

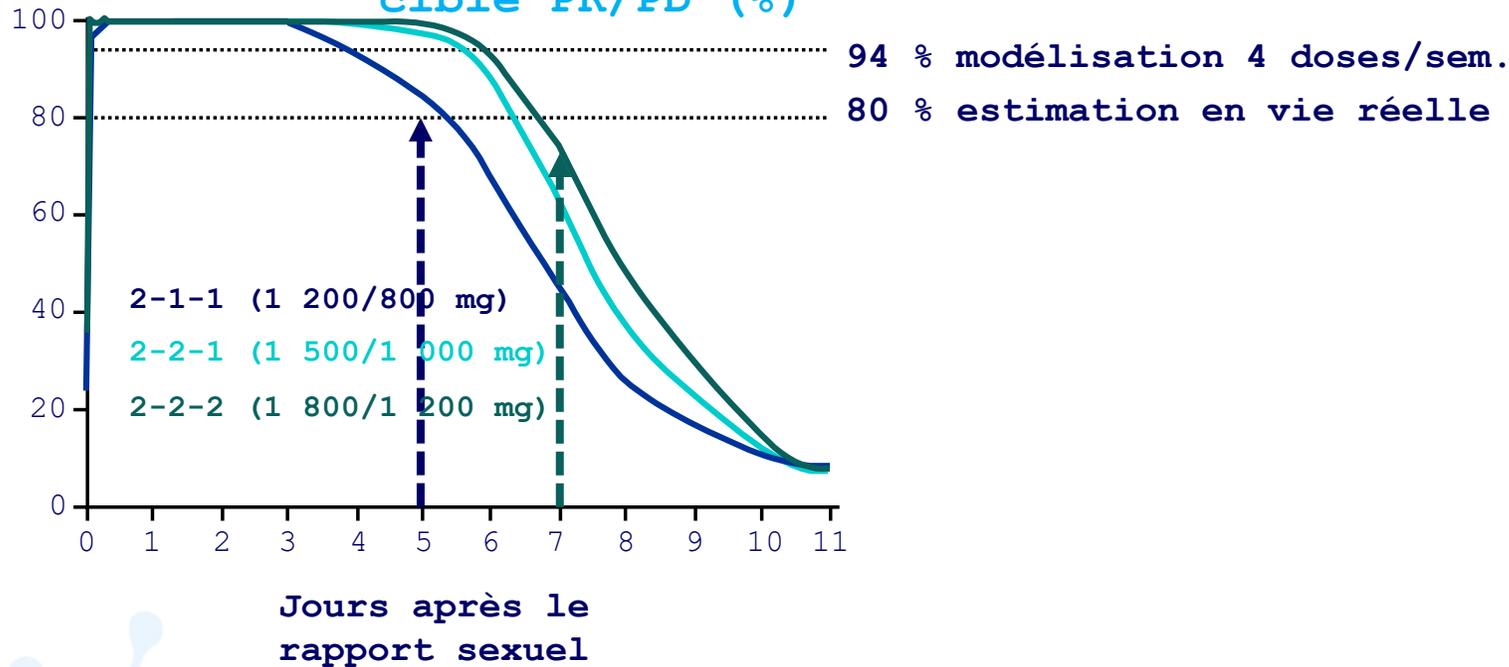
# Modèle PK/PD pour estimer l'efficacité de plusieurs modalités de PrEP par TDF/FTC à la demande chez la femme (1)

- Objectifs** : utiliser les données déjà connues de diffusion de TFV et FTC dans le tissu cervico-vaginal (Cottrell M, *J Infect Dis* 2016) et de concentrations nécessaires pour obtenir une protection contre l'infection par le VIH (au moins 4 doses par semaine, (Marrazzo J, *JAMA* 2024) pour identifier le schéma optimal de PrEP orale par TDF/FTC à la demande chez les femmes
- Méthode**
  - Modèle PK** : 3 posologies de TDF/FTC (150/100, 300/200 et 600/400 mg), mesures des concentrations de TFV, FTC, dATP, FTCtp et dCTP dans le plasma et des biopsies de tissu, modèle de PK de population à 8 compartiments pour définir la diffusion tissulaire (rapports concentrations TFVdp et FTCdp/nucléotides endogènes dATP et dCTP)
  - Modèle PD** : modèle d'infection de cellules TZM-bl et lymphocytes T CD4 humains par VIH<sub>JR-CSF</sub> avec mesure de TFVdp, dATP, FTCtp et dCTP, définition des profils avec > 90 % d'inhibition comme CE<sub>90</sub>
  - Simulation** de plusieurs scénarios de doses à la demande pour identifier les profils > CE<sub>90</sub> dans le tractus génital féminin jusqu'à 10 jours après le rapport sexuel (logiciel NONMEM v7.2 pour la simulation, logiciel R)

## Scénarios et dose totale de TDF/FTC

| Scénario 3 jours | Scénario 4 jours     | Dose totale de TDF/FTC (mg) |
|------------------|----------------------|-----------------------------|
| 2 - 1 - 1        |                      | 1 200/800                   |
| <b>2 - 2 - 1</b> | <b>2 - 1 - 1 - 1</b> | <b>1 500/1 000</b>          |
| <b>2 - 2 - 2</b> | <b>2 - 2 - 1 - 1</b> | <b>1 800/1 200</b>          |
|                  | 2 - 2 - 2 - 1        | 2 100/1 400                 |
|                  | 2 - 2 - 2 - 2        | 2 400/1 600                 |

