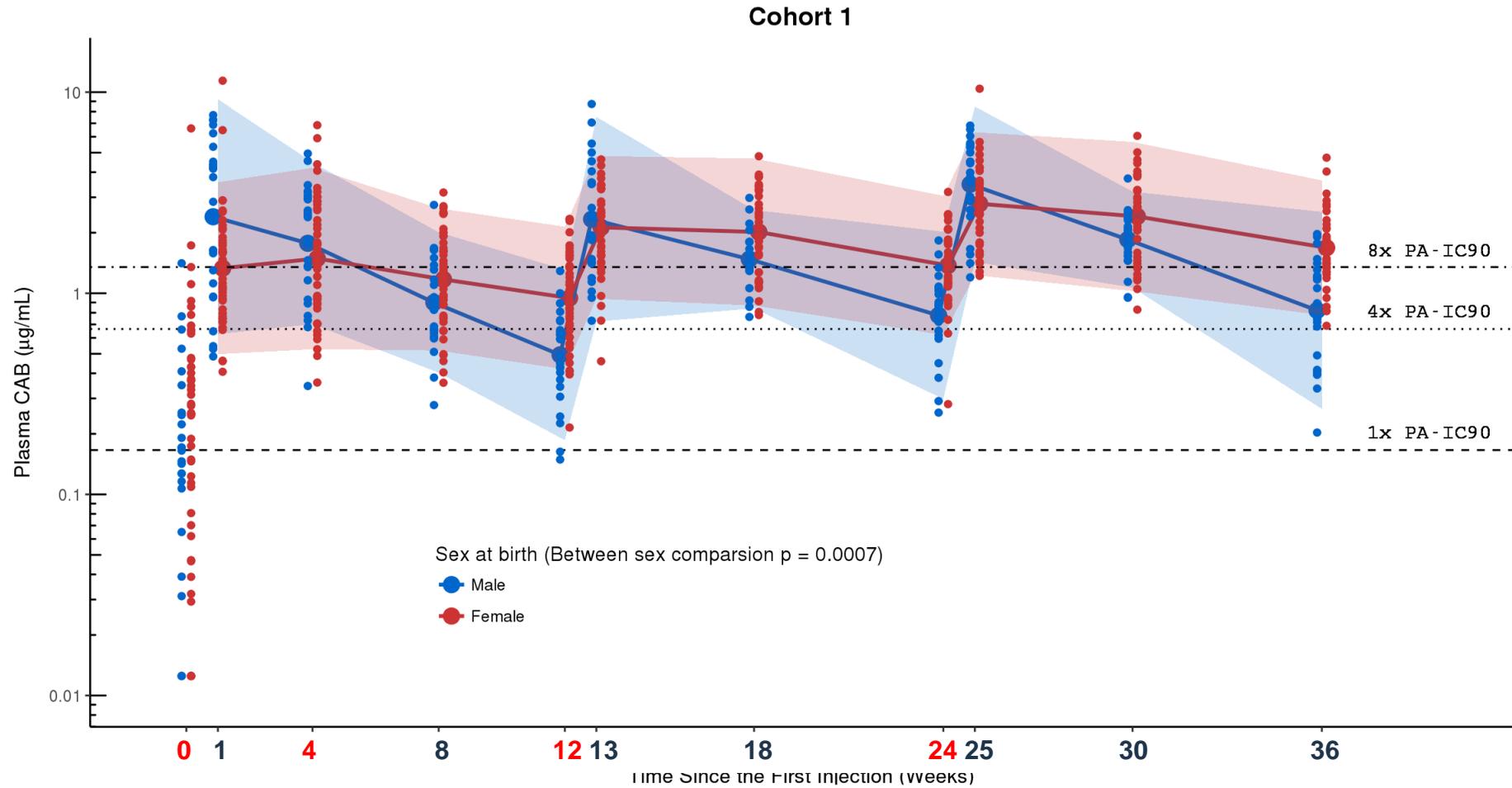
CAB, cabotegravir; C_T, concentration at the end of the dosing interval; IM, intramuscular; PA-IC₉₀, protein binding-adjusted 90% inhibitory concentration; PO, orally; SD, standard deviation.

Markowitz et al. CROI 2016; Boston, MA. Abstract 106.

