

La PreP

Que disent les études?

Pr Pierre DELOBEL

SMIT

CHU de Toulouse

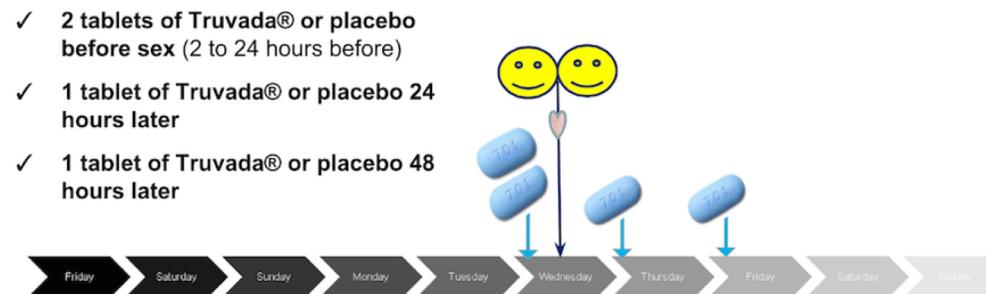
La PreP: prophylaxie pré-exposition du VIH

=> Schema de PreP en continu : TDF/FTC par voie orale

En développement : traitement injectable LP, traitement oral LP, implants

=> Schema de PreP à la demande: TDF/FTC par voie orale

Attention validé uniquement chez les hommes cf. différences PK



=> gel antiviral vaginal/rectal : résultats plutôt décevants

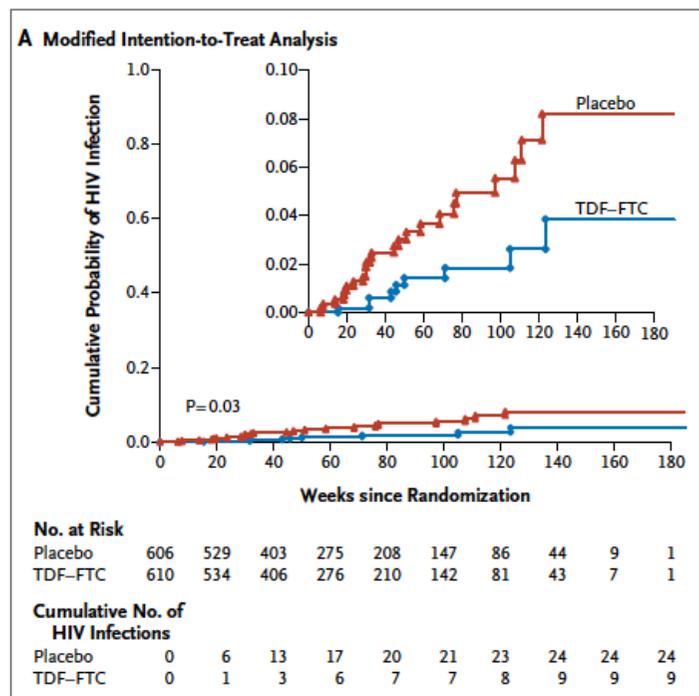
Validation de la PreP:

1) Etudes cliniques chez les hétérosexuels

TDF2 study Hommes et femmes hétérosexuels Bostwana

Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana

Michael C. Thigpen, M.D., Poloko M. Kebaabetswe, Ph.D., M.P.H.,
Lynn A. Paxton, M.D., M.P.H., Dawn K. Smith, M.D., M.P.H.,
Charles E. Rose, Ph.D., Tebogo M. Segolodi, M.Sc., Faith L. Henderson, M.P.H.,
Sonal R. Pathak, M.P.H., Fatma A. Soud, Ph.D., Kata L. Chillag, Ph.D.,
Rodreck Mutanhaurwa, M.B., Ch.B., Lovemore Ian Chirwa, M.B., Ch.B., M.Phil.,
Michael Kasonde, M.B., Ch.B., Daniel Abebe, M.D., Evans Buliva, M.B., Ch.B.,
Roman J. Gvetadze, M.D., M.S.P.H., Sandra Johnson, M.A., Thom Sukalac,
Vasavi T. Thomas, M.P.H., R.Ph., Clyde Hart, Ph.D., Jeffrey A. Johnson, Ph.D.,
C. Kevin Malotte, Dr.P.H., Craig W. Hendrix, M.D., and John T. Brooks, M.D.,
for the TDF2 Study Group*