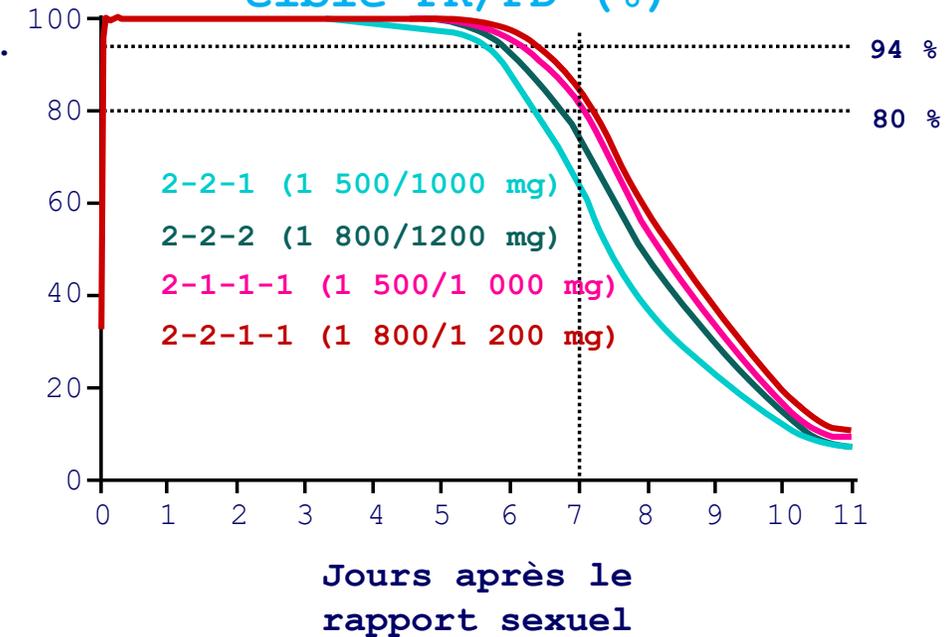
Population au dessus de la cible PK/PD (%)



**Interprétation :** la PrEP à la demande par TDF/FTC po est faisable chez la femme mais le schéma sur 3 jours est non optimal

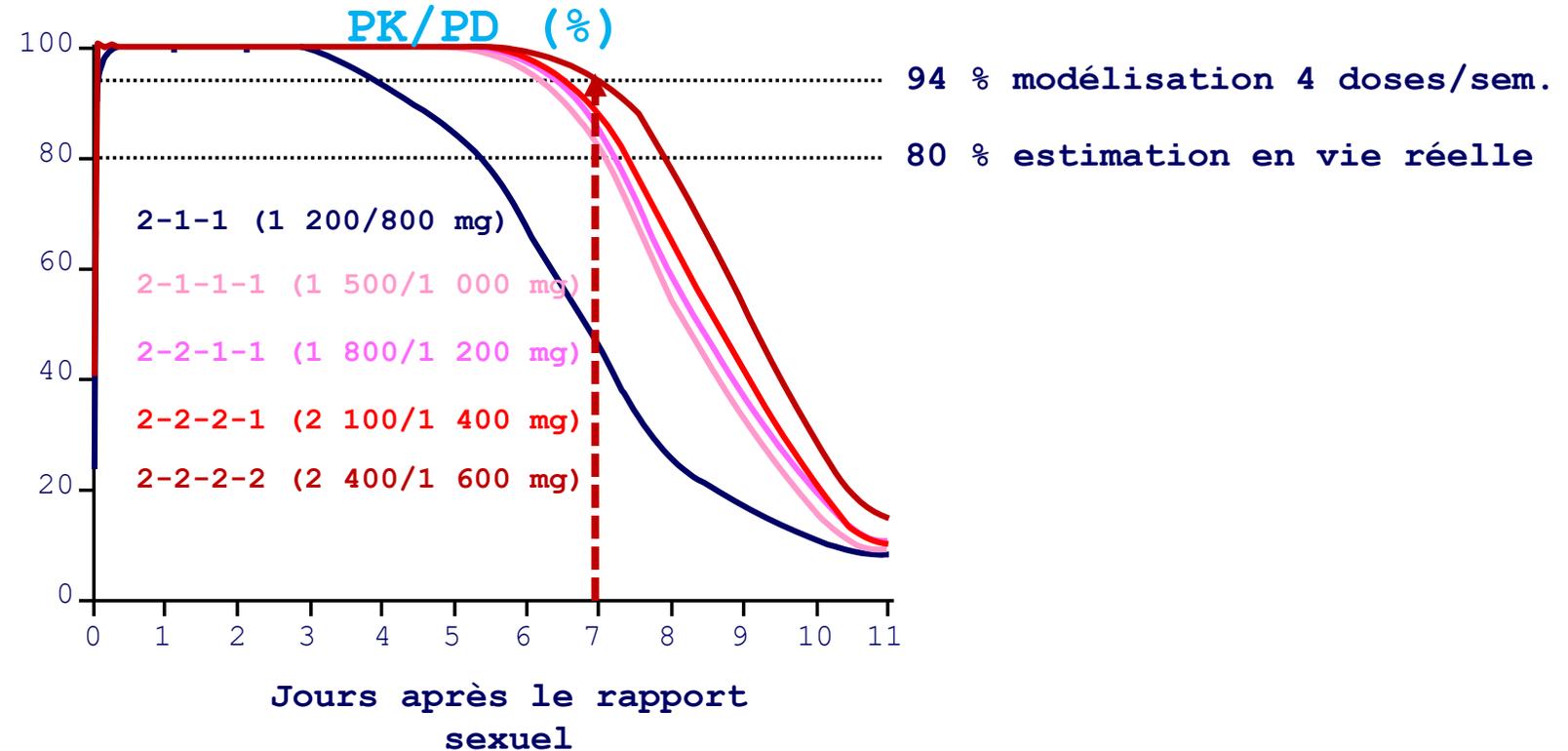
2-1-1 > 80 % à 5 jours  
2-2-2 ~ 80 % à 7 jours

Population au dessus de la cible PK/PD (%)



**Interprétation :** rajouter un jour de prise (soit 4 jours au total) augmente la protection de 8 à 15 % pour une même dose totale de TDF/FTC

