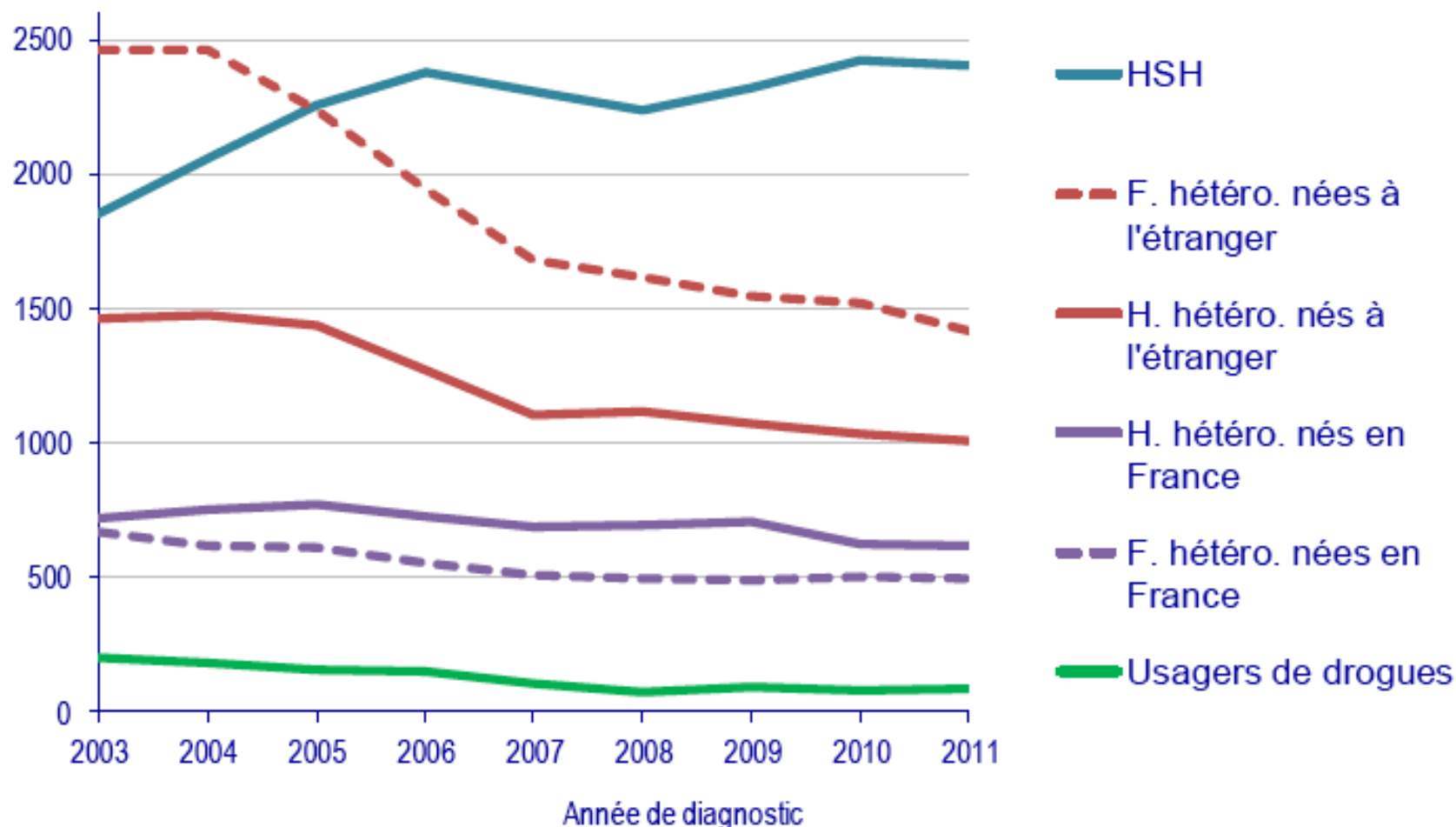


Conditions nécessaires à la mise à disposition de la prévention pré-exposition (PreP)

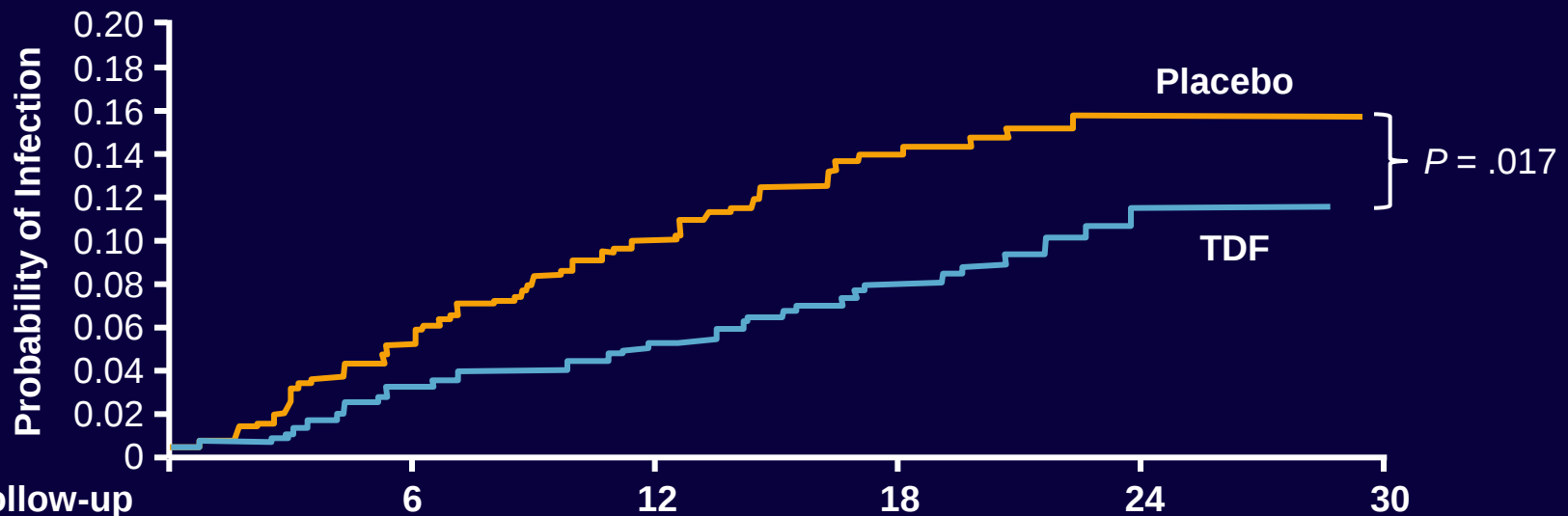
Pr Willy Rozenbaum

Découvertes de séropositivité par mode de contamination



Source : InVS, données DO VIH au 31/12/2011 corrigées pour les délais, la sous déclaration et les valeurs manquantes

HIV Incidence in CAPRISA 004



Mos of Follow-up	6	12	18	24	30
Cumulative HIV endpoints	37	65	88	97	98
Cumulative women-yr	432	833	1143	1305	1341
HIV incidence rates (TDF vs placebo)	6.0 vs 11.2	5.2 vs 10.5	5.3 vs 10.2	5.6 vs 10.2	5.6 vs 9.1
Effectiveness, % (P value)	47 (.064)	50 (.007)	47 (.004)	40 (.013)	39 (.017)