HPTN 077 : SCHEMA DE L'ÉTUDE



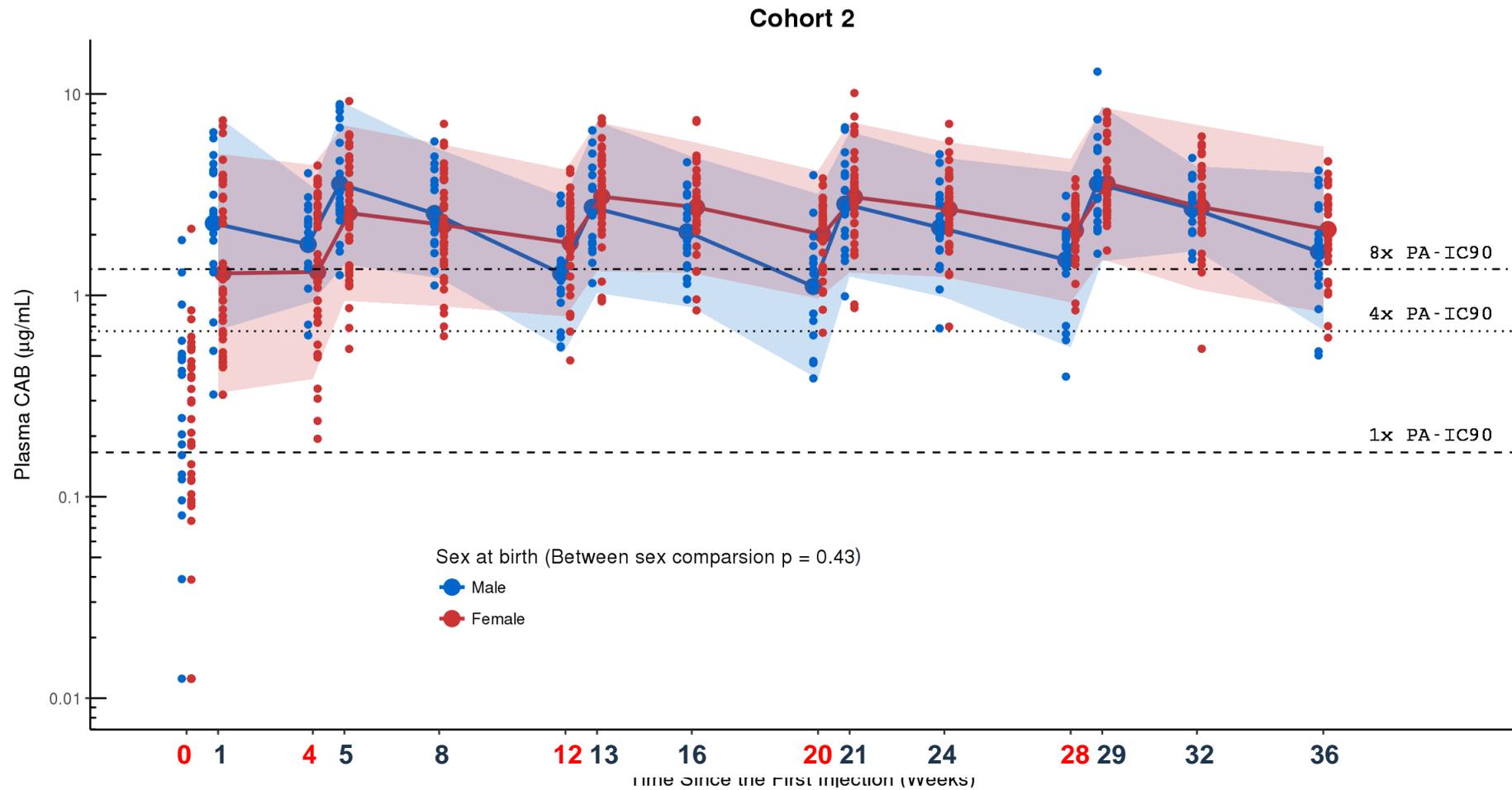
CAB LA Pharmacokinetics



Number of Observations

Male:	25	25	25	25	25	23	23	23	23	22
Female:	49	49	49	49	49	40	40	39	35	36

CAB LA Pharmacokinetics



Male:	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19	18	19	
Female:	40	40	39	39	39	38	37	38	20	19	19	18	19

HPTN 083: CAB LA 600mg

To Prevent HIV Acquisition in MSM and TGW
Landovitz and Grinsztejn, *Protocol Chairs*

Step 1	Daily oral CAB and TDF/FTC placebo	TDF/FTC and oral CAB placebo
Step 2	CAB LA at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter and TDF/FTC placebo	TDF/FTC and injectable placebo at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter
Step 3	Open-label TDF/FTC to cover the PK tail	Open-label TDF/FTC to Cover the PK tail



Primary Objective: Reduce HIV Incidence (non-inferiority, double blind, double dummy design)