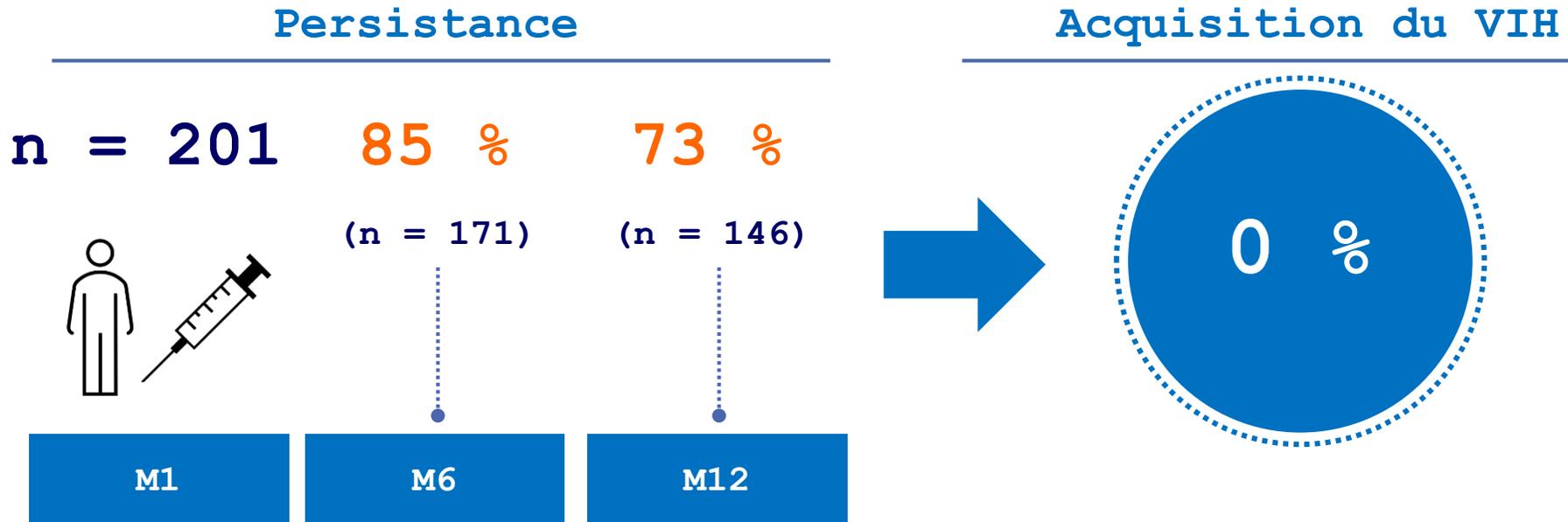
## Population au dessus de la cible



### Conclusions

- Tous les schémas à 4 jours confèrent une protection > 80 % à 7 jours post-rapport sexuel
- Le schéma 2-2-2-2 est le plus optimal avec > 94 % à 7 jours post-rapport sexuel
- Stratégie à évaluer dans des essais cliniques (acceptabilité ?, tolérance ?)

- PILLAR : étude de phase 4 de CAB LA Q2M pour la PrEP, 17 centres aux Etats-Unis
- 22 % des participants n'avaient pas reçu de PrEP orale au cours des 6 derniers mois



- 5 % des participants ont arrêté pour événement indésirable (la moitié pour RSI),
- 22 % ont arrêté pour raisons non liées aux injections de CAB (déménagement, problème d'assurance, perdu de vue, modification des pratiques sexuelles à risque, etc...)

- **Etude d'extension en ouvert de l'essai HPTN 084**

- 20 262 visites chez 1 927 participantes (bras CAB LA), avec test rapide et CV à chaque visite sur site (laboratoire local)
- En global, 87 participantes avec au moins un test positif réalisé sur site (test rapide et/ou CV)

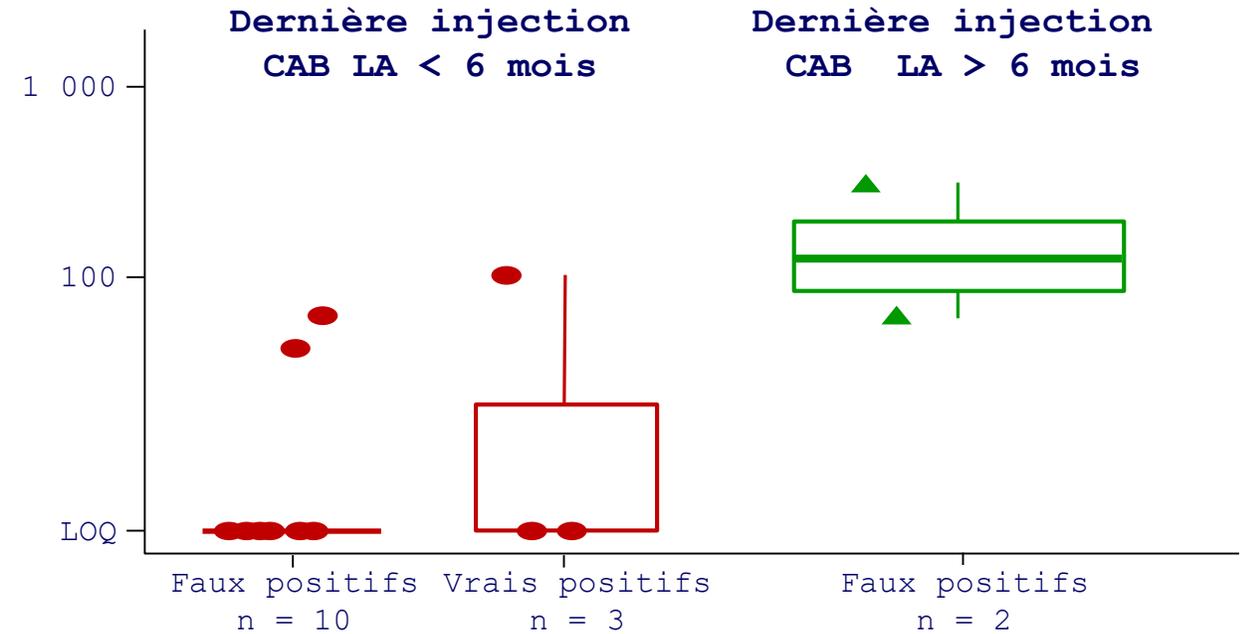
- **Description des 87 cas avec CV positive isolée**

- **8 infections VIH confirmées** (statut définitif adjudgé par un comité externe tenant compte des résultats sur site et des éventuels résultats de tests rétrospectifs)
  - 4 avec CV positive isolée : 3 dans le bras CAB LA avec la dernière injection datant de moins de 6 mois et 1 dans le bras TDF/FTC
  - 4 avec autres tests positifs, tous dans le bras TDF/FTC
- **Dans 2 cas, pas d'information**
- **Parmi les 77 autres cas, 65 considérés non infectés suite à un autre test et 12 avec cette seule CV positive isolée**
  - Ces 12 cas avec CV positive isolée sont tous dans le bras CAB LA (2 avec dernière injection > 6 mois et 10 avec dernière injection datant de moins de 6 mois)

## Performances du test de CV positive isolée

|                                    | Taux de faux positifs (IC 95 %) | Valeur prédictive positive (IC 95 %) | Sensibilité* (IC 95 %)    |
|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Global                             | 75 %<br>(47,6 - 92,7)           | 25 %<br>(7,3 - 52,4)                 | 62,5 %<br>(24,5 - 91,5)   |
| Dernière injection CAB LA < 6 mois | 76,9 %<br>(46,2 - 95,0)         | 23,1 %<br>(5,0 - 53,8)               | 100,0 %<br>(29,2 - 100,0) |
| Dernière injection CAB LA ≥ 6 mois | 100 %<br>(15,8 - 100,0)         | 0 %<br>(0,0 - 84,2)                  | 0 %                       |

