

IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO COME STRUMENTO DI CLINICAL GOVERNANCE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON HIV

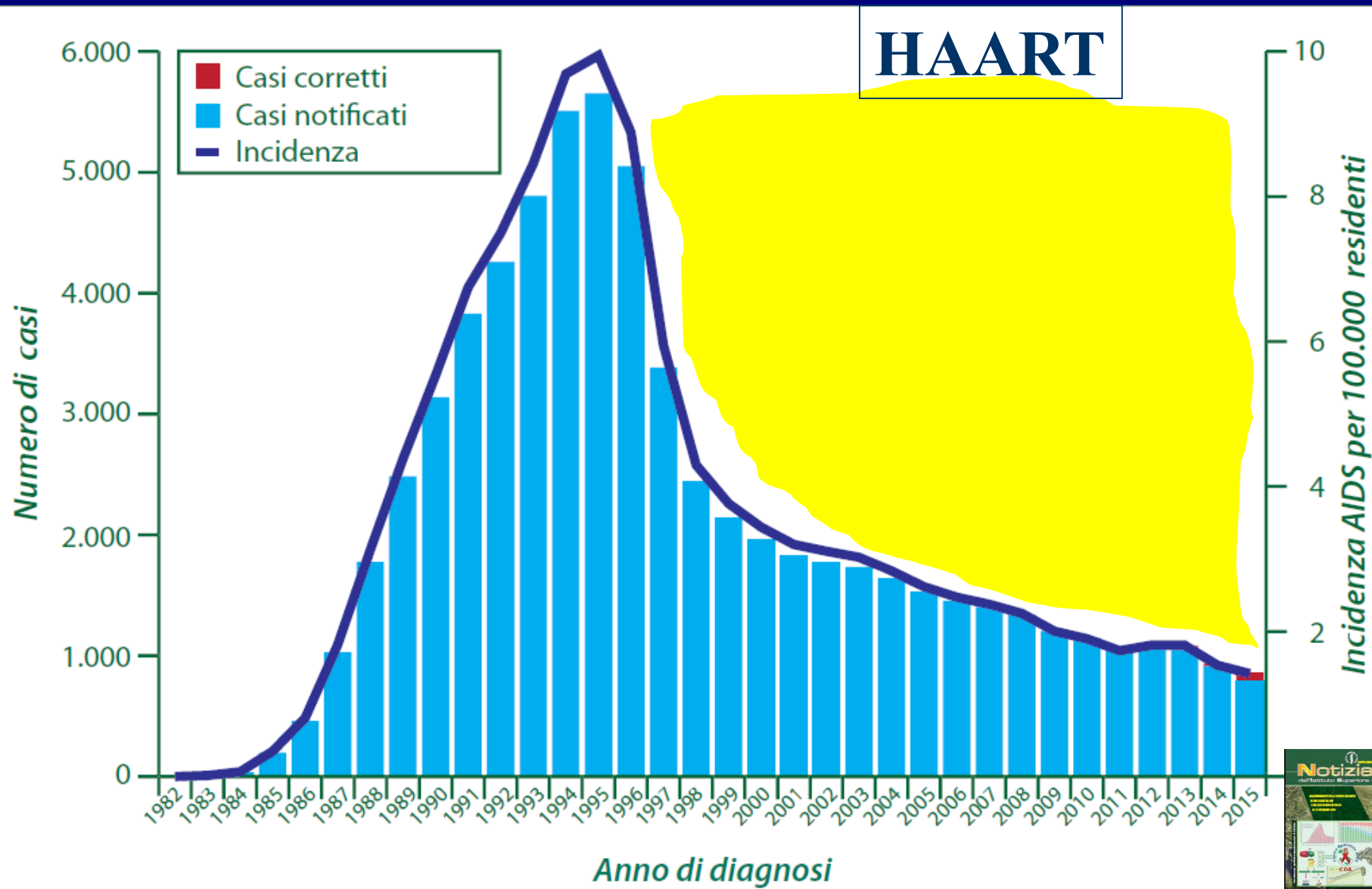


7 DICEMBRE 2016 MONTECCHIO PRECALCINO
VILLA NIEVO BONIN VIALE EUROPA UNITA 12

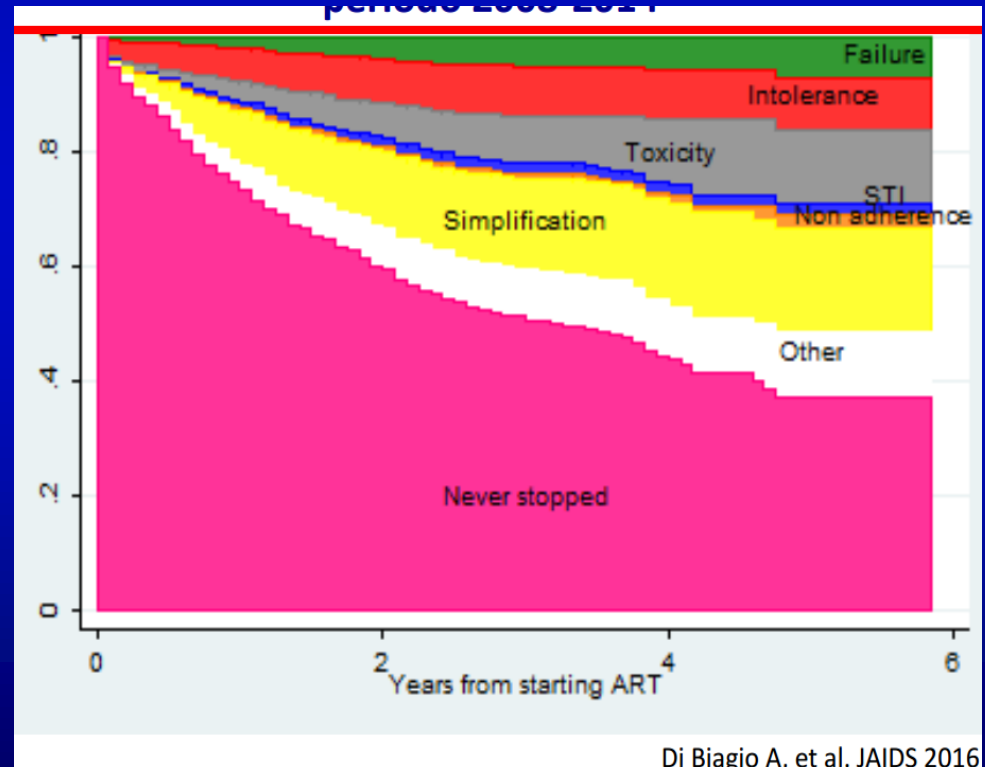
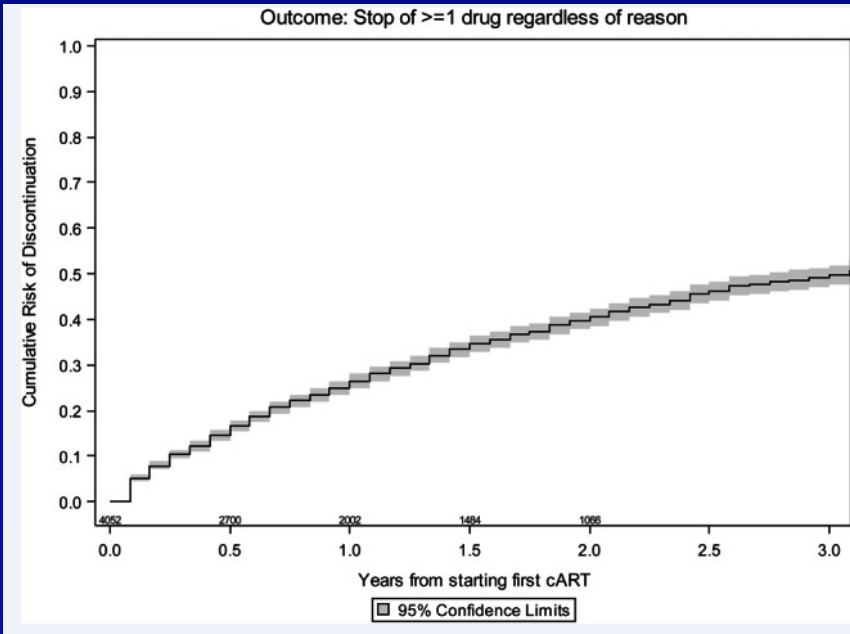
Ottimizzazione della
Terapia Antiretrovirale
nei Pazienti in
Soppressione
Virologica e Gestione
dei Fallimenti
Terapeutici Virologici

Anna Maria Cattelan

Numero dei casi di AIDS e incidenza per anno di diagnosi (per 100.000 residenti)