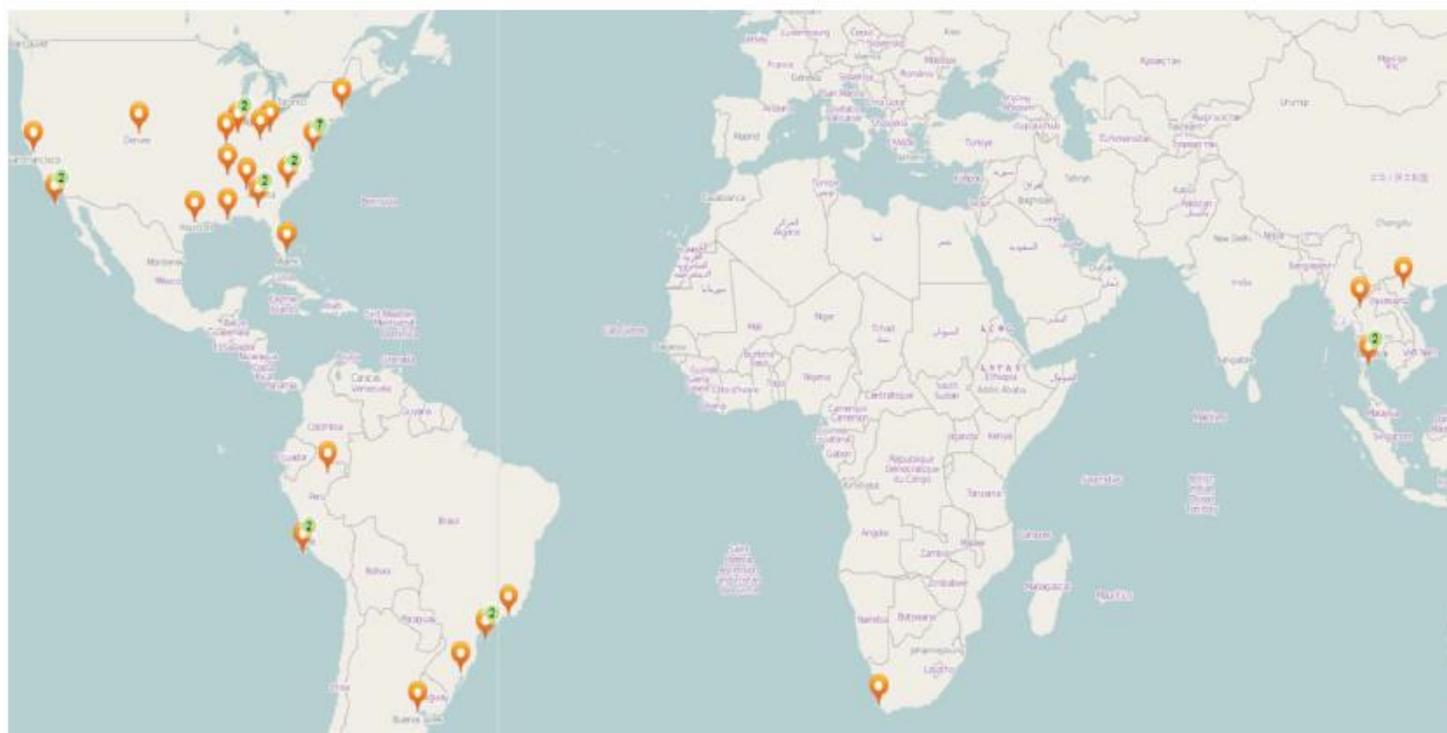
N=4500; Study duration: Enrollment 24-30 months; follow-up ~ 4.5 years

Enrollment goals:

- *Minimum* 50% of US enrollment Black MSM (~ 950)
- Overall minimum 10% TGW (~ 450)
- Overall > 50% under age 30

HPTN 083 Research Sites

44 Sites in 7 Countries



Study started in December 2016 in US

HPTN 084: CAB LA 600mg

To Prevent HIV Acquisition in Women

Delaney-Moretlwe and Hosseinipour, *Protocol Chairs*

Step 1	Daily oral CAB and TDF/FTC placebo	Oral TDF/FTC and oral CAB placebo
Step 2	CAB LA and oral TDF/FTC placebo at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter	Oral TDF/FTC and injectable placebo at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter
Step 3	Open-label oral TDF/FTC to cover the PK tail	Open-label oral TDF/FTC to cover the PK tail

Primary Objective: Reduce HIV Incidence (superiority, double blind, double dummy design)

Study duration: Enrollment 24 months; follow-up up to 4.5 years, N=3200



Potential effectiveness of long-acting injectable pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men: a modelling study

Brandon D L Marshall, William C Goedel, Maximilian R F King, Alyson Singleton, David P Durham, Philip A Chan, Jeffrey P Townsend, Alison P Galvani