## Description des CV positives isolées (c/ml)



### • Conclusion

- Dans le cadre de cette étude, le nombre élevé de CV considérées comme faux positifs est en contradiction avec les performances de la CV (sensibilité et spécificité élevées) réalisées dans les laboratoires avec contrôles de qualité
- Ces résultats inattendus ne doivent pas empêcher l'utilisation de CAB-LA en PrEP dans le contexte où la réalisation de la CV peut manquer de fiabilité

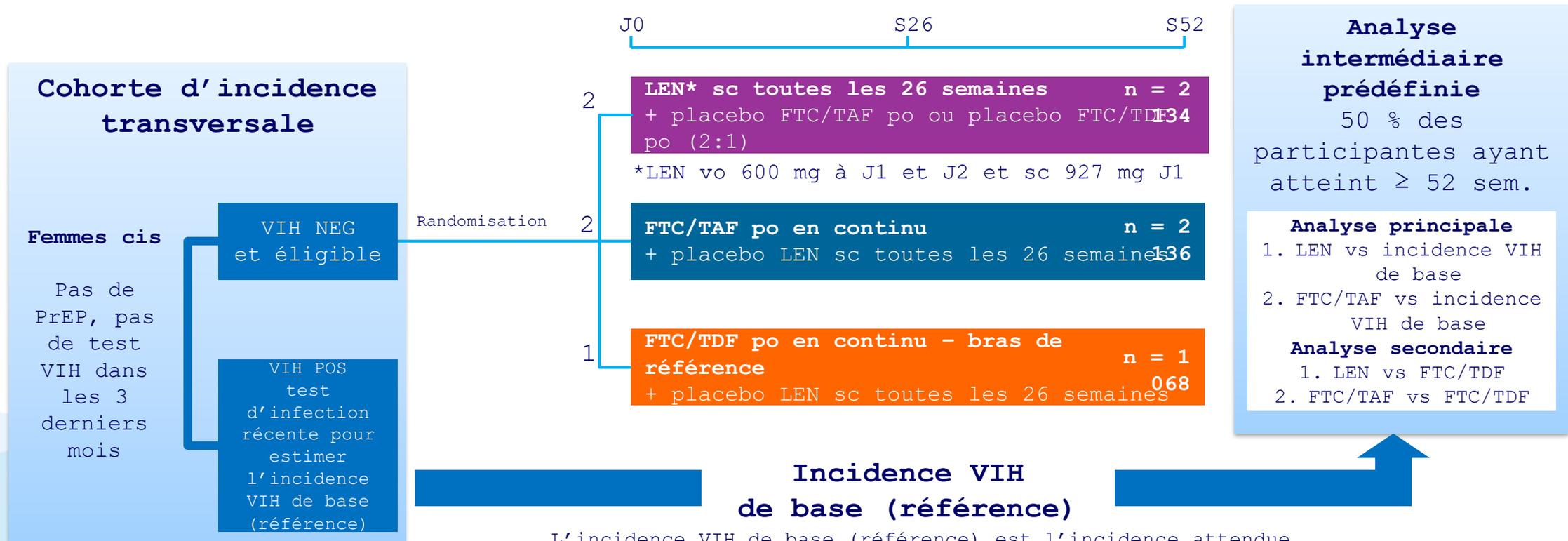


# Essai PURPOSE 1 : PK, efficacité et tolérance de LEN en PrEP chez des adolescentes et adultes (1)

- Objectifs** : étude NCT04994509 de Phase 3 d'évaluation de PK, efficacité et tolérance de LEN en PrEP de VIH chez des adolescentes (16 et 17 ans) et jeunes adultes (18 - 25 ans)

## Schéma de l'essai

### Cohorte randomisée (2:2:1) en aveugle



L'incidence VIH de base (référence) est l'incidence attendue sans PrEP, qui aurait donc été observée dans un bras placebo

# Essai PURPOSE 1 : PK, efficacité et tolérance de LEN en PrEP chez des adolescentes et adultes (2)

- Aucune infection VIH chez les adolescentes ni dans le bras LEN, ni FTC/TAF ni FTC/TDF