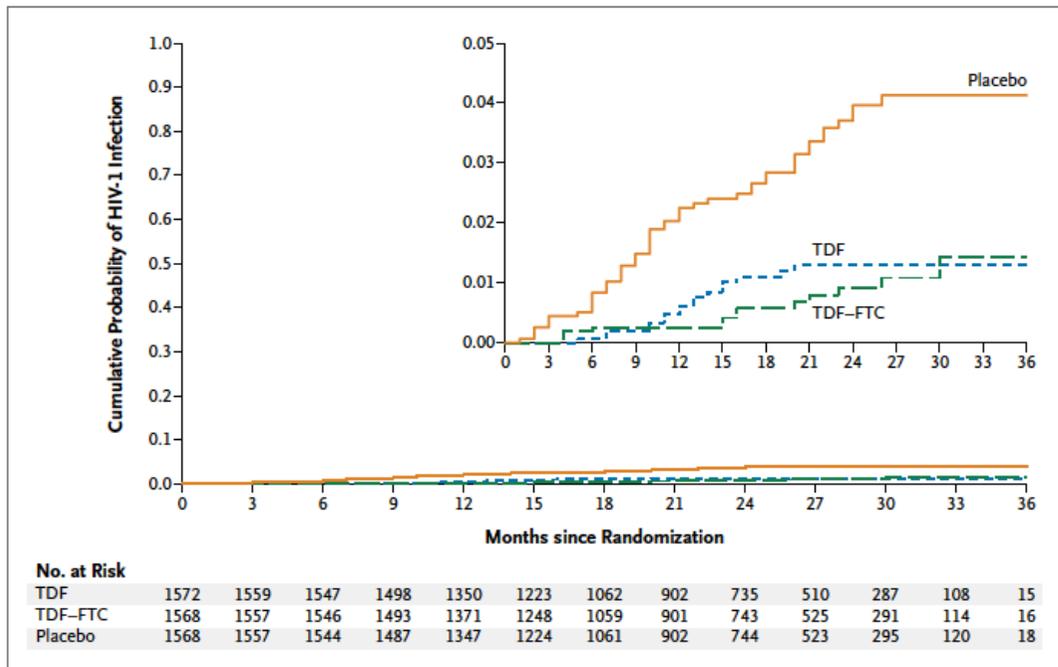
N=1219 (54% hommes / 46% femmes)
TDF/FTC oral quotidien vs. placebo

Incidence VIH 1.2 vs. 3.1/100 PA
Réduction du risque -62%

PARTNER PreP study
Hommes et femmes
Hétérosexuels
Kenya/Ouganda

Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women

J.M. Baeten, D. Donnell, P. Ndase, N.R. Mugo, J.D. Campbell, J. Wangisi, J.W. Tappero, E.A. Bukusi, C.R. Cohen, E. Katabira, A. Ronald, E. Tumwesigye, E. Were, K.H. Fife, J. Kiarie, C. Farquhar, G. John-Stewart, A. Kakia, J. Odoyo, A. Mucunguzi, E. Nakku-Joloba, R. Twesigye, K. Ngure, C. Apaka, H. Tamoooh, F. Gabona, A. Mujugira, D. Panteleeff, K.K. Thomas, L. Kidoguchi, M. Krows, J. Revall, S. Morrison, H. Haugen, M. Emmanuel-Ogier, L. Ondrejcek, R.W. Coombs, L. Frenkel, C. Hendrix, N.N. Bumpus, D. Bangsberg, J.E. Haberer, W.S. Stevens, J.R. Lingappa, and C. Celum, for the Partners PrEP Study Team*



N=4758 couples séro-discordants
 62% des couples H-/F+

TDF vs. TDF/FTC vs. placebo
 oral quotidien

Incidence 0.65 vs. 0.5 vs. 1.99 / 100 PA

Réduction du risque

-67% avec TDF

-75% avec TDF/FTC

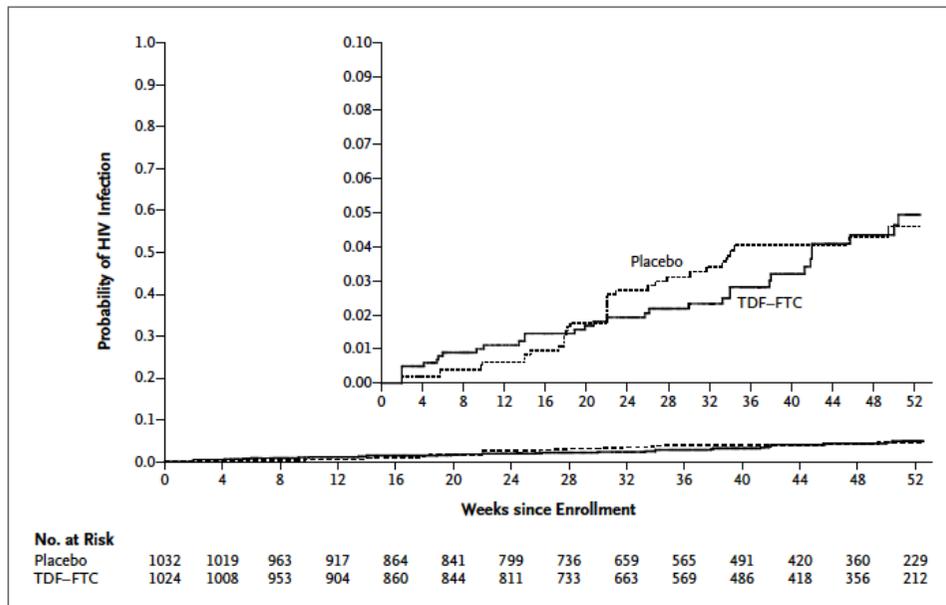
FEM-PreP study

PreP chez les femmes

Afrique du Sud, Tanzanie, Kenya

Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women

Lut Van Damme, M.D., Amy Corneli, Ph.D., Khatija Ahmed, M.Med., Kawango Agot, Ph.D., Johan Lombaard, M.B., Ch.B., Saidi Kapiga, M.D., Mookho Malahleha, M.B., Ch.B., Fredrick Owino, M.B., Ch.B., Rachel Manongi, M.D., Jacob Onyango, M.A., Lucky Temu, M.D., Modie Constance Monedi, Adv.Dip.Mid., Paul Mak'Oketch, B.Pharm., Mankalimeng Makanda, M.B., Ch.B., Ilse Reblin, B.Soc.Sc., Shumani Elsie Makatu, M.A., Lisa Saylor, B.A., Haddie Kiernan, B.S.N., Stella Kirkendale, M.P.H., Christina Wong, Ph.D., Robert Grant, M.D., Angela Kashuba, Pharm.D., Kavita Nanda, M.D., Justin Mandala, M.D., Katrien Fransen, M.S., Jennifer Deese, M.P.H., Tania Crucitti, Ph.D., Timothy D. Mastro, M.D., and Douglas Taylor, Ph.D., for the FEM-PrEP Study Group*