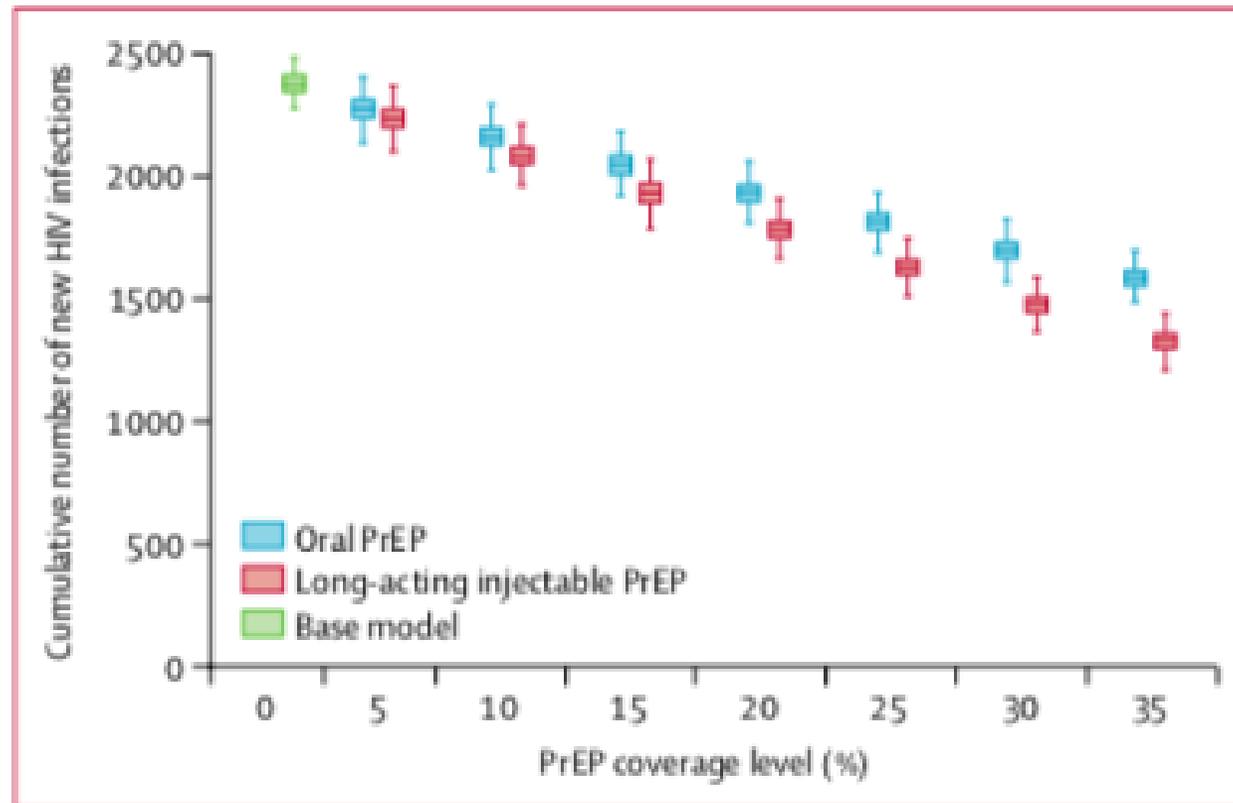
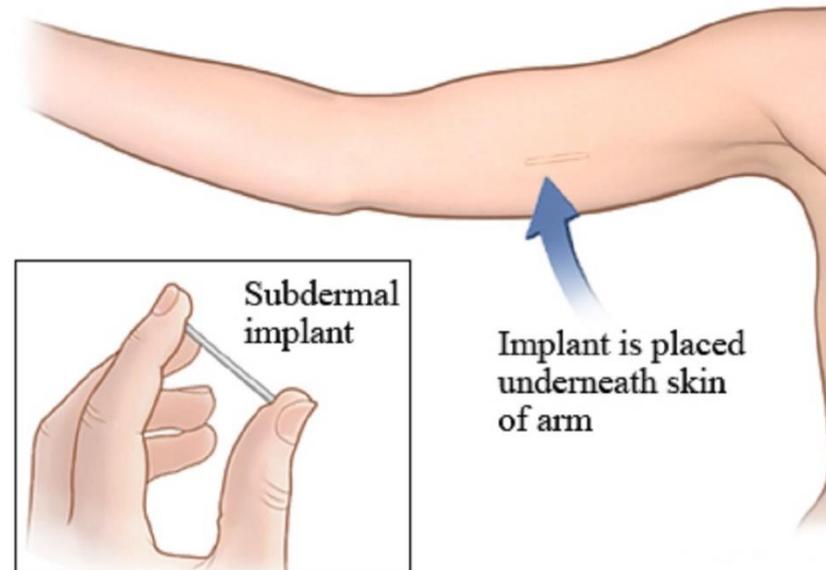
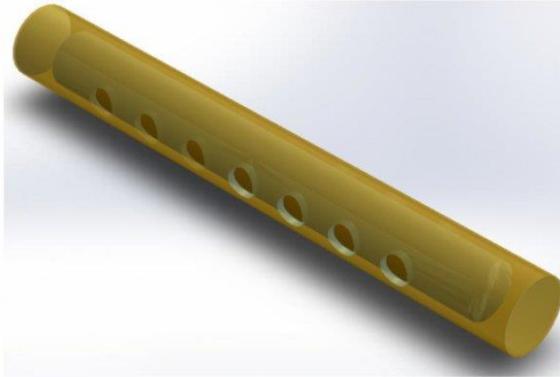
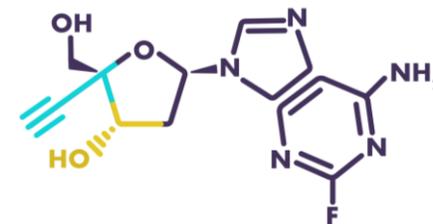