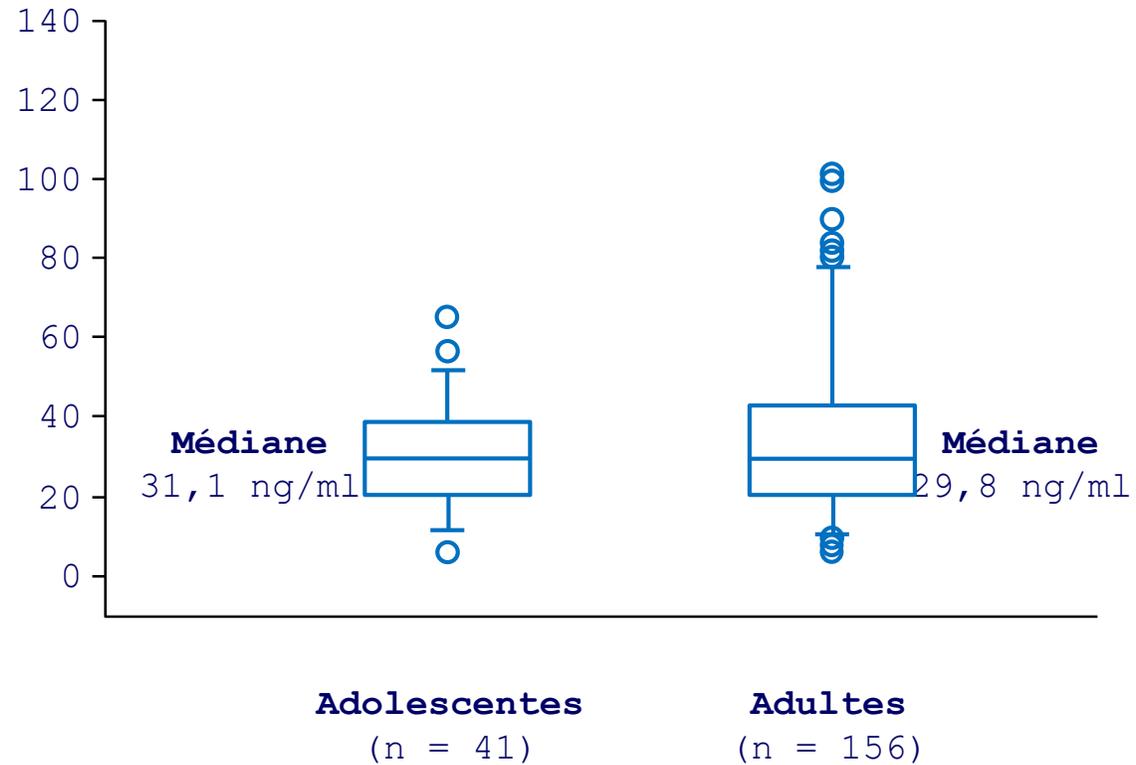
## Adolescentes

| LEN (n = 56)          | FTC/TAF (n = 45)      | FTC/TDF (n = 23)      |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 0 infection<br>42 p-a | 0 infection<br>33 p-a | 0 infection<br>18 p-a |

## Événements indésirables de LEN chez les adolescentes, %

|   | Adolescentes (n = 56) | Adultes (n = 2084) |
|---|-----------------------|--------------------|
| <b>Tout EI</b>  | 94,6 %                | 88,3 %             |
| EI reliés au traitement de l'étude                                      | 71,4 %                | 64,2 %             |
| EI grave  | 1,8 %                 | 2,8 %              |
| EI conduisant à l'arrêt du ttt de l'étude                               | 0 %                   | 0,2 %              |
| <b>EI chez ≥ 10 % des participantes dans le groupe des adolescentes</b> |                       |                    |
| Nodule au site d'injection  | 75,0 %                | 63,5 %             |
| Douleur au site d'injection   | 32,1 %                | 31,2 %             |
| Céphalées   | 16,1 %                | 13,2 %             |
| Infection génito-urinaire à chlamydia                                   | 12,5 %                | 14,1 %             |
| <b>Anomalies biologiques</b>  |                       |                    |
| Tout grade ≥ 1  | 89,1 %                | 90,7 %             |
| Grade ≥ 3   | 10,9 %                | 5,3 %              |

## $C_{\min}$ de LEN (ng/ml) chez les adolescentes et adultes à S26



# VIII. PrEP

## 2. Nouvelles stratégies



- **Objectif** : étude en ouverte (phase 1) évaluant la PK et la tolérance d'une dose unique (du) de 2 nouvelles formulations Long Acting de LEN administrées par voie im Q12M (1 fois par an) avec pour exigence l'obtention des mêmes expositions plasmatiques résiduelles de LEN que celle sc Q6M

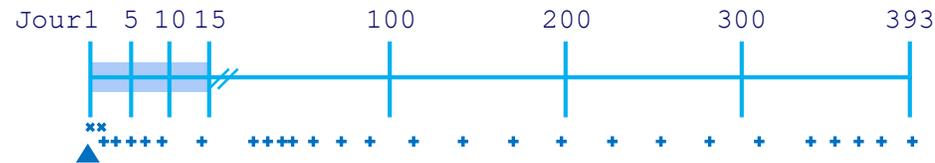
### Population de l'étude

- Volontaires sains avec faible risque d'acquisition d'infection VIH
- Agés de 18-55 ans
- IMC  $\leq 35,0$  kg/m<sup>2</sup>

### Schéma de l'étude

Cohorte 1 : formulation 1 (5 % éthanol ; n = 20)

Cohorte 2 : formulation 2 (10 % éthanol ; n = 20)



■ Observation clinique

▲ Dose de LEN : 2 injections im glutéale de 5 ml

\* PK intensive ( $\leq 5$  minutes avant la dose et 2, 4, 8, 12, 24 et 36 heures post dose)

+ Prélèvements PK aléatoires pendant le suivi : J22-43 ( $\pm 1$  jour), J57-141 ( $\pm 3$  jours), J169-393 ( $\pm 5$  jours)

### Tolérance

- Evaluation biologique
- Rapport des EI par investigateur
- Rapport des événements par les participants incluant douleurs mesurées par échelle qualitative

### Analyses PK

- PK ( $ASC_{J1-365}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , et  $C_{min}$ )
- Comparaison des concentrations plasma de LEN entre im Q12M et sc Q6M

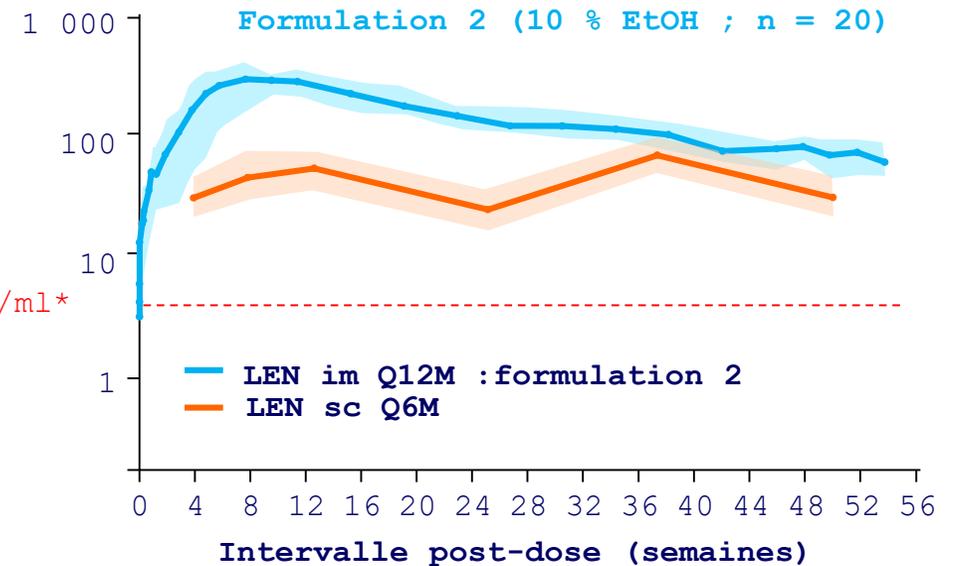
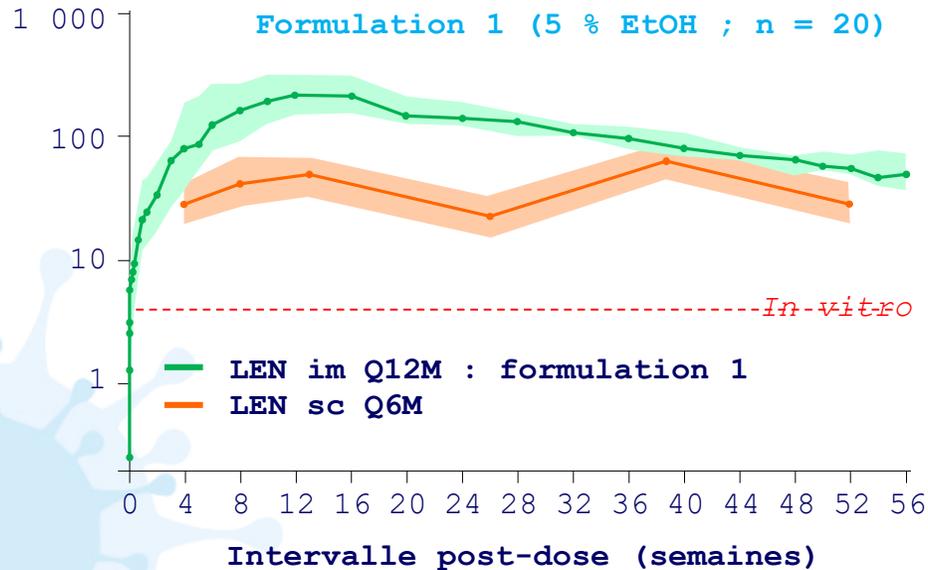
### Schéma d'administration im :