Cause di interruzione della prima linea HAART nel periodo 2008-2014 - ICONA

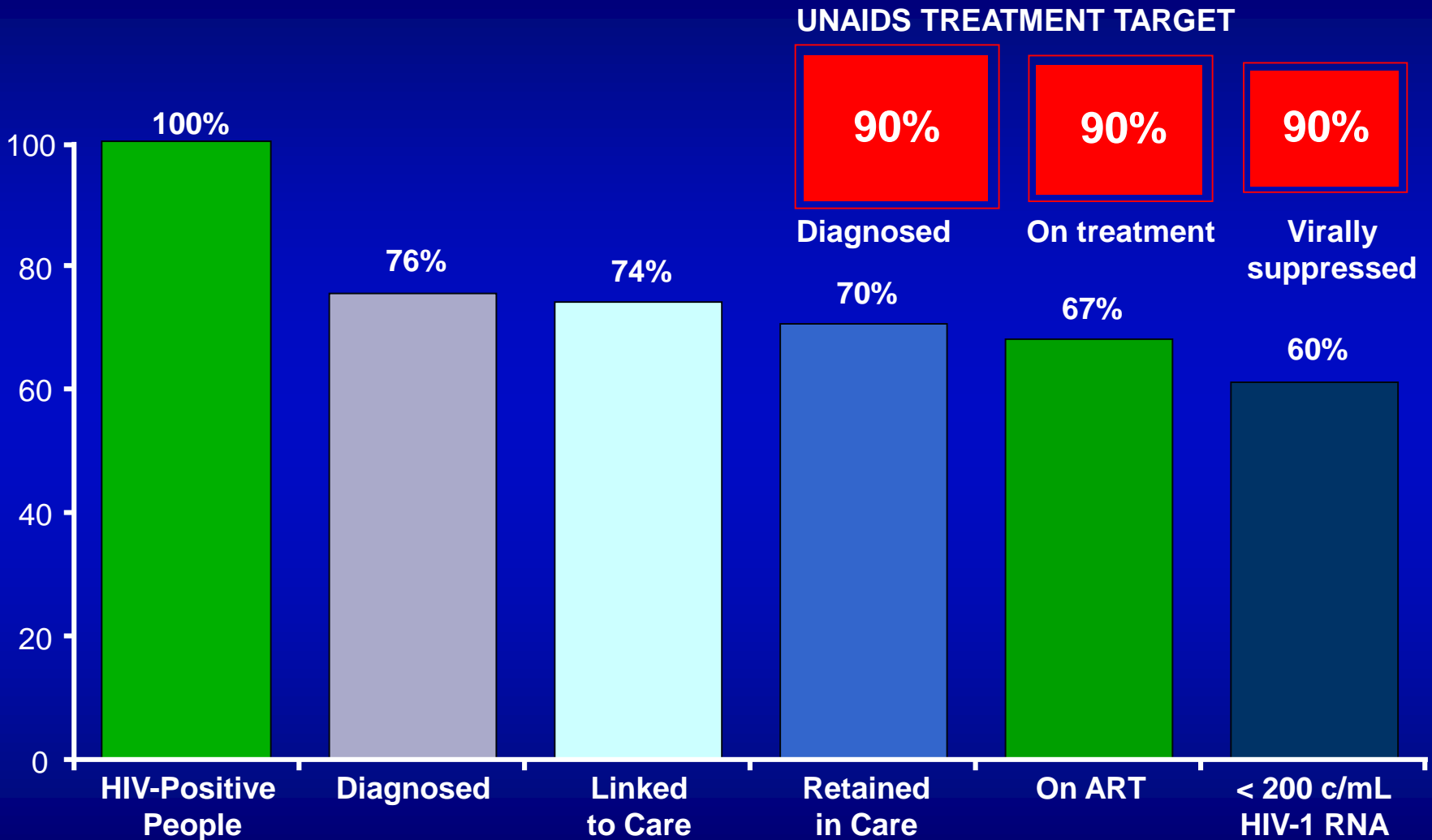




Goals of Antiretroviral Therapy in the long term follow-up

- Maintain the health of people living with HIV-1 (PLWHIV) through suppression of HIV-1 replication
- Minimize or eliminate short and long-term adverse effects of the therapy
- Prevent transmission of HIV-1 to others via any route of exposure

Cascade of HIV Care: Western Europe



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del paziente adulto affetto da infezione da HIV/AIDS nella Regione Veneto – aggiornamento a febbraio 2016

A cura del Gruppo di Lavoro multidisciplinare sull'HIV

Data di redazione del documento: febbraio 2016

Quesito 6: Come ottimizzare la terapia antiretrovirale nei pazienti in soppressione virologica?

OTTIMIZZAZIONE HAART

Definizione

“ ... strategie finalizzate al miglior risultato possibile, attraverso cambiamenti dei regimi terapeutici anche differenti fra loro e con diversi scopi e razionali ma sempre in condizioni di soppressione virologica”

“Una terapia antiretrovirale ottimale non necessariamente presuppone una riduzione del numero di compresse o dosi”

Ragioni di Ottimizzazione

- Intolleranza (effetti indesiderati, documentata tossicità)
- Regime in atto che possa aggravare comorbidità preesistenti
- Prevenzione di tossicità a lungo termine (*pre-emptive switch*)
- Regime in atto non più raccomandato
- Interazioni con altri farmaci (TB, HBV, HCV)
- Necessità di migliorare l'aderenza alla terapia del paziente
- Pianificazione della gravidanza
- Richiesta di paziente

