

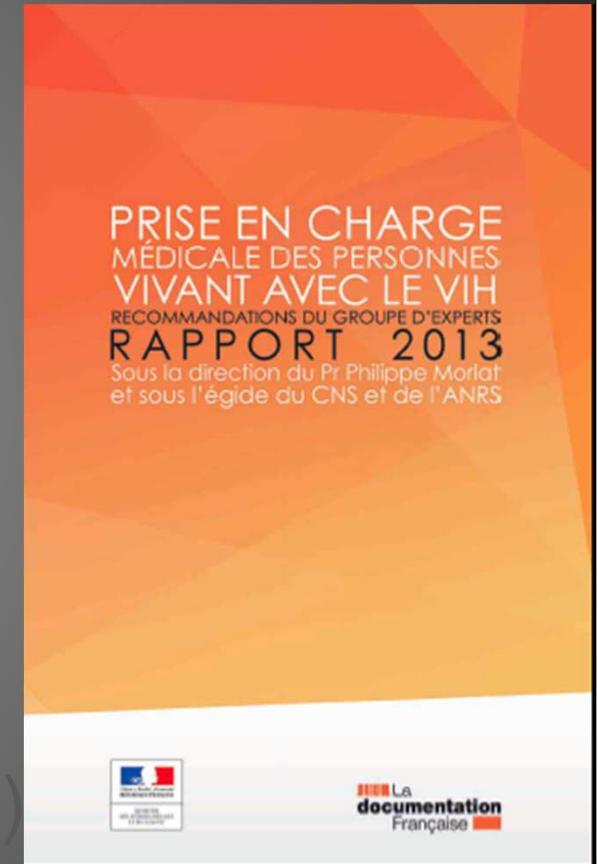
Actualités dans la prévention, le dépistage et le traitement de l'infection par le VIH

Pr Ch RABAUD

Nancy le 10 Octobre 2015

PREVENTION

- Préservatif / (microbicides)
- Serosorting / seropositioning
- Circoncision
- Traitement pré-exposition (PrEP)
- Traitement post exposition (TPE)
- Dépistage / Traitement précoce (TasP)

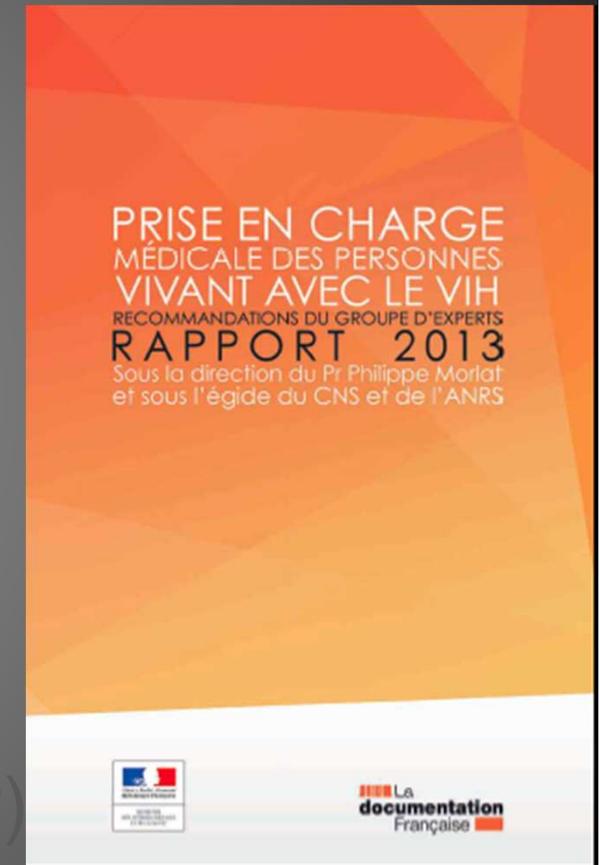


Evolution des outils de RDRs...

Outil	Réduction du risque	Références
Préservatif	- 80 % [35,4%-94,2%]	Méta-analyse Cochrane 2001 Weller & Davis-Beaty
Circoncision	- 60 %	3 études (Afrique)
PreP	-44 % [15-63%] -39 % [6-60%]	2 Etudes iPrEx NEJM 23/11/10 et CAPRISA 004 Science 2010
Charge virale (Haart) >> TasP	- 92 %	Méta -analyse S. Attia et al Aids 2009

PREVENTION

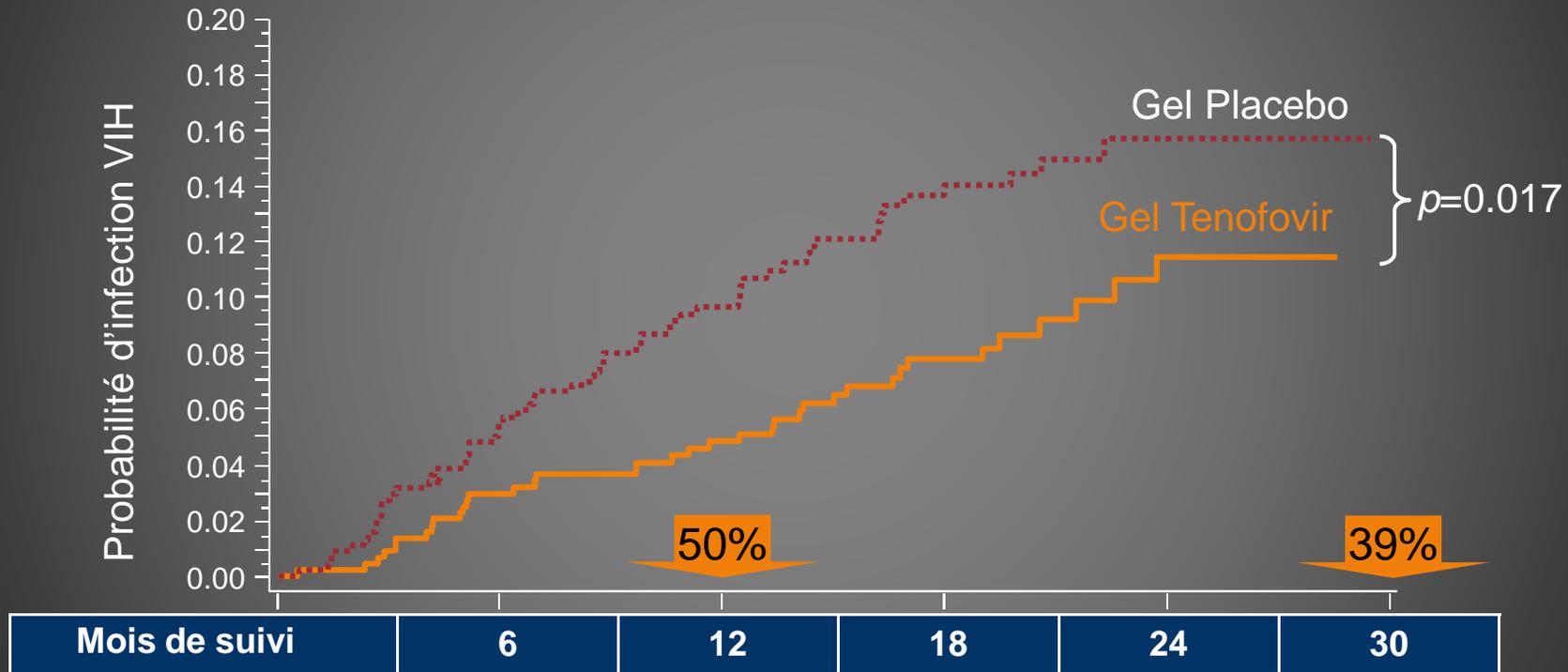
- Préservatif / (microbicides)
- Serosorting / seropositioning
- Circoncision
- Traitement pré-exposition (PrEP)
- Traitement post exposition (TPE)
- Dépistage / Traitement précoce (TasP)



CAPRISA 004

1085 femmes incluses
(prévalence de
l'infection VIH : 24%)

Age moyen : 24 ans,
30% disent toujours
utiliser un préservatif



Réduction de 39% de l'infection à VIH (IC : 6%-60%)
38 vs 60 infections VIH : 22 infections évitées
80% disent utiliser des préservatifs

NEW !



Vaginal rings



Intravaginal Rings

- Phase 1/2 development ongoing
- Dapivirine ± maraviroc
 - MTN-013
- Phase 3 starting Q3 2012
 - MTN-020
 - IPM-027
- Multipurpose technology
 - Antiretroviral + contraceptive



Essai iPrEx : (TDF/FTC par voie orale)

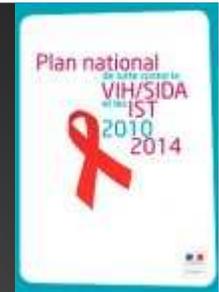
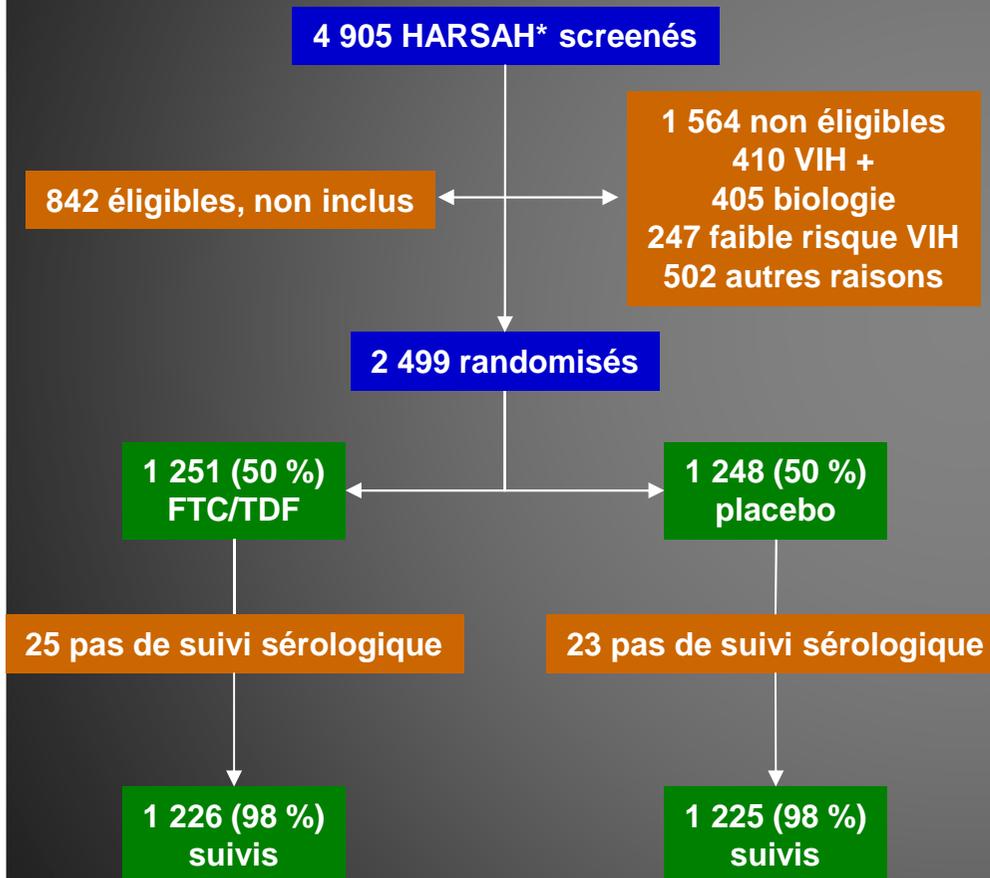
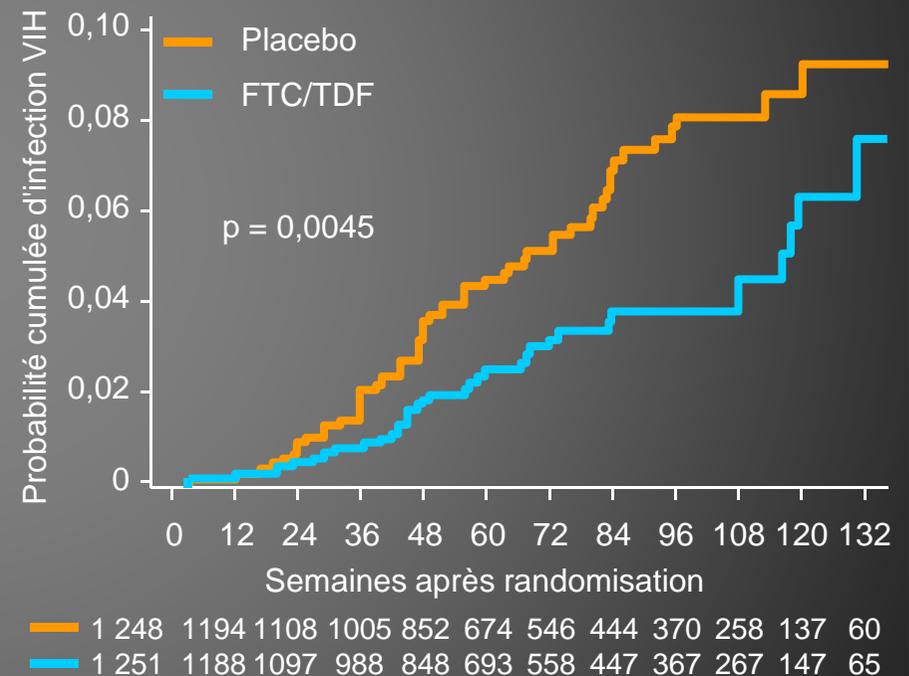


