



# Best of sur le VIH/SIDA

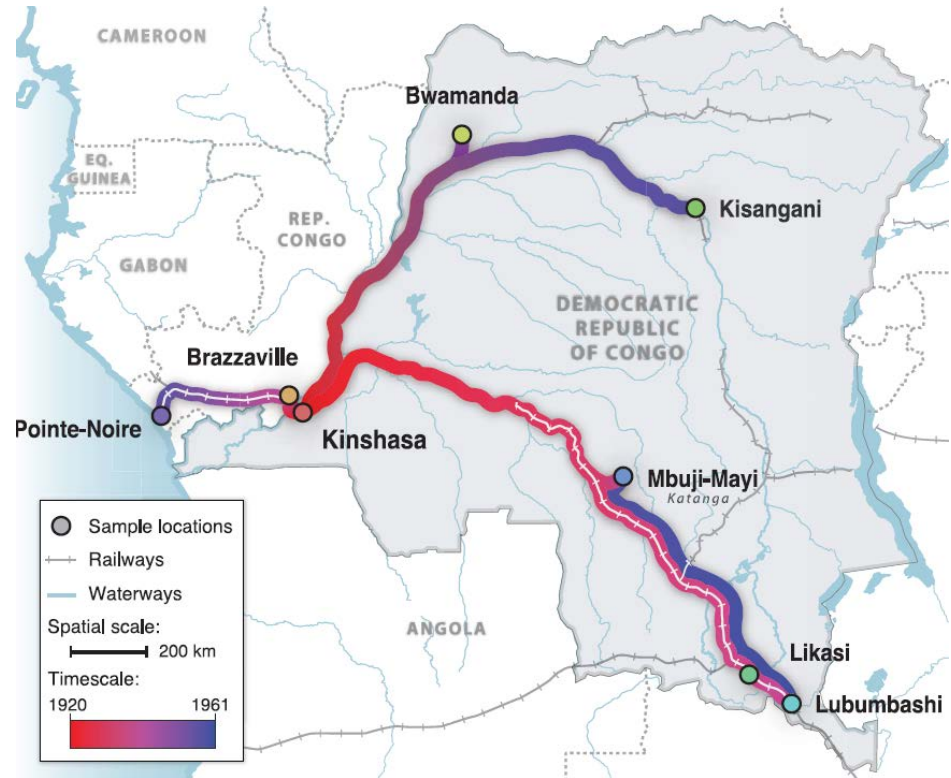
Jean-Michel Molina

CHU Saint-Louis, APHP, INSERM U941 et Université de Paris Diderot

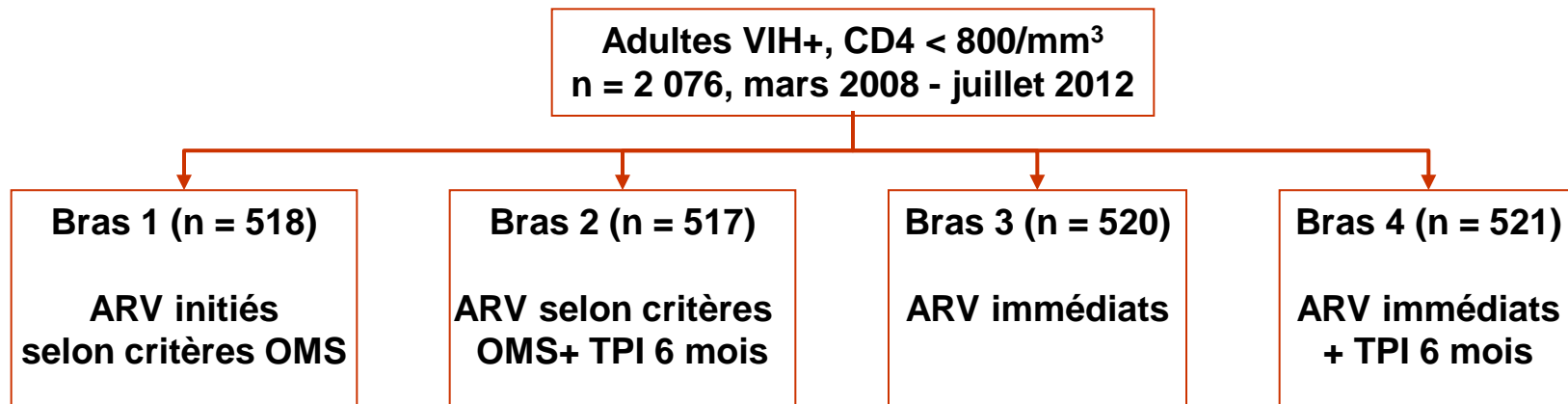
- **Déclarations d'intérêts de 2012 à 2015**
  - Bourses de recherches des laboratoires Merck et Gilead Sciences
  - Conseils pour les laboratoires Merck, Gilead Sciences, ViiV, Bristol Myers Squibb, Janssen, Abbott, Tobira
  - Investigateurs d'essais cliniques pour les laboratoires Merck, Gilead Sciences, ViiV, Bristol Myers Squibb, Astellas, et Janssen

# Les Origines de l'Epidémie du VIH-1 groupe M

- Etude basée sur l'analyse phylogénétique et d'horloge moléculaire de séquences virales d'Afrique centrale (Laboratoire de Los Alamos) et des souches les plus anciennes identifiées (1959-60) à Kinshasa
- Source de l'épidémie: Kinshasa – Leopoldville dans les années 1920
- Transmission du chimpanzé à l'homme au sud Cameroun et transfert par ferry jusqu'à Kinshasa (rivière Sangha)
- Rôle des réseaux de transport dans l'extension à partir de Kinshasa: Lubumbashi vers 1937, Kisangani 1953
- Explosion des cas à partir des années 60 (indépendance du Congo) à Kinshasa (prostituées et/ou injections non stériles)