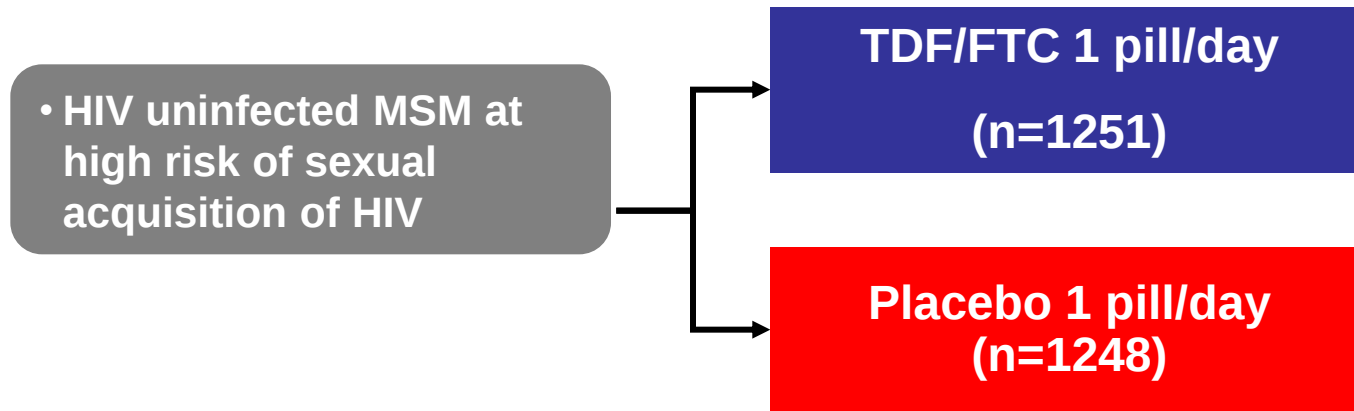
- No K65R resistance mutations among seroconverters

Abdool Karim, Q, et al. Science. 2010;329:1168-1174.



iPREX Study Design

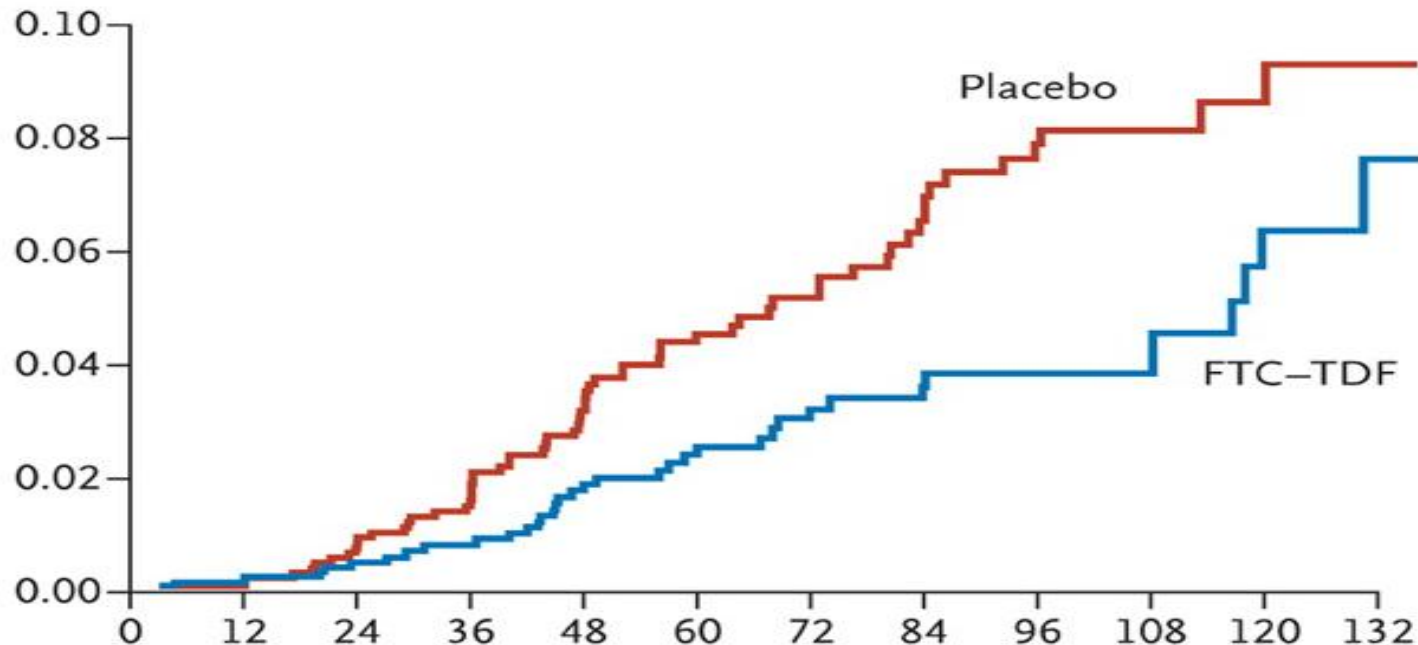
Double-blinded, randomized, placebo-controlled trial



- **High risk:** in the 6 months prior to screening : anal sex with > 4 partners, STI, transactional sex, condomless anal sex
- **HIV prevalence at screening :** 8%
- **Events driven trial :** 85 events yield a power of 80% to reject the null hypothesis of efficacy of < 30% if the true efficacy is > 60%
- **Rapid HIV testing at every 4-week visit,** with drug dispensation and adherence counseling



iPREX : KM Estimates of Time to HIV Infection (mITT Population)



After a median follow-up of 14 months, 100 subjects became infected,
36 in the TDF/FTC arm and 64 in the placebo arm :

44% reduction in the incidence of HIV (95% CI : 15-63, p=0.005)

Update at CROI 2011 : 42% at 144 weeks



Partners PrEP Design

BILL & MELINDA
GATES foundation

4758 HIV-1 serodiscordant couples
(HIV-1 seropositive partner **not yet medically eligible for ART**)



Randomize HIV-1 seronegative partners
(normal liver, renal, & hematologic function and no HBV-infection)