Schéma de l'étude



Résultat principal (NEJM 2010)

Efficacité en ITT modifiée
44 % (IC 95 % : 15 % - 63 %)



Mise à jour

131 infections ; 83-48 = 35 infections évitées
Efficacité 42 % (IC 95 % : 18 % - 60 %)

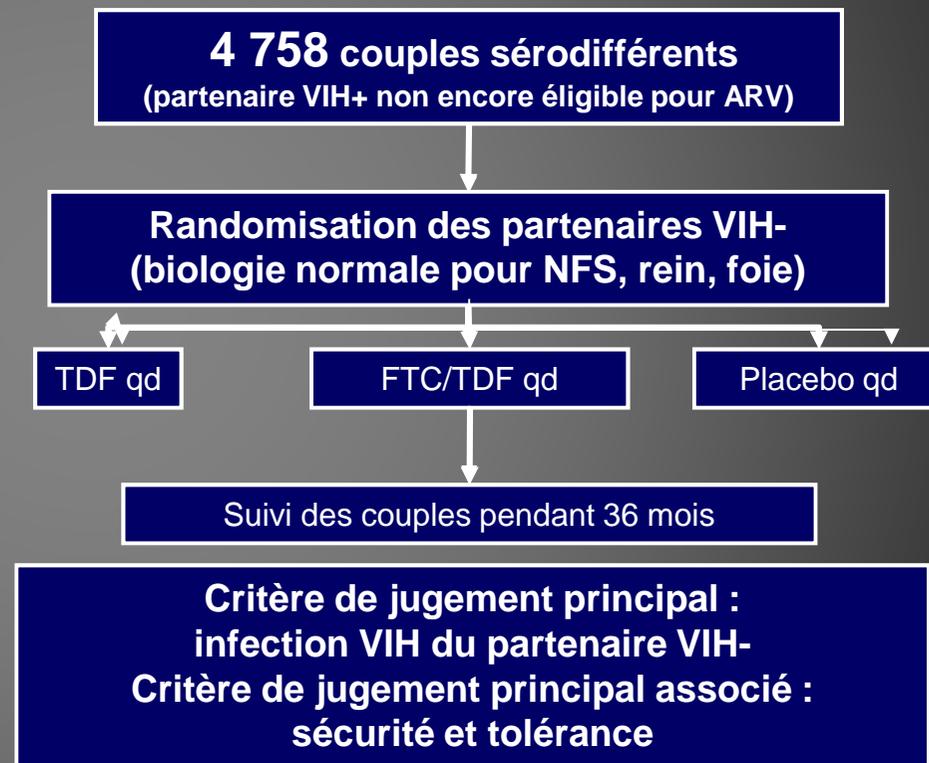
* : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

Essai PrEP-Partners



- Essai randomisé double aveugle contre placebo
- Kenya et Ouganda (9 sites)
- 4 747 couples suivis
 - 38 % F – 62 % H
 - 98 % de couples mariés
 - En couple depuis 7 ans (moy)
 - Taux de suivi > 95 %
 - Taux d'observance 98 %
 - Sérologie VIH tous les mois
 - Tous les couples bénéficient d'un "paquet" prévention VIH
- 10 juillet 2011 : le comité de surveillance recommande de rendre les résultats publics et d'arrêter le bras placebo en raison de la démonstration de l'effet protecteur de la PrEP

Schéma de l'essai



Essai PrEP-Partners : résultats d'efficacité



Résultats d'efficacité sur l'analyse en ITT du 31 mai 2011

- 90 acquisitions du VIH
 - 12 séroconversions en cours au moment de l'inclusion
 - 78 acquisitions en cours de suivi (analyse en ITTm)

	TDF	FTC/TDF	Placebo
Nombre d'infections VIH	18	13	47
Incidence VIH /100 années-personne	0,74	0,53	1,92
Efficacité protectrice vs placebo (IC 95 %)	62 % (34 - 78)	73 % (49 - 85)	
p	0,0003	< 0,0001	

- Pas de différence d'efficacité entre TDF et FTC/TDF
- Même niveau d'efficacité chez les hommes et les femmes

On Demand PrEP with Oral TDF/FTC in MSM Results of the ANRS Ipergay Trial

Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Chidiac C, Charreau I,
Tremblay C, Meyer L, Delfraissy JF,
and the ANRS Ipergay Study Group

Hospital Saint-Louis and University of Paris 7, Inserm SC10-US019 Villejuif,
Hospital Tenon, Paris, Hospital Croix-Rousse, Lyon, UMR912 SEAS Marseille,
France, CHUM, Montreal, Canada
and ANRS, Paris, France



Agence autonome de l'Inserm



ipergay
ANRS
Intervention Préventive
de l'Exposition aux Risques
avec et pour les Gays

www.ipergay.fr

Study Design

Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial

- HIV negative high risk MSM
- Condomless anal sex
- ≥ 2 partners within 6 m
- eGFR > 60 mL/mn

with

Full prevention services* TDF/FTC
before and after sex

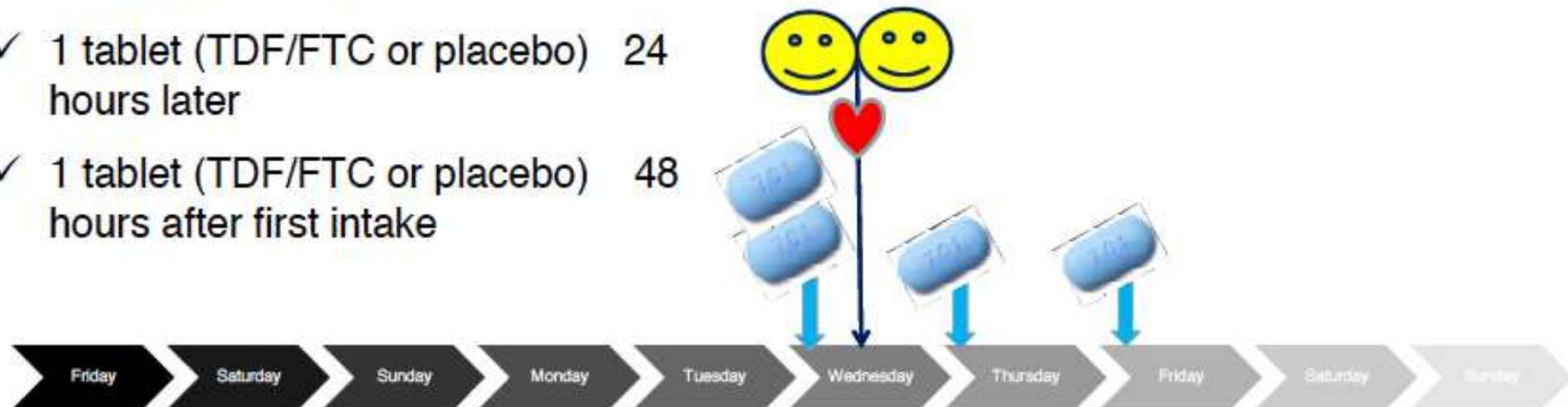
Full prevention services* Placebo
before and after sex

* Counseling, condoms and gels, testing and treatment for STIs, vaccination for HBV and HAV, PEP

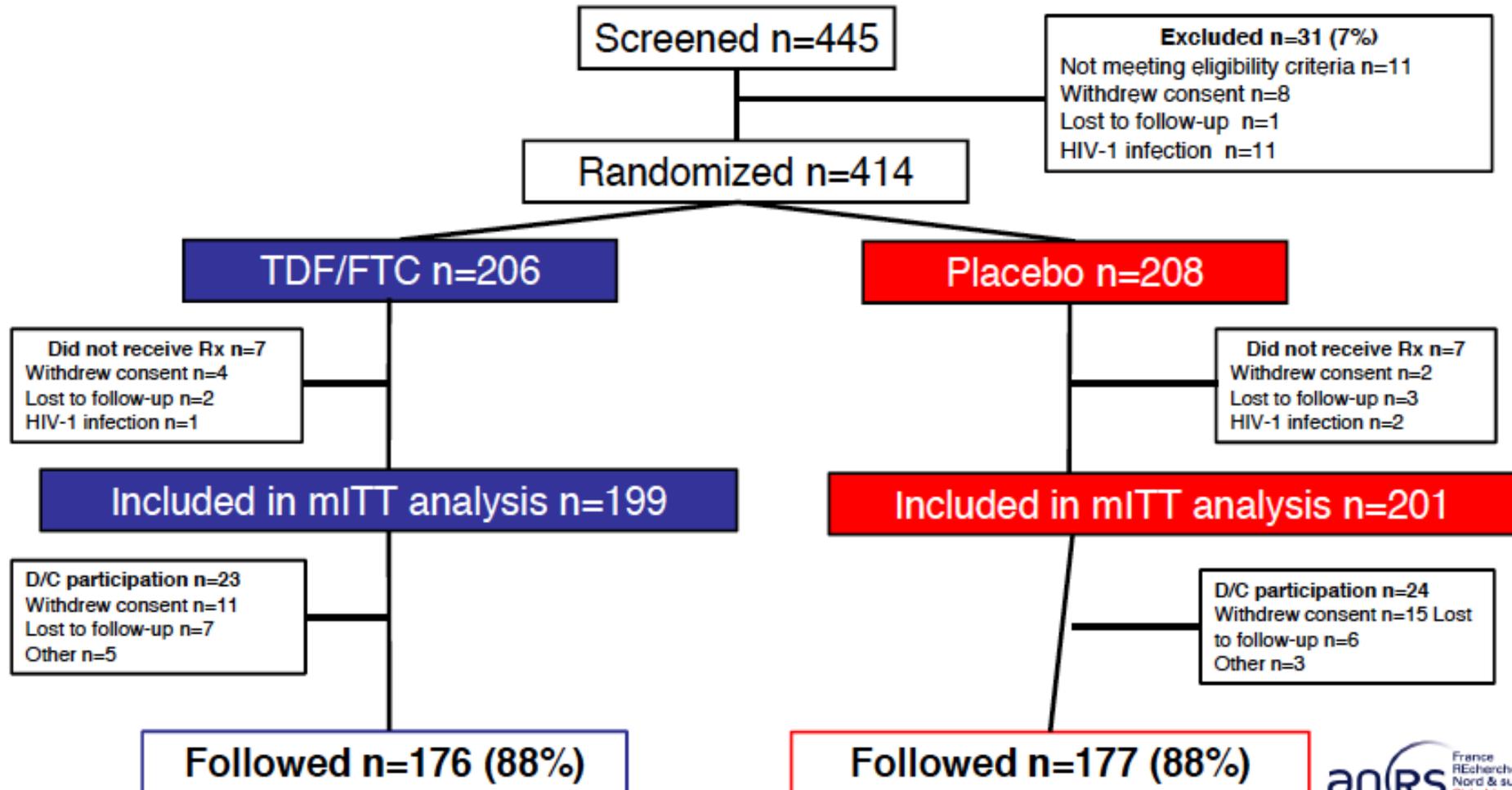
- **End-point driven study : with 64 HIV-1 infections, 80% power to detect a 50% relative decrease in HIV-1 incidence with TDF/FTC (expected incidence: 3/100 PY with placebo)**
- Follow-up visits: month 1, 2 and every two months thereafter