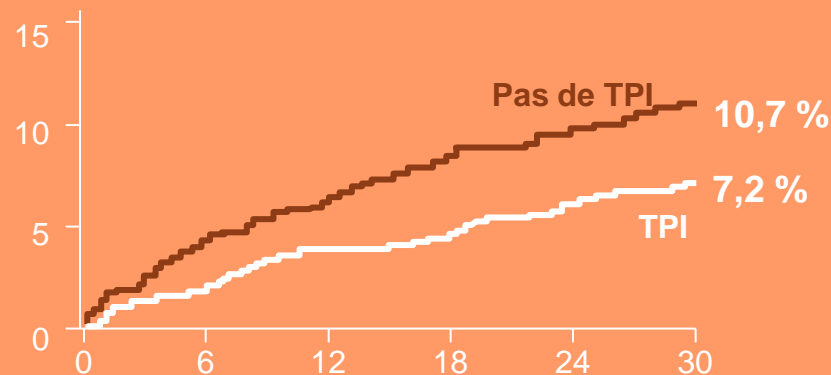
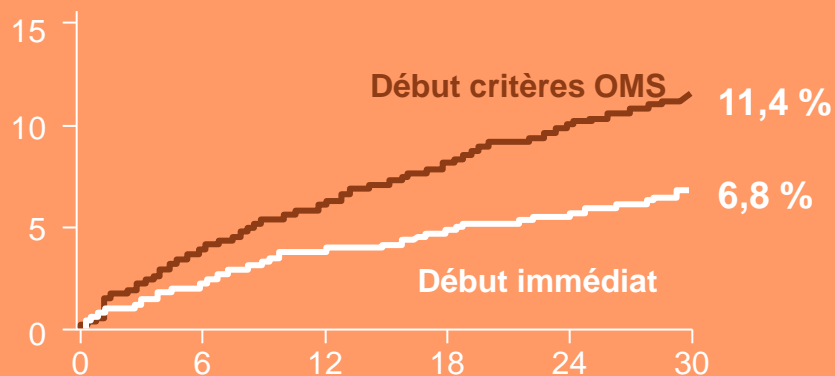


# Essai TEMPRANO ANRS 12136 : Bénéfices d'un Traitement ARV Précoce et d'un Traitement Préventif par Isoniazide



- ARV 1ère ligne : TDF/FTC/ EFV et TPI : isoniazide 300 mg/j x 6 mois, médiane CD4: 465, suivi de 30 mois
- Critères OMS CD4 < 200 de 3/ 2008 à 12/ 2009, < 350 de 12/2009 à 07/2012 et < 500/mm<sup>3</sup> après 7/2012
- Critère d'évaluation :
  - Principal : morbidité sévère liée au VIH (décès toutes causes, événements classants Sida, infections bactériennes sévères, cancers non sida)
  - Secondaire : autres événements de grade 3-4

# Essai TEMPRANO ANRS 12136: Morbidité sévère liée au VIH



	n	Taux/100 a-p	HRa	p
ARV « OMS »	111	4,9		
ARV immédiat	64	2,8	0,56	0,0002
Pas de TPI	104	4,7		
TPI	71	3,0	0,65	0005

Pas d'interaction entre ARV immédiat et TPI

- - 44 % de réduction du risque avec ARV immédiat
- - 35 % de réduction du risque avec TPI

Danel C, et al NEJM in press

# START Trial

HIV-infected individuals who are ART-naïve  
with CD4+ count > 500 cells/mm<sup>3</sup>

## Early ART Group

Initiate ART immediately  
following randomization  
N=2326

## Deferred ART Group

Defer ART until the CD4+ count <  
350 cells/mm<sup>3</sup> or AIDS  
N=2359

**On May 15, DSMB recommended trial discontinuation**  
**Mean follow-up of 3 years, 7000 PYFU per arm**

Lundgren J, et al NEJM 2015 in press

# Primary Endpoint: Serious AIDS, Serious non-AIDS or Death

Group	No. of Endpoints	Incidence (per 100 PY)	95% CI
Immediate	41	0.6	
Deferred	86	1.3	
Hazard Ratio Total I/D	0.47		0.32 - 0.68
HR AIDS I/D	0.30		0.17 - 0.55
HR non-AIDS I/D	0.62		0.39 - 0.90

**Benefits of immediate treatment in HIV-infected patients (initial CD4 : 651)  
outweigh risk of waiting until CD4 < 350**

Lundgren J, et al NEJM 2015 in press

# Essai A5257 Comparaisons de Stratégies de Traitement Initial sans NNRTIs

1809 Patients infectés HIV-1,  $\geq 18$  ans, naïfs de tout ARV,  
CV  $\geq 1000$  c/mL et dans des sites US

**Randomisés 1:1:1 en OUVERT**  
*Stratifiée par la cv ( $\geq$  vs  $< 100,000$  c/mL)*

ATV 300 mg QD + RTV 100mg QD  
+ FTC/TDF 200/300 mg QD  
(N=605)

RAL 400 mg BID +  
FTC/TDF 200/300 mg QD  
(N=603)

DRV 800 mg QD + RTV 100 mg QD  
+ FTC/TDF 200/300 mg QD  
(N=601)