Placebo once daily



FTC/TDF once daily



TDF once daily

All receiving comprehensive

HIV-1 prevention services

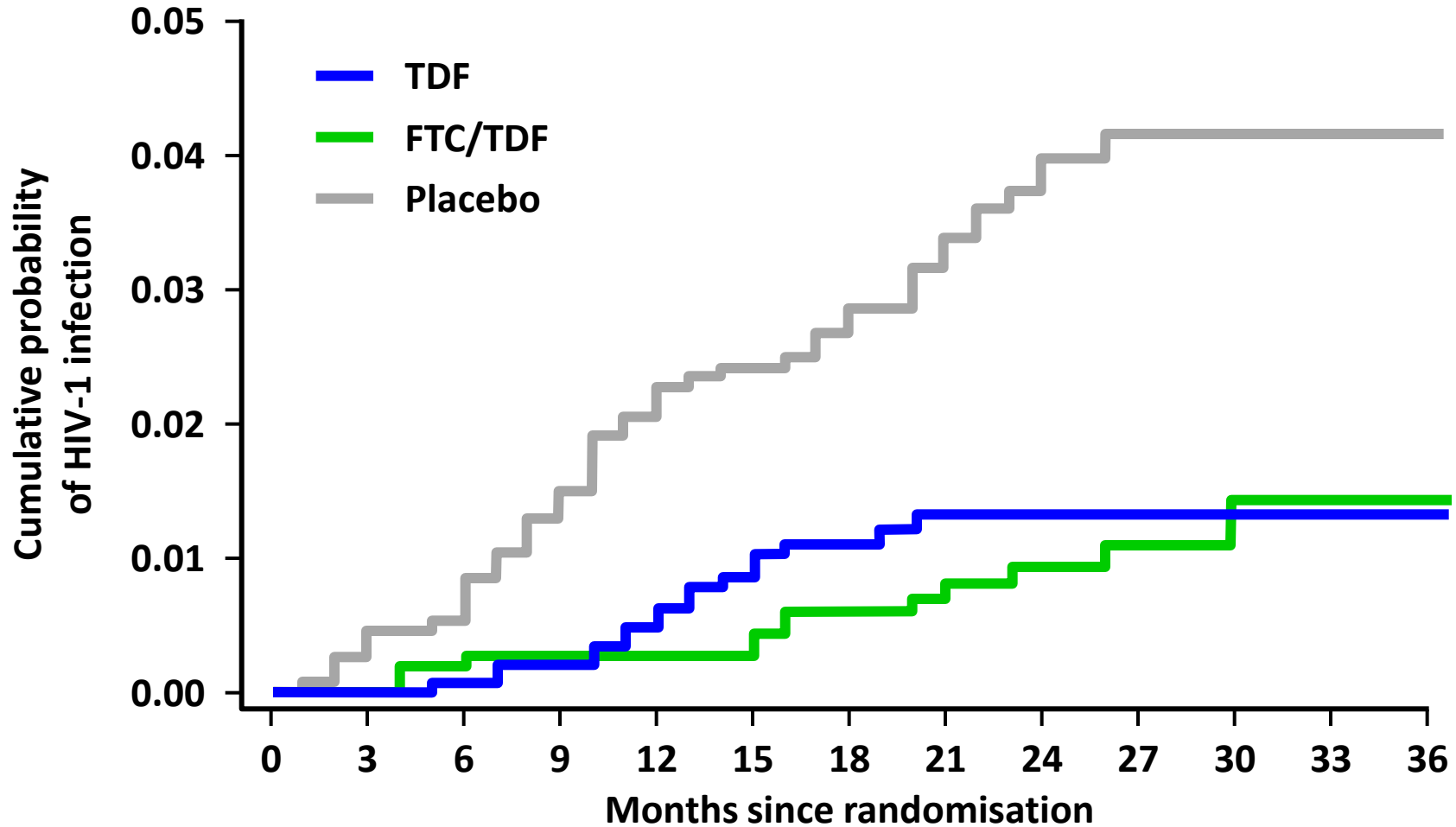


Follow couples monthly for up to 36 months

1° endpoint: HIV-1 infection in the HIV-1 **seronegative** partner
Co-1 ° endpoint: Safety



Kaplan-Meier Estimates of HIV-1 Infections in the mITT analysis



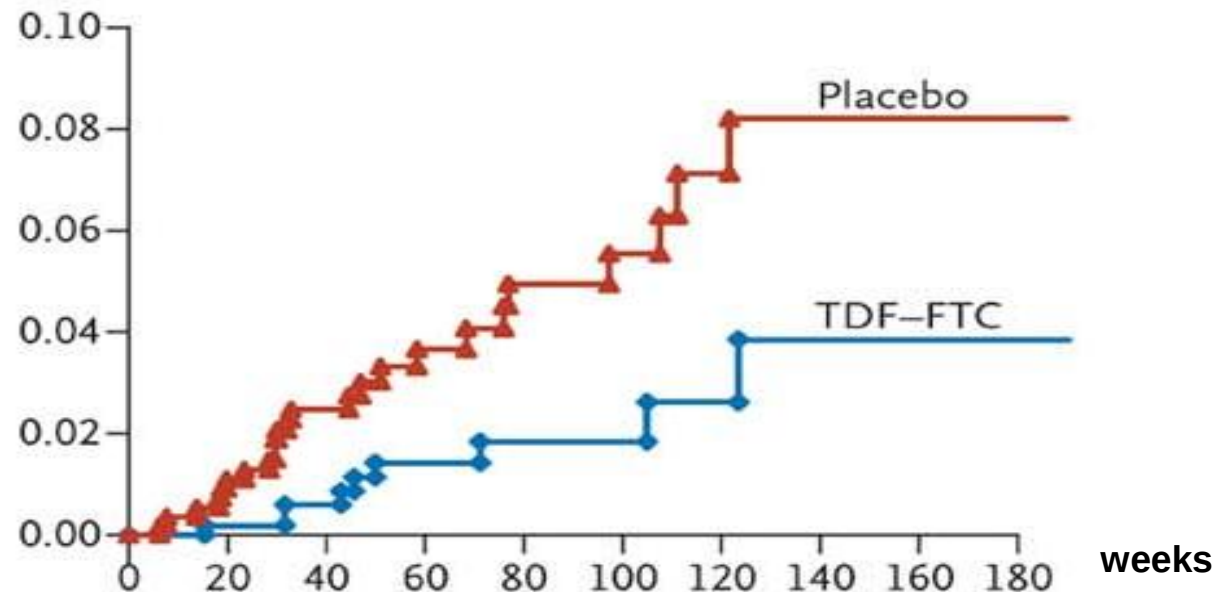
No. at risk:	1572	1559	1547	1498	1350	1223	1062	902	735	510	287	108	15
TDF	1568	1557	1546	1493	1371	1248	1059	901	743	525	291	114	16
FTC/TDF	1568	1557	1544	1487	1347	1224	1061	902	744	523	295	120	18
Placebo													



TDF2: TDF/FTC in Heterosexuals in Botswana

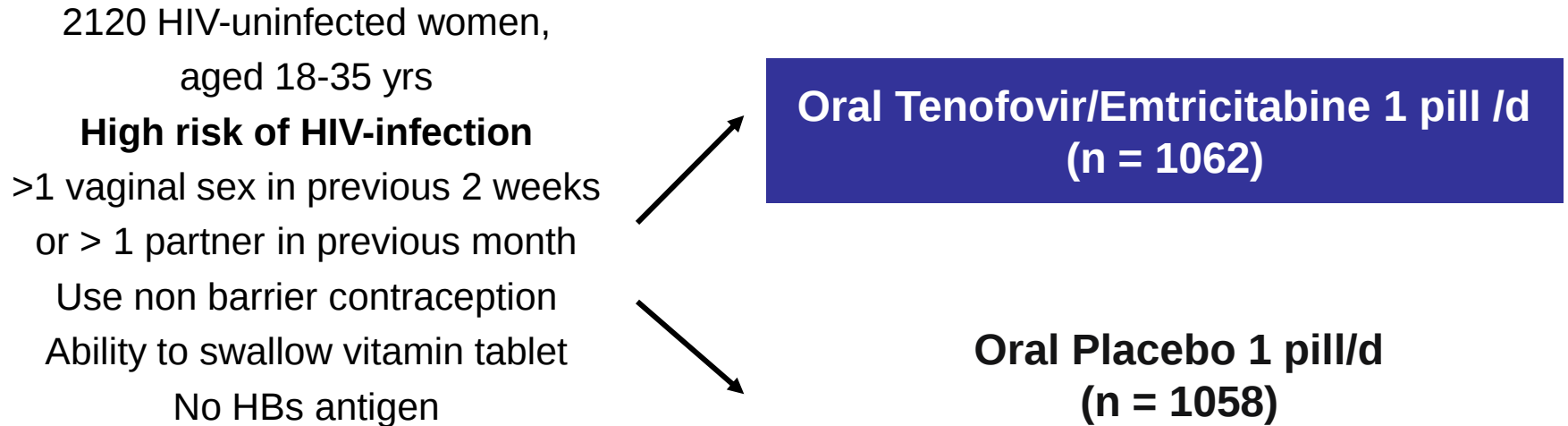
- 1219 men and women were randomized to TDF/FTC or placebo
- Study closed early because of low retention and logistic limitations
- 89.3% exited the study with HIV test but 33.1% did not completed study
- 9 patients seroconverted in TDF/FTC arm vs 24 in placebo, for an overall protective efficacy of TDF/FTC: **62.2% (95% CI: 21.5-83.4; $P = .03$)**

KM Estimates of
Time to HIV
Infection
(mltt Analysis)