Figure 3: Estimated cumulative number of new HIV infections in adult men who have sex with men in Atlanta (2015–24) at different coverage levels of daily oral PrEP, long-acting injectable PrEP, and a base case assuming no PrEP

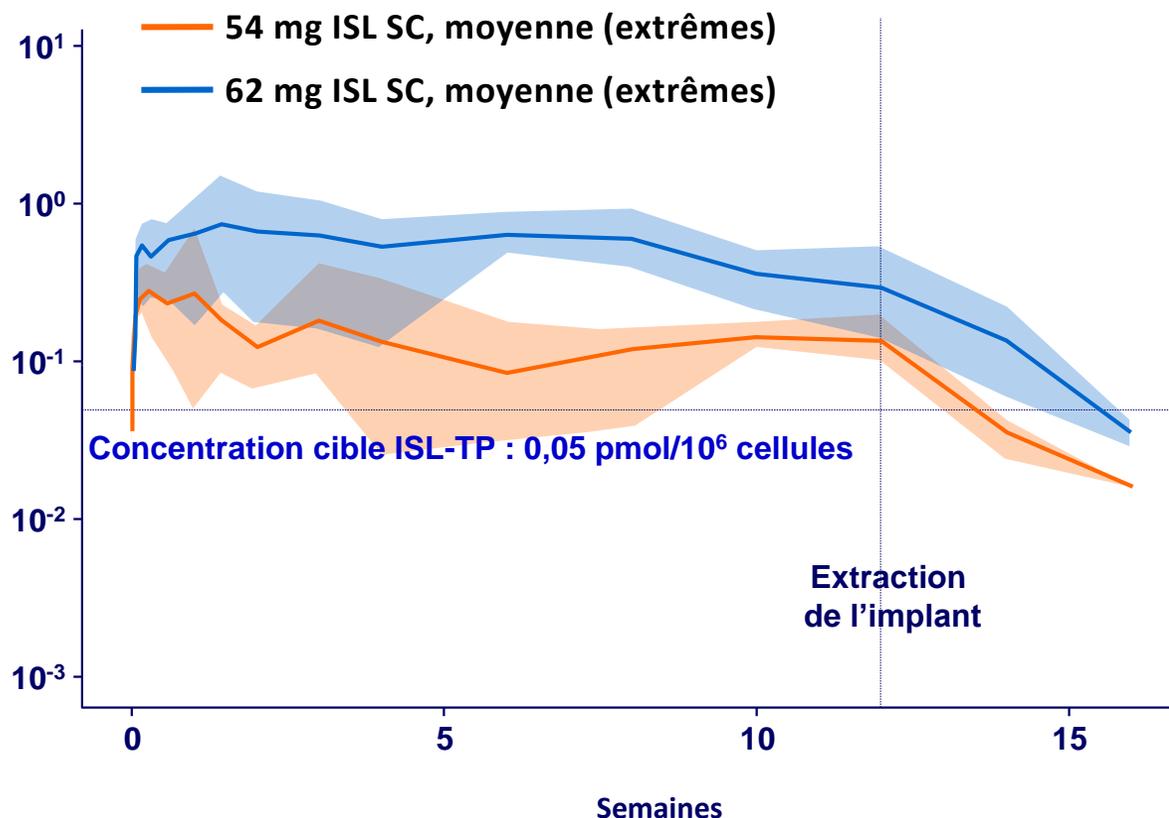
Implant sous-cutané



Implants SC d'islatravir (MK-8591) en PrEP



Profils PK intracellulaires d'ISL-TP (pmol/10⁶ PBMC)

