

Aspects médicamenteux de la PrEP en 2016

Objectifs

- Pouvoir re-situer la PrEP dans son contexte
- Savoir utiliser les différents outils médicamenteux
- Connaître l'avenir...

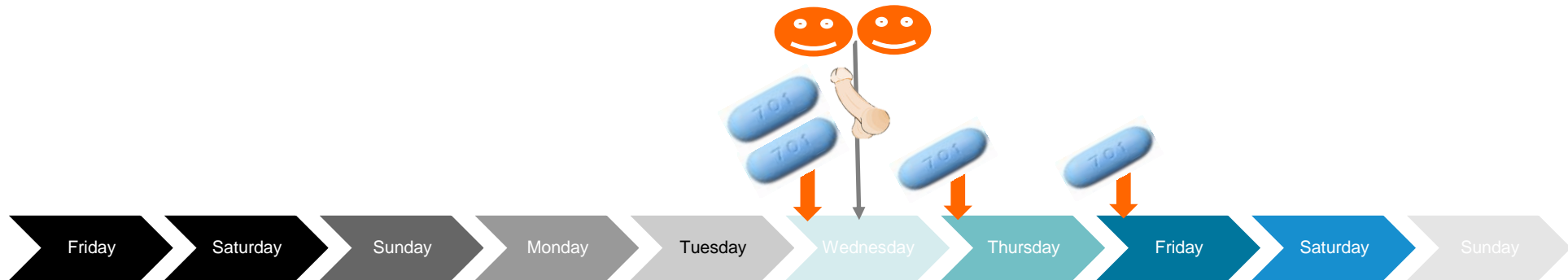


Les forces en présence aujourd'hui ou très prochainement

- Prévention par voie générale
 - Le Truvada® (TDF/FTC)
 - Les formes à libération prolongée
 - Dolutegravir
 - Rilpivirine
- Prévention par voie locale
 - Les anneaux de Dapivirine
 - Le gel de ténofovir
 - Les implants solubles
 - Les films vaginaux
 - Le bon vieux préservatif !

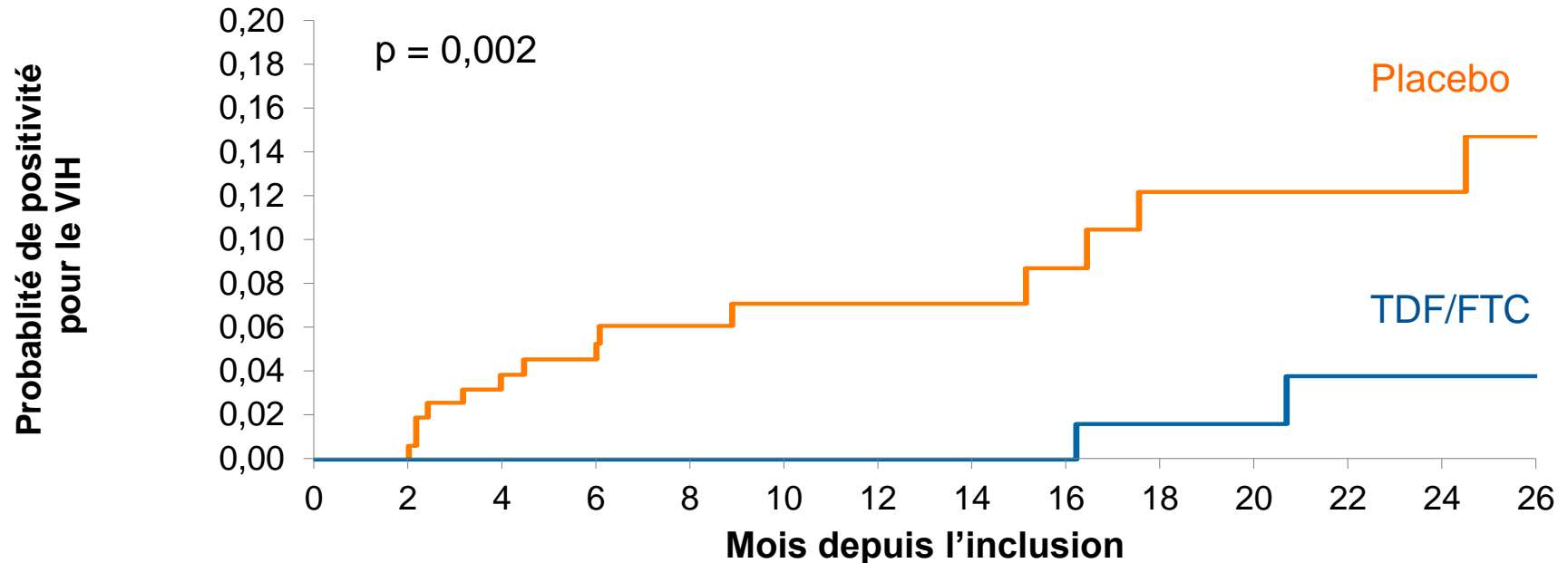
IPERGAY

- 2 comprimés (TDF/FTC ou placebo), 2-24 heures avant les rapports sexuels
- 1 comprimé (TDF/FTC ou placebo), 24 heures après
- 1 comprimé (TDF/FTC ou placebo), 48 heures après 1^{re} prise



- Critère principal : taux de séroconversion VIH-1
- Critères secondaires
 - Tolérance, survenue d'effets indésirables
 - Appropriation du schéma de traitement, niveau d'observance, dosages
 - Comportements sexuels à risque au cours de la participation à l'essai
 - IST
 - Coût-efficacité