FEM-PrEP: TDF/FTC in Women in Kenya, South Africa and Tanzania

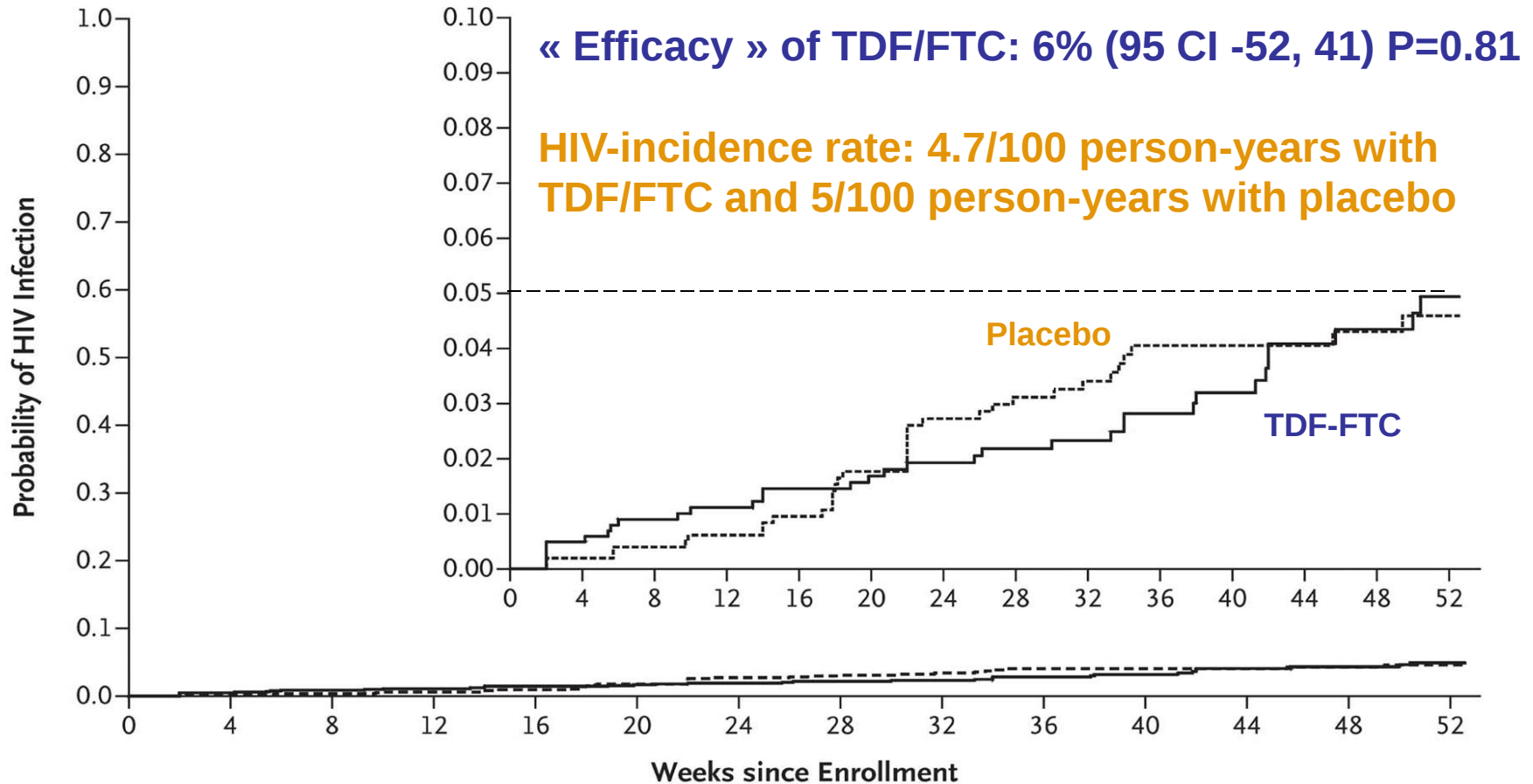


- Women seen monthly for drug supply, counseling (HIV risk reduction, drug adherence and contraceptive use), free condoms and free non barrier contraception.

- **Hypothesis: TDF/FTC reduces risk of HIV-infection by 70% and is > 30% effective** assuming a 1-year probability of HIV-infection of 3% in the placebo arm



FEM-PrEP: Lack of Efficacy of TDF/FTC to Reduce HIV-infection



No. at Risk

Placebo	1032	1019	963	917	864	841	799	736	659	565	491	420	360	229
TDF-FTC	1024	1008	953	904	860	844	811	733	663	569	486	418	356	212

The Reality: Conflicting Results with Oral PrEP Trials

Study	Population	N	Results
iPrEx Brazil, Ecuador, Peru, South Africa, Thailand, US	MSM	2499	44% efficacy TDF/FTC
Partners PrEP Study Kenya, Uganda	Heterosexual couples	4758	67% efficacy TDF 75% efficacy TDF/FTC
TDF2 Study Botswana	Young men women	1219	62% efficacy TDF/FTC
FEM-PrEP Kenya, South Africa, Tanzania	Young Women	2120	TDF/FTC = no efficacy
VOICE South Africa, Uganda, Zimbabwe	Young Women	5029	TDF = no efficacy TDF/FTC = ongoing

Adherence and Detection of Drugs in Patients Assigned to TDF/FTC or TDF

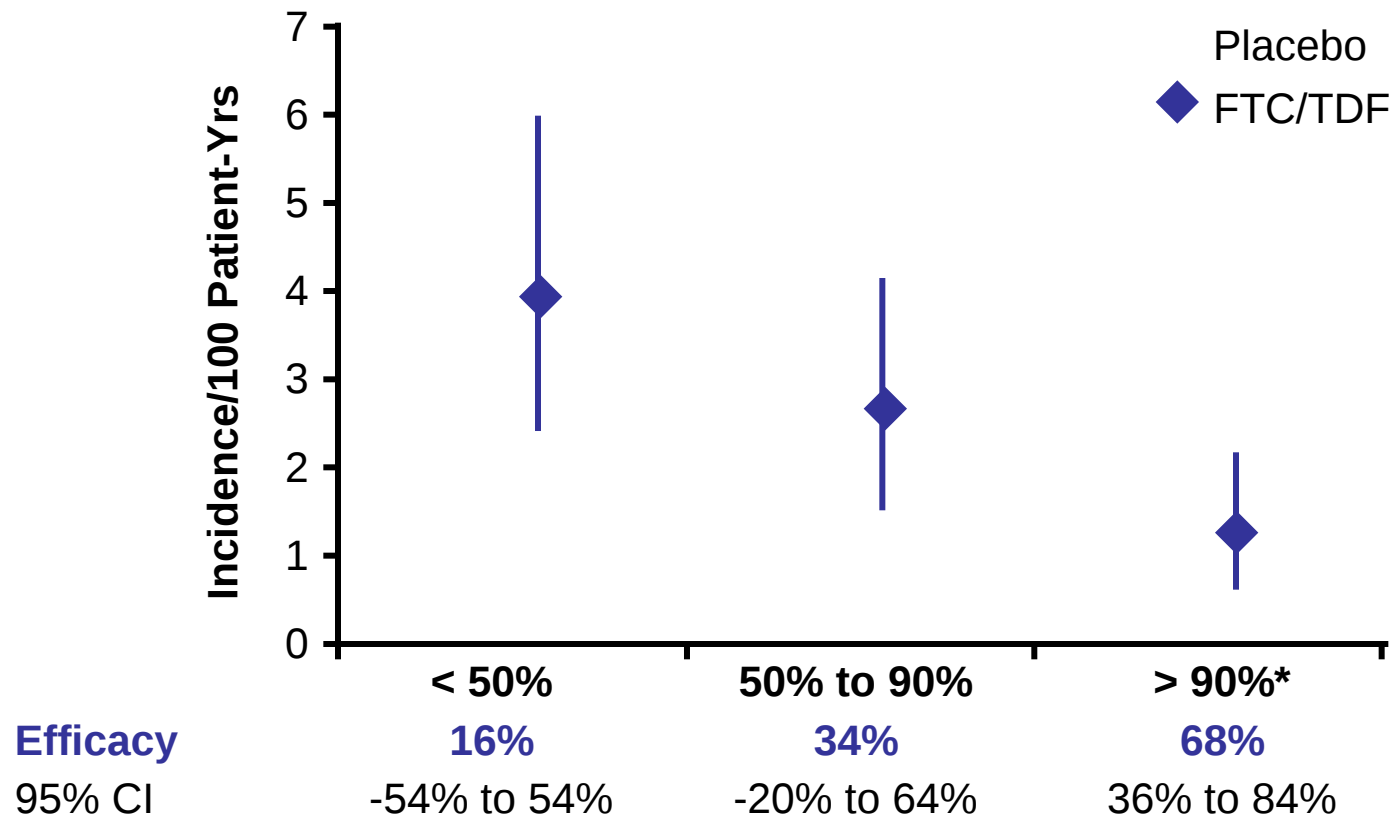
Study	Self reported adherence	Pill count	% Infected with Drugs*	% Uninfected Pts with Drugs*	Efficacy in trials
Partners PrEP	ND	97%	31% (n=29)	82% (n=198)	75%
CDC TDF2	94%	84%	50% (n=2)	80% (n=69)	62%
iPrEx	95%	91%	9% (n=34)	51% (n=42)	44%
FEM-PrEP	95%	86%	21% (n=33)	37% (n=95)	6%