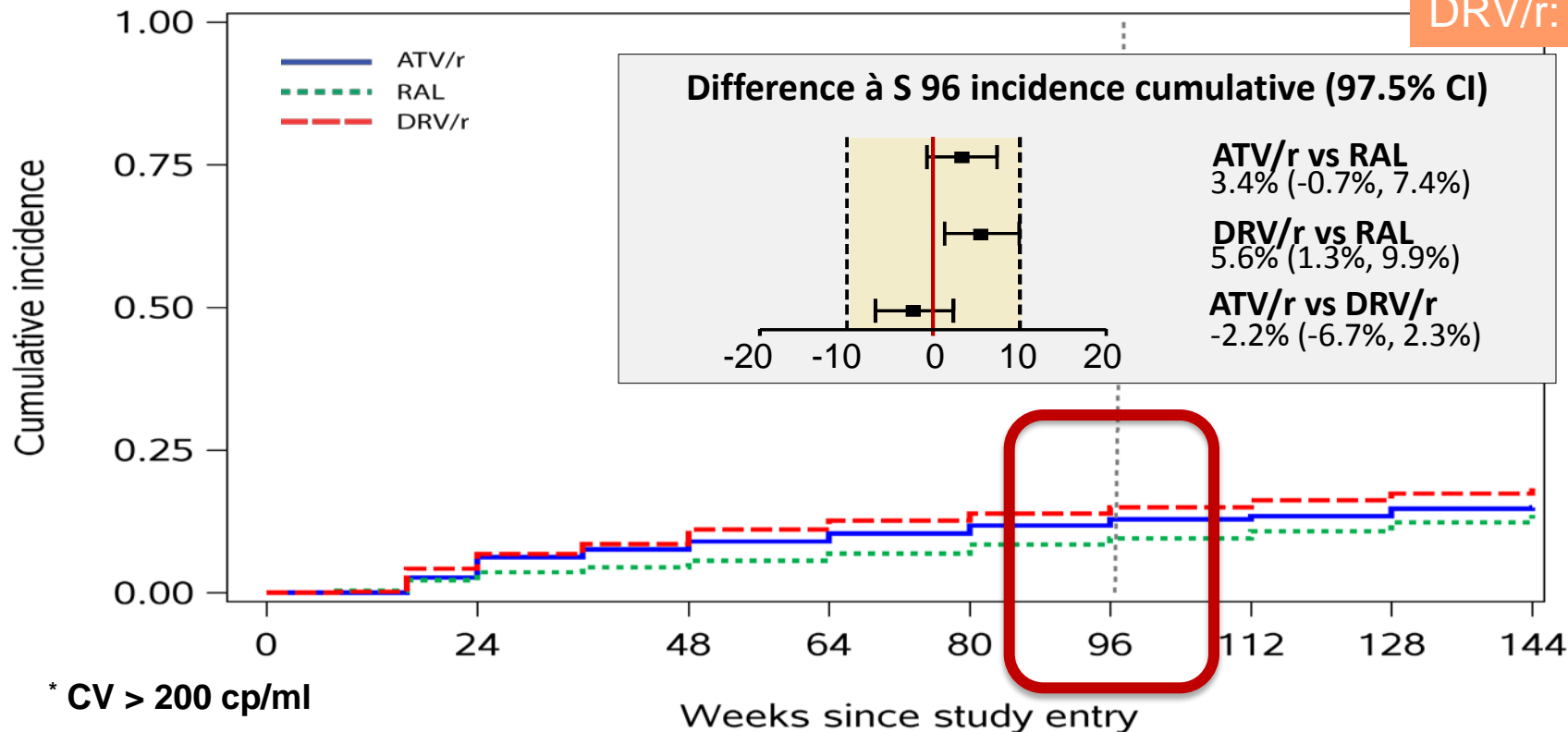
**Conclusion à 96 semaines après visite finale du dernier patient inclus**

Le suivi a été poursuivi pour 96 semaines après randomisation du dernier sujet  
(moyenne de 2-4 ans) quelque soit le bras de randomisation



# Incidence Cumulée d'Échec Virologique\*

S96 :  
ATV/r: 13%  
RAL : 10%  
DRV/r: 15%



# Emergence de Resistances après Echec Virologique

295 Echecs virologiques

56 EV non amplifiable

**ATV/r**

75/94 VF  
Available

9 with Resistance  
(1.5% of ATV/r)

8 with NRTI resistance

0 with PI resistance

1 with INSTI resistance

**RAL**

65/85 VF  
Available

18 with Resistance  
(3% of RAL)

7 with NRTI resistance

11 with INSTI resistance  
(10 of which also with NRTIs)

**DRV/r**

99/115 VF  
Available

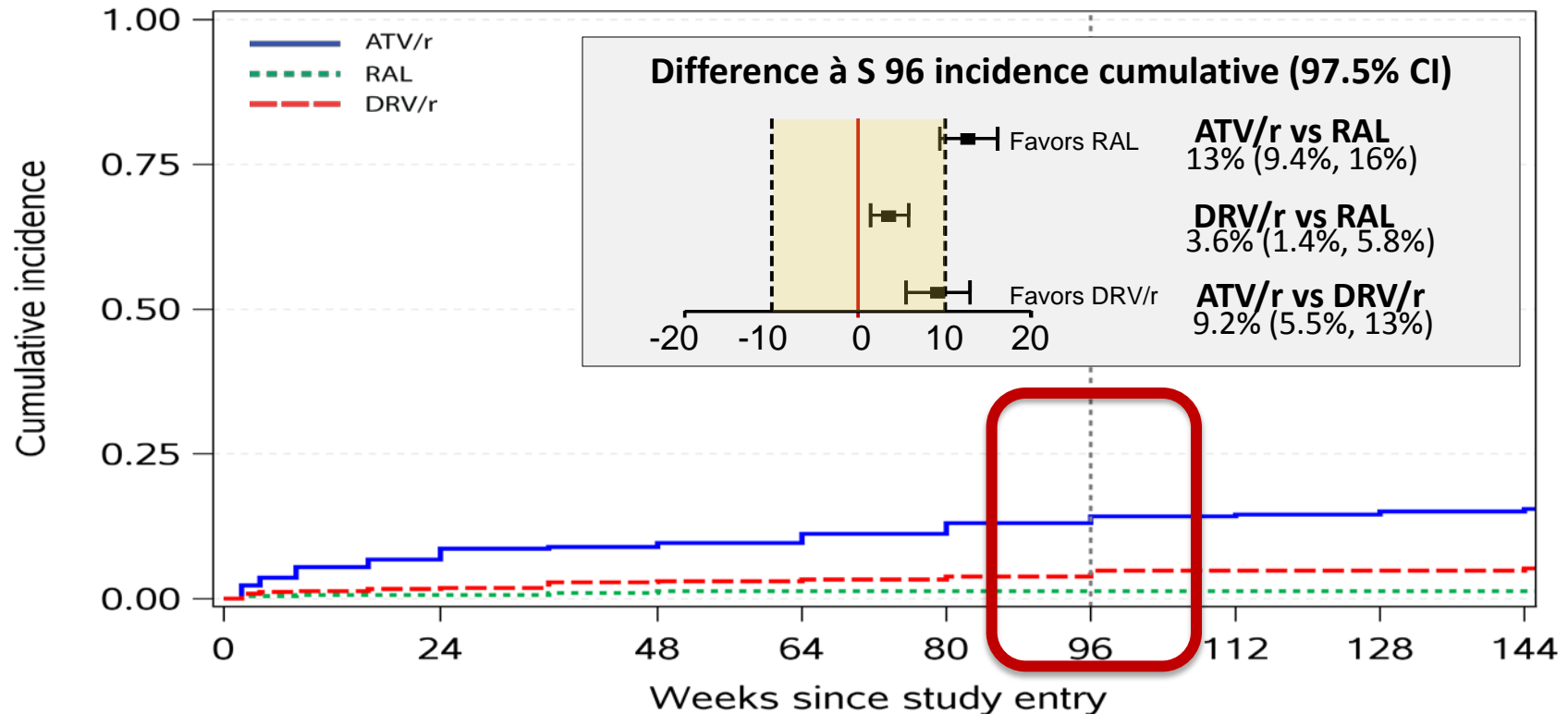
4 with Resistance  
(<1% of DRV/r)