Quesito 6: Come ottimizzare la terapia antiretrovirale nei pazienti in soppressione virologica?

Tabella 7: Raccomandazioni per l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale nel paziente in soppressione virologica

Utilizzare la semplificazione verso regimi di comparabile o superiore efficacia, durevolezza e tollerabilità ma con costo inferiore rispetto al regime in atto. Tale strategia di semplificazione potrà essere proattiva e potrà essere condotta anche con l'obiettivo di ottenere un vantaggio in termini di costo-efficacia, rispettando comunque la validità scientifica della scelta.

Le strategie di semplificazione sono applicabili nei pazienti con soppressione virologica prolungata (HIV-RNA < 50 copie/ml da più di 12 mesi) che non presentino controindicazioni o limitazioni in base alle strategie applicate.

Cambio da regimi con inibitori della proteasi boosterati (IP/ritonavir) a regimi contenenti inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI).

Cambio dal back-bone di tenofovir/emtricitabina ad abacavir/lamivudina (solo se HLA-B*5701 negativo).

Introduzione di regimi a formulazioni a dosi fisse per il miglioramento dell'aderenza specie in pazienti che utilizzano più farmaci insieme agli antiretrovirali.

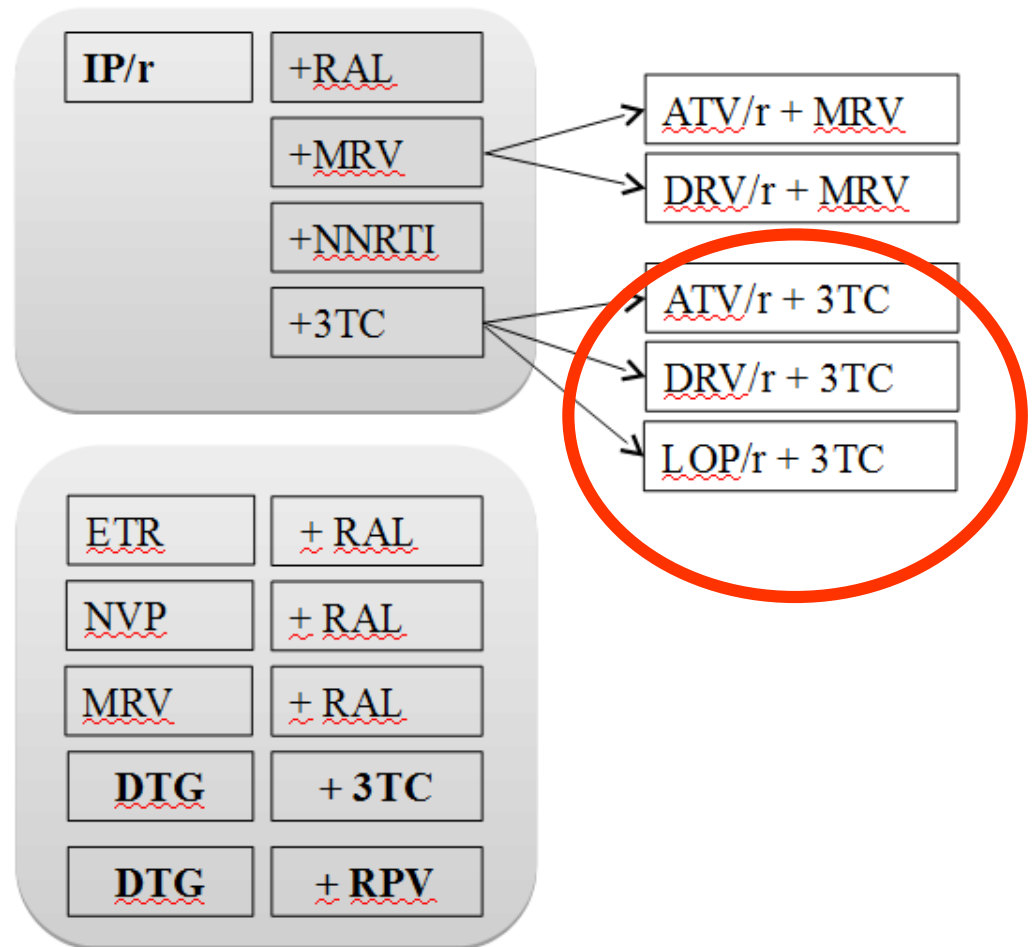
Cambio da regimi a tre farmaci a regimi a due farmaci contenenti sempre un inibitore della proteasi boosterato (IP/ritonavir): a) atazanavir/ritonavir + lamivudina; darunavir/ritonavir + lamivudina o emtricitabina; lopinavir/ritonavir + lamivudina b) IP/ritonavir + inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) c) darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir + raltegravir.