* drug detected = plasma levels > 10 ng/ml



iPrEx: Recorded Adherence and Efficacy

Recorded Adherence (Pill Use) and Efficacy

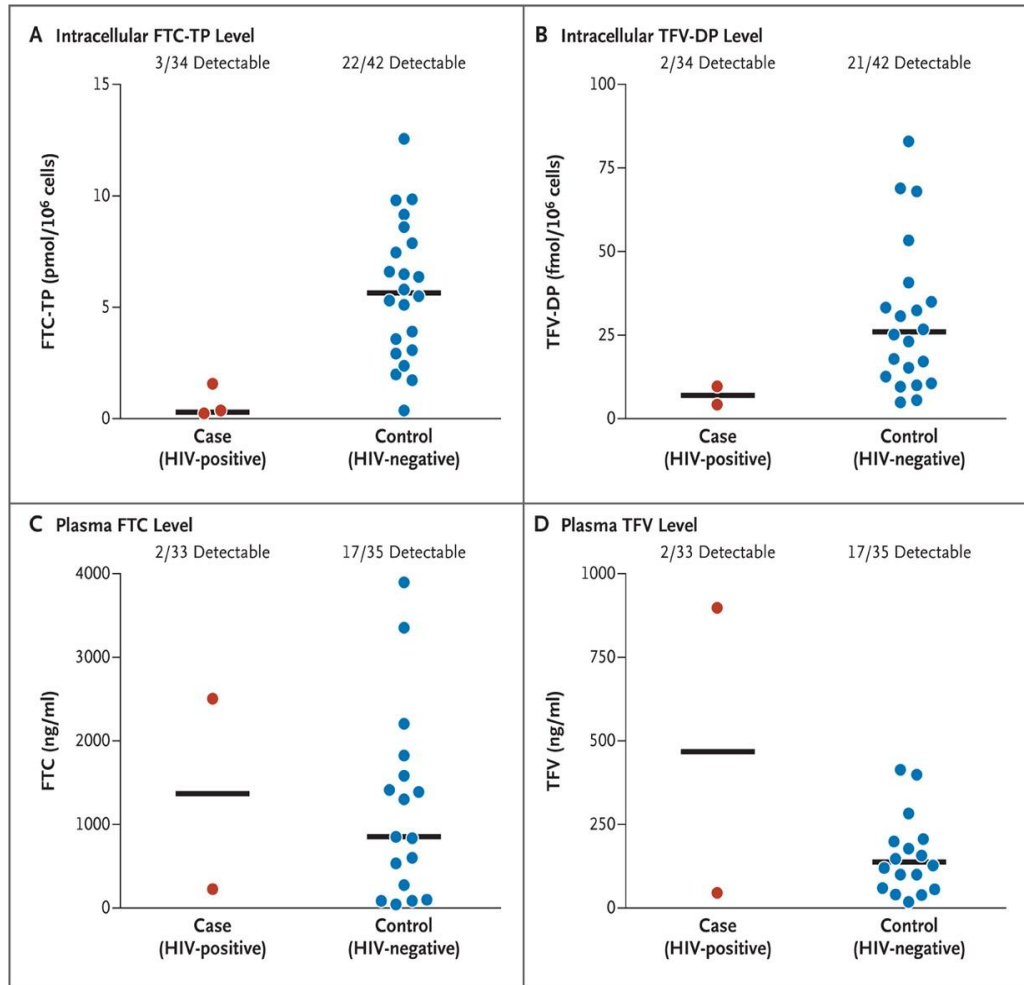


*<3 missed doses/month

Grant R, et al. CROI 2011. Abstract 92



Iprex : Levels of Study-Drugs in Blood of Subjects Receiving TDF/FTC



- Drugs detected in 22/43 (51%) of seronegative and 3/34 (9%) of HIV-infected subjects
- In the TDF/FTC group among those with detectable level, odds of HIV lower by 12.9-fold, i.e. relative protection of 92%
- Detectable levels strongly correlated with prophylactic effect

TDF/FTC Limit of detection in plasma : 10 ng/ml

Grant RM et al. N Engl J Med 2010.

iPREX: Adverse Events

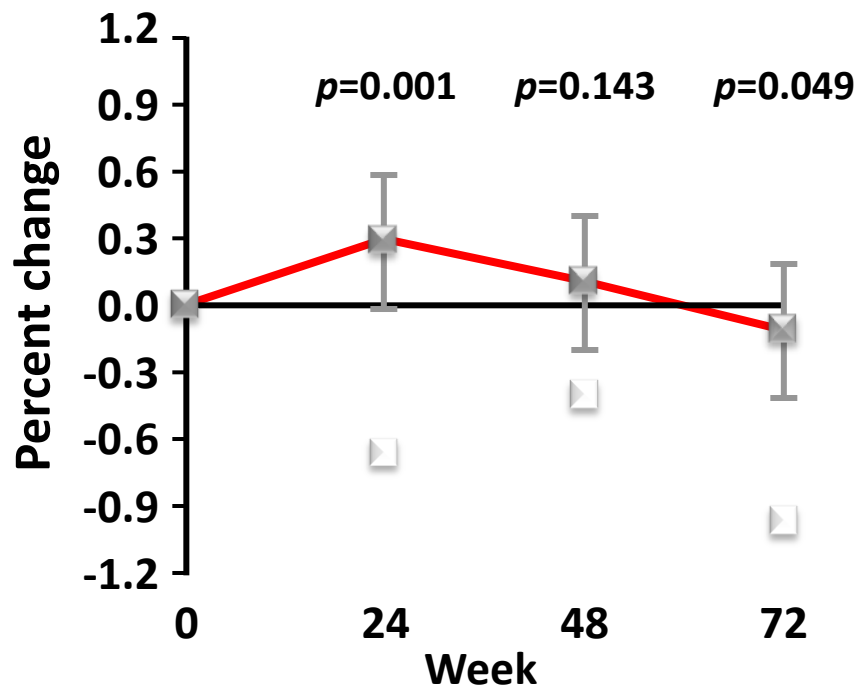
Adverse Event	FTC–TDF (N = 1251)		Placebo (N = 1248)		P Value†
	<i>no. of patients (%)</i>	<i>no. of events</i>	<i>no. of patients (%)</i>	<i>no. of events</i>	
Any adverse event	867 (69)	2630	877 (70)	2611	0.50
Any serious adverse event	60 (5)	76	67 (5)	87	0.57
Any grade 3 or 4 event	151 (12)	248	164 (13)	285	0.51
Grade 3 event	110 (9)	197	117 (9)	225	0.65
Grade 4 event	41 (3)	51	47 (4)	60	0.57
Elevated creatinine level	25 (2)	28	14 (1)	15	0.08
Headache	56 (4)	66	41 (3)	55	0.10
Depression	43 (3)	46	62 (5)	63	0.07
Nausea	20 (2)	22	9 (<1)	10	0.04
Unintentional weight loss (≥5%)	27 (2)	34	14 (1)	19	0.04
Diarrhea	46 (4)	49	56 (4)	61	0.36
Bone fracture	15 (1)	16	11 (<1)	12	0.41
Death	1 (<1)‡	1	4 (<1)	4	0.18
Discontinuation of study drug					
Permanently	25 (2)	26	27 (2)	33	0.82
Permanently or temporarily	79 (6)	99	72 (6)	92	0.49