N=2120 femmes

TDF/FTC vs. placebo
oral quotidien

Incidence 4.7 vs. 5 /100 PA ($p=ns$)

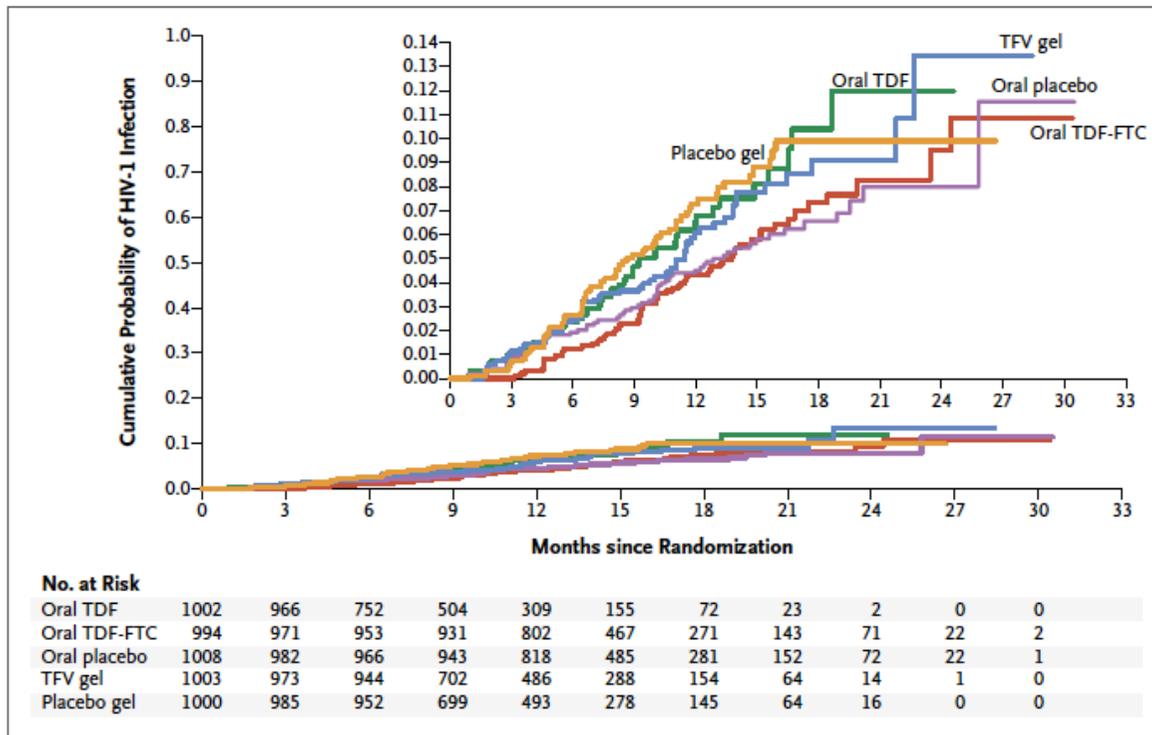
Echec

Pb d'observance (<40%)

VOICE study PreP chez les femmes En Afrique

Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women

Jeanne M. Marrazzo, M.D., Gita Ramjee, Ph.D., Barbra A. Richardson, Ph.D., Kailazarid Gomez, M.P.A., Nyaradzo Mgodli, M.Med., Gonasagrie Nair, M.B., Ch.B., M.P.H., Thesla Palanee, Ph.D., Clemensia Nakabiito, M.Med., Ariane van der Straten, Ph.D., Lisa Noguchi, M.S.N., Craig W. Hendrix, M.D., James Y. Dai, Ph.D., Shayhana Ganesh, M.Med., Zaningi Mkhize, M.B., Ch.B., Marthinette Taljaard, B.S., Urvi M. Parikh, Ph.D., Jeanna Piper, M.D., Benoît Mâsse, Ph.D., Cynthia Grossman, Ph.D., James Rooney, M.D., Jill L. Schwartz, M.D., Heather Watts, M.D., Mark A. Marzinke, Ph.D., Sharon L. Hillier, Ph.D., Ian M. McGowan, M.D., and Z. Mike Chirenje, M.D., for the VOICE Study Team*



N=5029 femmes
TDF ou TDF/FTC oral quotidien
ou gel vaginal TDF quotidien
vs. placebo
Incidence globale VIH 5.7/100 PA
Sans différence entre les groupes

Echec

Défaut d'observance majeur

Table 2. Adherence to Study Products.*

Measure of Adherence	Total (N=5007)	Oral TDF (N=1002)	Oral TDF-FTC (N=994)	Oral Placebo (N=1008)	TFV Gel (N=1003)	Placebo Gel (N=1000)
Mean rate of adherence (%)						
Assessed by clinic-based product count†	86	84	88	90	83	84
Assessed by face-to-face interview‡	90	91	90	91	90	90
Assessed by ACASI§	88	87	87	88	88	89
Mean proportion of quarterly plasma samples with TFV detected (%)¶	NA	30	29	NA	25	NA
Proportion of women with TFV not detected in any quarterly plasma samples (%)¶	NA	58	50	NA	57	NA
Mean proportion of vaginal swab samples with TFV detected (%)	NA	NA	NA	NA	49	NA
Proportion of women with TFV not detected in any vaginal swab samples (%)	NA	NA	NA	NA	41	NA