3 With NRTI resistance

0 With PI resistance

1 With INSTI resistance

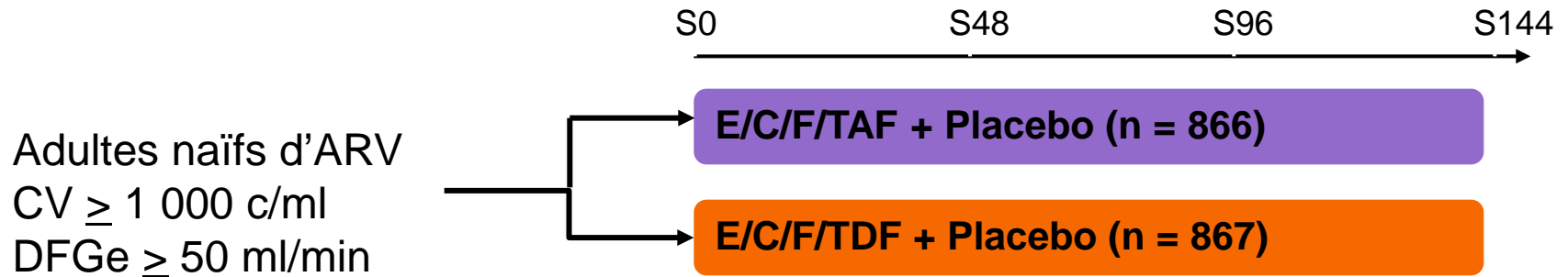
# Incidence Cumulée d'Arrêt de Traitement pour Intolérance



# Effets Indésirables Conduisant à l'Arrêt du Traitement

	ATV/r (N=605)	RAL (N=603)	DRV/r (N=601)
<b>Tout arrêt pour toxicité</b>	<b>95 (16%)</b>	<b>8 (1%)</b>	<b>32 (5%)</b>
Toxicité Gastrointestinale	25	2	14
Jaunice/Hyperbilirubinémie	47	0	0
Autre toxicité hépatique	4	1	5
Toxicité peau	7	2	5
Toxicité métabolique	6	0	2
Toxicité Rénale (lithiase comprise)	4	0	0
Anormalité Bio/NFS (excl. enz Hep)	0	0	2
Autre toxicité	2	3	4
Elevation créatinine Grade 3-4 (n)	7	4	12
Changement du TDF (n)	20	9	23

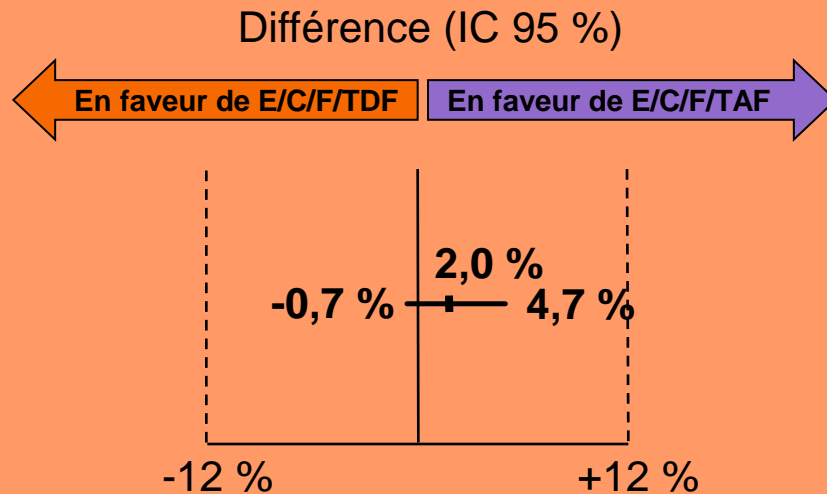
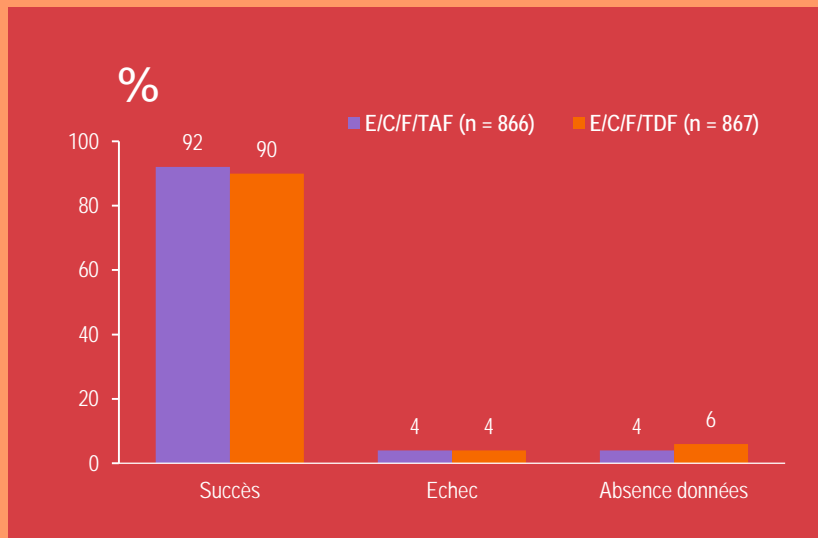
# Essais 104 et 111 : Tenofovir Alafenamide (TAF) vs TDF avec Elvitegravir Cobicistat et Emtricitabine