IPERGAY : Infections

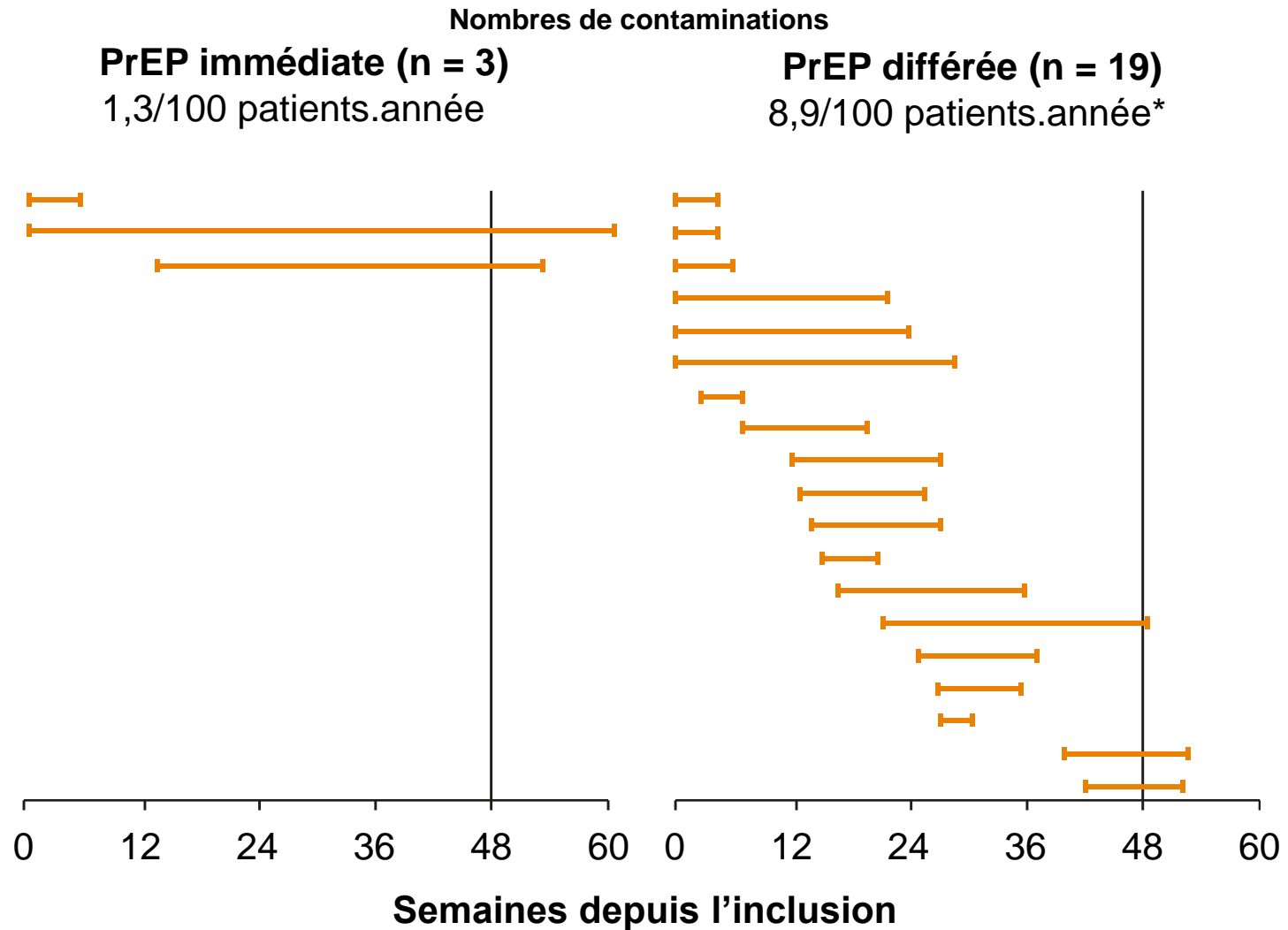


Nombre de patients à risque

Placebo	201	141	74	55	41
TDF/FTC	199	140	82	58	43

- Suivi moyen de 13 mois : séroconversion chez 16 patients
 - **14 dans le bras placebo** (incidence : 6,6/100 patients/année)
 - **2 dans le bras TDF/FTC** (incidence : 0,94/100 patients/année)
- Réduction relative de 86 % de l'incidence du VIH-1 (IC_{95} : 40-99, $p = 0,002$)
- Nombre de personnes à traiter pour prévenir un infection par an : **18**

Essai PROUD : PrEP tout de suite versus PrEP différée



*Prescription de 174 prophylaxies post-exposition (30% des patients dans le groupe différé).

PrEP : deux essais essentiels

*I*PERGAY

- Truvada®
- Randomisée
- Placebo
- France/Québec
- **PrEP au « coup par coup »**

- **Ça marche très bien !**
 - - 86% d'infection VIH
 - NPT = 18

*P*ROUD

- Truvada®
- Randomisée
- PrEP immédiate versus retardée
- UK
- **PrEP continue**

- **Ça marche très bien !**
 - - 86% d'infection VIH
 - NPT = 13

Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial

Sheena McCormack*, David T Dunn*, Monica Desai, David I Dolling, Mitzy Gafos, Richard Gilson, Ann K Sullivan, Amanda Clarke, Iain Reeves, Gabriel Schambri, Nicola Mackie, Christine Bowman, Charles J Lacey, Vanessa Apea, Michael Brady, Julie Fox, Stephen Taylor, Simone Antonucci, Saye H Khoo, James Rooney, Anthony Nardone, Martin Fisher, Alan McOwan, Andrew N Phillips, Anne M Johnson, Brian Gazzard, Owen N Gill

Summary

Background Randomised placebo-controlled trials have shown that daily oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) with tenofovir-emtricitabine reduces the risk of HIV infection. However, this benefit could be counteracted by risk compensation in users of PrEP. We did the PROUD study to assess this effect.

Methods PROUD is an open-label randomised trial done at 13 sexual health clinics in England. We enrolled HIV-negative gay and other men who have sex with men who had had anal intercourse without a condom in the previous 90 days. Participants were randomly assigned (1:1) to receive daily combined tenofovir disoproxil fumarate (245 mg) and emtricitabine (200 mg) either immediately or after a deferral period of 1 year. Randomisation was done via web-based access to a central computer-generated list with variable block sizes (stratified by clinical site). Follow-up was quarterly. The primary outcomes for the pilot phase were time to accrue 500 participants and retention; secondary outcomes included incident HIV infection during the deferral period, safety, adherence, and risk compensation. The trial is registered with ISRCTN (number ISRCTN94465371) and ClinicalTrials.gov (NCT02065986).

Findings We enrolled 544 participants (275 in the immediate group, 269 in the deferred group) between Nov 29, 2012, and April 30, 2014. Based on early evidence of effectiveness, the trial steering committee recommended on Oct 13, 2014, that all deferred participants be offered PrEP. Follow-up for HIV incidence was complete for 243 (94%) of 259 patient-years in the immediate group versus 222 (90%) of 245 patient-years in the deferred group. Three HIV infections occurred in the immediate group (1.2/100 person-years) versus 20 in the deferred group (9.0/100 person-years) despite 174 prescriptions of post-exposure prophylaxis in the deferred group (relative reduction 86%, 90% CI 64–96, $p=0.0001$; absolute difference 7.8/100 person-years, 90% CI 4.3–11.3). 13 men (90% CI 9–23) in a similar population would need access to 1 year of PrEP to avert one HIV infection. We recorded no serious adverse drug reactions; 28 adverse events, most commonly nausea, headache, and arthralgia, resulted in interruption of PrEP. We detected no difference in the occurrence of sexually transmitted infections, including rectal gonorrhoea and chlamydia, between groups, despite a suggestion of risk compensation among some PrEP recipients.

Interpretation In this high incidence population, daily tenofovir-emtricitabine conferred even higher protection against HIV than in placebo-controlled trials, refuting concerns that effectiveness would be less in a real-world setting. There was no evidence of an increase in other sexually transmitted infections. Our findings strongly support the addition of PrEP to the standard of prevention for men who have sex with men at risk of HIV infection.

