



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλης - Μπουρμπούλης

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καθηγητής Γ. Δημόπουλος
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλιάκου
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α΄ ΕΞΑΜΗΝΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ
Ενότητα 1: Συνήθεις λοιμώξεις

**Η ΕΞΕΛΙΞΗ
ΤΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΑΝΤΩΝΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Δ΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

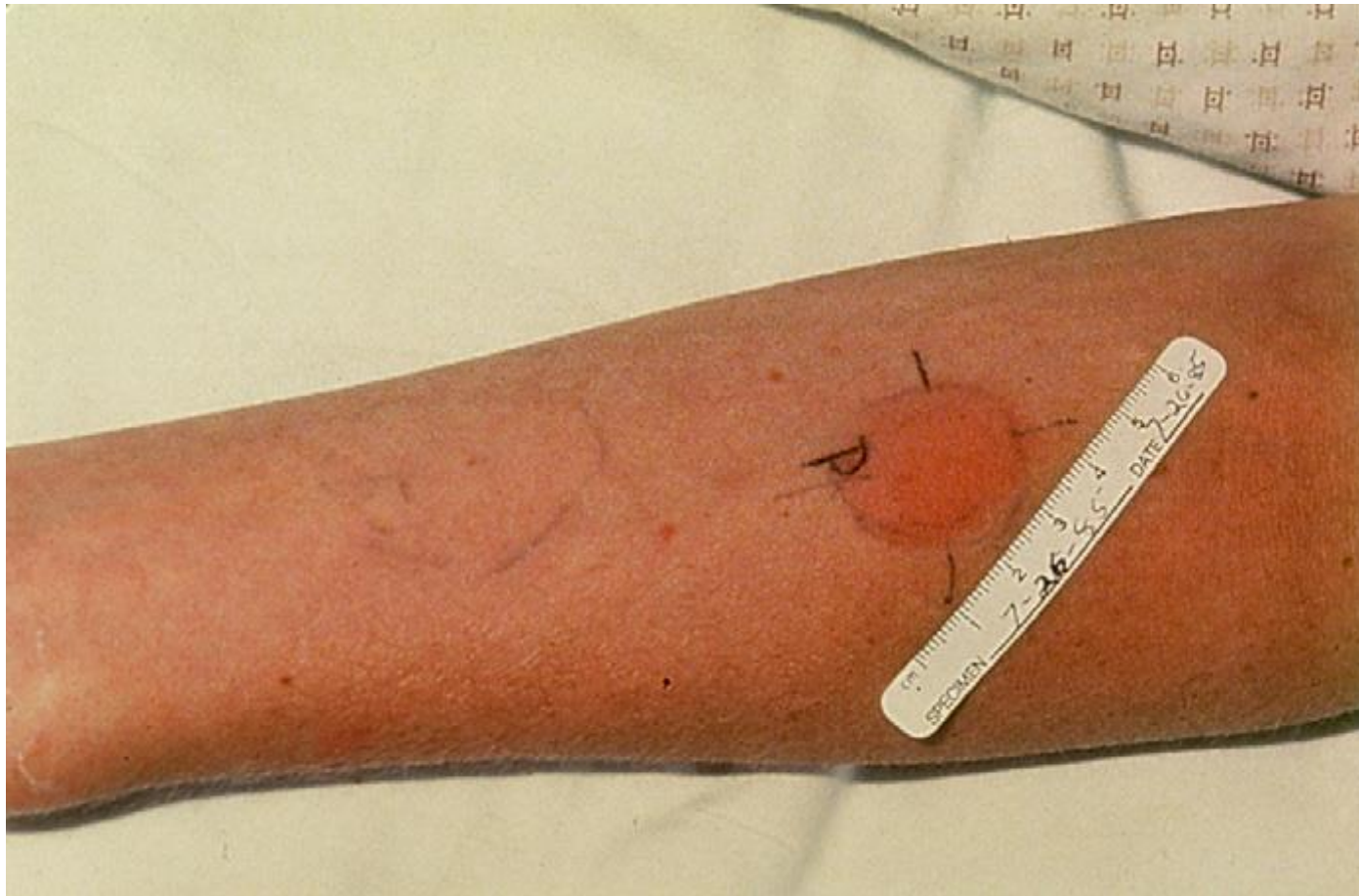
ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΑΓΩΓΗ

Προσβολή στόχων στον κύκλο ζωής του HIV

ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ AIDS

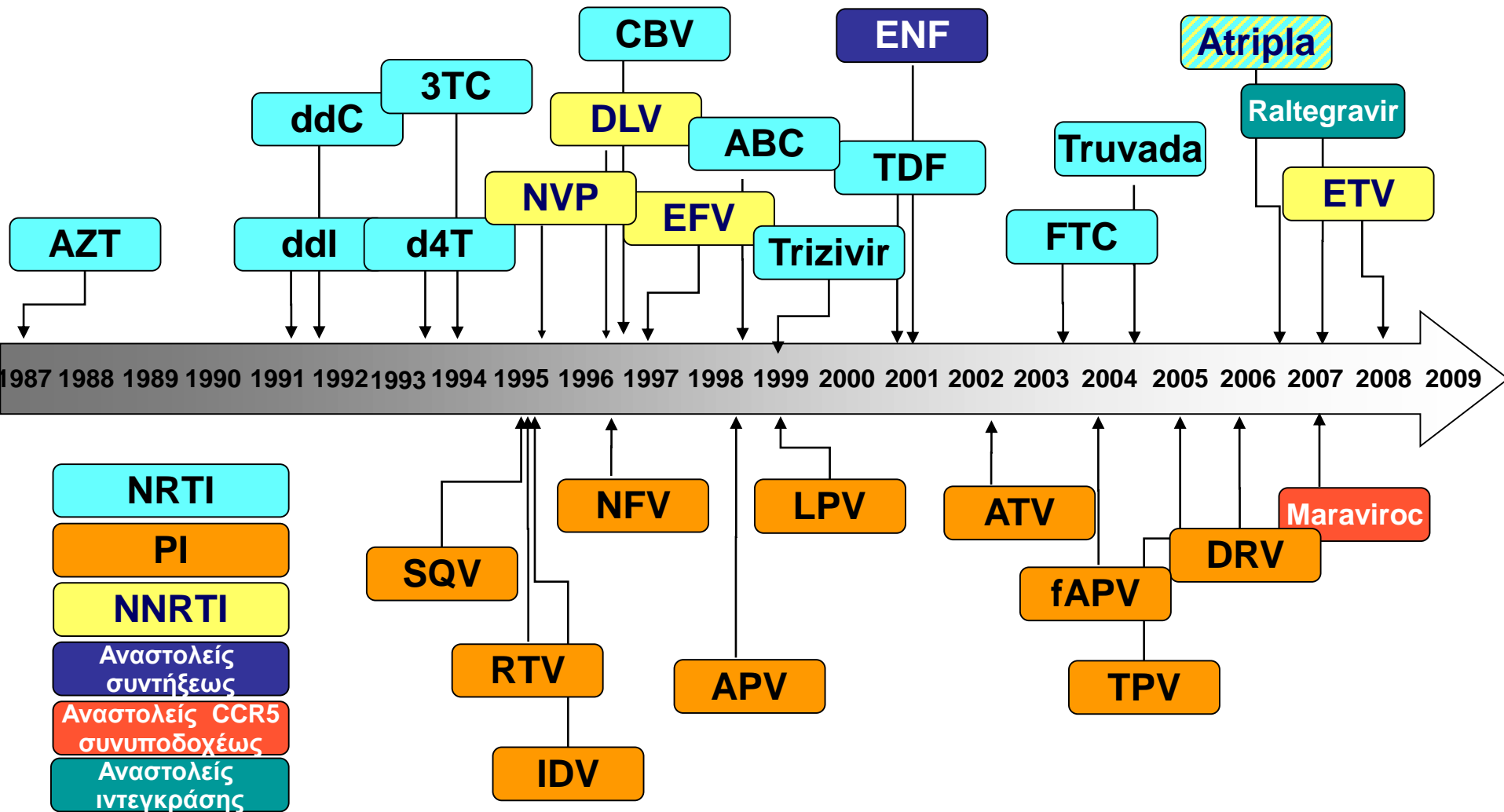
- 1981 (ΗΠΑ): πνευμονία απο *Pneumocystis carinii* – Dr Gottlieb
σάρκωμα Kaposi – Dr Friedman-Kien
αρχικά MSM - IVDU – μετανάστες απο Αϊτή
έπειτα παιδιά και ετεροφυλόφιλοι
- 1983 (Γαλλία): απομόνωση ιού (Montagnier, Sinoussi – Nobel)
- 1984 (ΗΠΑ): απομόνωση ιού (Gallo)
- 1985 (ΗΠΑ): test αντισωμάτων (ELISA, W.Blot) – Αιμοδοσία
- 1986: Ονοματοδοσία HIV (human immunodeficiency virus)
- **1987: πρώτο αντιρετροϊκό φάρμακο (AZT, ZDV, Retrovir)**
- **1996: HAART – ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή**