- 2 essais randomisés en double aveugle, double placebo
  - Stratification sur CV VIH, CD4 et région géographique
- Critère principal : % patients avec CV < 50 c/ml
  - Analyse : ITT, snapshot FDA à S48
  - Non infériorité (borne 12 %)
  - Tolérance : créatininémie, protéinurie, DMO hanche et rachis

# Tenofovir Alafenamide (TAF) vs TDF avec Elvitegravir Cobicistat et Emtricitabine Résultats à 48 semaines

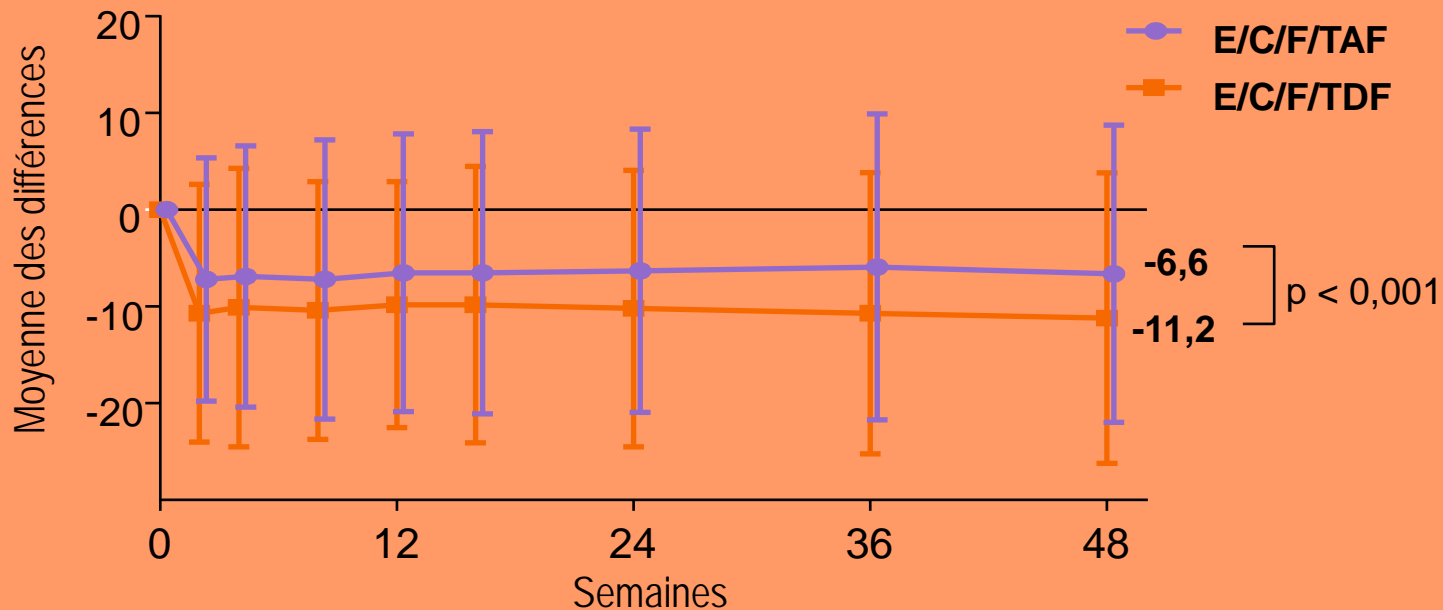
Critère principal de jugement : CV < 50 c/ml/ à S48



- E/C/F/TAF est non inférieur à E/C/F/TDF à S48 dans chaque essai
- Différence CD4/mm<sup>3</sup>, S48 - J0 +211 E/C/F/TAF vs +181 E/C/F/TDF (p = 0,02)

# Tolérance rénale de TAF vs TDF

## Modification du DFGe, ml/min (Cockcroft-Gault)

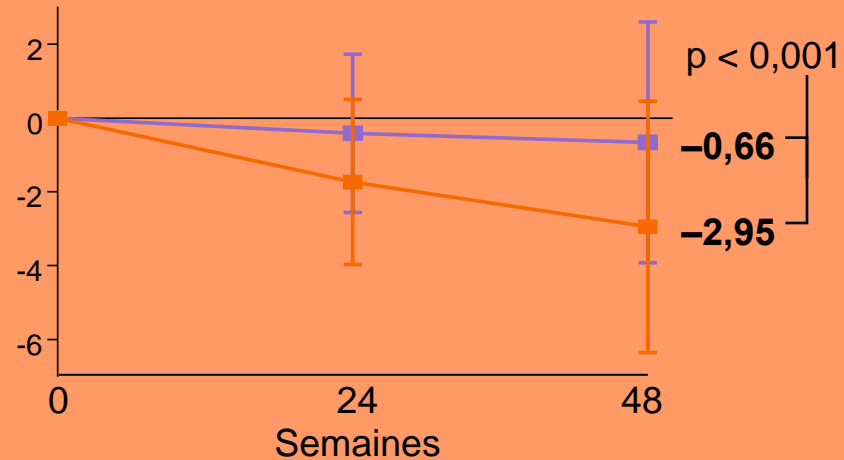
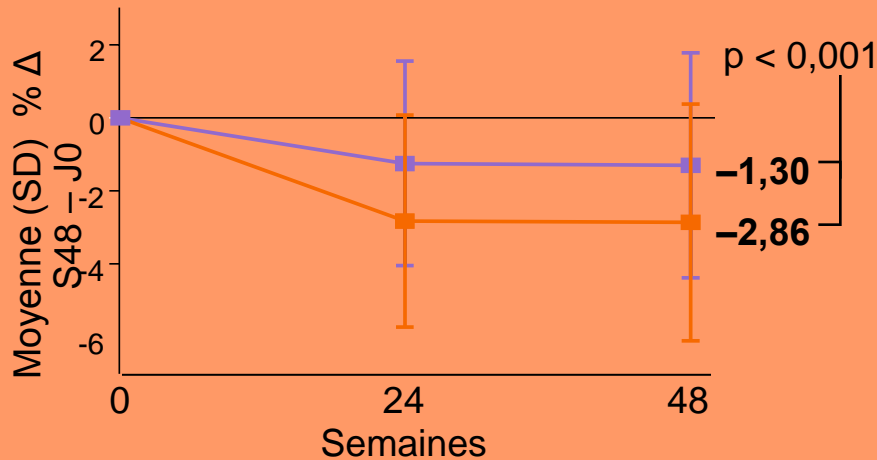