Funding MRC Clinical Trials Unit at UCL, Public Health England, and Gilead Sciences.

Copyright © McCormack et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY.

Introduction

HIV is a disease of major importance in the UK, with an estimated 107 800 individuals with HIV at the end of 2013.¹ Prognosis is excellent, but treatment is lifelong with an inexorable increase in costs to the National Health Service.² Gay, bisexual, and other men who have sex with men are the most at risk of acquiring HIV in the UK.³ There has been no decrease in the numbers of new diagnoses reported each year for the past decade (3250 in 2013), and estimates suggest that HIV incidence has increased in this population.⁴ These trends have occurred despite increased HIV testing and a move towards earlier

initiation of antiretroviral therapy, which renders most patients non-infectious.^{4,5} Although HIV testing and promotion of condom use will always be core strategies for reducing risk, a more radical approach is needed for people who do not have HIV and whose condom use is inconsistent. One such approach is pre-exposure prophylaxis (PrEP), the provision of antiretroviral drugs before HIV exposure to prevent infection.

The biological efficacy of daily oral tenofovir-based regimens used as PrEP to reduce HIV acquisition has been established through randomised placebo-controlled trials including men who have sex with men,⁶



Published Online
September 10, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00056-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00056-2)
See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00153-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00153-1)
*Equal contribution
MRC Clinical Trials Unit at UCL, London, UK (Prof S McCormack MSc, Prof DT Dunn PhD, M Desai MPH, D I Dolling MSc, N Gafos PhD); HIV & STI Department, Public Health England Centre for Infectious Disease Surveillance and Control, London, UK (M Desai, A Nardone PhD, Prof O N Gill MB); The Mortimer Market Centre, Central and North West London NHS Foundation Trust, London, UK (R Gilson MD); St Stephen's Centre, Chelsea and Westminster Healthcare NHS Foundation Trust, London, UK (A K Sullivan MD, Prof B Gazzard MD); Claude Nicol Centre, Royal Sussex County Hospital, Brighton; Sussex University Hospitals NHS Trust, Brighton, UK (A Clarke BM, Prof M Fisher FRCP); Homerton University Hospital NHS Foundation Trust, London, UK (I Reeves MChB); Manchester Centre for Sexual Health, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, UK (G Schembri MBBS); St Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Foundation Trust, London, UK (N Mackie MD); Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, UK (C Bowman BM); York Teaching Hospital and Hull York Medical School, University of York, York, UK (Prof C J Lacey MD); Ambrose King Centre and Barts Sexual Health Centre, Barts Health NHS Trust, London, UK

On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection

J.-M. Molina, C. Capitant, B. Spire, G. Pialoux, L. Cotte, I. Charreau, C. Tremblay, J.-M. Le Gall, E. Cua, A. Pasquet, F. Raffi, C. Pintado, C. Chidiac, J. Chas, P. Charbonneau, C. Delaunay, M. Suzan-Monti, B. Loze, J. Fonsart, G. Peytavin, A. Cheret, J. Timsit, G. Girard, N. Lorente, M. Préau, J.-F. Rooney, M.A. Wainberg, D. Thompson, W. Rozenbaum, V. Doré, L. Marchand, M.-C. Simon, N. Etien, J.-P. Aboukher, L. Meyer, and J.-F. Delfraissy, for the ANRS IPERGAY Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Antiretroviral preexposure prophylaxis has been shown to reduce the risk of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in some studies, but conflicting results have been reported among studies, probably due to challenges of adherence to a daily regimen.

METHODS

We conducted a double-blind, randomized trial of antiretroviral therapy for pre-exposure HIV-1 prophylaxis among men who have unprotected anal sex with men. Participants were randomly assigned to take a combination of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) or placebo before and after sexual activity. All participants received risk-reduction counseling and condoms and were regularly tested for HIV-1 and HIV-2 and other sexually transmitted infections.

RESULTS

Of the 414 participants who underwent randomization, 400 who did not have HIV infection were enrolled (199 in the TDF-FTC group and 201 in the placebo group). All participants were followed for a median of 9.3 months (interquartile range, 4.9 to 20.6). A total of 16 HIV-1 infections occurred during follow-up, 2 in the TDF-FTC group (incidence, 0.91 per 100 person-years) and 14 in the placebo group (incidence, 6.60 per 100 person-years), a relative reduction in the TDF-FTC group of 86% (95% confidence interval, 40 to 98; $P=0.002$). Participants took a median of 15 pills of TDF-FTC or placebo per month ($P=0.57$). The rates of serious adverse events were similar in the two study groups. In the TDF-FTC group, as compared with the placebo group, there were higher rates of gastrointestinal adverse events (14% vs. 5%, $P=0.002$) and renal adverse events (18% vs. 10%, $P=0.03$).

CONCLUSIONS

The use of TDF-FTC before and after sexual activity provided protection against HIV-1 infection in men who have sex with men. The treatment was associated with increased rates of gastrointestinal and renal adverse events. (Funded by the National Agency of Research on AIDS and Viral Hepatitis [ANRS] and others; ClinicalTrials.gov number, NCT01473472.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Molina at the Department of Infectious Diseases, Hôpital Saint-Louis, 1 Ave. Claude Vellefaux, 75475 Paris, France, or at jean-michel.molina@aphp.fr.

*A complete list of investigators in the France Recherche Nord et Sud Sida-HIV et Hépatites (ANRS) Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays (IPERGAY) study group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on December 1, 2015, at NEJM.org.