Cambio da regimi a tre farmaci contenenti inibitori della proteasi boosterati (IP/ritonavir) o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) a regimi di monoterapia con inibitori della proteasi boosterati (darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir).

Cambio verso regimi a incremento di costo solo nei casi di provata tossicità e/o intolleranza e assenza di strategie alternative.

DUAL strategies

Two-drug regimens

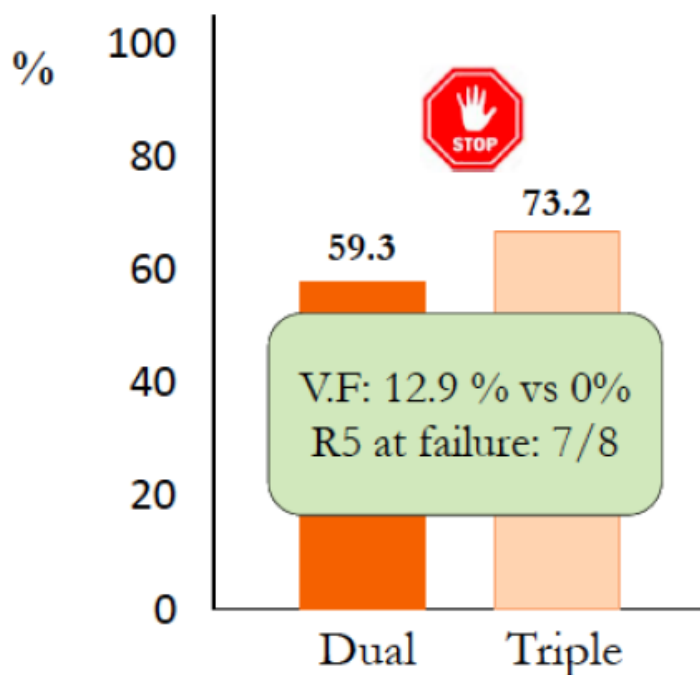


Boosted PI *plus* MRV

HIV RNA < 50 c/ml, 48 week, randomized and switch studies

GUSTA study¹

DRV/r + 2 NRTIs (165 pts)
DRV/r + MRV od (165 pts)

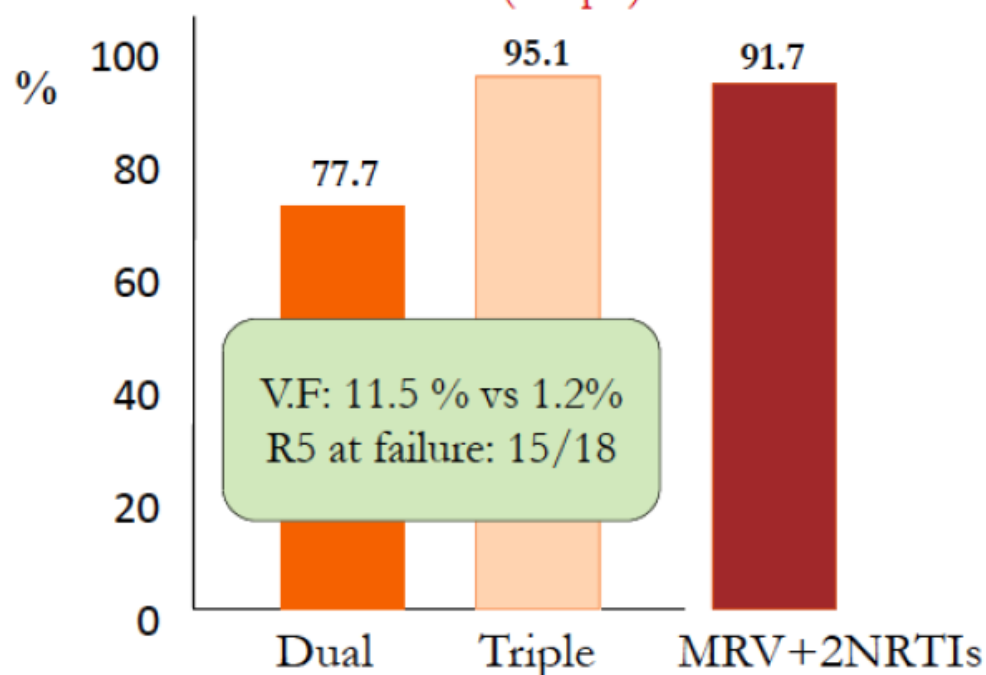


PP analysis; non-inferiority : -10%

MARCH study²

DRV/r + 2 NRTIs (82 pts)
DRV/r + MRV (156 pts)