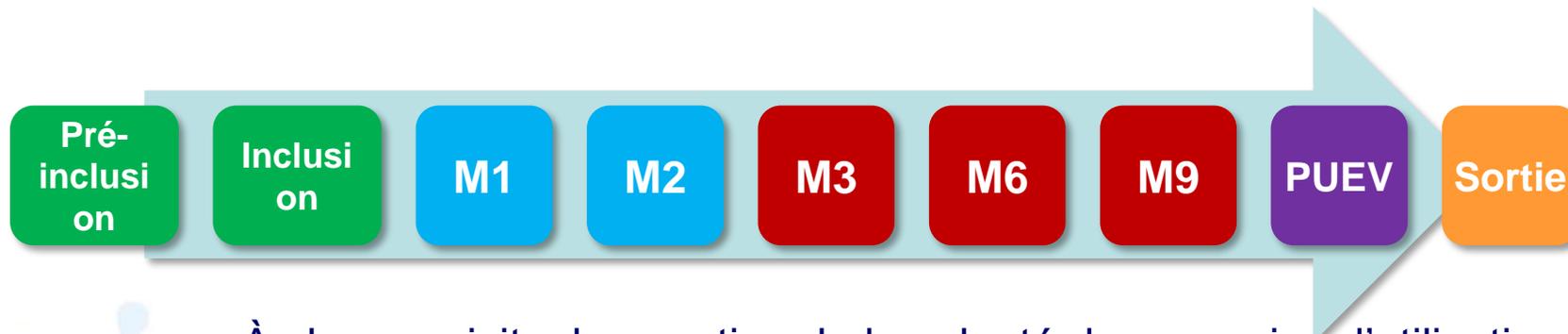


Conclusions

- Pour les 2 dosages d'implants étudiés, les concentrations d'ISL-TP sont > 0,05 pmol/10⁶ PBMC à S12 post-implant
- Extrapolation pour l'implant à 62 mg :
 - à 12 mois, ISL-TP ≈ 0,076 pmol/10⁶ PBMC
 - Durée d'exposition d'ISL-TP > 0,05 pmol/10⁶ PBMC cible est de 68-70 semaines soit ≈ 16 mois
- Après extraction de l'implant SC, la demi-vie d'élimination d'ISL est superposable à celle de la voie orale
- Bonne tolérance des implants SC : aucun arrêt consécutif à un EIG et seules des réactions au site d'injection (érythème, induration, douleur, prurit) possiblement dépendant de la dose ont été rapportées

Développement d'une PrEP en administration annuelle d'islatravir en implant SC

- L'anneau vaginal imprégné de 25 mg de dapivirine, un INNTI, a montré une réduction du risque de l'incidence de l'infection par le VIH-1 de l'ordre de 30% dans deux essais randomisés contre placebo (MTN-020 Aspire et IPM 027/The Ring Study, (Baeten J et al, NEJM 2016))
- L'objectif principal de la présente étude MTN-025 HOPE était d'évaluer l'adhésion à l'anneau mensuel de dapivirine et sa tolérance, **en ouvert**, chez les femmes qui avaient participé à l'essai MTN-020 Aspire
- Les objectifs secondaires étaient l'incidence du VIH-1 et la sélection de variants viraux résistants
- Schéma de l'étude



- À chaque visite, la question de la volonté de poursuivre l'utilisation de l'anneau est posée à chaque participante
- Prise en charge globale à chaque visite: dépistage VIH, éducation thérapeutique/counseling sur la réduction des risques, test de grossesse et mise à disposition de contraceptifs, surveillance de la tolérance, récupération des anneaux utilisés et délivrance de nouveaux anneaux
- La concentration de dapivirine a été mesurée dans les unités rendues afin d'estimer la quantité de dapivirine qui a été délivrée dans le vagin.

Caractéristiques des participantes à l'inclusion

Caractéristiques à l'inclusion	MTN-025 HOPE
Age, médiane (étendue)	31 (20-49)
Age, < 25 ans, %	12 %
Mariée	47 %
Présence d'IST (NG/CT/TV/TP)	16 %
Préservatif lors du dernier rapport sexuel	43 %