- 2 im ventroglutéales (5 ml dans chaque muscle fessier) d'une solution de LEN à 500 mg/ml (soit un total de 5 000 mg)
- Pré-application pendant 10 min d'un pack de glace avant im chez la moitié des volontaires pour la formulation 2 (10 % éthanol)

## Caractéristiques démographiques des

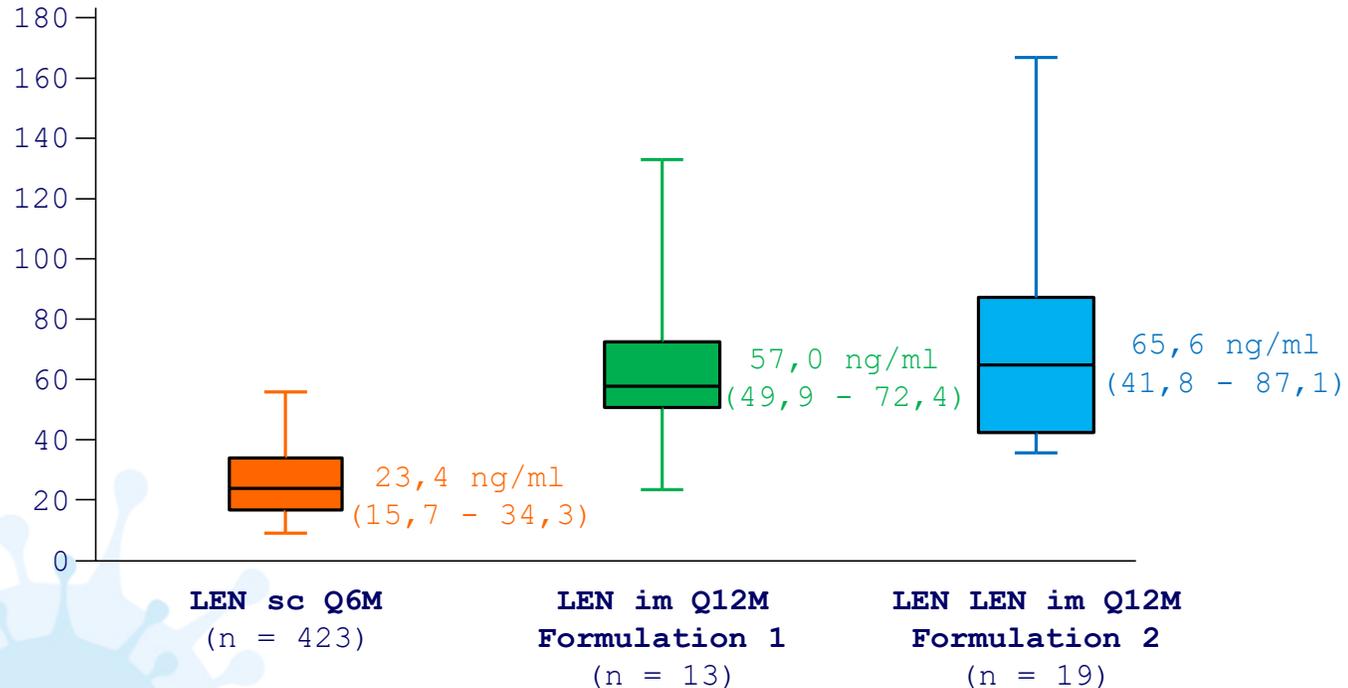
|  | LEN formulation 1 (n = 20) | LEN formulation 2 (n = 20) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Age, années (IQR)                        | 37 (29 - 50)               | 33 (29 - 45)               |
| Homme, femme, %                          | 65 %, 35 %                 | 65 %, 35 %                 |
| Ethnicité hispanique ou latine, autre, % | 100 %, 0 %                 | 80 %, 20 %                 |
| Poids, kg (IQR)                          | 73,6 (68,6 - 86,8)         | 77,1 (72,5 - 85,6)         |
| IMC, kg/m <sup>2</sup> (IQR)             | 26,5 (24,1 - 29,4)         | 28,0 (24,9 - 30,0)         |