# Tolérance osseuse de TAF vs TDF

## Evolution de la DMO entre J0 et S48

Rachis

Hanche



E/C/F/TAF, n 845

797

784

836

789

780

E/C/F/TDF, n 850

816

773

848

815

767



# Risk Score for Chronic Kidney Disease

- CKD (eGFR < 60 mL/mn) is associated with increased morbidity and mortality
- Use of a risk score for CKD would allow comparisons of the risks and benefits of using potentially nephrotoxic ARV and identify those at greatest risk of CKD
- 17,954 patients from Data collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs cohort with BL eGFR > 60 mL/mn and exclusion of pts with previous exposure to TDF, and PIs
- Poisson regression used to develop a risk score with external validation on independant cohorts (Royal Free, SMART and ESPRIT)
- During median FU of 6.1 years, incidence of CKD: 6.2/1,000 PYFU
- Risk score was calculated based on the adjusted incidence rate ratios of nine variables

# Risk Score for Chronic Kidney Disease (2)

Characteristic	Coefficient
IVDU	2
HCV infection	1
Age >35 to < 50	4
>50 to < 60	7
> 60	10
BL eGFR >60 to < 70	6
> 90	-6
Female sex	1
Nadir CD4 > 200	-1
Hypertension	1
Prior CVD	1
Diabetes	2

eGFR assessed by Cockcroft

- Both traditional and HIV-related risk factors were predictive of CKD
- Score was calculated based on the adjusted incidence rate ratios of these nine variables
- 3 risk groups were calculated :
  - Low (score <0) Incidence: 0.5/1,000
  - Medium (score 0-4) Incidence : 4/1,000
  - High (score  $\geq$  5) Incidence: 35/1,000
- Initiation of potentially nephrotoxic ARV added as a time dependant covariate
  - Starting TDF, ATV/r or PI/r: +2
  - Starting ATV or LPV/r: +1
- Number need to harm : 10 at 5 years in high risk score + TDF or ATV/r, bPI

# Essai ANRS HC30 : daclatasvir + asunaprevir + PR chez les co-infectés VHC/VIH (1)

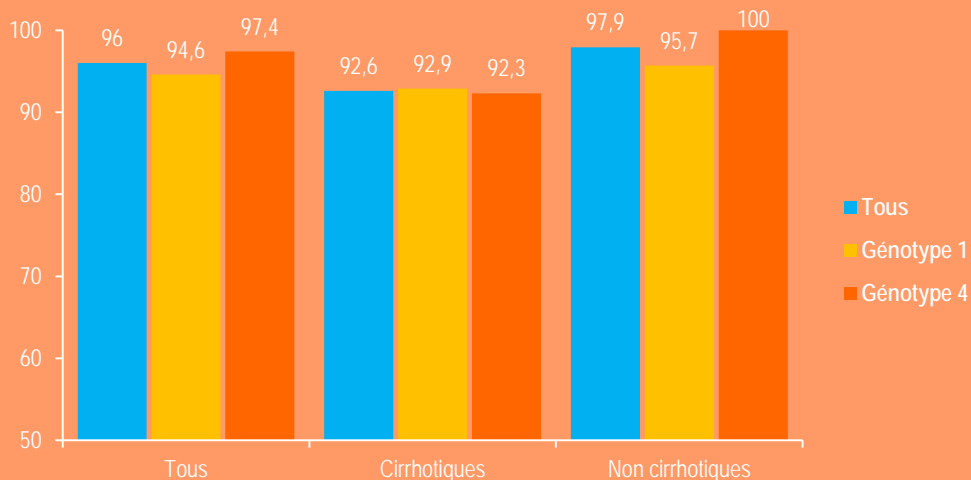
- Daclatasvir (DCV) = inhibiteur de la région NS5A du VHC (pangénotypique)
- Asunaprevir (ASV) = inhibiteur de protéase du VHC (génotypes 1 et 4)
- Etude phase 2 pilote, ouverte, simple bras, multicentrique, 75 patients VIH+ VHC+ génotype 1 ou 4 non répondeurs à un traitement antérieur par PEG + RBV



- Infection VIH
  - CV < 400 c/ml depuis au moins 3 mois et CD4 à 748/mm<sup>3</sup>
  - Traitement ARV comprenant **Raltegravir** depuis au moins 1 mois
- Infection VHC
  - 27 patients (36%) avec cirrhose (> 14,5 kPa ou F4)
- Critère principal = RVS12

# Essai ANRS HC30 : Réponse Virologique Soutenue à S12 après la fin du Traitement

**RVS12 (%)**



**RVS12 = 96,0 % (72/75) (IC 95 % = 91,6-100)**

**RVS12 = 92,6 % (25/27) chez les patients avec cirrhose**

- 2 patients en échec virologique avec sélection de mutations de résistance
- 4 arrêts (5 %) = 3 pour complications infectieuses dont 1 décès chez un patient cirrhotique

# Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with HIV-positive men in the United States