2NRTIs + MRV (157 pts)



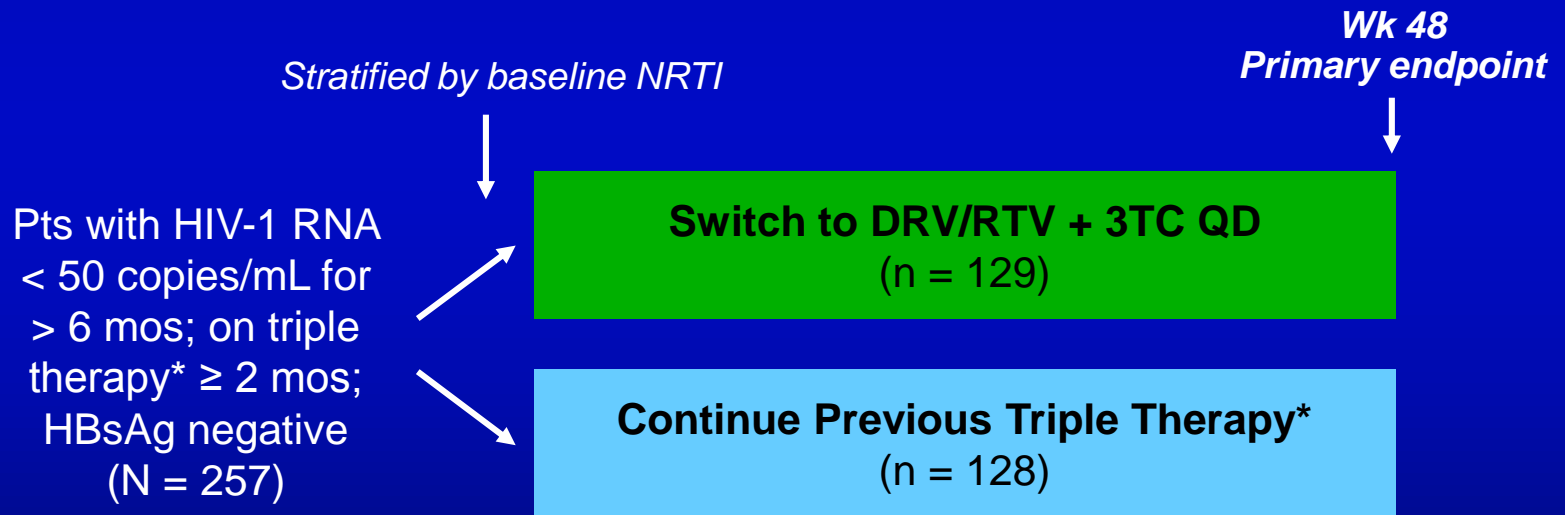
ITT analysis; non-inferiority : -12%

Maintenance dual ART: completed RCT

Study	Previous regimen	Study regimen	control	n	Main Efficacy outcome	Benefits/Harms
ATLAS-M	ATV/r+2NRTI	ATV/r+3TC	ATV/r+2NRTI	266	Non-inferior (superior)	eGFR, bone, AE/lipids
SALT	Any triple	ATV/r+3TC	ATV/r+2NRTI	273	Non-inferior	Less AE/lipids
OLE	LPV/r+2NRTI	LPV/r+3TC vs	LPV/r+2NRTI	250	Non-inferior	No/lipids
PROBE	PI/r+2NRTI	DRV/r+RPV	continue	60	Non-Inferior	Bone, immune activation/lipids
Multineka	LPV/r+2NRTI	LPV/r+NVP	LPV/r+2NRTI	67	Non-inferior	
GUSTA	Any triple	DRV/r+MVC OD	continue	133	Inferior	AE, Bone, AP
MARCH	PI/r+2NRTI	PI/r+MVC BID 2NRTI+MVC BID	continue	395	Inferior (PI/r+MVC)	
LATTE	CTG+2NRTI	CTG+RPV	EFV+2NRTI	243	Non-inferior	
SPARE	LPV+TDF+FTC	DRV/r+RAL	LPV+TDF+FTC	58	eGFR	urinary b2M improved
Harness	Any triple	ATV/r+RAL	ATV/r+2NA	109	Inferior	
KITE	Any triple	LPV/r+RAL	continue	60	Non-inferior	no/lipids