Ipergay : Event-Driven iPrEP

- ✓ 2 tablets (TDF/FTC or placebo) 2-24 hours before sex
- ✓ 1 tablet (TDF/FTC or placebo) 24 hours later
- ✓ 1 tablet (TDF/FTC or placebo) 48 hours after first intake



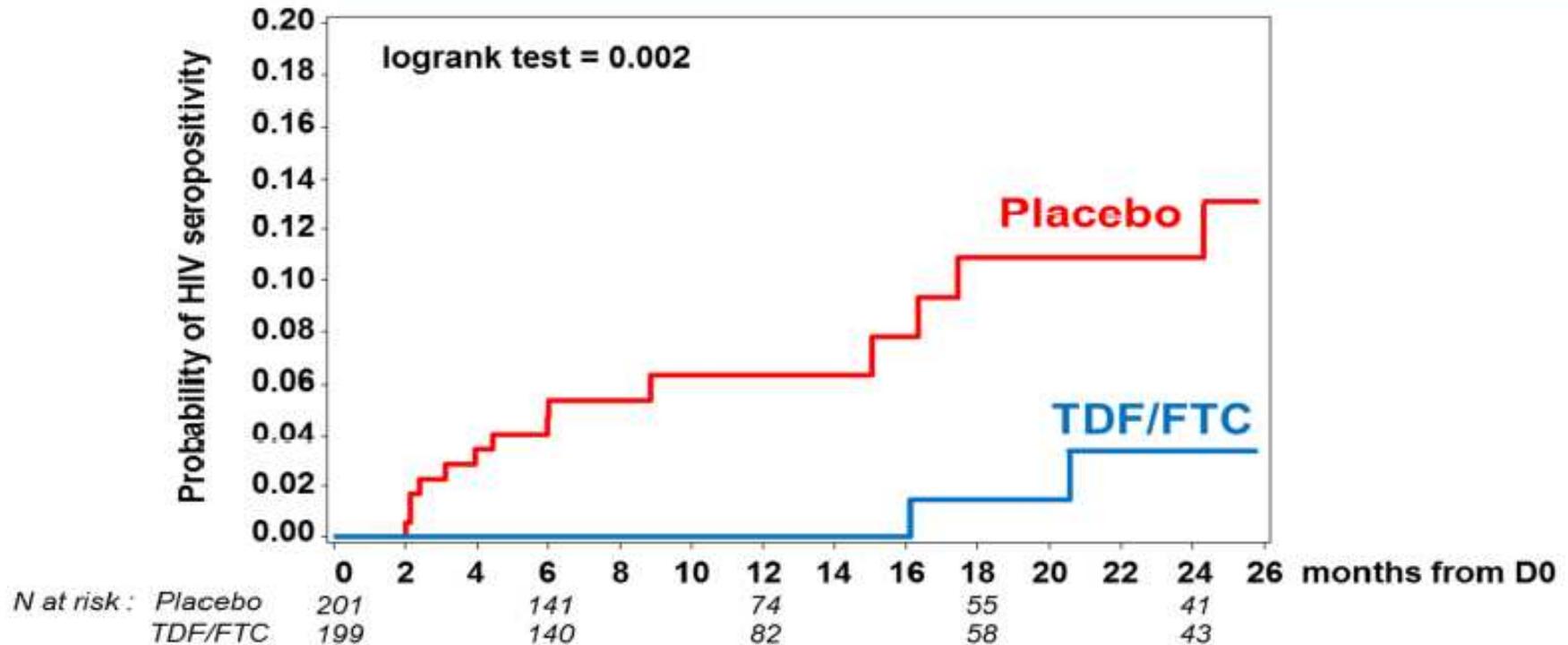
Study Flow-Chart





ipergay
ANRS
Intervention Préventive
de l'Exposition aux Risques
avec et pour les Gays

KM Estimates of Time to HIV-1 Infection (mITT Population)



Mean follow-up of 13 months: 16 subjects infected

14 in placebo arm (incidence: 6.6/100PY) and **2 in TDF/FTC arm** (incidence: 0.94/100PY)

86% relative reduction in the incidence of HIV-1 (95% CI : 40-99, p=0.002)

NNT for one year to prevent one infection : 18

Adverse Events

Nb of Participants (%)	TDF/FTC n=199	Placebo n=201	P value
Any AE	184 (92)	178 (89)	0.18
Any Serious AE	18 (9)	16 (8)	0.70
Any Grade 3 or 4 AE	17 (9)	14 (7)	0.56
Treatment D/C due to AE	1*	0	
Drug-Related GI AEs	25 (13)	11 (6)	0.013
Nausea/vomiting	15	2	
Abdominal pain	11	4	
Diarrhea	7	5	

* deep veinous thrombosis with suspected DDI with dabigatran

Lab Abnormalities

Nb of Participants (%)	TDF/FTC n=199	Placebo n=201	P value
Grade 1 Creatinine	28 (14%)*	15 (7%)	0.042
Proteinuria \geq 2+	10 (5%)	9 (5%)	0.83
Glycosuria \geq 2+	1 (1%)	0 (0%)	1.00
All Grades ALAT	33 (17%)	26 (13%)	0.37
Grade 3 or 4 ALAT	1 (1%)**	4 (4%)***	0.36

* 2 Participants in the TDF/FTC arm had a transient creatinine clearance $<$ 60 ml/mn

** Acute HCV infection

*** Acute HCV infection in 3 and syphilis in one

Conclusions

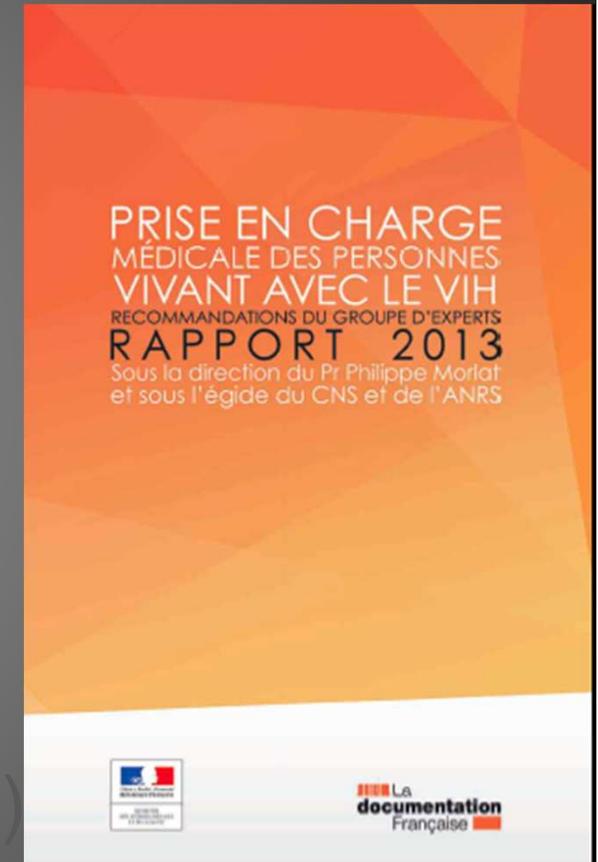
- In this population of high risk MSM, incidence of HIV-1 infection in the placebo arm was higher than expected
- **“On Demand” oral PrEP with TDF/FTC was very effective with a 86% (95% CI: 40-99) reduction in HIV-incidence**
- Adherence to PrEP was good supporting the acceptability of “on demand” PrEP
- Safety of “on demand” TDF/FTC was overall similar to placebo except for gastrointestinal AEs
- **No evidence of risk compensation**
- On demand PrEP: attractive alternative to daily PrEP in high risk MSM who do not use condoms consistently

Et quelques questions ...

- Coût : 536,36€ pour 30 cps Truvada®.
- Coût du suivi.
- Prise en charge ?
 - Prise en charge préservatifs ?
- Et à long terme ?
 - Rein, os, foie, ...

PREVENTION

- Préservatif / (microbicides)
- Serosorting / seropositioning
- Circoncision
- Traitement pré-exposition (PrEP)
- Traitement post exposition (TPE)
- Dépistage / Traitement précoce (TasP)



	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
	CV > 50 copies/ml	CV indétectable *	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible
Anal réceptif	TPE		TPE	≠ TPE
Anal insertif	TPE	≠TPE (sauf ***)	TPE	≠ TPE
Vaginal insertif	TPE	≠TPE (sauf ***)	TPE	≠ TPE
Vaginal insertif	TPE	≠TPE (sauf ***)	TPE	≠ TPE
Fellation	TPE	≠TPE (sauf ***)	TPE	≠ TPE

* : Si TPE et PS suivi, CV indétectable « ancienne », contrôlée indétectable à J0 ; arrêt H48/96