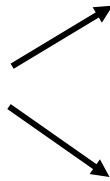
Data combined from 2 prospective US cohort studies of HIV-MSM  
EXPLORE study dataset (n=1323) and VAX004 trial (n=2167)

Reported condom use in 6-month interval	Efficacy	95% CI	P-value
<b>Any Receptive Anal Intercourse</b>			
Always use vs. Never use	72.3	60.7, 80.5	<0.0001
Always vs. Sometime use	69.9	56.5, 79.1	<0.0001
Sometimes use vs. Never use	8.1	-31.5, 35.8	0.64
<b>Insertive or Receptive Anal Intercourse</b>			
Always use vs. Never use	70.5	53.3, 77.0	<0.0001
Always vs. Sometime use	67.9	49.3, 74.5	<0.0001
Sometimes use vs. Never use	8.0	-24.8, 32.1	0.59

- Incidence of HIV infection: 6.4% and only 16% of MSM reported consistent condom use during anal sex

## Multi-center Open-label randomized trial in GUM clinics

HIV-negative Gay Men and transgender women reporting unprotected anal intercourse with a man within last 90 days



**Immediate Daily Oral TDT/FTC**  
(n = 276)

**Deferred Daily TDF/FTC by 12 months**  
(n = 269)

- **Primary endpoint:** Time to accrual of 500 participants and retention
- **From April 2014:** HIV-infection in first 12 months
- **Other outcome measures:** safety, adherence, risk compensation

# HIV Incidence

Group	No. of infections	Follow-up (PY)	Incidence (per 100 PY)	90% CI
Immediate	3	239	1.3	0.4 – 3.0
Deferred	19	214	8.9	6.0 – 12.7

**Efficacy: 86% (90% CI: 58–96%) P value: 0.0002**

Number Needed to Treat =13 (90% CI: 9 – 25)

PEP use : 83 pts (31%) in deferred arm (5 infections) and 13 (4.7%) in immediate arm

## Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial

- HIV negative high risk MSM
- Condomless anal sex  
with  $\geq 2$  partners within 6 m

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



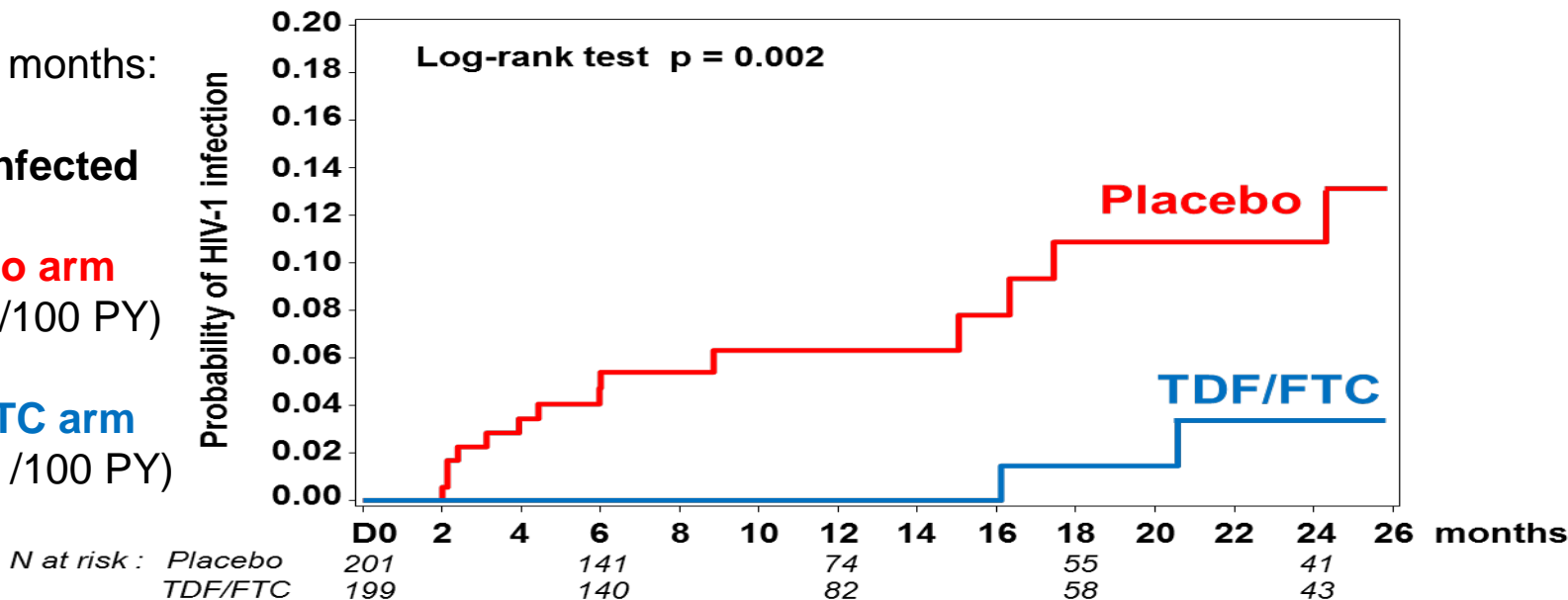
# KM Estimates of Time to HIV-1 Infection (mITT Population)

Mean FU of 13 months:

**16 subjects infected**

**14 in placebo arm**  
(incidence: 6.6 /100 PY)

**2 in TDF/FTC arm**  
(incidence: 0.94 /100 PY)

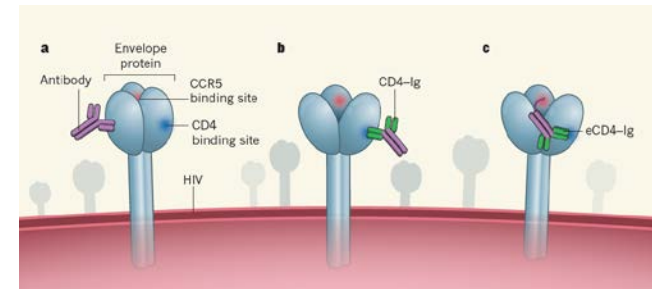
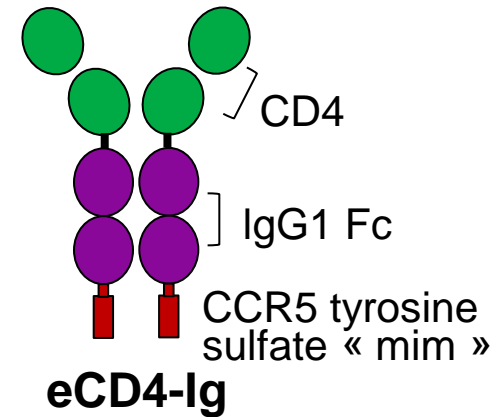