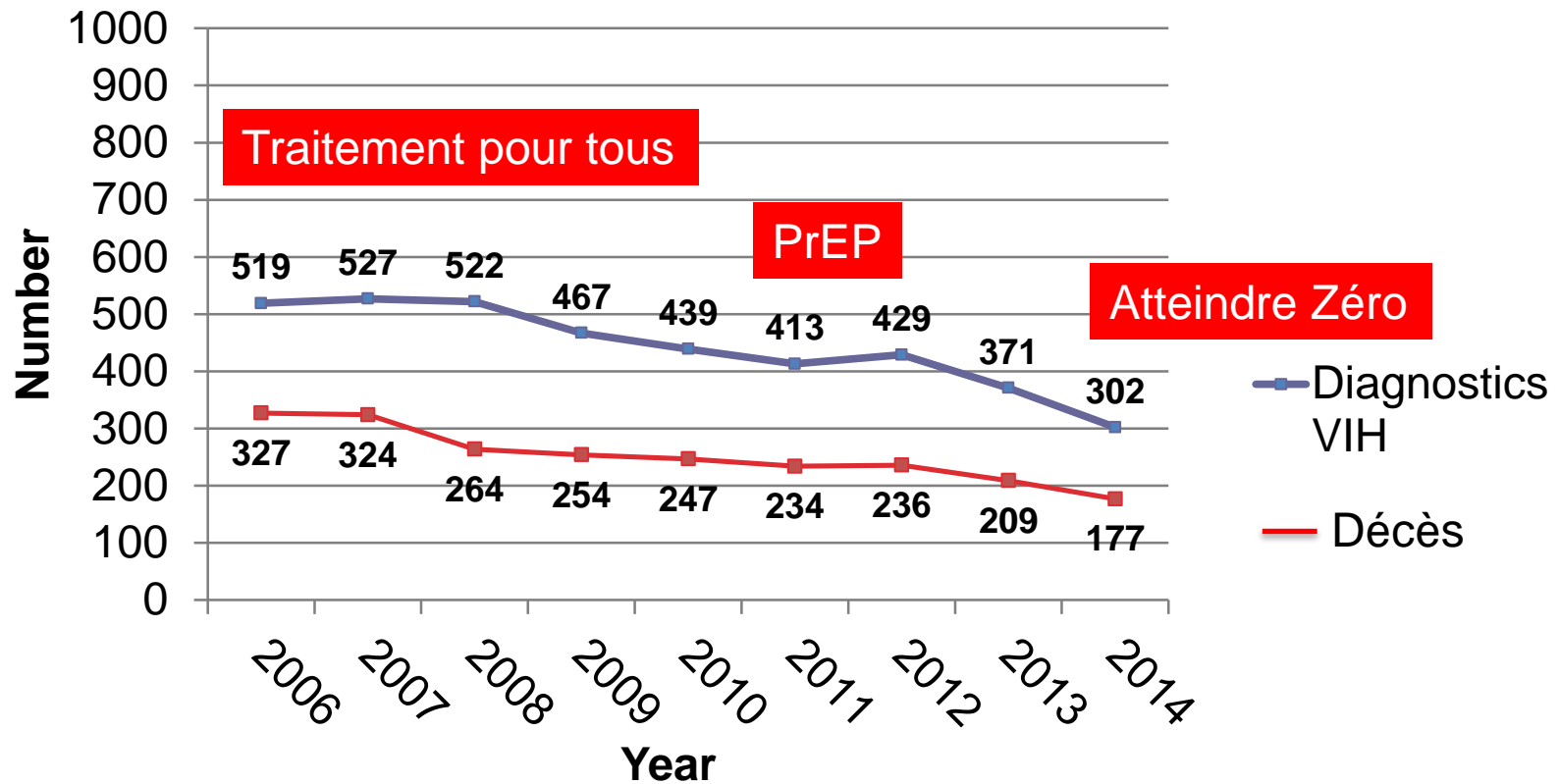
DOI: 10.1056/NEJMoa1506273

Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.

Donc la PrEP TDF/FTC ça marche très bien, mais...

Cela fonctionne aussi très bien hors protocole de recherche

Test, PreP and Treat, “San Francisco style”



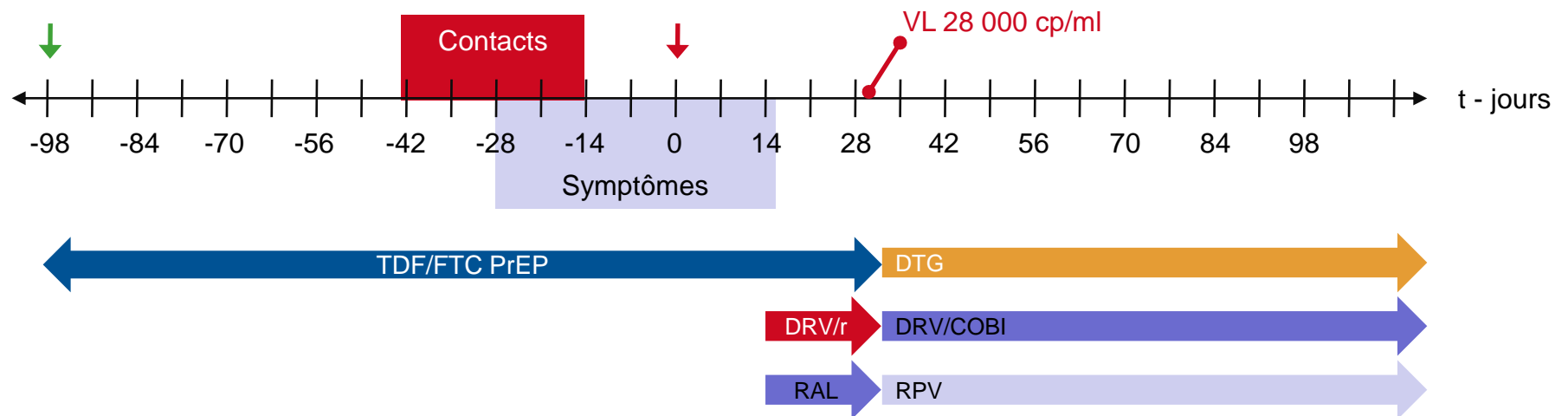
Fiabilité des TRODs en surveillance de la PrEP

- 13 patients positifs avec le test combiné de 4^e génération ET négatifs avec le TROD
 - 11 aigus
 - 2 récents
 - 8 ont été retestés par TROD
 - 4 deviennent positifs après des tests effectués à 4, 6, 30 et 31 jours
 - 4 restent négatifs après des tests effectués à 3, 3, 3 et 22 jours

	Médiane ARN-VIH-1 en log ₁₀ [IQR]	Nombre médian d'Ac IQR	POSITIVE 4th G ELISA Architect n (%)	Index 4th G ELISA Architect médiane [IQR]	POSITIVE RAPID TEST Biomérieux n, se (IC ₉₅)
Chronique (n = 6)	5,16 (5,15-5,23)	8,5 (7-9)	6 (100)	424 (186-440)	6, se = 100 % (54 %-100 %)
Récente (n = 9)	4,59 (3,74-5,54) [2 manquants]	5 (3-5)	9 (100)	11,1 (4,7-27,1)	7, se = 78 % (40 %-97 %)
Primo (n = 13)	6,81 (5,13-6,99)[1 manquant]	0 (0-0)	11 (85)	52,2 (1,25-107)	2, se = 15 % (2 %-45 %)
Total (n = 28)	5,22 (4,45-6,81) [4 manquants]	1 (0-6,5)	26 (93)	40,4 (4,7-161)	15, se = 54 % (34 %-72 %)

Echec de la PrEP... c'est possible !