** : P.O.M, personne appartenant à un groupe dans lequel la prévalence de l'infection est supérieure à 1 %, IVDU

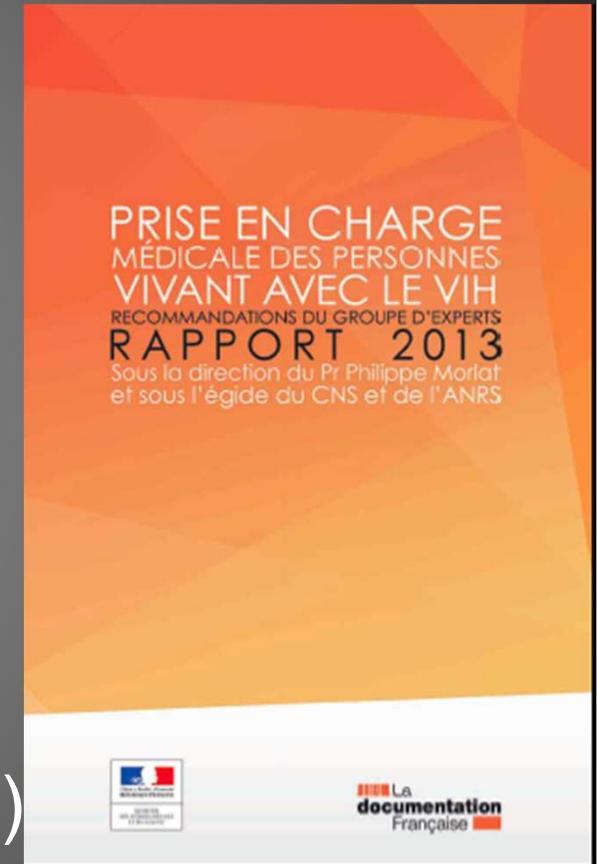
*** : Facteur aggravant le risque : viol, ulcération, IST, saignement

Choix du traitement Post-exposition

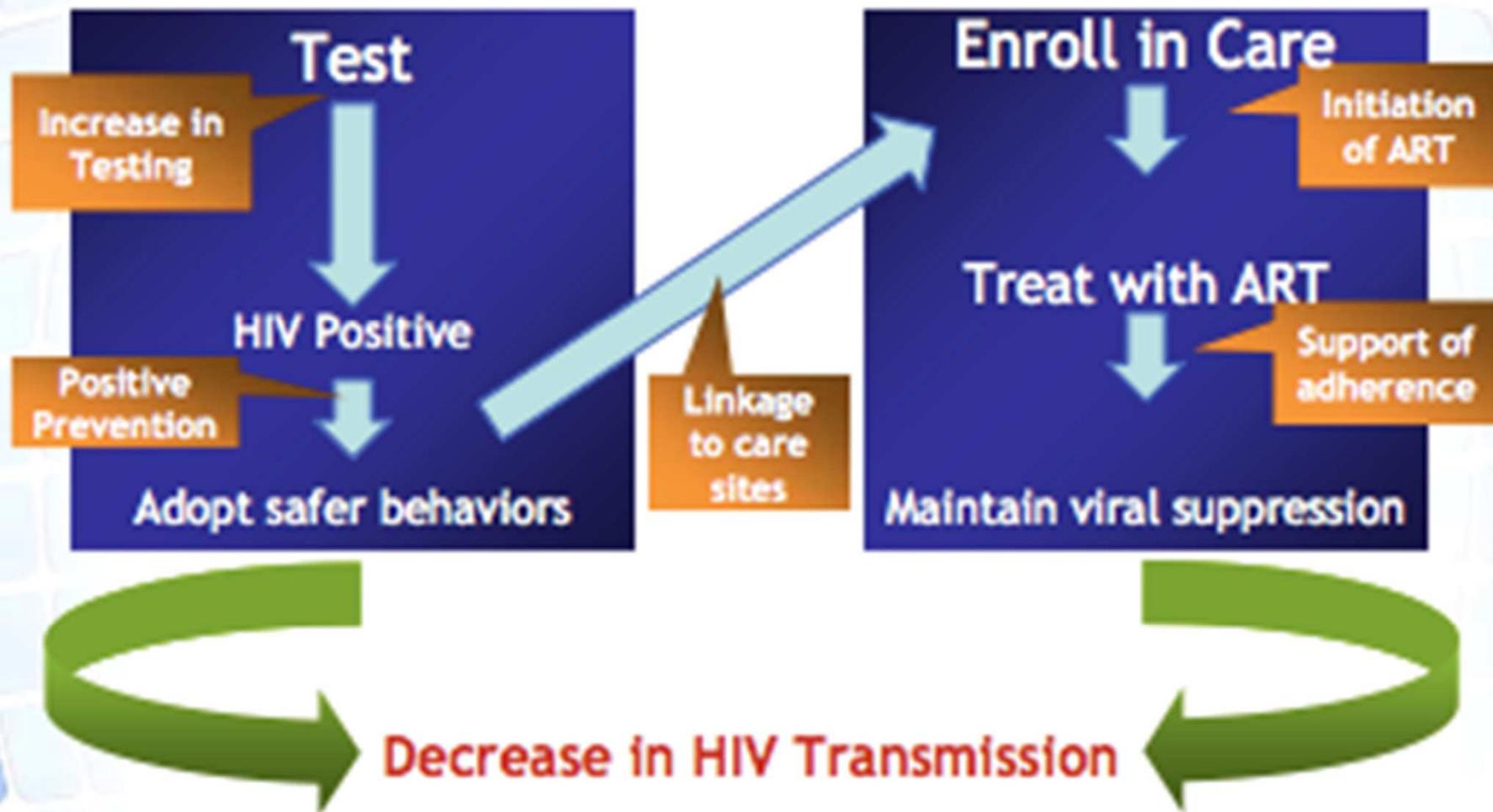
- Traitement préférentiel : Généralement 1 IP + 2 INTI
Si risque important de mauvaise observance une Bithérapie d'INTI peut être envisagée
- INTI recommandés : Associations TDF/FTC (1cp/j) ou AZT/3TC (2cp/j)
- IP recommandés : LPV/r (Bonne expérience de son utilisation dans ce contexte) (ou atazanavir ou darunavir (1x/j))
- Du fait de risque d'EI graves : ne pas utiliser les NNRTI, ni ABC, IDV, ou ddl + d4T.
- Raltégravir ??? (= reco U.S. : tolérance OK mais prix élevé)

PREVENTION

- Préservatif / (microbicides)
- Serosorting / seropositioning
- Circoncision
- Traitement pré-exposition (PrEP)
- Traitement post exposition (TPE)
- Dépistage / Traitement précoce (TasP)



Le « Test and Treat » !



Evolution des outils de RDRs...

Outil	Réduction du risque	Références
Préservatif	- 80 % [35,4%-94,2%]	Méta-analyse Cochrane 2001 Weller & Davis-Beaty
Circoncision	- 60 %	3 études (Afrique)
PreP	-44 % [15-63%] -39 % [6-60%]	2 Etudes iPrEx NEJM 23/11/10 et CAPRISA 004 Science 2010
Charge virale (Haart) >> TasP	- 92 %	Méta -analyse S. Attia et al Aids 2009

Réservoirs méconnus ...

- 30 000 personnes ignorent qu'elles sont contaminées par le VIH

- 9 000 HSH (31 %) [95 % IC : 7 700-10 100];
- 9 800 hétérosexuels (hommes et femmes) français (34 %) [95 % IC : 5 200-13 500];
- 9 500 hétérosexuels (hommes et femmes) nés à l'étranger¹ (33 %) [95 % IC : 6 100-12 300];
- 500 UDI (2 %) [95 % IC : 100-800].

Bien que près de la moitié des homosexuels (48 %) disent avoir déclaré leur orientation sexuelle lors de la première consultation, 55 % n'ont pas eu de prescription de dépistage. Parmi les personnes ayant présenté des symptômes évocateurs d'infection par le VIH, 61 % ont consulté et parmi elles, seulement 18 % ont été testées. Enfin, selon les répondants, un test VIH n'a été prescrit que dans 52 % des cas en présence d'un symptôme évoquant une IST. Les auteurs concluent que les stratégies basées sur la reconnaissance des facteurs de risque ou des indications cliniques sont insuffisantes et recommandent de nouvelles

- l'étude sur les opportunités manquées [11] montre que les médecins pourraient faire plus de dépistages orientés sur des populations spécifiques ou sur la base de signes cliniques;



Plan SIDA 2010-2014

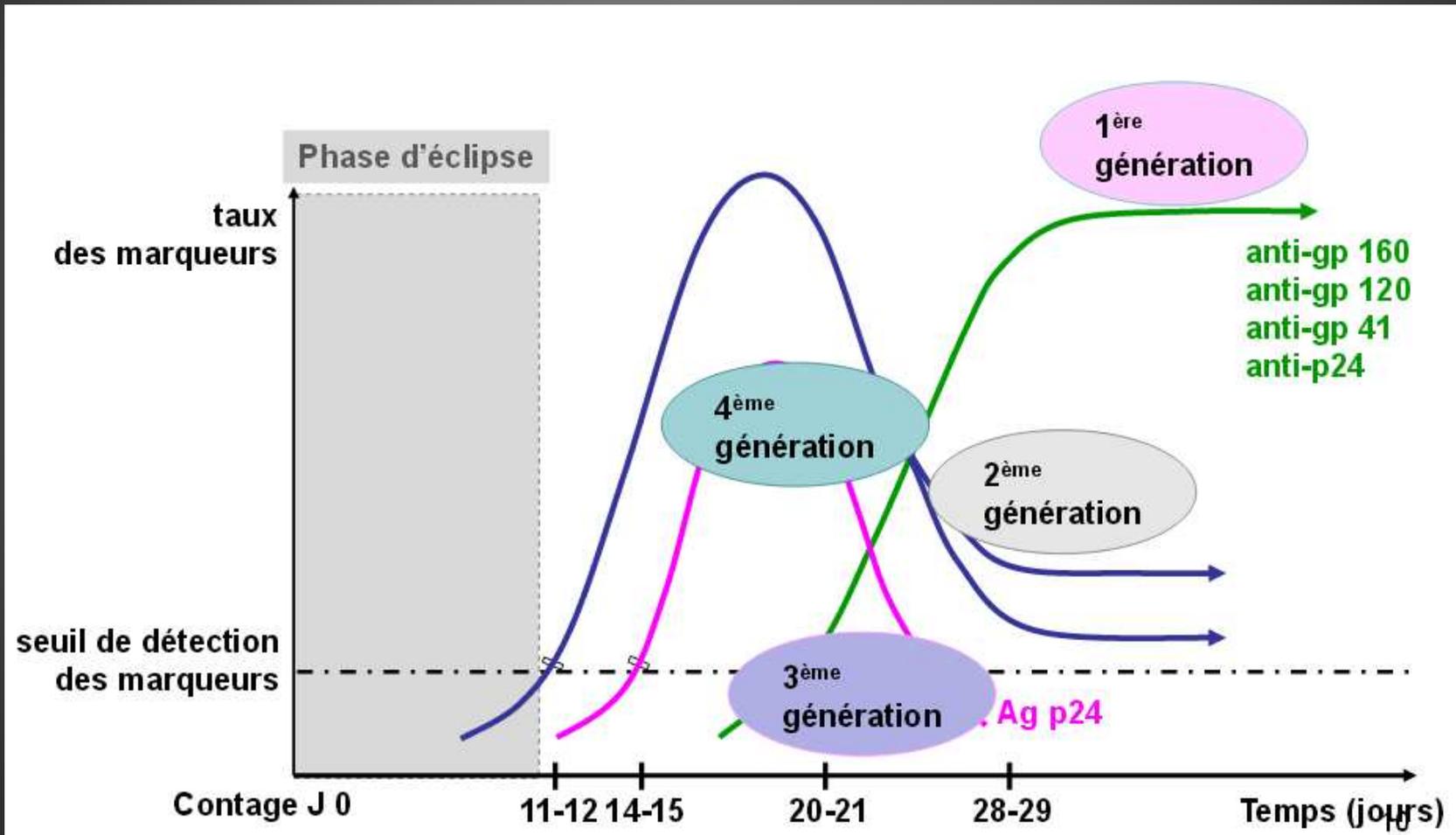
Dépistage généralisé / Traiter pour prévenir