**86% reduction in HIV incidence (95% CI: 40-99,  $p=0.002$ )**

NNT for 1 year to prevent 1 infection : 18

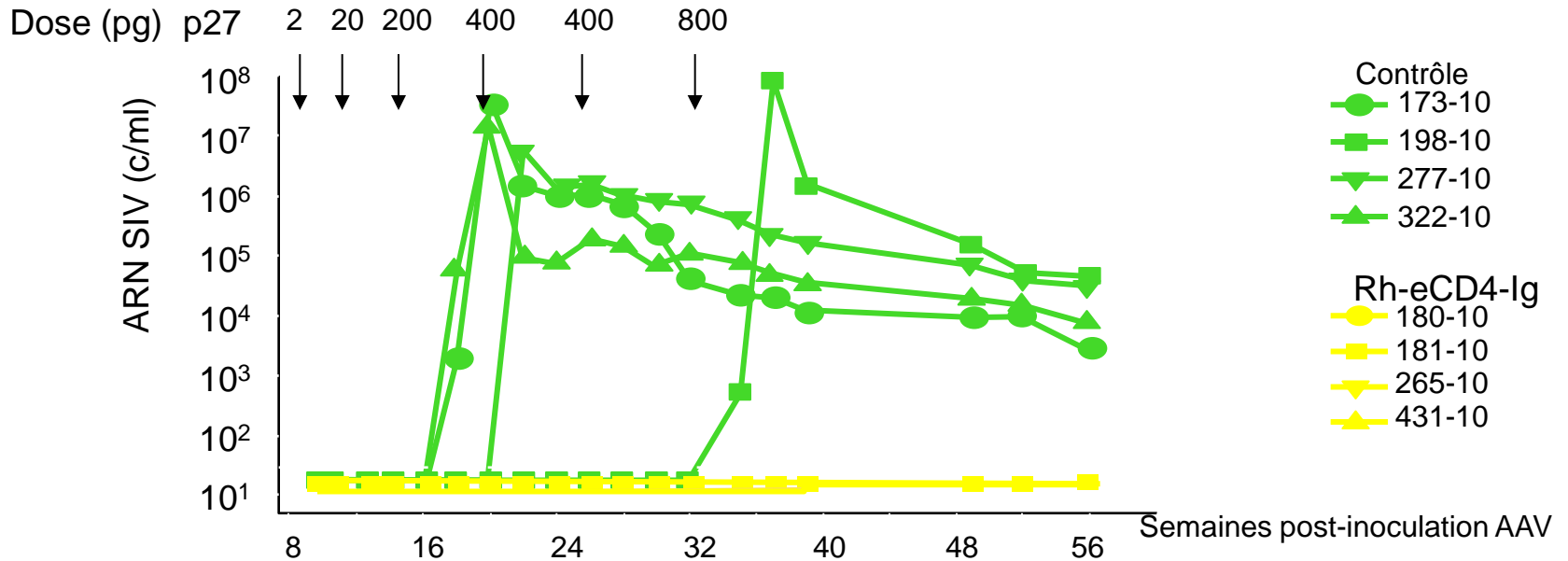
# Construction d'une Molécule eCD4-Ig pour Bloquer l'Infection VIH

- L'expression prolongée d'inhibiteurs d'entrée du virus pourrait remplacer un vaccin
- Les meilleurs anticorps neutralisants ne bloquent que 50% des isolats
- eCD4-IgG : fusion de CD4 avec IgG et un peptide mimant le CCR5
- Liaison forte avec sites conservés de la glycoprotéine d'enveloppe du VIH
- Activité > Ac neutralisants sur VIH-1 et 2 à tropisme CCR5 et CXCR4
- Protection de souris humanisée contre l'infection VIH-1



# La Production d'eCD4-Ig Protège les Macaques d'une Inoculation IV de virus SHIV

Inoculation de singes rhésus macaques par du SHIV, 8 semaines après administration de la molécule eCD4-Ig délivrée par un vecteur adénoviral (AAV) (1 seule dose)



L'expression de la molécule eCD4-Ig protège les singes contre le SHIV comme un « vaccin »

# Choice of Antiretroviral Drugs for Post-Exposure Prophylaxis: A Systematic Review

Regimens	PEP Discontinuation for AEs (%)	95% CI
AZT-based	3.2	1.5, 4.9
<b>TDF-based</b>	<b>0.3</b>	<b>0, 1.1</b>
TDF/FTC/Raltegravir	1.9	0, 3.8
Regimens	PEP Completion Rate (%)	95 CI
TDF-based	78.4	66.1, 90.7
AZT-based	58.8	47.2, 70.4
<b>TDF/FTC/Raltegravir</b>	<b>74.7</b>	<b>41.4, 100</b>
TDF/FTC/LPV/r	71.1	43.6, 98.6
TDF/FTC/DRV/r	93.9	90.2, 97.7
AZT/3TC/LPV/r	59.1	36.2, 82.0

- Data from 15 studies for 2-drug regimens and 10 studies for the 3rd drug
- Outcomes:
  - Primary :discontinuation due to AEs
  - Secondary outcomes: rate of PEP completion
- Results
  - TDF/FTC as the preferred backbone
  - Choice of the third drug depends on setting

# Remerciements

- F Raffi et al. for « Le Meilleur de la CROI »
- C. Danel and X. Anglaret for ANRS Temprano
- J. Lundgren and J. Neaton for SMART
- S. Mc Cormack for PROUD