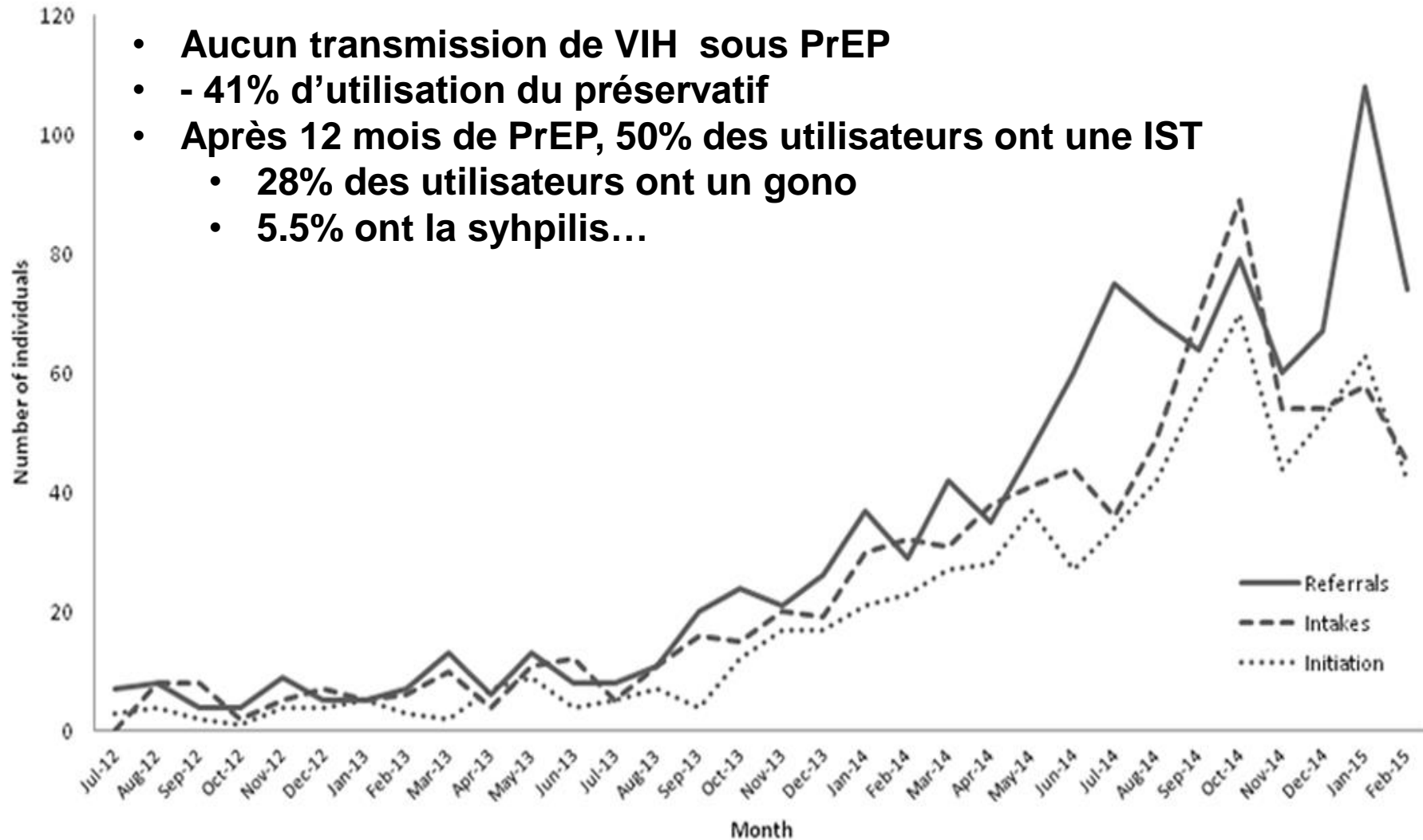
- Homme de 43 ans
- PrEP depuis février 2013
- Primo-infection en mai 2015
- Bonne adhésion à la PrEP (contrôle concentrations)



- L'échec de la PrEP s'explique par la transmission rarissime d'un virus résistant (entre autres) au TDF et au FTC

Une émergence d'IST rectale décrite dans toutes les observations

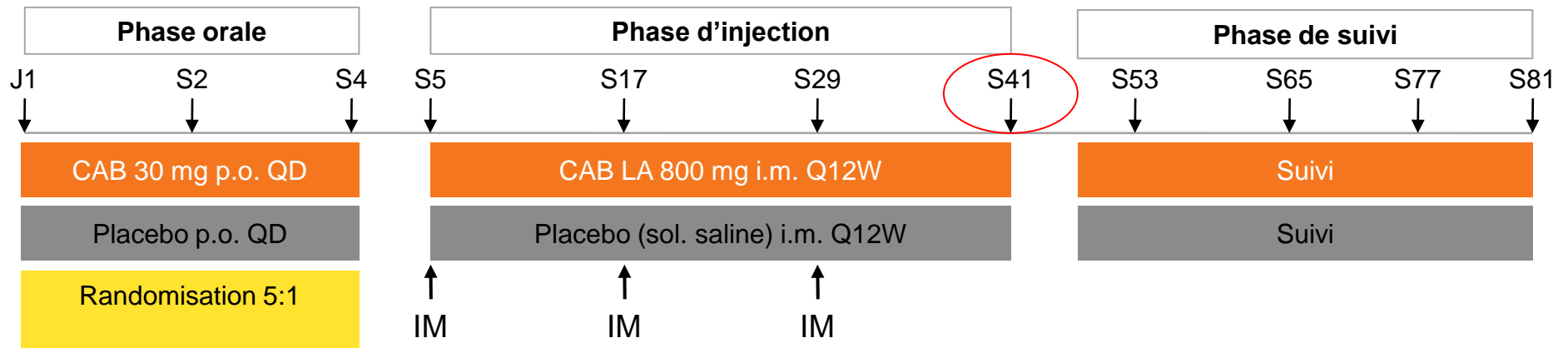
- **Aucun transmission de VIH sous PrEP**
- **- 41% d'utilisation du préservatif**
- **Après 12 mois de PrEP, 50% des utilisateurs ont une IST**
 - **28% des utilisateurs ont un gono**
 - **5.5% ont la syphilis...**



LE FUTUR IMMÉDIAT DE LA PREP ?

Cabotegravir LP en PrEP (étude Eclair)

- Étude de phase IIa (tolérance, PK), randomisée (2 bras) en double insu, chez des hommes (n = 127) à faible risque d'acquisition du VIH