DGS

SFLS / CNGE / SPILF



Évolution des tests de dépistage



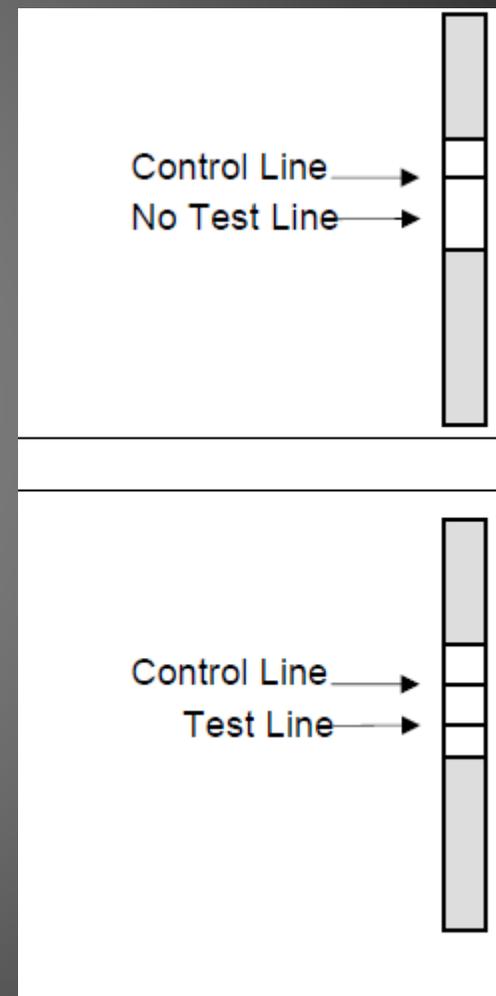
Le test rapide d'orientation diagnostique

- Test X
 - Mode opératoire selon la procédure



Le test rapide d'orientation diagnostique

- Interprétation
 - Validité du test
 - PAS de bande de contrôle : Ininterprétable
 - Présence d'une bande de contrôle : lire la bande "patient"
 - Résultat
 - PAS de bande "patient" : Négatif
 - PRESENCE d'une bande "patient" : Positif



Salive : Une Matrice Alternative

- Recueil peu coûteux, non invasif et indolore
- Faible quantité d'anticorps naturels et de marqueurs viraux par rapport au sang

Performance et sensibilité des 5 TROD sur sang total et/ou salive sur 200 patients infectés

	Oraquick Salive	Oraquick Sang total	Vikia Sang total	Determine Sang total	Determine 4G Sang total	INSTI Sang total
Invalides	0	0	0	4	33	2
Négatifs	27	11	3	10	7	2
Douteux	10	6	1	1	7	4
Positifs	163	183	196	185	153	192
Sensibilité sur sang total	Salive 86,5%	94,5%	98,5%	94,9%	95,8%	99%
Sensibilité sur sérum		97,5%	100%	100%	100%	99,5%

Le test rapide d'orientation diagnostique

- Limites des tests d'orientation diagnostic
 - Risque de faux négatifs
 - Ne peuvent être utilisés en primo-infection
 - Ne sont pas informatifs si prise de risque de moins de trois mois (sinon il faut renouveler le test)
 - Risque de faux positifs
 - Toujours confirmer un test positif pour un test sérologique en Laboratoire de Biologie Médicales

TRAITEMENTS

Cycle de réplication du VIH (1,2)

La production totale de virus par l'organisme est en moyenne de 10^{10} particules virales par jour⁽³⁾

Fusion et entrée du virus⁽¹⁾

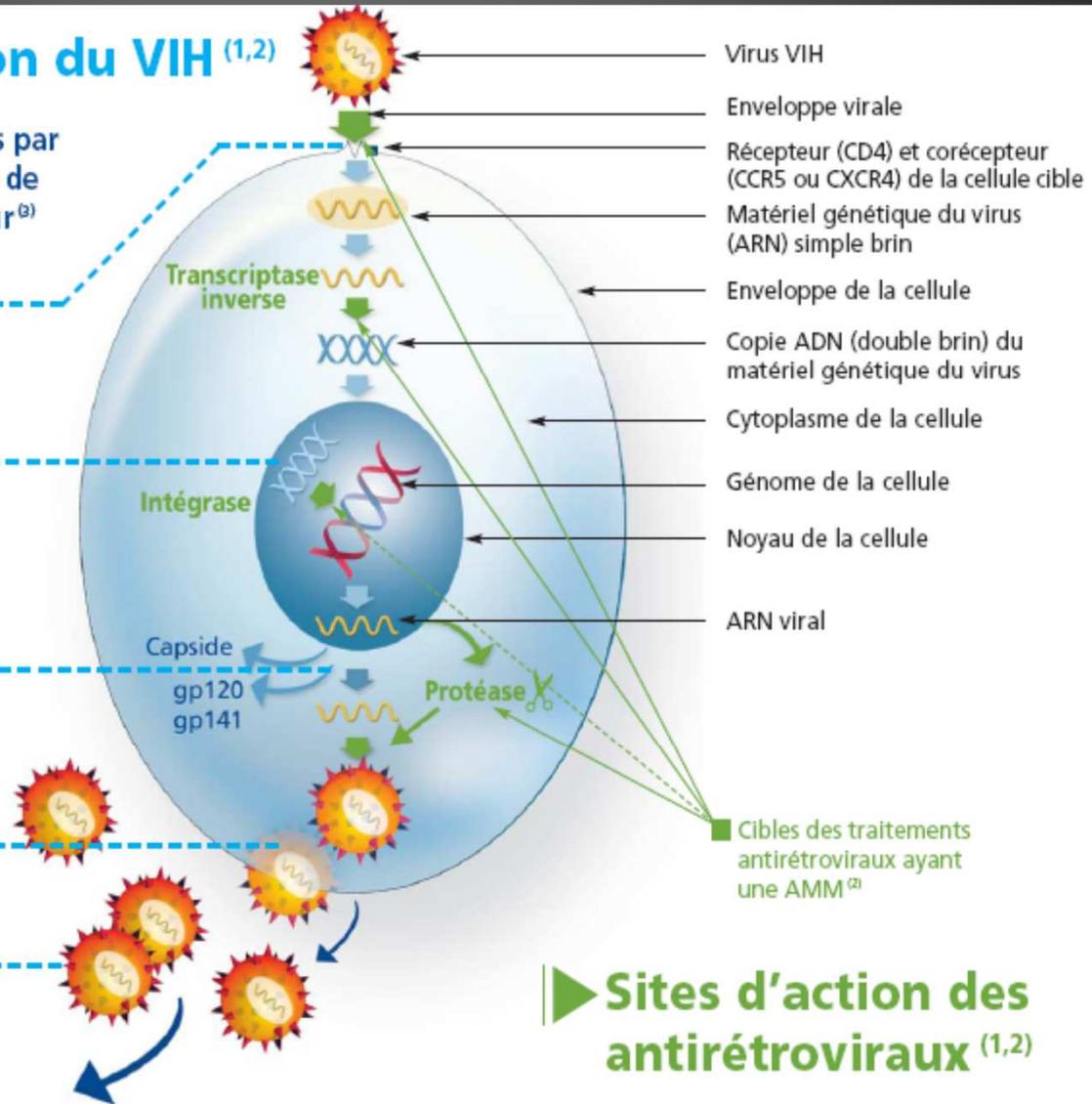
Intégration du virus au noyau de la cellule⁽¹⁾

Synthèse de protéines précurseurs pour la fabrication de nouveaux virus⁽¹⁾

Maturation
Assemblage
Bourgeonnement des nouveaux virus⁽¹⁾

Relargage de nouveaux virus infectants⁽¹⁾

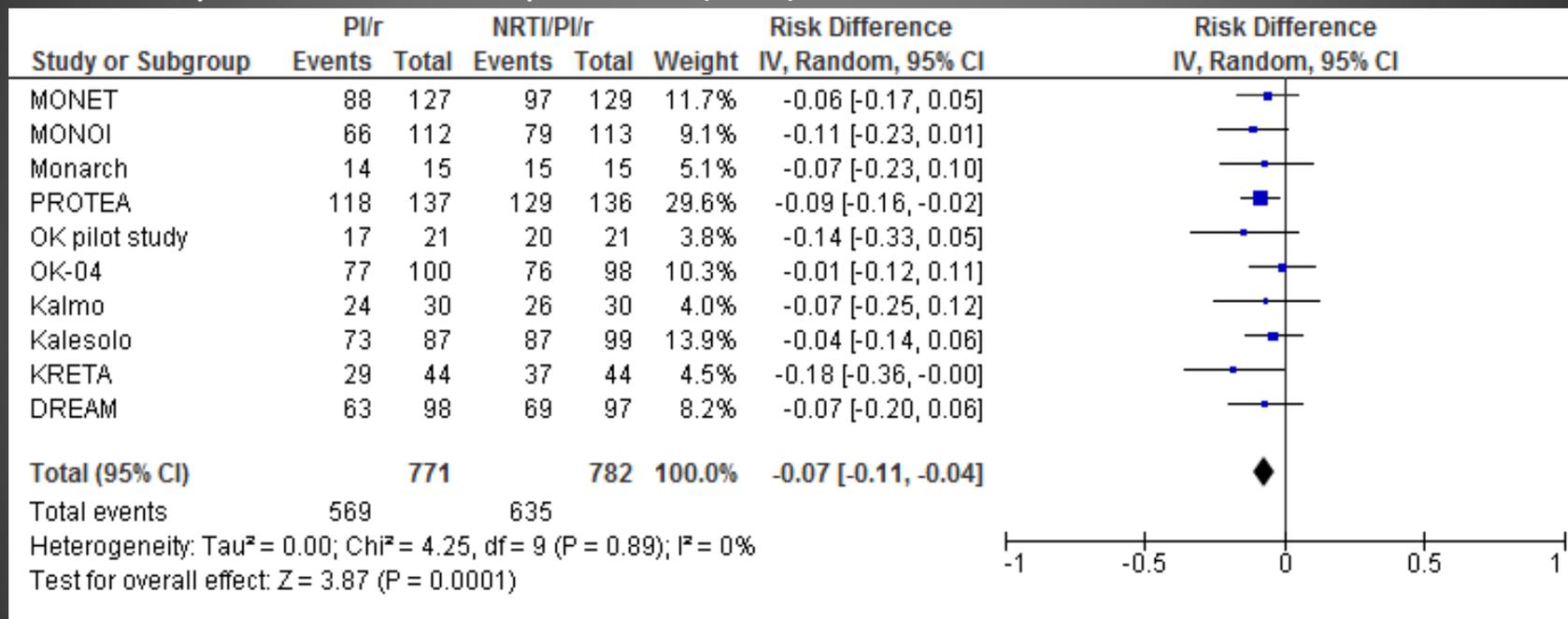
Destruction des lymphocytes T CD4+⁽¹⁾



Monothérapie d'IP : méta-analyse

- **Résultats**

- Analyse des 10 essais avec résultats en « switch = échec »
- Endpoint : CV<50 copies/mL (S48)