DUAL-GESIDA 8014: Dual DRV/RTV + 3TC vs Triple DRV/RTV + FTC/TDF or ABC/3TC

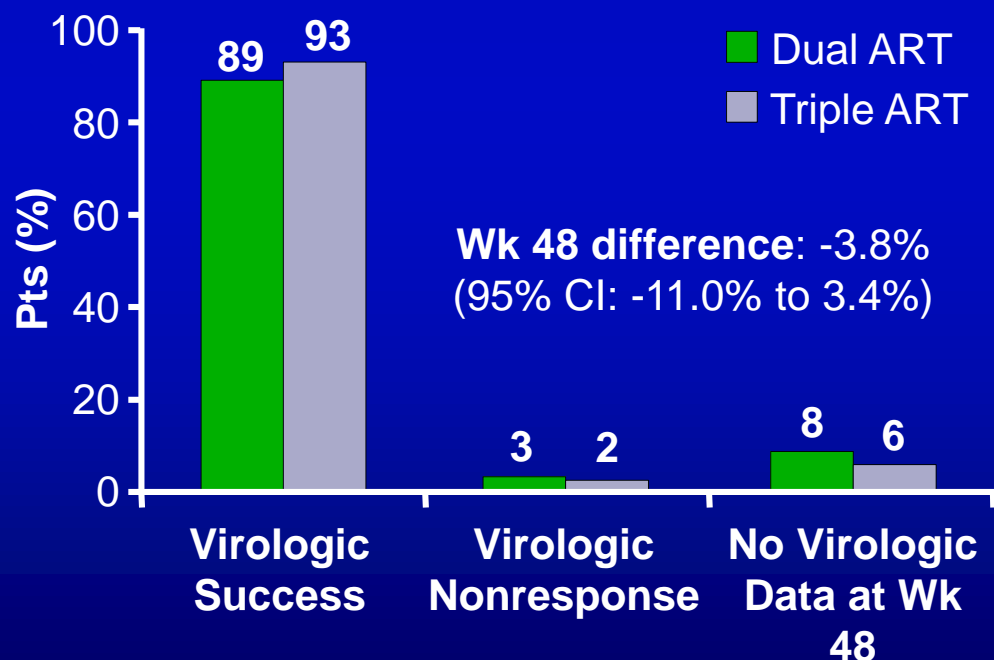
- Randomized, multicenter, open-label, phase IV noninferiority trial
 - Primary endpoint: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48 (ITT-e, FDA snapshot analysis)



*Previous triple therapy regimens: DRV/RTV + FTC/TDF or DRV/RTV + ABC/3TC.

DUAL-GESIDA 8014: DRV/RTV + 3TC Dual ART Noninferior to Triple ART at Wk 48

- No resistance detected for 2 pts with resistance data in dual arm
- AE rates similar between arms
- D/c for AEs: 0.8% dual vs 1.6% triple ART ($P = .55$)



Pts With 1, 2, or 3 Blips,* %	Dual ART	Triple ART	<i>P</i> Value
1	8.9	13.2	.31
2	4.5	2.6	.46
3	0.9	0	.31

*Defined as transitory HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL in pts with HIV-RNA < 50 copies/mL at Wk 48.

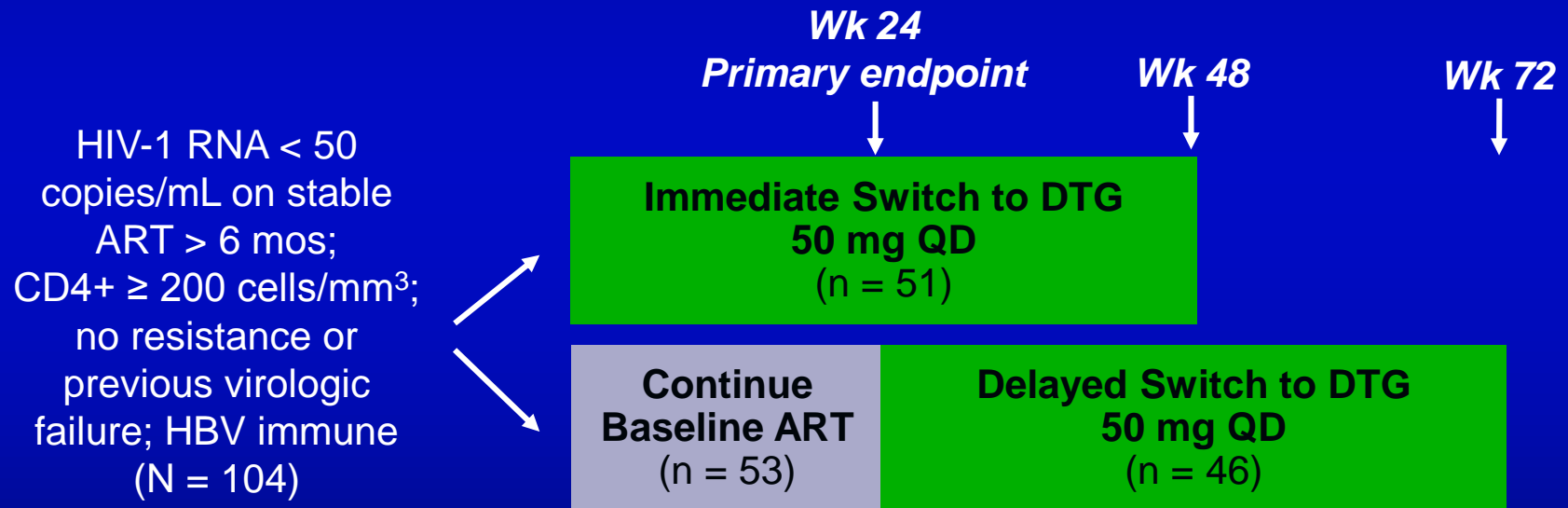
Sintesi dei razionali vantaggi/svantaggi della ottimizzazione verso la monoterapia

TPIO DI OTTIMIZZAZIONE	SCOPI	POTENZIALI SVANTAGGI	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
Da 2-3 farmaci a DRV/r o DRV/c 800/100 mg QD	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Minore efficacia virologica (non-inferiore in soggetti con nadir T-linfociti CD4+ > 200 cell/ μ L); controindicato in HBsAg+.	[BI] se tossicità da NRTI in atto; [CI] per prevenzione tossicità.
Da 2-3 farmaci a ATV/r o ATV/c 300/100 mg QD	Riduzione/Prevenzione tossicità da NRTI.	Minore efficacia virologica, specie in pazienti con co-infezione da HCV con > 100.000 copie di HIV-RNA prima di iniziare la cART; controindicato in HBsAg+.	[CI] se tossicità da NRTI in atto; Non raccomandato per prevenzione tossicità.