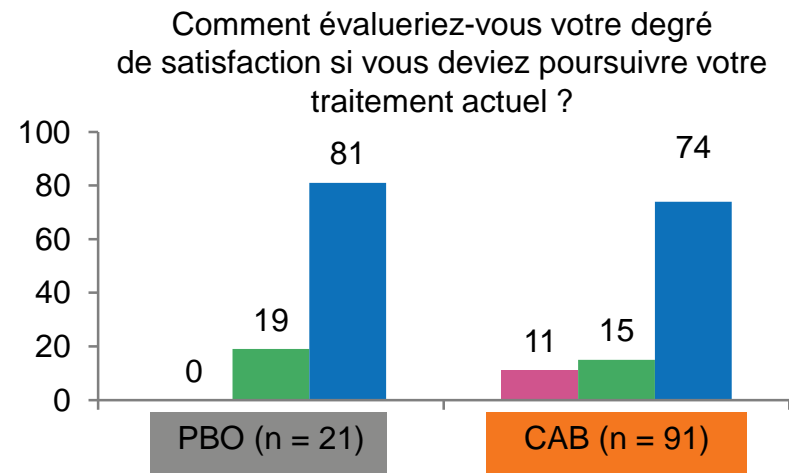
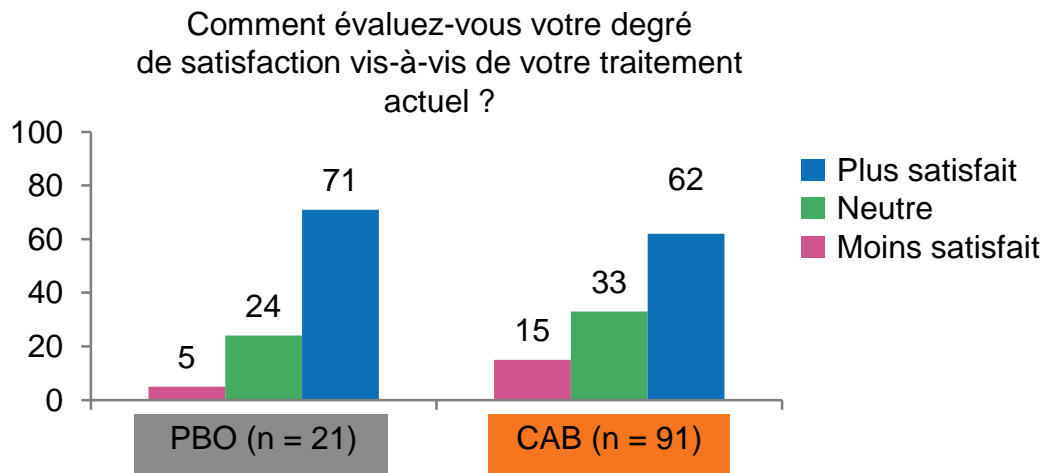
- 106 patients dans le bras CAB et 21 dans le bras placebo
- 80% HSH

Etude Eclair : Cobotegravir LP (2)

Tolérance Correcte

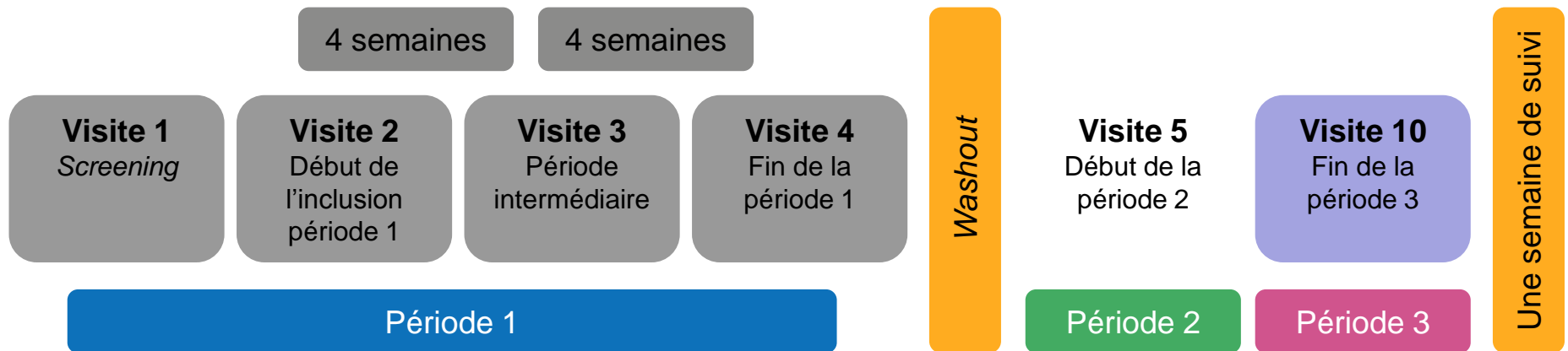
El au cours de la phase d'injection	PBO (n = 21) n (%)	CAB (n = 106) n (%)
El de grade 1-4	19 (90)	92 (98)
El de grade 1-4 (> 5 % dans le bras CAB)	10 (48)	75 (80)
- Douleur au site d'injection	1 (5)	55 (59)
- Fièvre	0	7 (7)
- Prurit/site d'injection	0	6 (6)
- Gonflement/site d'injection	0	6 (6)
El sévères	1 (5)	1 (< 1)

Satisfaction correcte, mais supérieure dans le bras placebo (ça fait moins mal...)



Gel rectal de tenofovir (Etude MTN 017)

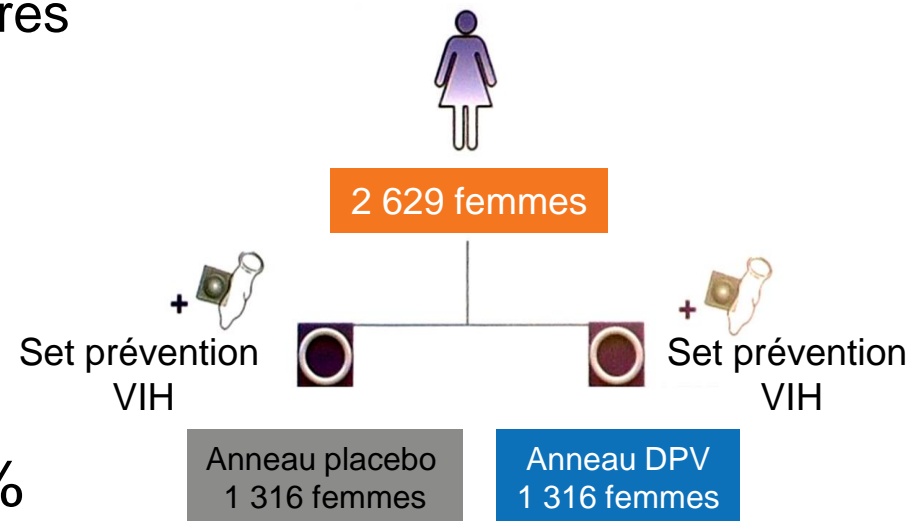
- Étude de phase II, menée dans 4 pays : États-Unis, Thaïlande, Pérou, Afrique du Sud
 - 195 participants inclus, non infectés par le VIH, HSH ou transgenres
 - Rapports anaux réceptifs (RAR) réguliers
 - Durée de l'étude : 27 semaines/participants
- Schéma en *crossover* : randomisation pour l'une des 6 séquences
 - Gel rectal TDF 1 % utilisé quotidiennement
 - Gel rectal TDF 1 % utilisé avant et après RAR
 - TDF/FTC en comprimé tous les jours



- Critères d'évaluation : tolérance, acceptabilité et PK
 - Tolérance
 - Pas de différence de tolérance avec le traitement par voie orale
 - En utilisation quotidienne
 - En utilisation en cas de rapport à risque
 - \geq grade 2 : oral (34 %), rectal quotidien (33 %), rectal RAR (30 %)
- Acceptabilité
 - Gel rectal
 - Pas très bien accepté en utilisation quotidienne
 - En utilisation « en cas de rapport à risque », acceptabilité identique à la voie orale