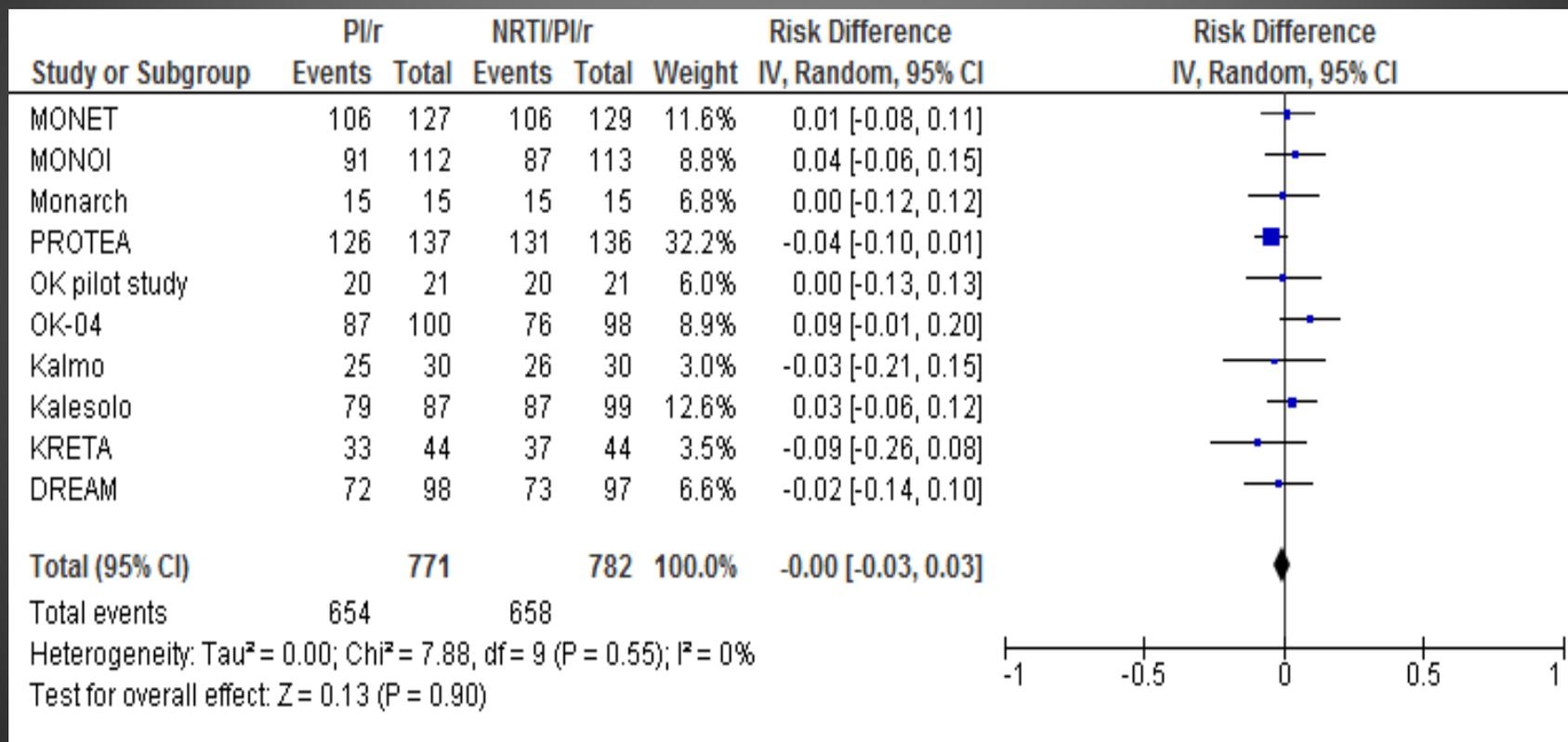


- *Différence significative entre mono et trithérapie :*
 -7% (95% IC = -4% à -11%) *p=0,0001*

Monothérapie d'IP : méta-analyse

- **Résultats**

- Analyse des 10 essais avec résultats en « intensification incluse »
- Endpoint : CV<50 copies/mL (S48)



➤ **Pas de différence significative entre monothérapie d'IP et trithérapie**
 0% , IC 95%= -3% à + 3% p=NS

IP ET SIMPLIFICATION: STR

**48 Week Study of the First PI-based Single Tablet-Regimen (STR)
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF)
vs.
Darunavir (DRV) boosted by Cobicistat (COBI) and
Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (TVD)
in HIV-Infected Treatment-Naïve Adults**

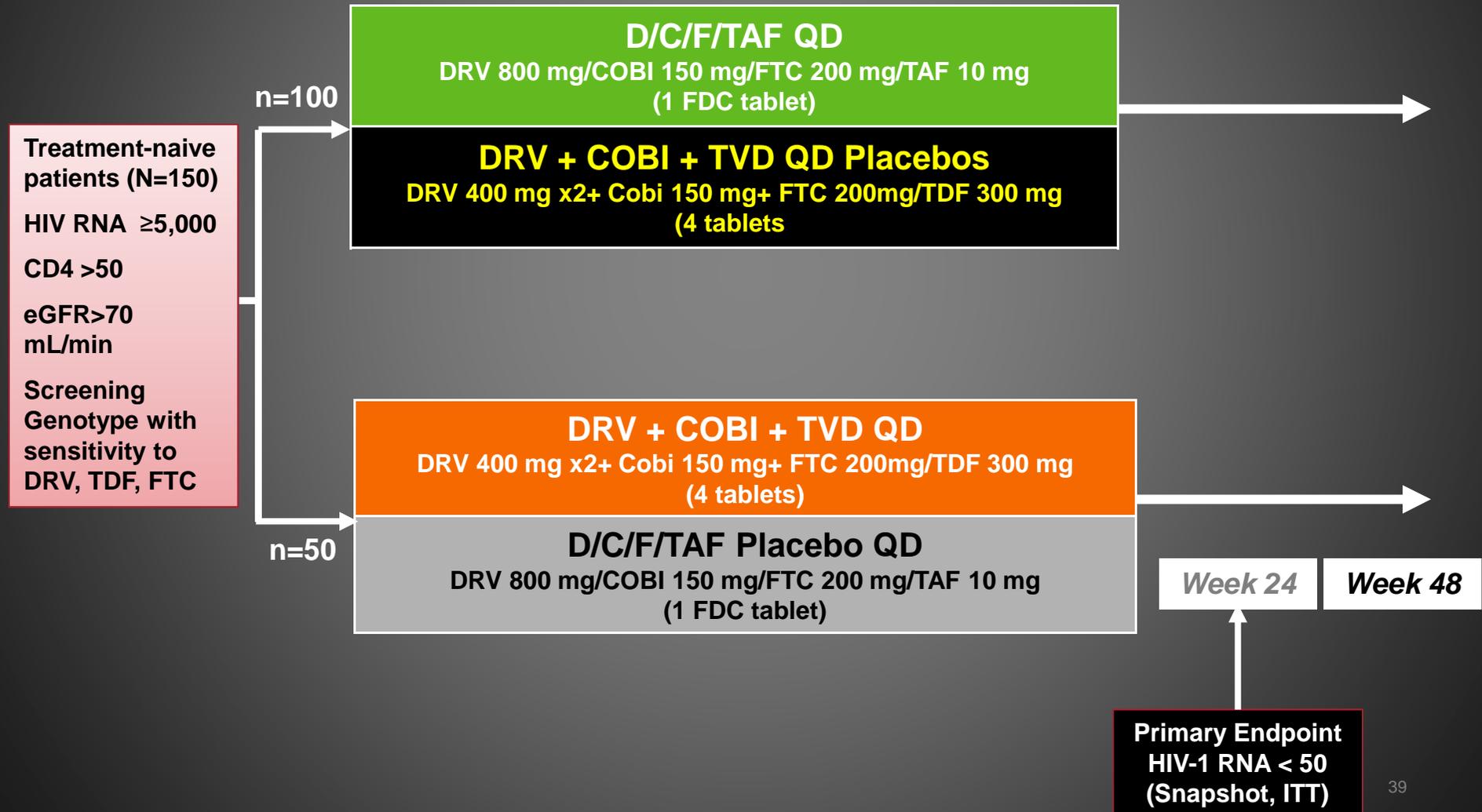
Anthony Mills¹, Roberto Ortiz², Gordon Crofoot, Jr.³, Cheryl McDonald⁴, Peter Shalit⁵,
Jason Flamm⁶, David Shamblaw⁷, Michael Saag⁸, Huyen Cao⁹, Hal Martin⁹, Moupali Das⁹, Hui Liu⁹,
Lijie Zhong⁹, Christian Callebaut⁹, Joseph Custodio⁹, Andrew Cheng⁹, Scott McCallister⁹.

¹Southern California Men's Medical Group, Los Angeles, CA, ²Orlando Immunology Center, Orlando, FL, ³Gordon Crofoot MDPA, Houston, TX, ⁴Tarrant County Infectious Disease Associates, Fort Worth, TX, ⁵University of Washington, Seattle, WA, ⁶Kaiser Permanente, Sacramento, CA, ⁷La Playa Medical Group and Clinical Research, San Diego, CA., ⁸University of Alabama, Birmingham, AL, and ⁹Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA.

ICAAC 2014
September 5-9, 2014, Washington, DC

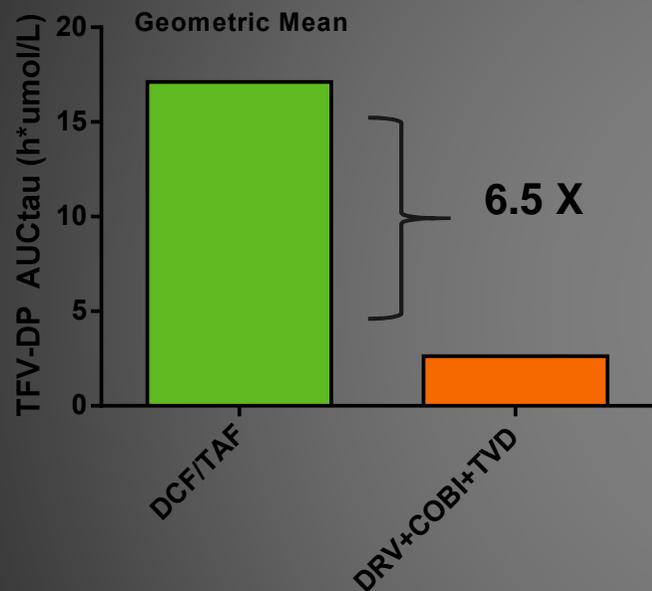
Phase 2 Study:

A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial



TFV Plasma and TFV-DP Intracellular PBMC Levels

PBMC TFV-DP AUC_{0-24h} at Week 4 or 8

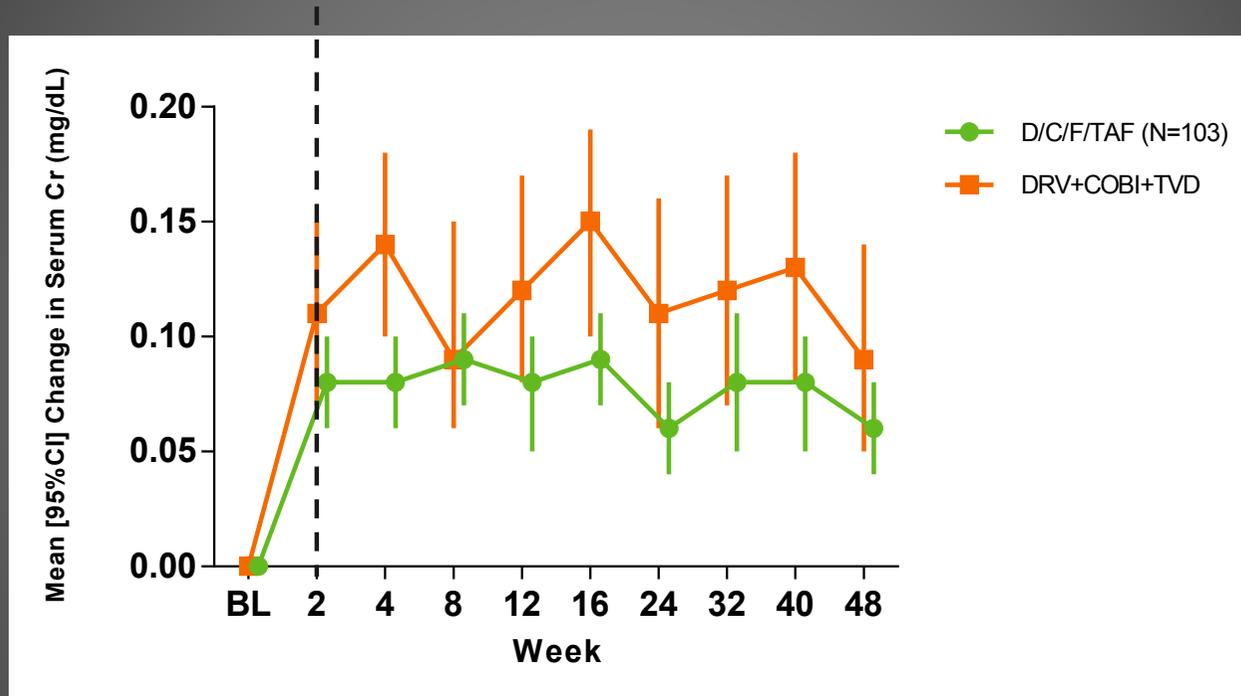


D/C/F/TAF

- PBMC TFV-DP exposure was 6.5-fold higher
- Plasma TFV exposure (AUC_{tau}) was 91% lower

Plasma TFV PK Mean (%Coefficient of Variance)	D/C/F/TAF (n=21)	DRV + COBI + TVD (n=11)
C _{tau} (ng/ml)	11.7 (39.3)	75.4 (30.9)
C _{max} (ng/mL)	18.8 (37.6)	413.2 (28.3)
AUC _{tau} (ng.hr/ml)	339.0 (37.1)	3737.0 (26.8)

Creatinine Changes Over Time



Mean change in serum creatinine at Week 48

D/C/F/TAF : + 0.06 mg/dL

DRV+COBI+TVD: + 0.09 mg/dL

(p=0.053)

Summary of W48 Results

Phase 2 Study of the First PI-based STR

- Viral suppression rates were comparable in both groups
- No patients developed resistance
- Both treatments were well tolerated with similarly low rates of AE-related discontinuation
 - One case of proximal renal tubulopathy in the DRV+COBI+TVD arm
- Patients on D/C/F/TAF had
 - less increase in serum Cr and significantly less renal tubular proteinuria

**With TAF's potential improved renal and bone profile,
along with DRV's high resistance barrier,
a Phase 3 study of the D/C/F/TAF STR is warranted**

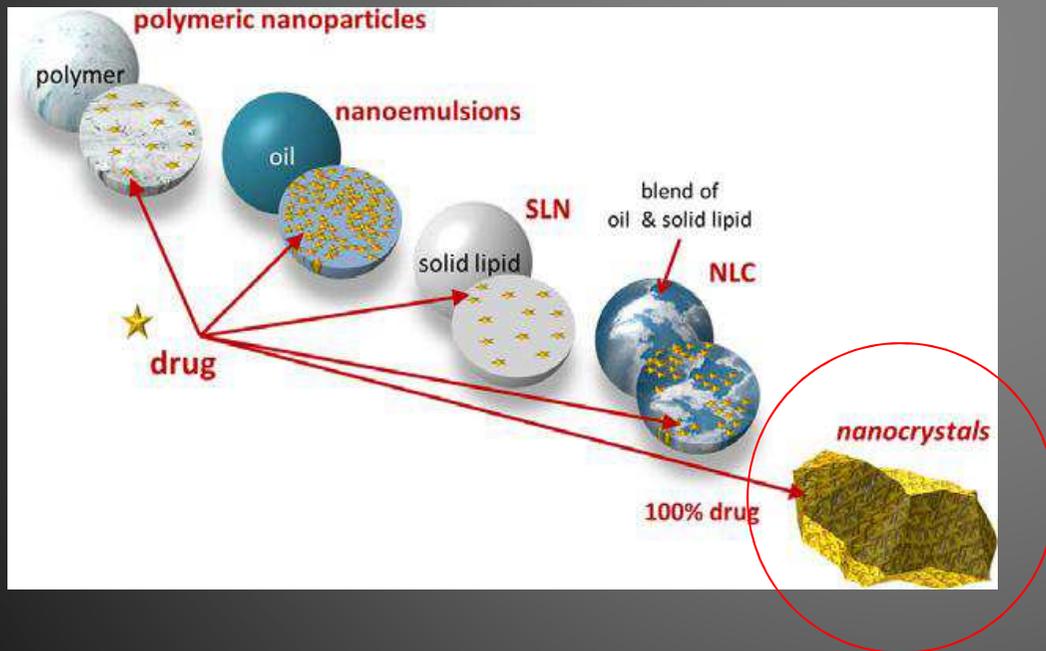
The background of the slide is an abstract, textured composition of colors. It features a large, vibrant red area on the right side, which transitions into a deep blue area on the left. The colors are layered and blended, creating a sense of depth and movement. The overall effect is reminiscent of a digital painting or a high-quality digital texture. The text is overlaid on this background in a clean, white, sans-serif font.

Stratégie innovante :

Long acting

TMC278 : Nanosuspensions

- > Drug nanocrystal (average size of 50-200nm) suspended in liquid = nanosuspension
- > Nanomilled to increase surface area and drug dissolution rate
- > Allows ~100% drug loading vs. matrix approaches for lower inj. volumes



Müller R *et al.* Eur J Pharm Biopharm 2011
Spreen W *et al.* IAS 2013, Abs. WEAB0103

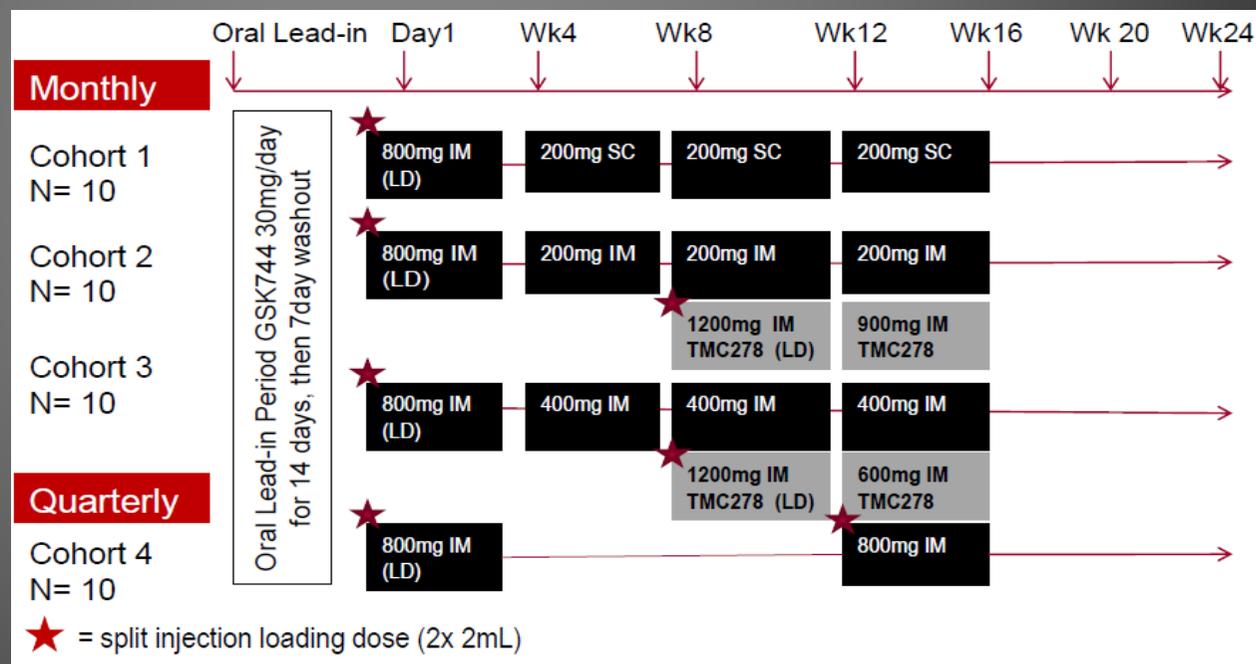
Repeat Dose Administration of LA GSK1265744 and LA TMC278 IM and SC Injections in Healthy Adult Subjects

Phase I, randomized, repeat dose study in healthy adult volunteers

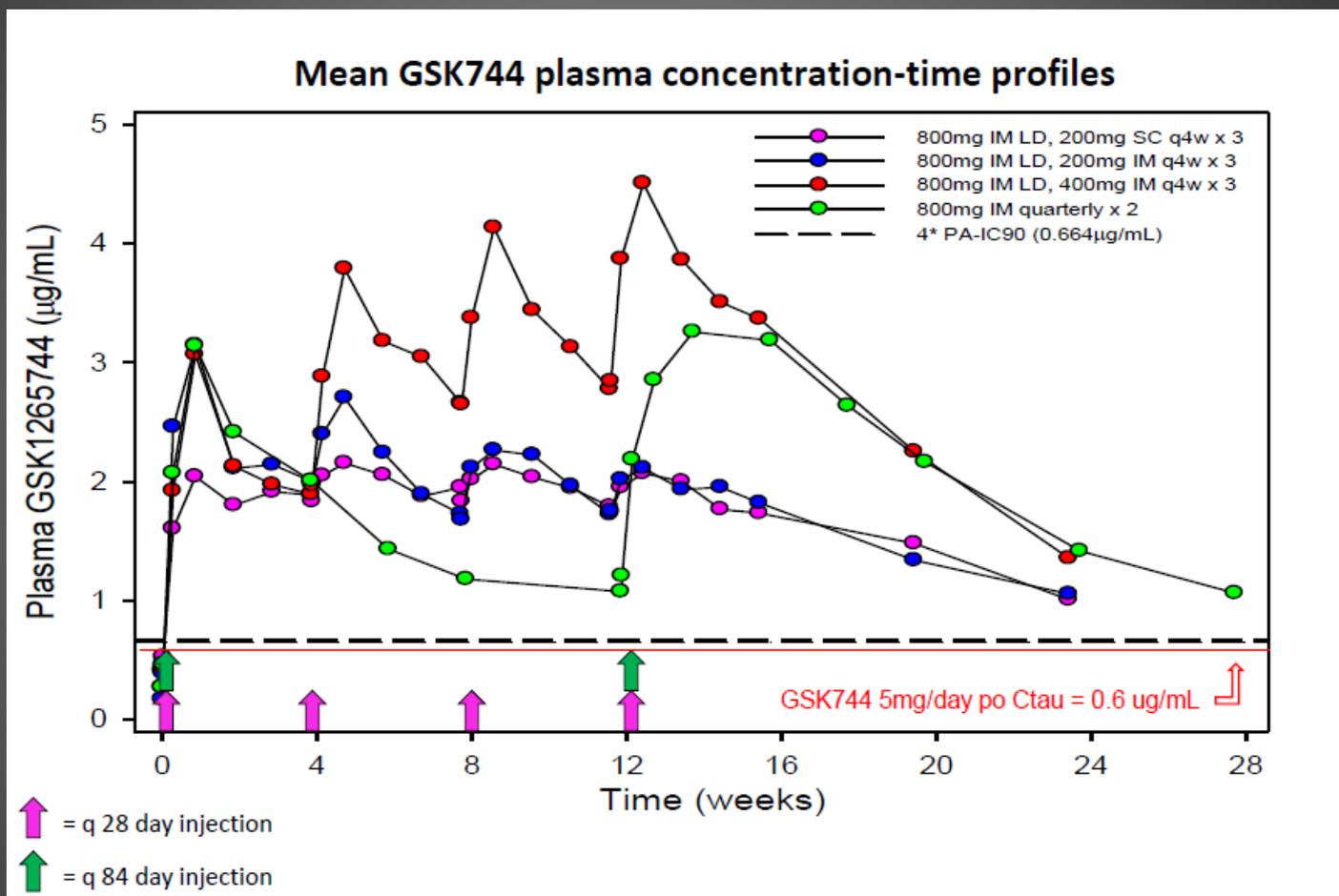
OBJECTIVE

- > Investigate safety, tolerability, and PK of GSK744 long-acting parenteral (LAP) following repeat IM or SC doses in healthy adults
- > Investigate safety, tolerability, and PK of TMC278 LA IM doses when given in combination with GSK744LAP IM doses in healthy adults