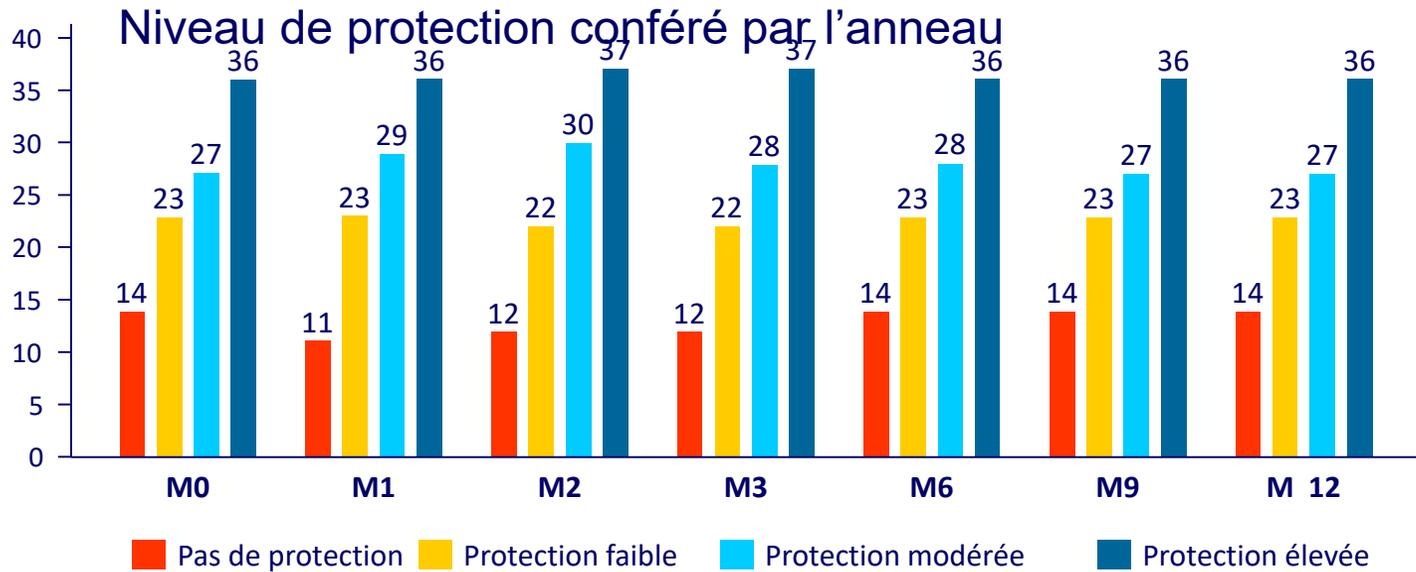
Rétention dans l'étude

MTN-025 Visite (mois)	Rétention, n (%)
M1	1 428 (98 %)
M2	1 422 (98 %)
M3	1 427 (99 %)
M6	1 404 (98 %)
M9	1 379 (97 %)
M12	1 376 (97 %)

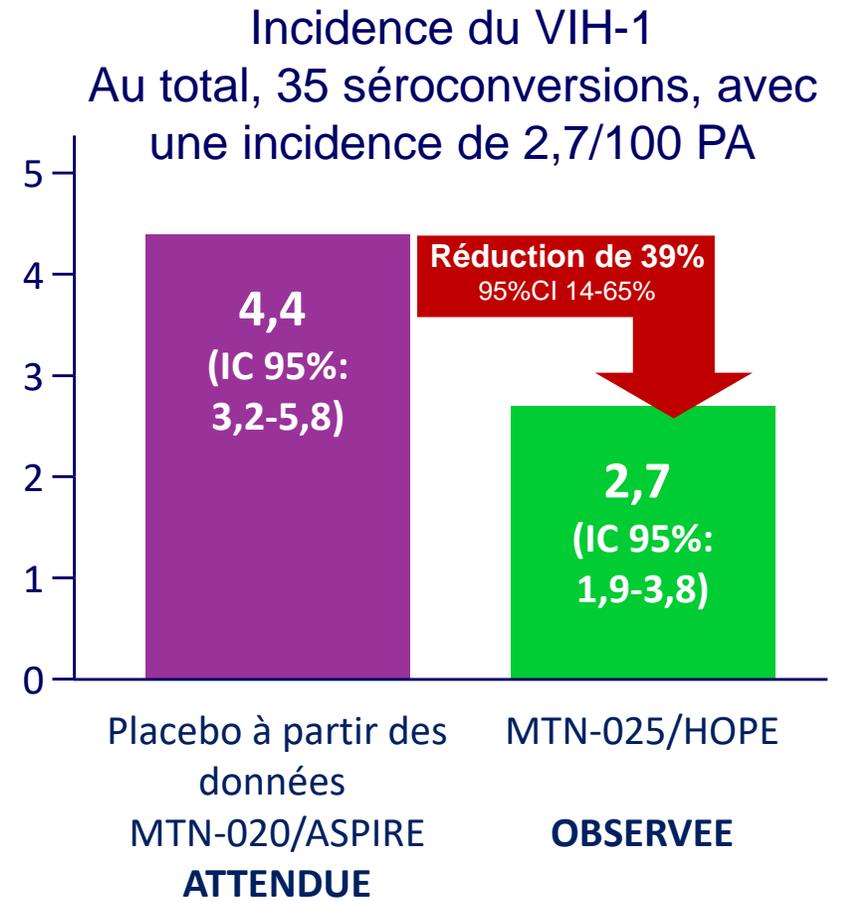
A l'inclusion, 92% des participantes ont accepté d'utiliser l'anneau de dapivirine.