10 subjects (7 TDF/FTC and 3 placebo discontinued study drugs because of creatinine elevations). All elevations resolved after study drug discontinuation.

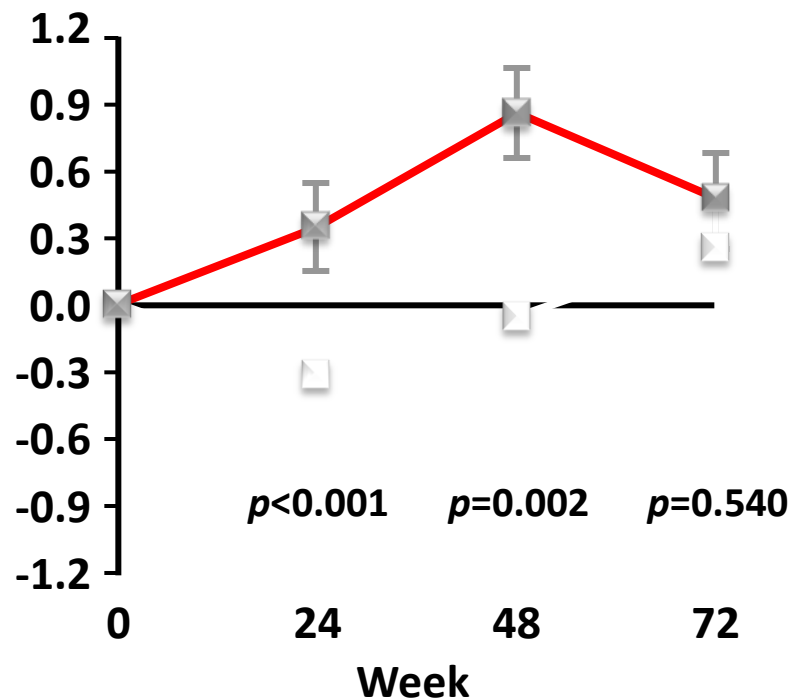


Iprex: Percent changes from baseline in BMD

Spine (L1–L4)



Total hip



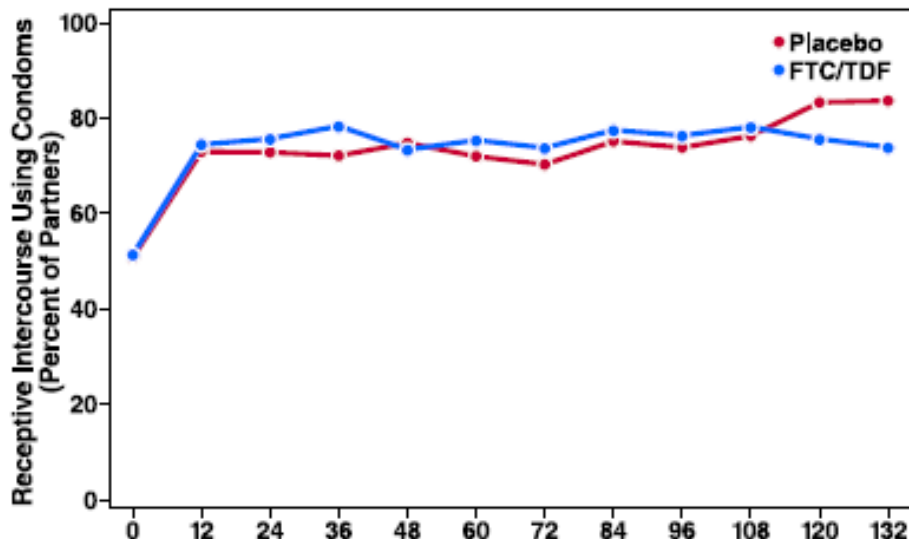
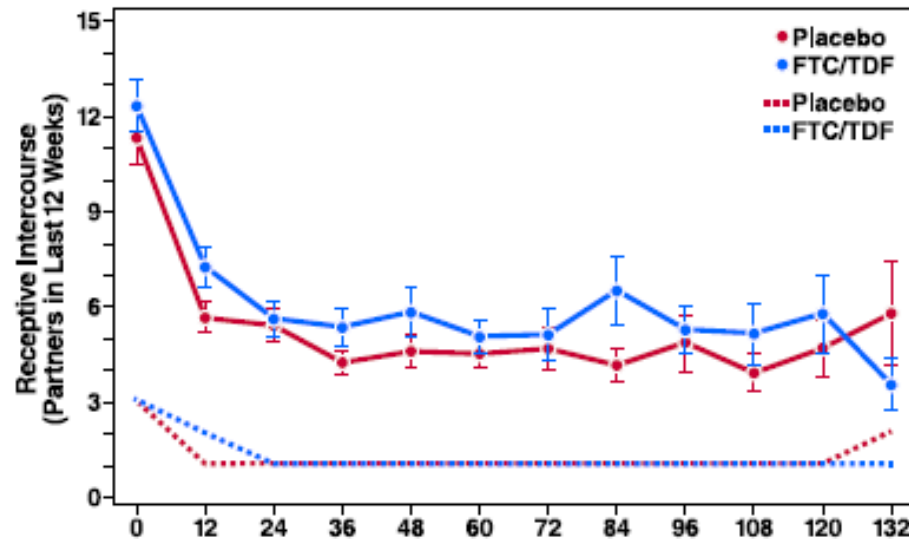
— Placebo