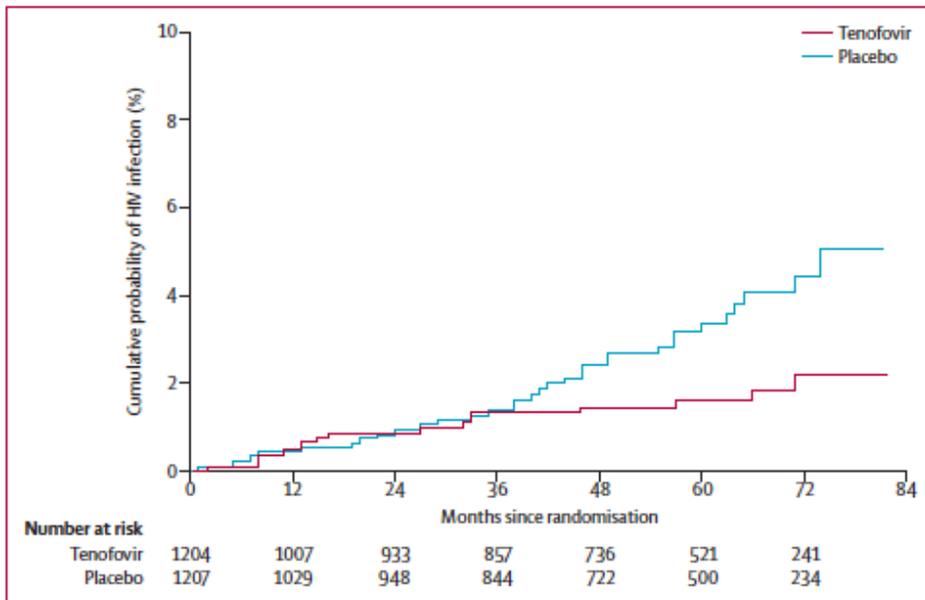
Validation de la PreP:

2) Etudes cliniques chez les usagers de drogues IV

Etude BTS UDIV Thaïlande

Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial

Kachit Choopanya, Michael Martin, Pravan Suntharasamai, Udomsak Sangkum, Philip A Mock, Manoj Leethochawalit, Sithisat Chiamwongpaet, Praphan Kitisin, Pitinan Natrujrote, Somyot Kittimunkong, Rutt Chuachoowong, Roman J Gvetadze, Janet M McNicholl, Lynn A Paxton, Marcel E Curlin, Craig W Hendrix, Suphak Vanichseni, for the Bangkok Tenofovir Study Group



TDF oral quotidien (n=1204) vs. placebo (n=1209)
Incidence 0.35 vs. 0.68 /100 PA
Réduction du risque -49%

-74% chez ceux ayant TDF détectable
=> importance de l'observance +++

Validation de la PreP:

3) Etudes cliniques chez les HSH

IPrEX study

HSH

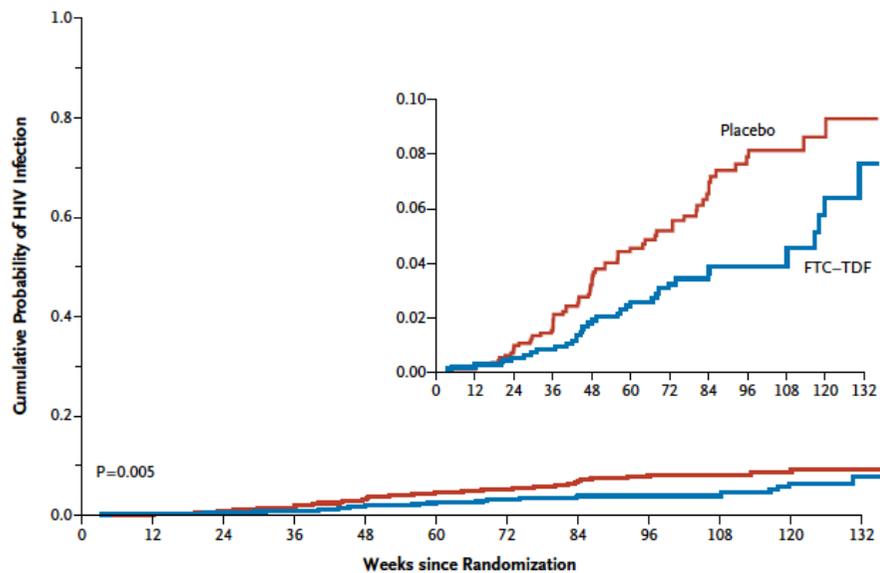
Pérou, Equateur, Brésil

USA

Afrique du Sud, Thaïlande

Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men

Robert M. Grant, M.D., M.P.H., Javier R. Lama, M.D., M.P.H., Peter L. Anderson, Pharm.D., Vanessa McMahan, B.S., Albert Y. Liu, M.D., M.P.H., Lorena Vargas, Pedro Goicochea, M.Sc., Martín Casapía, M.D., M.P.H., Juan Vicente Guanira-Carranza, M.D., M.P.H., Maria E. Ramirez-Cardich, M.D., Orlando Montoya-Herrera, M.Sc., Telmo Fernández, M.D., Valdilea G. Veloso, M.D., Ph.D., Susan P. Buchbinder, M.D., Suwat Chariyalertsak, M.D., Dr.P.H., Mauro Schechter, M.D., Ph.D., Linda-Gail Bekker, M.B., Ch.B., Ph.D., Kenneth H. Mayer, M.D., Esper Georges Kallás, M.D., Ph.D., K. Rivet Amico, Ph.D., Kathleen Mulligan, Ph.D., Lane R. Bushman, B.Chem., Robert J. Hance, A.A., Carmela Ganoza, M.D., Patricia Defechereux, Ph.D., Brian Postle, B.S., Furong Wang, M.D., J. Jeff McConnell, M.A., Jia-Hua Zheng, Ph.D., Jeanny Lee, B.S., James F. Rooney, M.D., Howard S. Jaffe, M.D., Ana I. Martinez, R.Ph., David N. Burns, M.D., M.P.H., and David V. Glidden, Ph.D., for the iPrEx Study Team*