72% des participantes ont utilisé systématiquement l'anneau tout au long des 12 mois de suivi

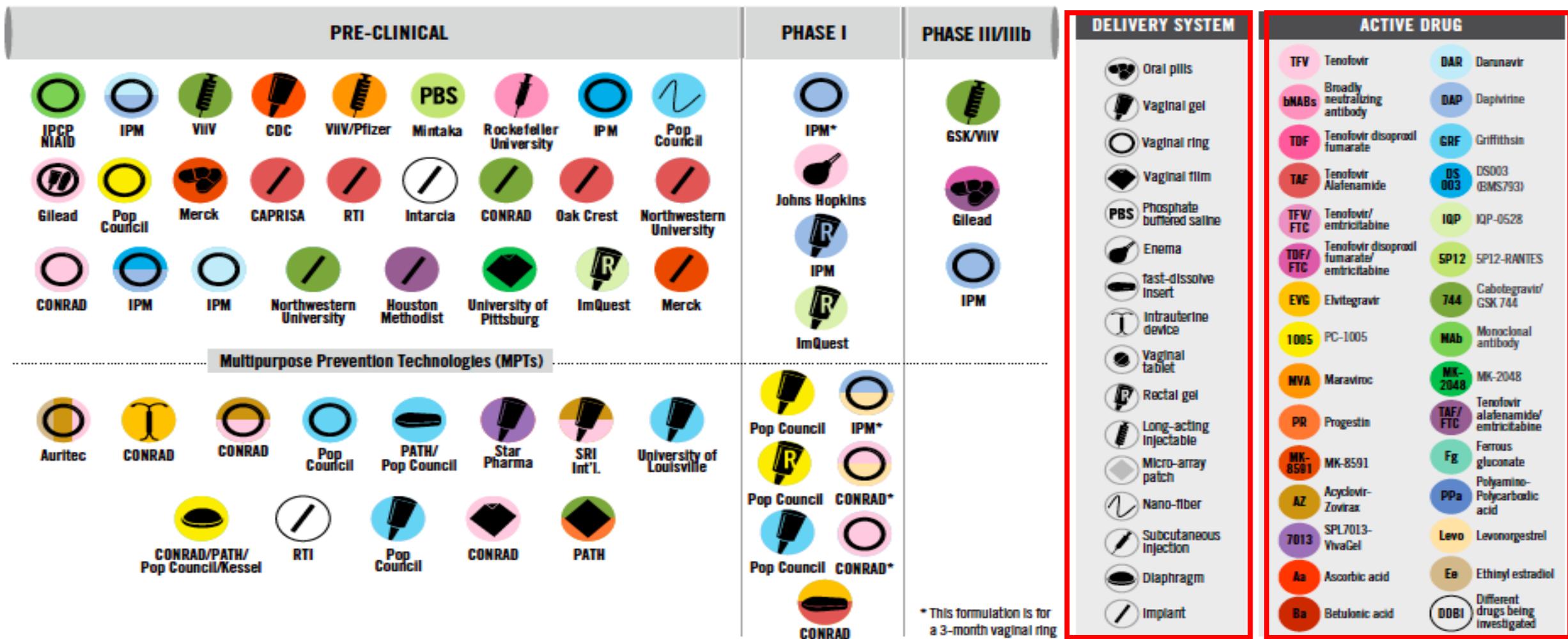
90% des anneaux rendus avaient délivré plus de 0,9 mg de dapivirine



Niveau relatif de protection contre le VIH-1	Quantité moyenne de dapivirine délivrée par mois	Protection estimée contre le VIH-1 (MTN-020/ASPIRE, Brown, AIDS 2016)
Pas de protection	≤ 1,4 mg	11-20 %
Faible	1,4 - 3 mg	29-47 %
Modéré	3 - 3,9 mg	58-75 %
Elevé	≥ 3,9 mg	47-92 %



The pipeline of non-vaccine HIV prevention products includes oral pills, vaginal rings, vaginal and rectal gels, vaginal films, long-acting injectable antiretrovirals and more. Also pictured are the range of multipurpose prevention technologies in development that aim to reduce the risk of HIV and STIs and/or provide effective contraception for women. (Visit www.avac.org/hvad for vaccine and broadly neutralizing antibody pipelines.)



Nombre de personnes sous PrEP au 28 Février 2019