STUDY DESIGN

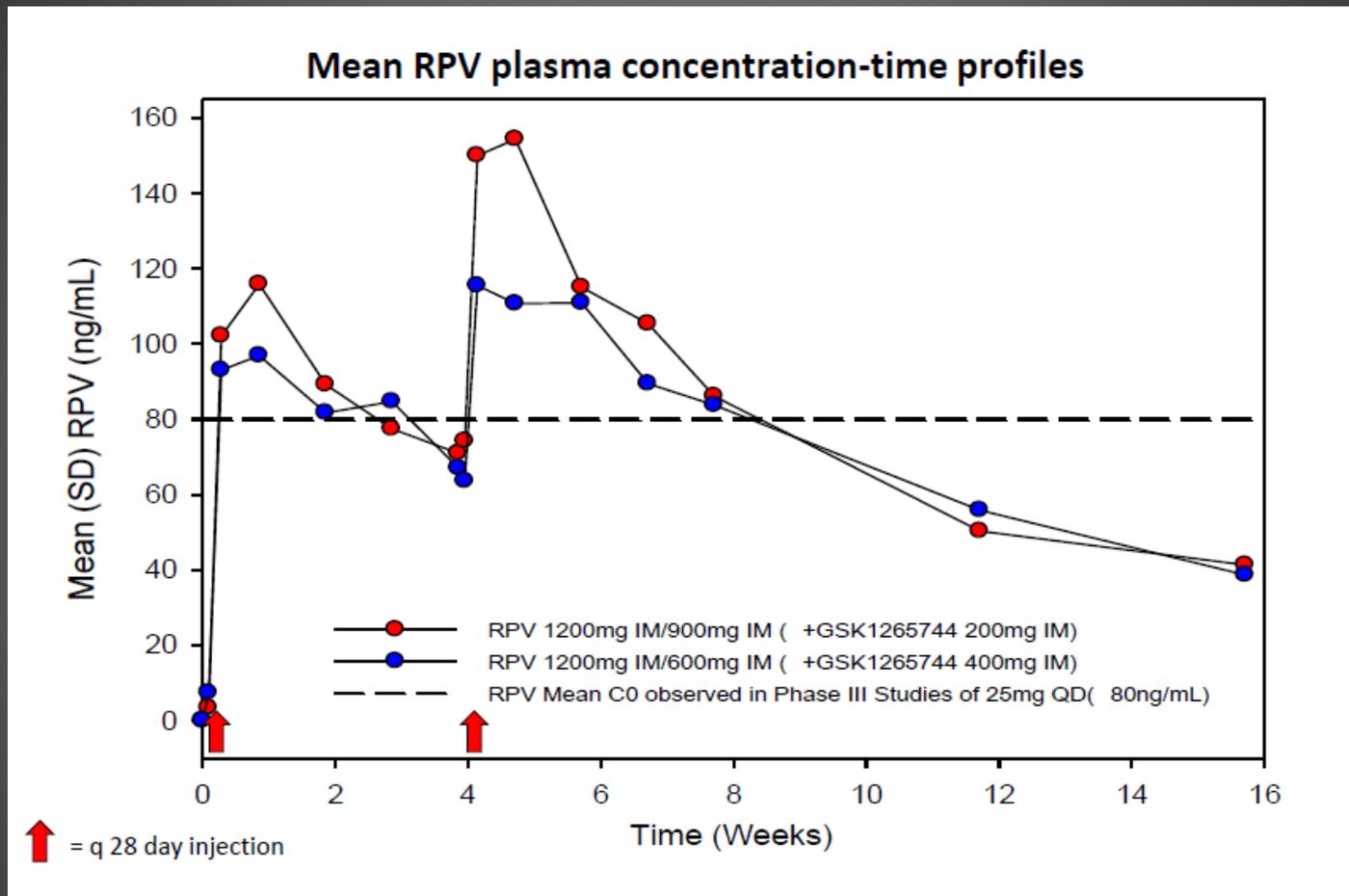


Repeat Dose Administration of LA GSK1265744 and LA TMC278 IM and SC Injections in Healthy Adult Subjects



- > **GSK744 LA** every 4 week (q4w) or every 12 week (q12w) regimens achieve plasma concentrations >4 x PA-IC90 in healthy adults

Repeat Dose Administration of LA GSK1265744 and LA TMC278 IM and SC Injections in Healthy Adult Subjects



- > Rilpivirine plasma concentrations following TMC278 LA injections are comparable to oral 25mg/day in HIV-infected subjects

Repeat Dose Administration of LA GSK1265744 and LA TMC278 IM and SC Injections in Healthy Adult Subjects

Summary and Next Steps

- > Mild-moderate injection site reactions occurred in a majority of study participants; the overall tolerability profile supports evaluation in longer-term clinical studies
- > GSK744 LA pharmacokinetics indicate q4 weekly or less frequent injections will maintain plasma drug levels well above 4x PA-IC90
- > TMC278 LA pharmacokinetics suggest q 4 weekly injections give plasma levels comparable to approved oral dose of rilpivirine 25mg/daily

GSK744 LA and TMC278 LA IM injections for Maintenance of Virologic Suppression in HIV-1 Infected, ARV-Naive Adults (LATTE 2)

Country : USA, Canada, France, Spain, Germany

Phase IIb, randomized, multicenter, parallel group, open-label study, n=265

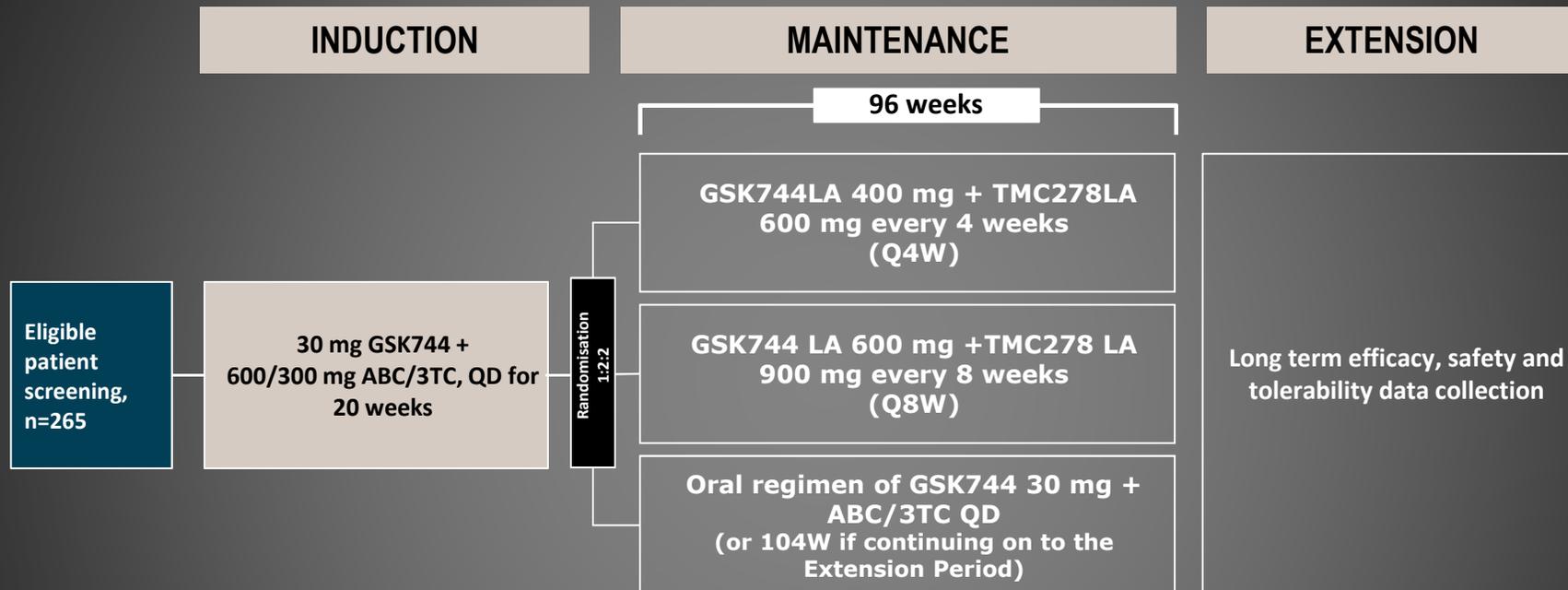
Purpose: To evaluate the antiviral activity, tolerability, and safety of two intramuscular (IM) dosing regimens of **GSK744 LA** plus **TMC278 LA**, relative to GSK744 30 mg plus ABC/3TC given orally, QD, in HIV-1 infected ARV-naïve subjects.

Eligible criteria :

- > HIV-1 infection
- > Age \geq 18 years
- > HIV-1 plasma RNA \geq 1000 cp/ml
- > CD4+ cell count \geq 200 cells/mm³
- > No more than 10 days of prior ARV
- > Sensitivity to DRV, TRV, RPV

LATTE 2 : GSK744LA and TMC278LA IM injections

STUDY DESIGN



Primary outcomes:

- › Proportion of subjects with HIV-1 RNA <50 c/ml at Maintenance W32
- › Proportion of subjects with virologic failures at W96
- › Incidence and severity of AEs and lab. abnormalities at W96

Long acting : nouveau paradigme

- > L'utilisation de formulation LA inclut :
 - Injections mensuelles de HAART pour la maintenance de la CV indetectable
 - Pre-exposure prophylaxis (PrEP)
- > Injections parentales offrent des avantages en comparaison avec le traitement PO
 - Concentrations constantes au cours du temps dans le plasma
 - Améliore l'observance de la thérapie/prophylaxie
 - Permet éviter les EIs gastro-intestinaux

Long acting : nouveau paradigme

- > Les questions posées :
 - Les concentrations résiduelles avant re-injection sont-elles suffisantes ou exposent-elles à l'émergence de résistances ?
 - En cas d'émergence de résistance, quand et comment modifier le traitement ?
 - Quelle peut être la tolérance à moyen et long terme
 - Et la grossesse ?

JE VOUS REMERCIE
DE VOTRE ATTENTION