Anneaux vaginaux de dapivirine : Aspiré

- Août 2012-juin 2015
 - 2 629 femmes incluses dans 15 centres
 - 4 pays d'Afrique Australe
 - Malawi, Afrique du Sud, Ouganda et Zimbabwe
- Âge médian : 26 ans
- Mariées : 41 %
- Plus de 1 partenaire dans les 3 mois précédents : 17 %
- Pas d'usage de préservatif lors du dernier rapport : 50 %



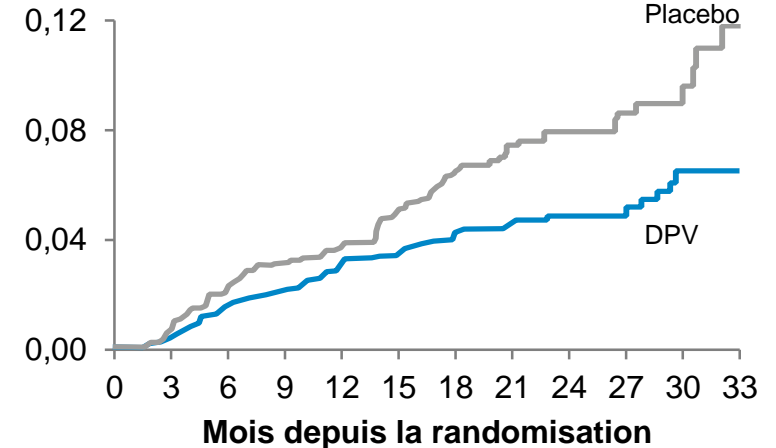
Anneaux vaginaux de dapivirine : Aspire (2)

- Résultats
 - Adhésion: détection de DPV dans 82 % des échantillons plasmatiques (conc. > 95 pg/ml) et 84 % des anneaux contenant < 23,5 mg de DPV
 - Protection vis-à-vis du risque d'infection : 27 % (p = 0,046) sur 15 sites (37 % après exclusion de 2 sites avec adhérence plus faible)

Efficacité/infection par le VIH-1
analyse en ITT (13 sites)

	DPV	Placebo
Infections VIH-1 (n)	54	85
Incidence pour 100 personnes-années	2,8	4,4
Protection/infection VIH-1 IC ₉₅ , p	37 % (12-56), p = 0,007	

Incidence cumulée d'infection par le VIH-1

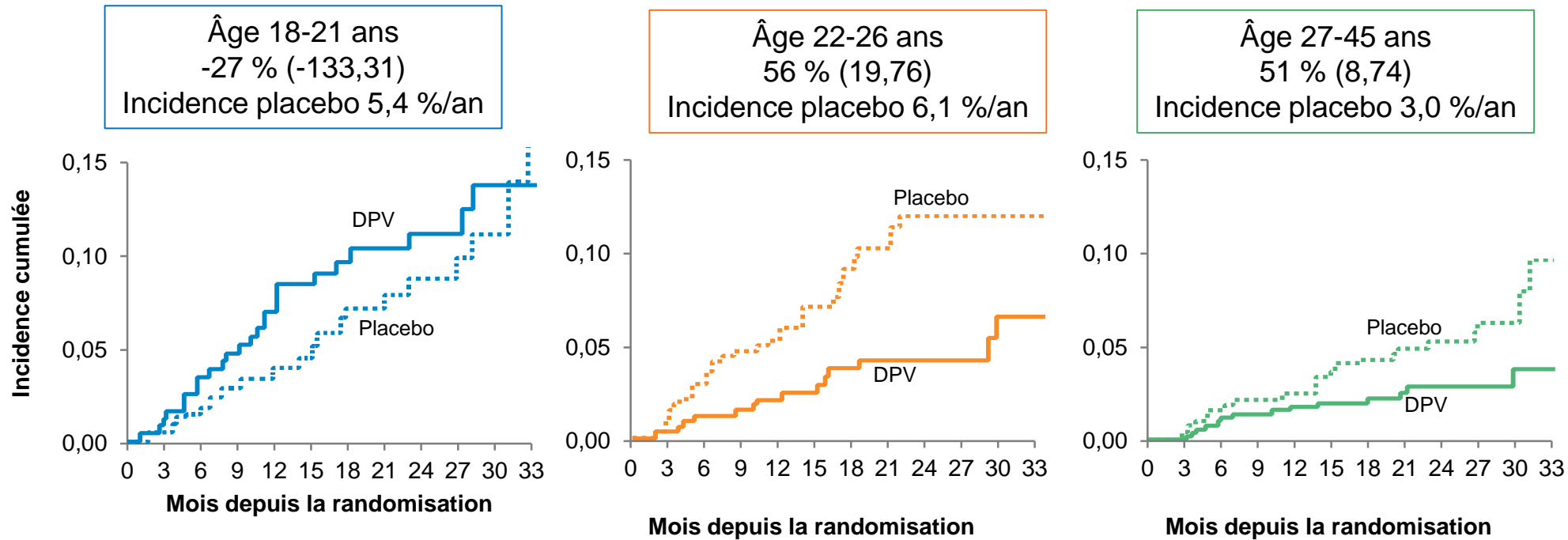


Nombre de patientes à risque

2 395 2 352 2 275 2 218 2 020 1 739 1 459 1 235 1 108 748 428 223

Anneaux vaginaux de dapivirine : Aspire (3)

- Impact majeur de l'âge sur le niveau de protection : plus on est jeune, plus on est fou...



- Chez les femmes de plus de 21 ans, le niveau de protection est de 56 %
- Pas de résistance en cas d'infection sous dapivirine
- pas de problèmes de tolérance

LE FUTUR LOINTAIN

Des voies de recherche avancées

- Anticorps monoclonaux (parution ce jour dans « Nature »)

LETTER

doi:10.1038/nature17677

A single injection of anti-HIV-1 antibodies protects against repeated SHIV challenges

Rajeev Gautam^{1*}, Yoshiaki Nishimura^{1*}, Amarendra Pegu², Martha C. Nason³, Florian Klein^{4,5,6}, Anna Gazumyan⁴, Jovana Golijanin⁴, Alicia Buckler-White¹, Reza Sadjadpour¹, Keyun Wang², Zachary Mankoff², Stephen D. Schmidt², Jeffrey D. Lifson⁷, John R. Mascola², Michel C. Nussenzweig^{4,8} & Malcolm A. Martin¹

- Films vaginaux contenant un ARV (protection 7-10j ?)
- Implants solubles (protection plusieurs mois)

Essais cliniques en prévention du VIH (Avril 2016)

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)