In pazienti selezionati, in trattamento con inibitori della proteasi, senza storia di fallimento virologico a inibitori della proteasi e senza mutazioni di resistenza agli inibitori della proteasi, con viremia soppressa (<50 copie/mL) da almeno 12 mesi e nadir dei CD4+>200 cellule/ μ L, senza storia di eventi riferibili al coinvolgimento del SNC, può essere moderatamente raccomandato/opzionale lo switch a monoterapia con lopinavir/ritonavir bid [CI] o darunavir/ritonavir qd [BI] in presenza di tossicità agli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa e può anche rappresentare una opzione accettabile per la prevenzione della tossicità [CI].

DOMONO: Switch From Suppressive ART to DTG Monotherapy

- Randomized, multicenter, open-label, phase IV noninferiority trial
 - Primary endpoint: HIV-1 RNA < 200 copies/mL at Wk 24



- Control group for Wk 48 analyses: 170 pts who opted out of study, but permitted continued follow-up and use of their data

DOMONO: DTG Monotherapy Noninferior to Continued Baseline ART

- **Switch to DTG monotherapy noninferior to continued ART**
 - Δ : 2% (95% CI: -5% to 12%)
- **2 pts with VF on DTG monotherapy, 1 in each study arm**
 - 1 with successful sequencing at VF had no INSTI resistance
 - Both resuppressed after return to baseline regimen
- **2 pts d/c for AE, 1 in each study arm**

Endpoint, % (n/N)	DTG	Continue Baseline ART
1°: Wk 24 < 200 copies/mL, immed pop	98 (49/50)	100 (53/53)
2°: Wk 24 < 50 copies/mL, immed pop	92 (46/50)	100 (53/53)
2°: Wk 24 < 200 copies/mL, pooled pop	98 (83/85)	--
2°: Wk 24 < 50 copies/mL, pooled pop	93 (79/85)	--

Pts with VF	ART at Switch to DTG	HIV-1 RNA at VF, c/mL	Adherence by Pill Count, %
Immediate (n = 1)	4-yr RPV/FTC/TDF	50,100	100
Delayed (n = 1)	9-yr EFV/FTC/TDF	387	90

Quesito 7: Come impostare un nuovo regime antiretrovirale nei pazienti in fallimento virologico?

Definizione

Il fallimento virologico è definito dalla mancata soppressione della viremia a valori inferiori alle 50 copie/mL di HIV-RNA plasmatico (undetectability) dopo 24 settimane dall'inizio della stessa o dall'incremento della replicazione virale (rebound), confermato in due determinazioni consecutive, in pazienti che avevano precedentemente raggiunto una soppressione virale completa

Fallimento virologico

Di fronte a un paziente in fallimento virologico, prima di modificare la terapia antiretrovirale, è pertanto raccomandato:

- indagare l'aderenza alla terapia antiretrovirale e correggere le cause di un'eventuale mancata aderenza
- valutare e rimuovere la presenza di possibili interazioni farmacocinetiche negative del regime in atto
- effettuare il test genotipico di resistenza
- effettuare la determinazione del tropismo virale nei pazienti in fallimento con maraviroc e in quelli in cui maraviroc rappresenta una possibile opzione terapeutica del nuovo trattamento antiretrovirale

Fattori favorenti il fallimento virologico

Caratteristiche del paziente	<ul style="list-style-type: none">• Elevato set-point viremico.• Basso nadir T CD4+.• Precedente diagnosi di AIDS.• Comorbidità.• Presenza di virus resistente, trasmesso o acquisito.• Precedente fallimento.• Mancata aderenza.• Discontinuità nel percorso di cura.
Caratteristiche del regime in atto	<ul style="list-style-type: none">• Effetti collaterali e/o tossicità.• Complessità del regime.• Farmacocinetica subottimale del regime cART o del regime complessivo del paziente (ossia compreso eventuali altri farmaci prescritti oltre la cART)• Assunzione errata del regime (tempistica, indicazioni alimentari, ecc.).

Quesito 8: Come impostare un nuovo regime antiretrovirale nei pazienti in fallimento terapeutico virologico successivo al primo?

La gestione dei fallimenti virologici successivi al primo è condizionata dalla disponibilità di farmaci attivi e dalla complessità e variabilità delle condizioni cliniche. Le linee guida italiane³ raccomandano quanto segue:

Raccomandazioni

- In presenza di farmaci attivi, introdurre nel nuovo regime almeno 2 (preferibilmente 3) farmaci appartenenti a classi diverse [AI].
- Quando non ci sono farmaci attivi o quando uno solo è disponibile, la scelta tra modificare la terapia antiretrovirale o mantenere un regime di attesa deve tener conto del rischio immediato di progressione clinica, dei rischi relativi al mantenimento del regime in atto e delle probabilità di successo virologico a medio termine del regime successivo [AI].

Case 1: An Older Male Pt with HIV virological failures and Multiple Comorbidities

- **73-yr-old man with comorbidities**
 - Densitometry performed 1 yr ago: osteopenia (T score -1.5)
 - Anxiety/Insomnia, receiving triazolam, alprazolam
 - HTN, receiving amlodipine, CrCl_{CG} 78 mL/min
 - Carcinoma of the anus on July 2011
- **diagnosed HIV+ in 1990 (CDC, Group C3)**
 - CD4+ cell count 106 cells/mm³
 - HIV-1 RNA 3.000 copies/mL;
 - HLA-B*5701 negative
 - HBsAg positive, HCV Ab negative
 - Genotype (resistant to all antiretroviral classes, including INIs)
 - CCR5-antagonists not active



HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm

Date: 17-Apr-2015 15:53:21 UTC

Seq ID: 3149415

Seq ID: 3170732 plasma 280415 pd

Sottotipo B

Drug Resistance Interpretation: PR

PI Major Resistance Mutations: V32I, M46I, I54L, I84V, L90M

PI Minor Resistance Mutations: L10F, L33F, A71V, G73S

Other Mutations: T12A, I13V, L19R, L63P, I72L, V77I

Protease Inhibitors

atazanavir/r (ATV/r)	High-level resistance
darunavir/r (DRV/r)	High-level resistance
fosamprenavir/r (FPV/r)	High-level resistance
indinavir/r (IDV/r)	High-level resistance
lopinavir/r (LPV/r)	High-level resistance
nelfinavir (NFV)	High-level resistance
saquinavir/r (SQV/r)	High-level resistance
tipranavir/r (TPV/r)	Intermediate resistance

Drug Resistance Interpretation: RT

NRTI Resistance Mutations: D67N, T69D, K70R, M184V, T215E, K219Q

NNRTI Resistance Mutations: K103N

Other Mutations: V60I, V118I, K122E, I135T, I142V, D177N, T200A, F214L, L228N, V245E

Nucleoside RTI

lamivudine (3TC)	High-level resistance
abacavir (ABC)	High-level resistance
zidovudine (AZT)	High-level resistance
stavudine (D4T)	High-level resistance
didanosine (DDI)	High-level resistance
emtricitabine (FTC)	High-level resistance
tenofovir (TDF)	Intermediate resistance

Non-Nucleoside RTI

efavirenz (EFV)	High-level resistance
etravirine (ETR)	Susceptible
nevirapine (NVP)	High-level resistance
rilpivirine (RPV)	Susceptible

RT Comments

NRTI



HIVdb: Genotypic Resistance Interpretation Algorithm

Date: 17-Apr-2015 15:53:21 UTC

Seq ID: 3149415

Drug Resistance Interpretation: IN

Major Resistance Mutations: Q148H

Accessory Mutations: H51Y, G140S, V151A

Other Mutations: S17N, A21S, M22I, A23V, L28I, E35Q, I72V, P90S, L101I, T122I, T124N, V201I, R228GR, S230GS, D232N

Integrase Inhibitors

dolutegravir (DTG)	High-level resistance
elvitegravir (EVG)	High-level resistance
raltegravir (RAL)	High-level resistance

IN Comments

Major

- Q148H/K/R are nonpolymorphic mutations selected by RAL and EVG. Alone, Q148H reduces RAL and EVG susceptibility 5 to 10-fold. Q148R/K reduce RAL and EVG susceptibility 30 to 100-fold. When Q148H/K/R occur in combination with G140S/A or E138K/A, they reduce RAL and EVG susceptibility >100-fold. Alone, Q148H/K/R have minimal effects on DTG susceptibility. In combination with E138K/A +/- G140S/A/C they cause >10-fold reduced susceptibility to DTG.

Accessory

- H51Y is an uncommon nonpolymorphic accessory mutation selected in patients receiving RAL and EVG. It is also selected in vitro by EVG and DTG. Alone, H51Y reduces EVG susceptibility 2 to 3-fold. It does not reduce RAL or DTG susceptibility. However, the combination of H51Y and R263K is associated with ~5-fold reduced DTG susceptibility.
- G140S/A/C are nonpolymorphic mutations that usually occur with Q148 mutations in patients receiving RAL or EVG. Alone, they do not reduce INI susceptibility. However, in combination with Q148 mutations they are associated with a >100-fold reduction in RAL and EVG susceptibility and up to 10-fold reduction DTG susceptibility.
- V151A is an extremely rare nonpolymorphic mutation selected in vitro by an investigational INI. It has been reported to reduce susceptibility to RAL by 4-fold and to EVG by 12-fold.

Other

- S230R is a nonpolymorphic accessory mutation often selected in patients receiving RAL. It appears to have minimal, if any, effect on INI susceptibility. S230N is a polymorphism that is not associated with INI resistance. S230G is an unusual mutation at this position.

Case 1: An Older Male Pt with HIV virological failures and Multiple Comorbidities

- 17 August 2016:**
- BMS-663068 : 600 mg x 2 daily (Protocol AI438-047)**
- Tenofovir/Emtricitabine: 1 pill daily**
- Zidovudine 250 mg: 1 pill x 2 daily**
- Etravirine 100 mg :2 pills twice daily**
- Darunavir 600 mg: 1 pill x 2 daily**
- Ritonavir 100 mg: 1 pill x 2 daily**
- Saquinavir 500 mg : 2 pills x 2 daily**
- T20 90 mg: 1 vial x 2 daily**

17 pills + 2 injections daily!!!!

Case 1: An Older Male Pt with HIV virological failures and Multiple Comorbidities

- **Last visit (30 Nov 2016):**
- **CD4+= 155 cell/mm³**
- **HIV-RNA= negative**
- **Adverse events: anemia (2 transfusions)
overall poor tolerability (dysgeusia)**

Switch to Simplified E/C/F/TAF + DRV: Virologic Outcomes at Wks 24 and 48

- At Wk 48, virologic efficacy of switch to E/C/F/TAF + DRV noninferior and statistically superior to continuing baseline regimen ($P = .004$)^[1]

Outcome, %	E/C/F/TAF + DRV (n = 89)	Continue Baseline ART (n = 46)
At Wk 24 ^[2]		
▪ Virologic success	97	91
▪ Virologic failure	2	0
▪ No data	1	9
At Wk 48 ^[1,2]		
▪ Virologic success	95	76
▪ Virologic failure	2	11
▪ No data	3	13

1. Margot N, et al. Glasgow 2016. Abstract O123.

2. Huhn GD, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;[Epub ahead of print].



grazie per l'attenzione



Il primo test rapido e facilmente accessibile per fare prevenzione!