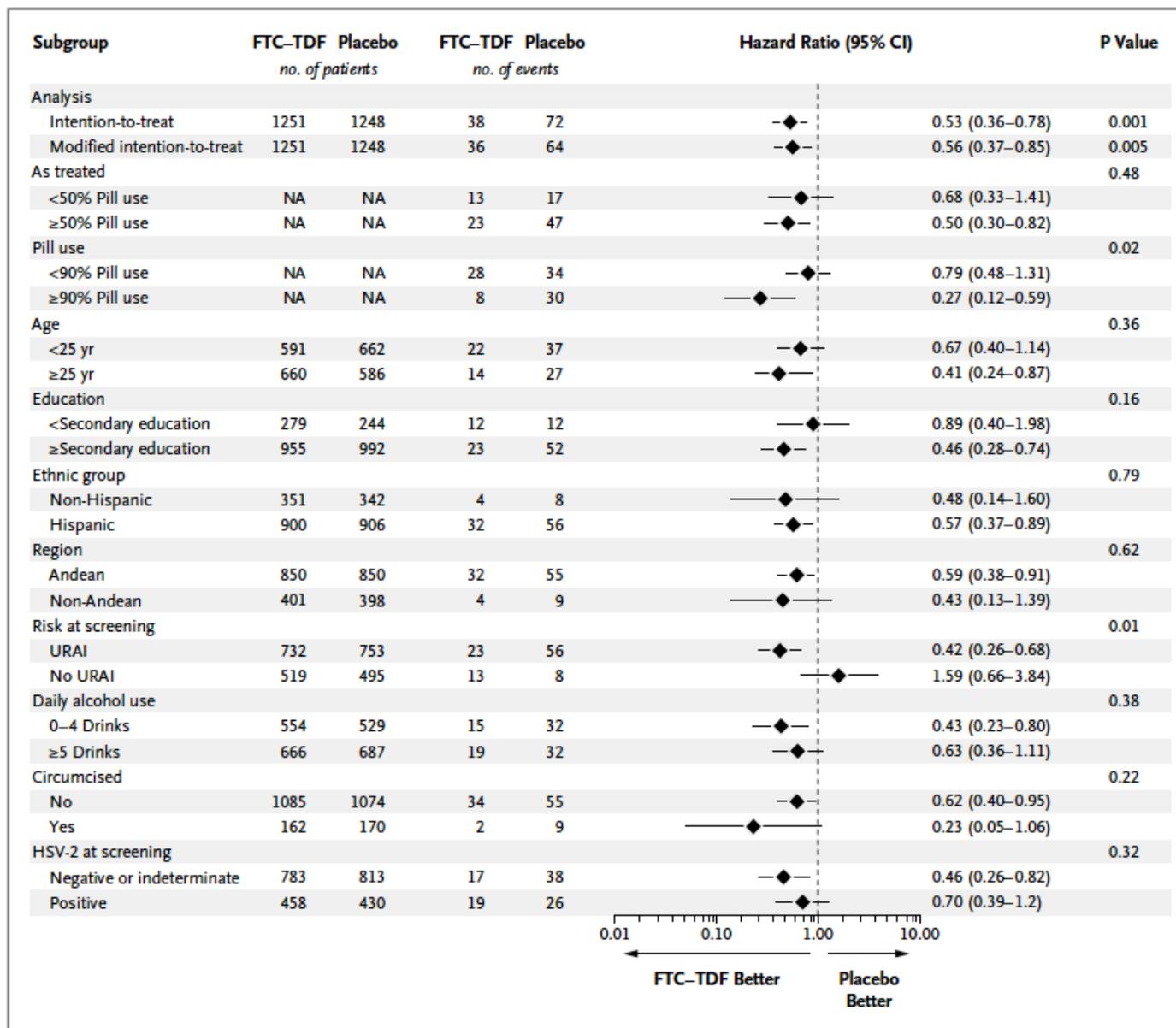


No. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132
Placebo	1248	1194	1108	1005	852	647	546	444	370	258	137	60
FTC-TDF	1251	1188	1097	988	848	693	558	447	367	267	147	65