## Profils PK plasma LEN (ng/ml) (médiane, IQR)



\* PA-CE<sub>95</sub> : CE<sub>95</sub> ajustée sur la fixation protéique

## $C_{min}$ plasma (ng/ml) de LEN selon le schéma d'administration (médiane)



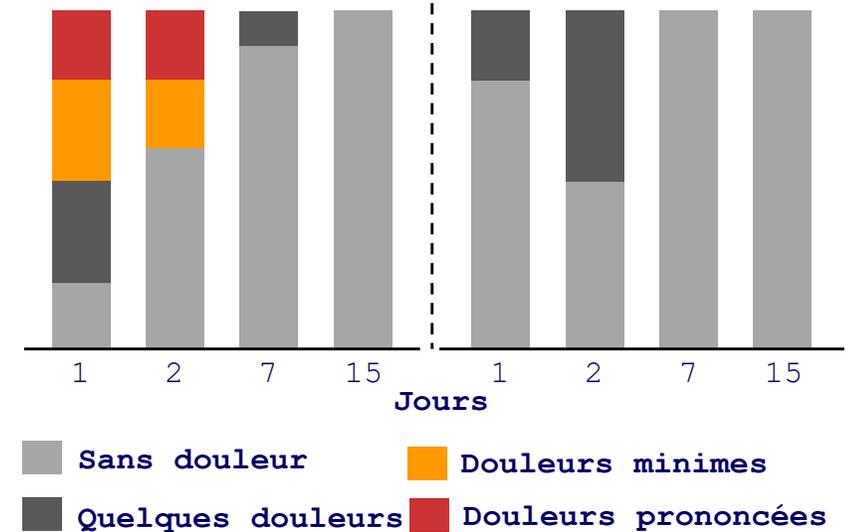
- $C_{min}$  (à S56) de LEN post nouvelles formulations (5 000 mg) im Q12M sont globalement meilleures que les  $C_{min}$  (à S26) de LEN post administration (927 mg) sc Q6M
- Ces données PK préliminaires sont générées **sans dose de charge orale** en im. De ce fait, le délai d'obtention du seuil d'efficacité de 4 x QI (15,5 ng/ml, critique pour la PrEP) après initiation est de plusieurs jours
- Une dose de charge orale de LEN pré-im Q12M (choisie sur la base de modélisations PK) sera probablement décidée dans un futur proche, comme pour LEN sc Q6M

## Evénements indésirables, n

|  | LEN formulation 1 (n = 20) | LEN formulation 2 (n = 20) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| <b>Tous EI</b>                                   | 18 (90)                    | 16 (80)                    |
| <b>EI survenant chez ≥ 10 % des participants</b> |                            |                            |
| Diarrhée   | 2 (10)                     | 0                          |
| Douleur au site d'injection                      | 16 (80)                    | 15 (75)                    |
| Hématome au site d'injection                     | 2 (10)                     | 1 (5)                      |
| Gonflement au site d'injection                   | 4 (20)                     | 0                          |
| Douleur à la marche                              | 0                          | 4 (20)                     |
| Sensation de chaleur                             | 0                          | 2 (10)                     |
| Céphalée   | 0                          | 5 (25)                     |
| Vertiges   | 0                          | 2 (10)                     |
| <b>EI reliés au traitement</b>                   | 17 (85)                    | 16 (80)                    |
| <b>Tous grades ≥ 3</b>                           | 0                          | 2 (10)                     |
| <b>EI grades ≥ 3 reliés au traitement</b>        | 0                          | 1 (5)                      |
| <b>Tous EI sévères</b>                           | 0                          | 1 (5)                      |
| <b>EI sévères reliés au traitement</b>           | 0                          | 0                          |
| <b>Décès</b>                                     | 0                          | 0                          |
| <b>Anomalies biologiques de grade ≥ 3</b>        | 6 (30)                     | 3 (15)                     |

## Formulation 2 ± pré-application locale d'un pack de glace

Sans pack de glace (n = 10) Avec pack de glace (n = 10)



- **Bonne tolérance rapportée par la plupart des participants** (avec disparition des symptômes en 1 semaine)
  - La pré-application pendant 10 minutes d'un pack de glace avant im pour la formulation 2 (10 % éthanol) diminue les douleurs au site d'im à J1 et J2

## IX. DoxyPEP



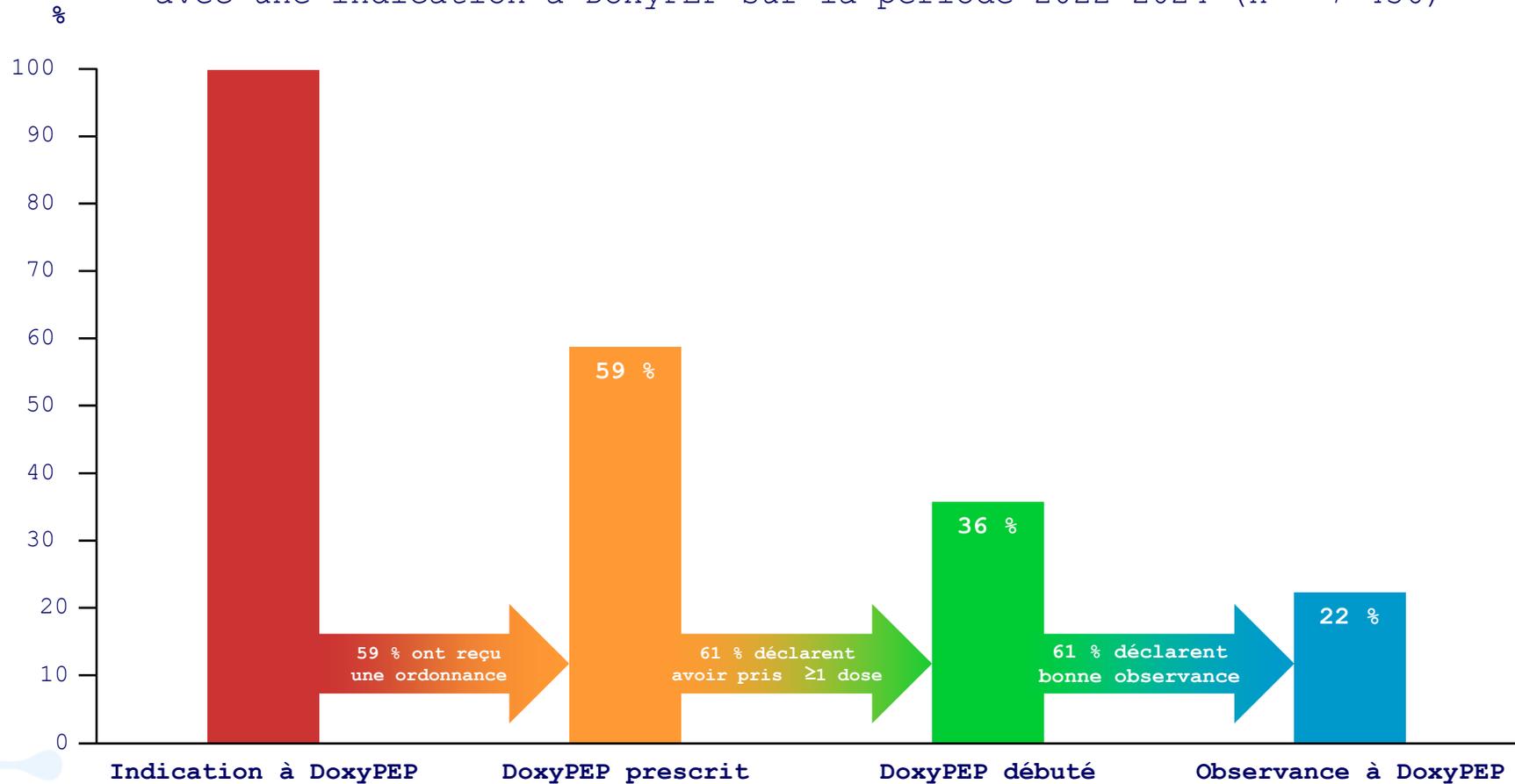
# Cascade de DoxyPEP à San Francisco (1)