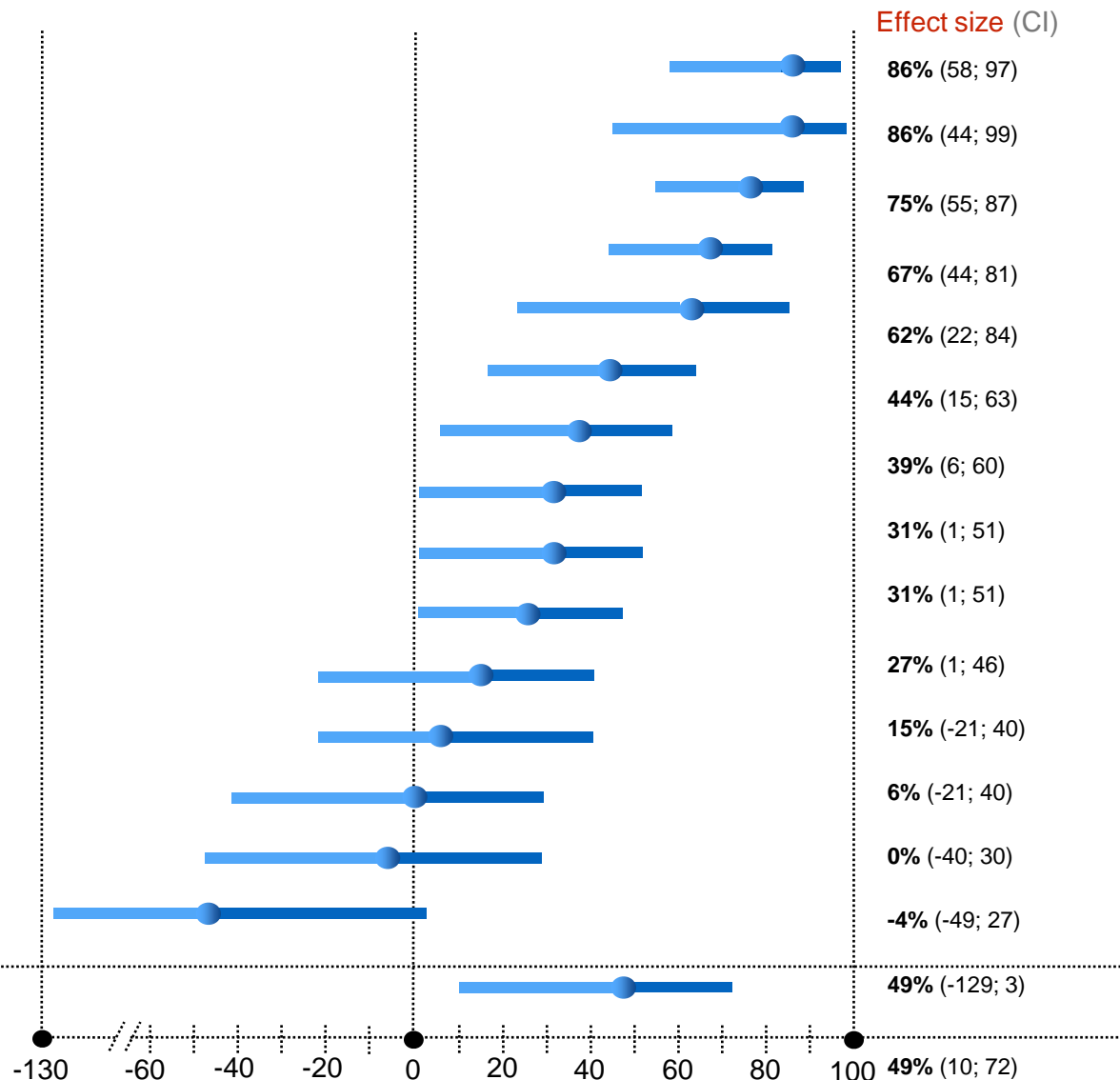


MTN 003/VOICE – daily oral TDF
(Women – South Africa, Uganda, Zimbabwe)



Prevention in people who inject drugs

Bangkok Tenofovir Study – daily oral TDF
(PWID – Thailand)



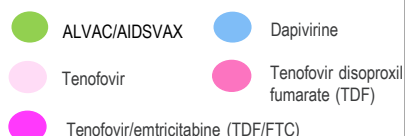
Effectiveness (%)

Adapted from: Salim S. Abdool Karim, CAPRISA

DELIVERY SYSTEM



ACTIVE DRUG



En conclusion

- Pas de doute que la PrEP Truvada® prévient le VIH
 - Chez les HSH
 - Moins d'évidence chez les femmes
- Dans les situation de haute incidence, une efficacité moyenne = un effet important
- De nouvelles possibilités (Dapivirine, Cabotegravir, gel rectal TDF...)
 - Mais aussi de nouvelles questions
- Des échecs
 - Rilpivirine LP
 - Tenofovir seul
- Pour rester up-to-date : <http://www.avac.org/>





Favoriser la prise en charge
des personnes vivant avec le VIH

LE COREVIH BRETAGNE
ACTUS
RÉUNIONS
COMMISSIONS
BIBLIOTHÈQUE
ÉPIDÉMIOLOGIE
COOPÉRATION INTERNATIONALE
PRÉVENTION / DÉPISTAGE
EQUIPE DU COREVIH & LIENS



Les dernières actualités COREVIH Bretagne

AFRAVIH 2016



8^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE FRANCOPHONE
VIH/HEPATITES AFRAVIH 2016
20 AU 23 AVRIL 2016 / LE SQUARE-BRUXELLES



L'AFRAVIH est un haut lieu de rencontre et d'échanges entre acteurs francophones de la lutte contre le VIH, et beaucoup de discussions informelles se passent dans les couloirs, autour d'un café, où l'on construit futurs projets et grilles financières ! Difficile de rédiger les chroniques en parallèle de toute cette activité, elles sont donc livrées avec un léger décalé... et dans quelques jours seront également disponibles les portraits/interviews de personnalités de la conférence, réalisés par Philippe Sagot (COREVIH Ile de France-Sud) et Hadija Chanvriil (COREVIH-Bretagne).

Les chroniques sont disponibles [ICI](#)

Tweets

Tweets by @coreVIH_B

COREVIH Bretagne
@coreVIH_B

Les premières chroniques #AFRAVIH2016 sont disponibles sur le site du @coreVIH_B ! corevih-bretagne.fr/bibliotheque/?...

8^e CONFÉRENCE INTERNATIONALE FRANCOPHONE
VIH/HEPATITES AFRAVIH 2016
20 AU 23 AVRIL 2016 / LE SQUARE-BRUXELLES

22 Apr

COREVIH Bretagne
@coreVIH_B

Plus que 8 jours avant la journée annuelle du @coreVIH_B ! Usage de drogue, PrEP, PASS, données sociales des PVIH corevih-bretagne.fr/ckfinder/userf...

22 Apr

[Embed](#)
[View on Twitter](#)