— FTC/TDF

Placebo	247	199	124	59	247	199	124	59
FTC/TDF	256	203	124	59	256	202	125	59

Mean, SE and p -values by linear mixed model

iPREX : Sexual Practices



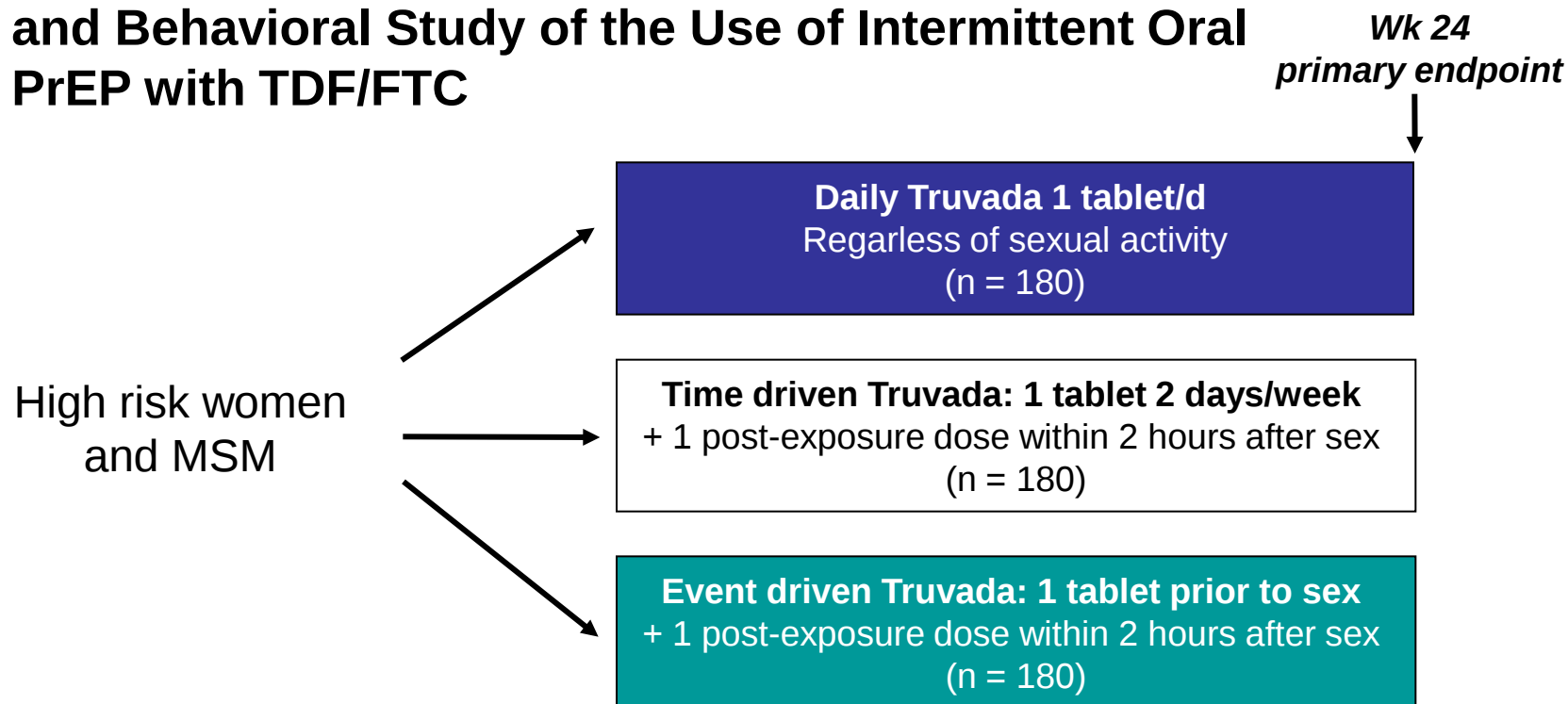
- Sexual practices were similar in the two groups at all time points
- Number of partners with receptive anal intercourse decreased
- Percentage of partners using a condom increased
- More than 500 cases of syphilis in each arm: 40% incidence !

Rate of HIV-Infection with PrEP and Condomless Sex

Study	Nb infections with Prep	Reported Condom use	Duration of FU without condom use	Overall Incidence of HIV-infection	HIV-1 incidence without condoms
IPrEx	36	70%	500 PY	2 %	7.2 %
Partners PrEP	13	81%	522 PY	0.5 %	2.5%
TDF2	9	81%	148 PY	1.2 %	6 %
FEM-PrEP	33	51%	345 PY	5 %	9.5 %

HPTN 067/ADAPT

Phase II, Randomized, Open-Label, Pharmacokinetic and Behavioral Study of the Use of Intermittent Oral PrEP with TDF/FTC



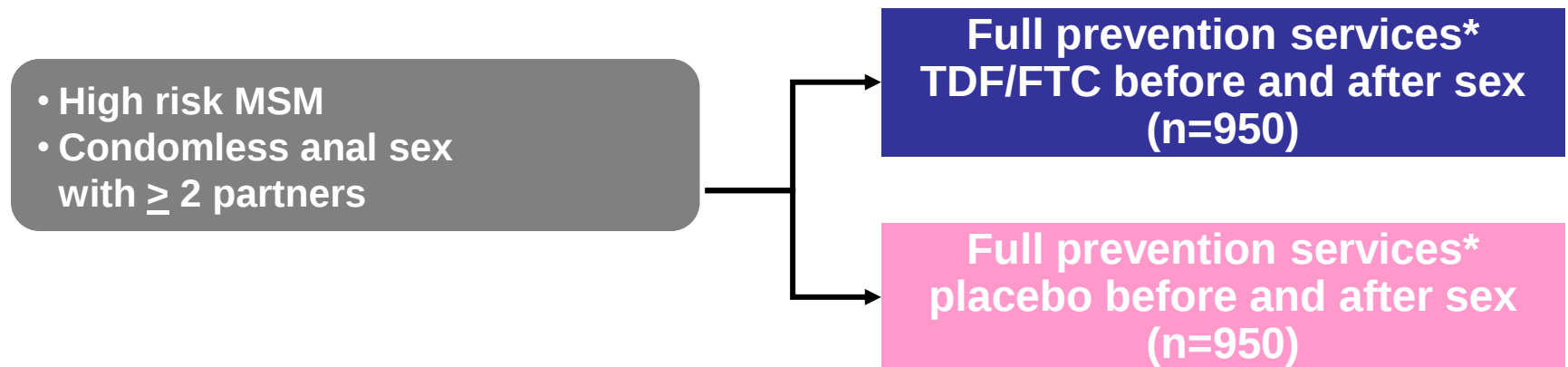
Primary Objective: Is intermittent vs. daily dosing associated with equivalent coverage of sex events, lower number of pills used and decreased side effects



IPEGAY

Study Design

Proof of concept of “on demand” Prep Randomized placebo-controlled trial



- Counseling, testing for STI, condoms, HBV and HAV vaccination, PEP
- Primary endpoint : HIV infection, 64 events expected
- Incidence of HIV-infection: 3% / yr in the control arm, assessing a 50% efficacy of Prep and a two-year follow-up : need to enroll ~ 2000

New Antiretroviral Topical Microbicides

	Mechanism	Status	Developers/ Sponsors
Dapivirine	NNRTI	Phase 1/2 (gel ring)	Tibotec/IPM
UC-781	NNRTI	Phase 1/2	CONRAD NIH MTN
MIV-150	NNRTI	Phase 1	Population Council
BMS-793	gp120 inhibitor	Pre-clinical	BMS/IPM
L644 peptide	gp120 inhibitor	Pre-clinical	Merck/IPM
Maraviroc	CCR5 inhibitor	Pre-clinical	Pfizer/IPM
M167, M897, M882	CCR5 inhibitor	Pre-clinical	Merck/IPM

Avis du CNS et rapport du Groupe d'experts : des analyses et des conclusions convergentes et complémentaires

CONSIDERATIONS GENERALES

- **Sur le plan de la santé publique,**
 - l'insuffisance actuelle de données ne permet pas d'encourager actuellement le recours à cette méthode de prévention
 - Le niveau très incomplet des connaissances sur la PrEP justifie la poursuite d'évaluations scientifiques de cette stratégie
- **Sur le plan de la santé individuelle,**
 - les données aujourd'hui disponibles ne sont pas incompatibles avec son utilisation par les personnes les plus exposées au risque de transmission du VIH et désireuses d'y recourir en dehors d'essais cliniques ; les recommandations visent à éviter le mésusage de la PrEP

SITUATIONS DE PRESCRIPTION

Le groupe d'experts recommande

- que la PrEP puisse être prescrite aux HSH qui souhaitent recourir à cette stratégie en raison de conduites à risque élevé d'acquisition du VIH
- Que la PrEP ne soit pas prescrite aux partenaires séronégatifs des couples hétérosexuels sérodifférents (→TasP)
- Que ne puisse être envisagé le recours à la PrEP chez des femmes et hommes non HSH très exposés au risque d'infection VIH que dans des situations particulières justifiant une approche au cas par cas