- DoxyPEP recommandée par le Département de Santé de San Francisco en octobre 2022
  - Magnet Clinic@Trust est un centre de santé sexuelle communautaire dans le quartier gay Castro de San Francisco
  - Application de la recommandation DoxyPEP dès novembre 2022 à la Magnet Clinic@Trust
- **Objectifs**
  - Décrire la cascade de l'application de la recommandation de DoxyPEP depuis sa mise en place en novembre 2022
  - Identifier des populations d'intérêt en utilisant les déterminants sociaux de santé, pour améliorer la couverture par DoxyPEP
- **Méthode**
  - Analyse des clients de la Magnet Clinic@Trust avec au moins 2 visites entre décembre 2022 et décembre 2024
  - Clients éligibles à DoxyPEP selon les recommandations du Département de Santé de San Francisco
  - Etapes de la cascade :
    - Indication à DoxyPEP
    - Prescription d'une ordonnance de DoxyPEP
    - Début du traitement par DoxyPEP
    - Observance élevée à DoxyPEP (prise systématique de 200 mg dans les 72h après un rapport non protégé par préservatif)

# Cascade de DoxyPEP à San Francisco (2)

## Résultats

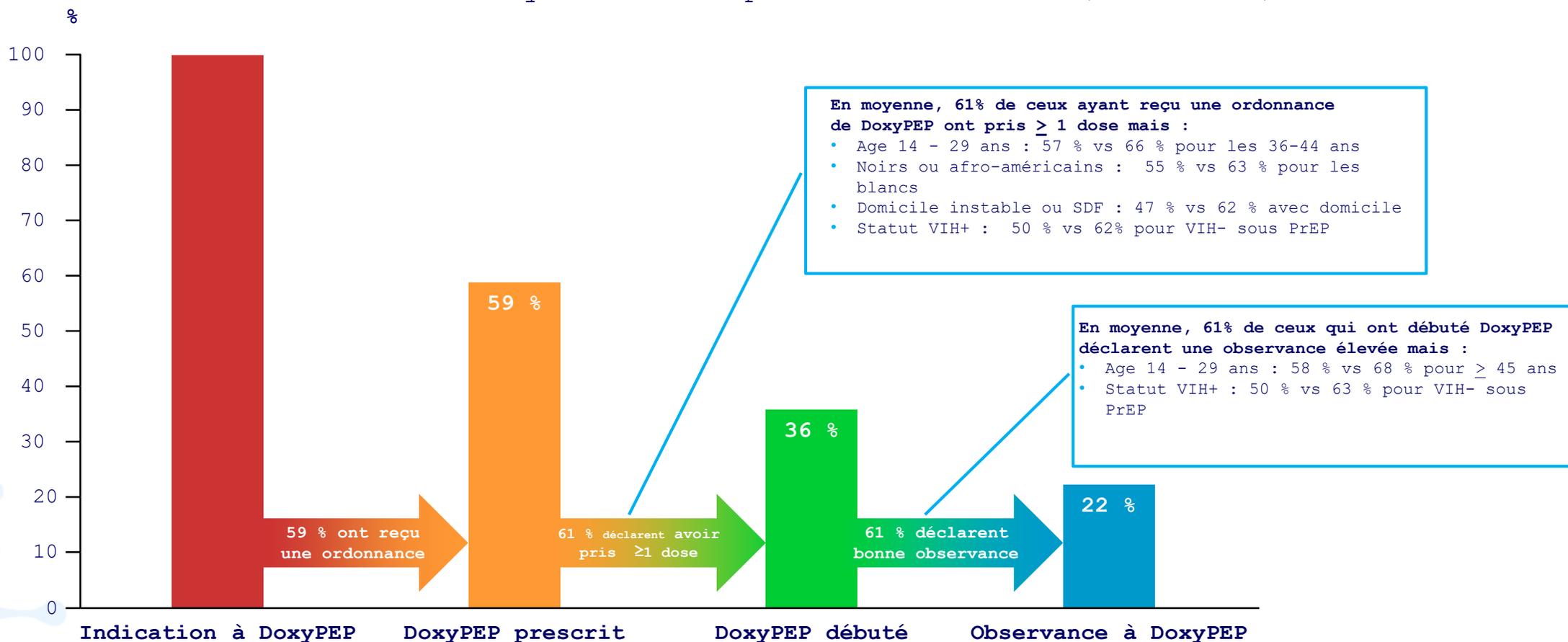
Cascade de DoxyPEP parmi les clients de la Magnet Clinic avec une indication à DoxyPEP sur la période 2022-2024 (n = 7 436)



# Cascade de DoxyPEP à San Francisco (3)

## Résultats

Cascade de DoxyPEP parmi les clients de la Magnet Clinic avec une indication à DoxyPEP sur la période 2022-2024 (n = 7 436)



# Cascade de DoxyPEP à San Francisco (4)

- **Conclusions**

- Efficacité de DoxyPEP à l'échelle populationnelle malgré un niveau modéré d'observance élevée
- Des disparités importantes existent et concernent
  - Les plus jeunes (14 - 29 ans)
  - Les PVVIH
  - Les noirs et afro-américains
  - Les personnes avec domicile instable ou SDF
- Une attention particulière doit être apportée aux personnes éligibles à DoxyPEP et appartenant aux catégories identifiées ci-dessus
- Ce type d'analyse pourrait être appliqué à d'autres populations à risque que les HSH pour identifier des leviers permettant d'améliorer la couverture de DoxyPEP