TD/ FTC oral quotidien vs. placebo (n=2499)
Réduction du risque -44%

9% des patients contaminés ont TDF détectable
vs. 51% des patients non infectés

IPrEX study

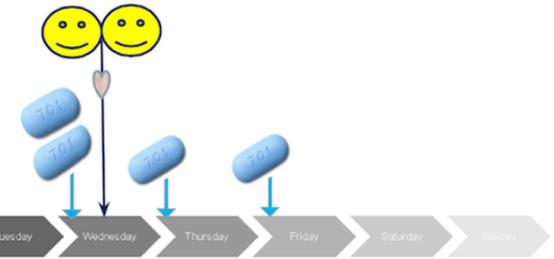


IPERGAY study
HSH
France

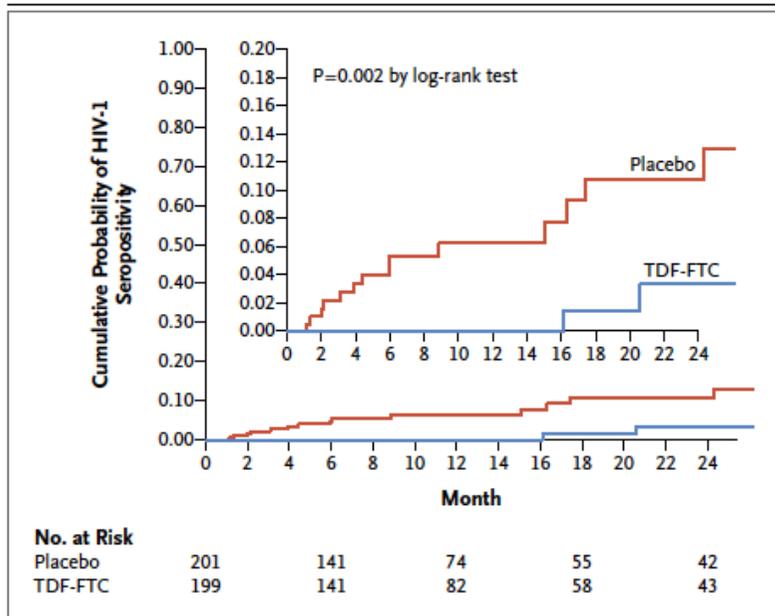
On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection

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. Delaugerre, 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. Aboulker, L. Meyer, and J.-F. Delfraissy, for the ANRS IPERGAY Study Group*

- ✓ 2 tablets of Truvada® or placebo before sex (2 to 24 hours before)
- ✓ 1 tablet of Truvada® or placebo 24 hours later
- ✓ 1 tablet of Truvada® or placebo 48 hours later



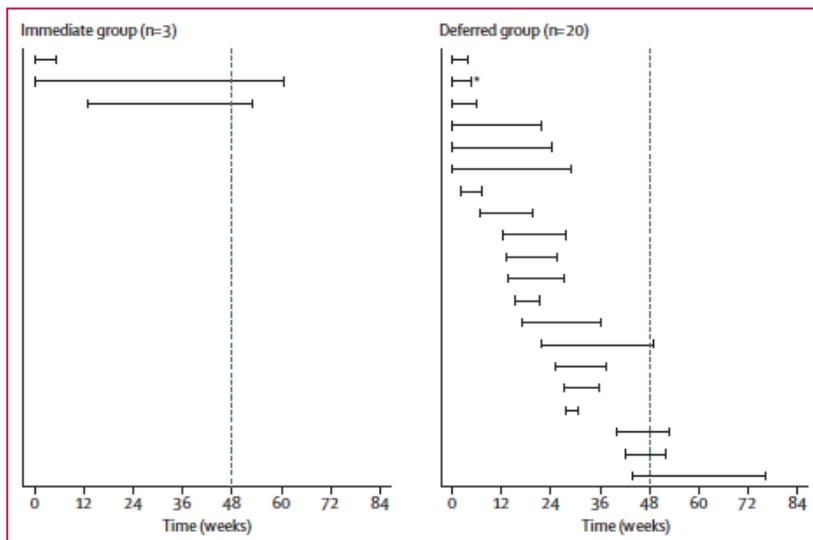
TDF/FTC à la demande (n=199) vs. placebo (n=201)
Incidence 0.9/100 vs. 6.6/100 personnes-années
Réduction du risque -86%



PROUD study
HSH
UK

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 Schembri, 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



TDF/FTC continu

Traitement immédiat (n=275) vs. différé (n=269)

Incidence 1.2 /100 vs. 9/100 personnes-années

Réduction du risque -86%

Synthèse des études

Population	Essais	Réduction de l'incidence du VIH	Antirétroviral Mode d'administration
HSH / Transgenre	- iPrEX - PROUD - IPERGAY	44 % 86 % 86 %	TDF/FTC oral tous les jours TDF/FTC oral tous les jours TDF/FTC oral à la demande
Hommes et femmes hétérosexuels	- Partners PrEP - TDF 2	63 - 75 % 62 %	TDF oral tous les jours TDF/FTC oral tous les jours
Femmes	- CAPRISA - FACTS - FEM-PREP - VOICE	39 % 0 % 6 % -49 % -15 %	TDF gel à la demande TDF gel à la demande TDF/FTC oral tous les jours TDF oral / gel tous les jours
Usagers de drogues injectables	- BTS	49 %	TDF oral tous les jours

HSH : hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes ; FTC : emtricitabine ; TDF : tenofovir disoproxyl fumarat

Validation de la PreP:

4) TAF/FTC *vs.* TDF/FTC

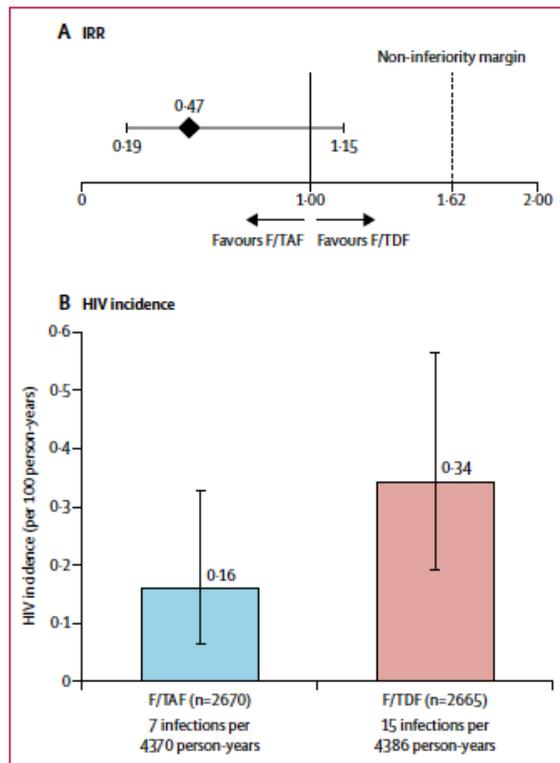
DISCOVER study

HSH

Europe/Amérique du Nord

Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial

Kenneth H Mayer, Jean-Michel Molina, Melanie A Thompson, Peter L Anderson, Karam C Mounzer, Joss J DeWet, Edwin DeJesus, Heiko Jessen, Robert M Grant, Peter J Ruane, Pamela Wong, Ramin Ebrahimi, Lijie Zhong, Anita Mathias, Christian Callebaut, Sean E Collins, Moupali Das, Scott McCallister, Diana M Brainard, Cynthia Brinson, Amanda Clarke, Pep Coll, Frank A Post, C Bradley Hare



Traitement continu

TAF/FTC (n=2694) vs. TDF/FTC (n=2693)

Incidence 0.16/100 vs. 0.34 /100 PA

Réduction risque -84% vs. -66% (p= ns)

Non infériorité démontrée

Mais pas de supériorité TAF/FTC vs. TDF/FTC

Moindre toxicité osseuse et rénale avec TAF

Validation de la PreP:

5) Utilisation dans la « vraie vie »

Incidence du VIH dans la cohorte ANRS-PRÉVENIR, Île-de-France (1)

- 3 000 participants, sous PrEP ou initiant une PrEP, en continu (50 %) ou à la demande (50 %)
- Analyse au 30 septembre 2020

Incidence globale du VIH : 0,11/100 PA (IC₉₅ : 0,04-0,23) (6 cas)
Suivi moyen de 22,1 mois et 5 633 PA
Taux de sortie d'étude : 14,4/100 PA

- PrEP / utilisation de préservatif lors du dernier rapport sexuel
- 17 277 fois où les gens ont eu des rapports sexuels évalués > M3

n, (%)	Continu n = 8 769 actes	À la demande n = 8 507 actes	Total n = 17 277
Utilisation PrEP (total)	8 049 (95,7)	6 680 (81,6)	14 729 (88,8)
Utilisation adaptée*	7 877 (97,9)	6 480 (97,0)	14 357 (97,5)
Suboptimale	172 (2,1)	200 (3,0)	372 (2,5)
Pas de PrEP	358 (4,3)	1 505 (18,4)	1 864 (11,2)
Préservatifs	1 474 (16,8)	1 666 (19,6)	3 141 (18,2)

361 infections par le VIH évitées*

* en supposant une incidence de 6,6/100 PA comme dans le groupe placebo de l'étude ANRS-Ipergay

* Selon le protocole, ou au moins un cp avant (< 24 h) et un cp après le rapport sexuel (< 24 h)

Traitement	Suivi (Pts-années)	Incidence du VIH pour 100 Pts-années (IC ₉₅)	IRR (IC ₉₅)
TDF/FTC continu	2 583,25	0,12 (0,02-0,34)	0,99 (0,13-7,38)
TDF/FTC à la demande	2 553,68	0,12 (0,02-0,34)	

Nouvelles modalités de PrEP: => traitements d'action prolongée

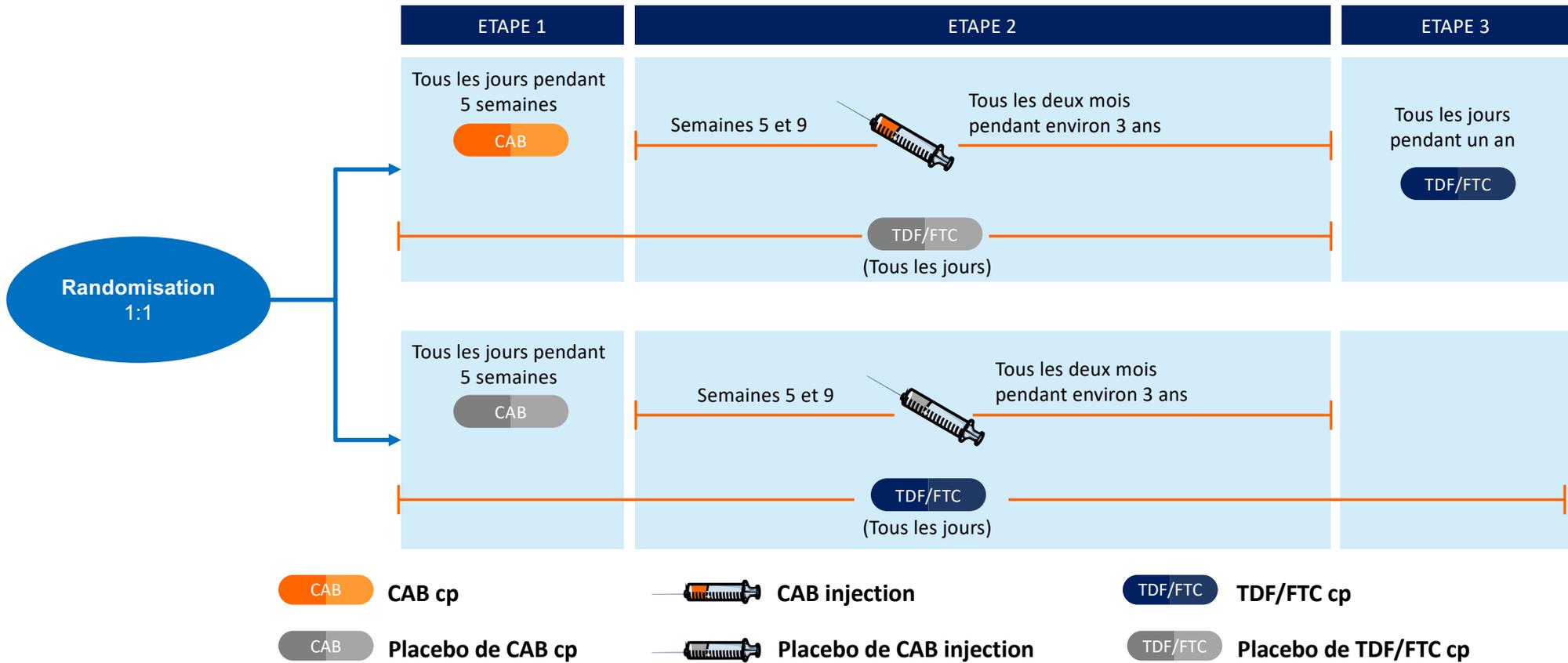
- **Cabotegravir en injections IM toutes les 8 semaines**
- **Islatravir par voie orale en prise mensuelle, en implant annuel**
- **Dapivirine en anneau vaginal tous les 3 mois**
- **Lenacapavir en injections SC tous les 6 mois**