DISPOSITIF ET ACCOMPAGNEMENT DE LA PRESCRIPTION

Le groupe d'experts recommande

- que soient identifiées dans chaque région (Corevih) des structures appropriées permettant
 - une prescription de la PrEP par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection VIH
 - le suivi des personnes poursuivant cette stratégie
 - une aide à l'observance
 - un accompagnement préventif global et pluridisciplinaire, en lien éventuel avec le milieu associatif

DISPOSITIF ET ACCOMPAGNEMENT DE LA PRESCRIPTION (2)

- Que la prescription initiale de PrEP soit précédée d'un entretien médical et d'un bilan biologique
- Que le renouvellement de prescription et de délivrance de la PrEP soit conditionné à une surveillance clinique et biologique tous les trois mois (dépistage de l'infection VIH, estimation de la fonction rénale, dépistage annuel des autres IST)
- Que le prix du traitement administré en PrEP soit abaissé significativement pour favoriser une approche coût –efficace de la stratégie

EVALUATION DES CONSEQUENCES DE L'ACCES A LA PrEP

Le groupe d'experts recommande

- que les systèmes de surveillance de l'infection VIH existants soient mis à profit pour suivre l'impact de la PrEP dans la population HSH
- Que la création de systèmes de surveillance spécifiques de la PrEP soit encouragée par région (fonctionnement des dispositifs de délivrance et de suivi, données d'efficacité, de tolérance et d'émergence de résistances).

Une nouvelle étape dans la mutation du paradigme préventif

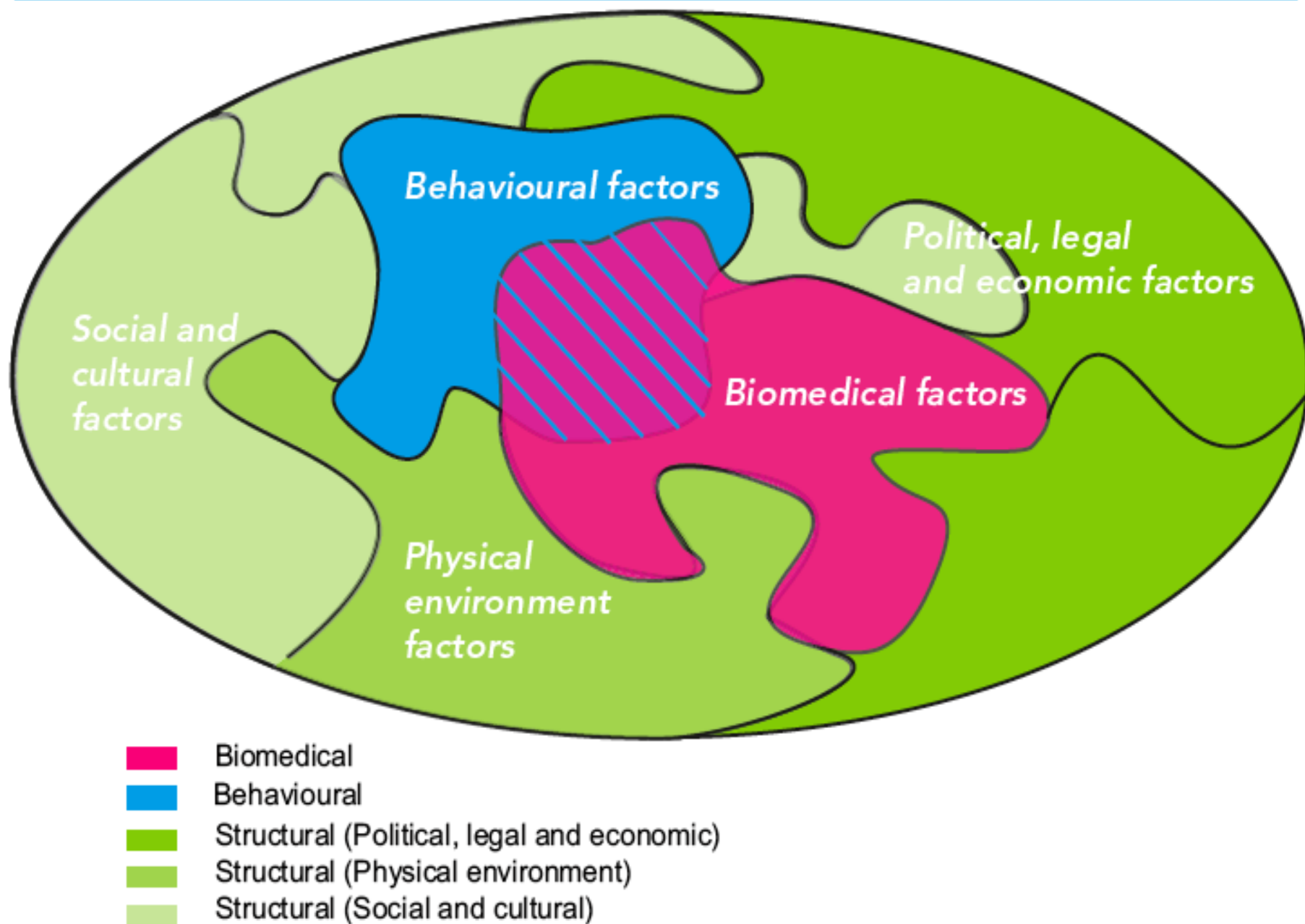
- l'impératif d'une communication cohérente : adapter le discours à l'approche de prévention combinée
 - articuler plus fortement les liens entre moyens de prévention, intérêt du dépistage, et bénéfices du traitement
 - développer des messages valorisant la diversité et la complémentarité d'outils répondant à des usages, des conditions d'utilisation et des circonstances différentes
 - développer des messages invitant les individus à construire et ajuster leur prévention à leurs besoins et contraintes
- adapter le dispositif d'offre de prévention
 - nécessité de ne pas cloisonner l'offre d'outils biomédicaux (PrEP, TasP) dans la sphère médicale vs l'offre conventionnelle, le counseling et l'accompagnement dans les structures dédiées à la prévention
 - intérêt des structures de type centre de santé sexuelle

Principales recommandations du CNS

dans l'hypothèse du développement des PrEP en France :

- l'offre de PrEP devra s'inscrire dans une approche globale :
 - articulant prévention, dépistage, traitement
 - afin d'intégrer la PrEP dans la palette des outils de prévention
 - nécessité de construire le discours de prévention sur la complémentarité des outils en fonction des situations et des publics concernés
- le dispositif devra combiner une offre globale de services de prévention, dépistage, accès à une prise en charge médicale, information, écoute et accompagnement psychosocial
 - pour favoriser une bonne compréhension de l'intérêt, des limites et des contraintes de l'outil par ses usagers
 - pour favoriser un recours pertinent à la PrEP comme aux autres outils mobilisables selon les circonstances

Figure 1. Interacting causes of HIV risk and vulnerability



Conclusion

- Utiliser des stratégies de prévention diversifiée, adaptées aux populations et aux individus
- Appliquer des principes généraux de lutte contre les maladies transmissibles.
- Etendre et banaliser l'offre de dépistage à l'initiative des soignants en maintenant son caractère librement consenti
- Promouvoir l'intérêt du traitement sur la santé et la diminution du risque de transmission et assurer son accès le plus large

Les conditions du succès de la stratégie de prévention combinée

- Un soutien politique fort de l'ensemble des acteurs des politiques de santé: pouvoirs publics, soignants, associatifs.
- Une organisation sanitaire adaptée aux besoins des personnes.
- Des campagnes de communication adaptée aux messages de la prévention combinée élaborées de manière **consensuelle** destinées aux populations cibles et à la population générale.
- Une mobilisation associative importante
- Une évaluation scientifique de l'impact des nouvelles