CABOTEGRAVIR en PreP

Essai HPTN 083 : CAB IM versus TDF/FTC PO

600 mg / 8 sem

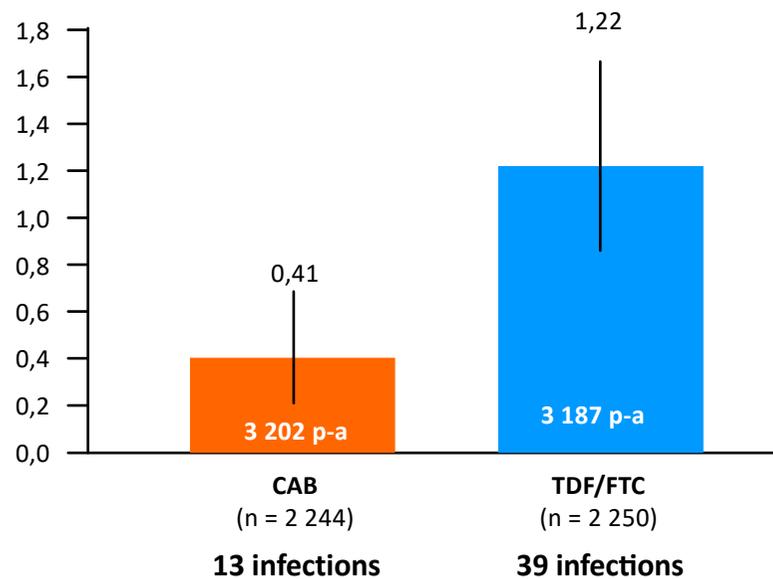
Schéma de l'essai



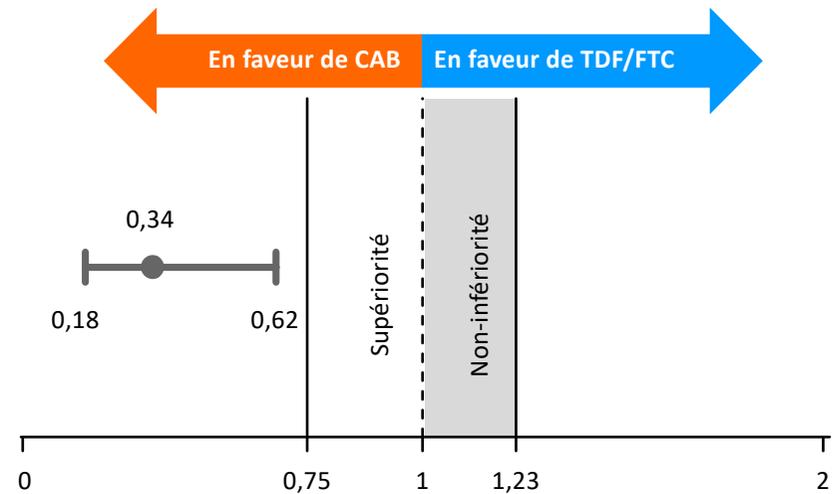
Critère de jugement principal : infections VIH incidentes

52 infections VIH pour 6 389 patient-années de suivi
1,4 (IQR : 0,8 - 1,9) année de suivi médian

Taux d'incidence VIH/100 patient-années



Hazard ratio (IC 95 %)



Conclusions

- Excellente efficacité démontrée de la PreP par TDF/FTC
=> **Outil majeur de prévention de l'infection VIH**

Importance de l'observance +++

- **Intérêt des schémas à la demande, mais restreints aux hommes**
- **Elargir les cibles de la PreP, au-delà des seuls HSH à haut risque**
- **Simplification de la prescription: prescription en ville !**
- ⚠ *Attention à ne pas méconnaître une primo-infection VIH*
- **Nouvelles modalités de PreP en développement: traitements LP**