1985 – Ο πρώτος ασθενής της αντιρετροϊκής θεραπείας (AZT)



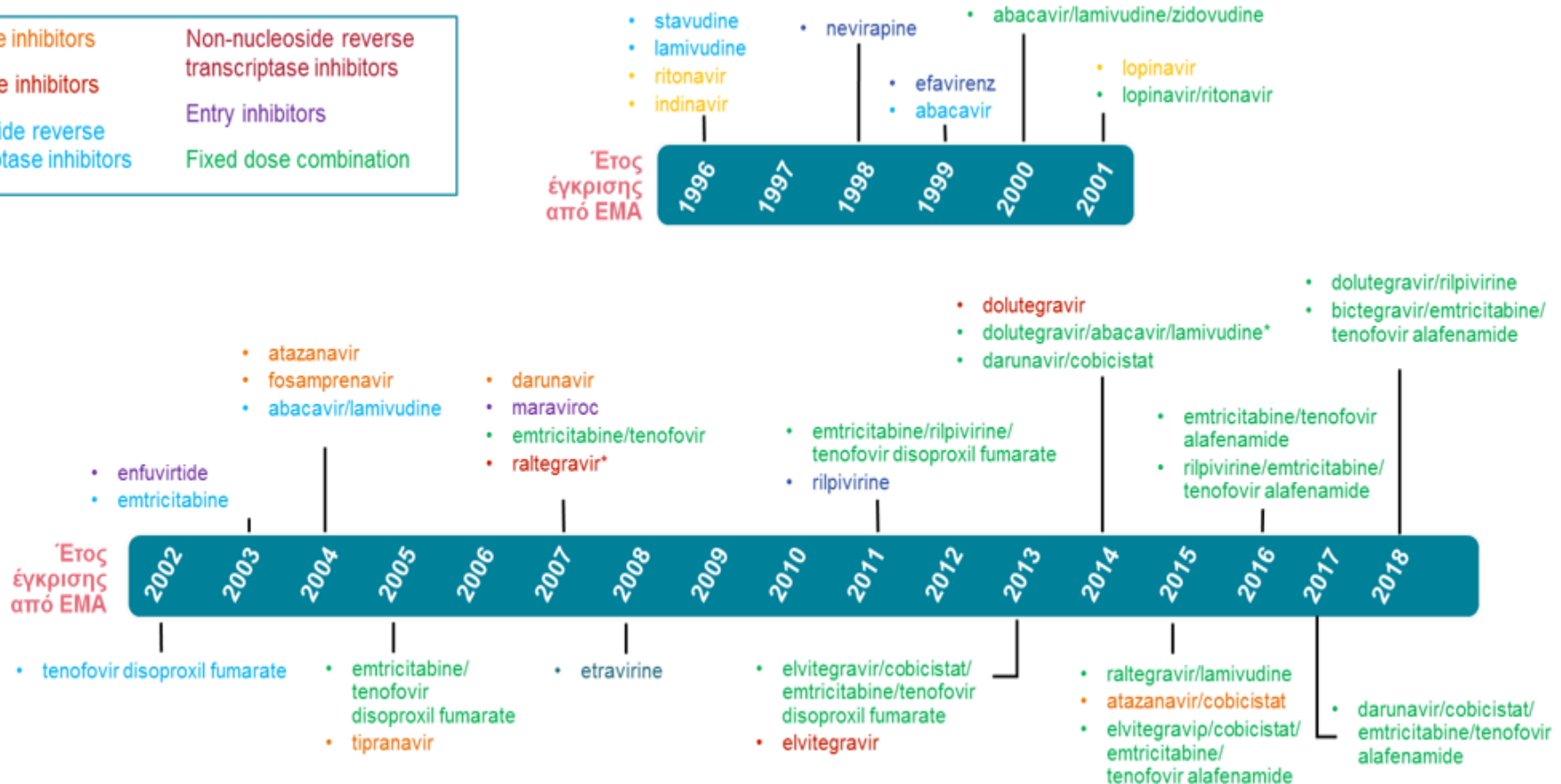
Patient number 1 in the first study of Retrovir® (AZT) at the NIH Clinical Center in the summer of 1985. The patient, who had a CD4+ T cell count of 33/L and was anergic at entry, developed a six-fold increase in absolute CD4+ count, and as shown in the figure, displayed a strongly positive delayed hypersensitivity skin reaction to 5 TU PPD approximately two weeks after starting the experimental antiretroviral agent.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (HAART)

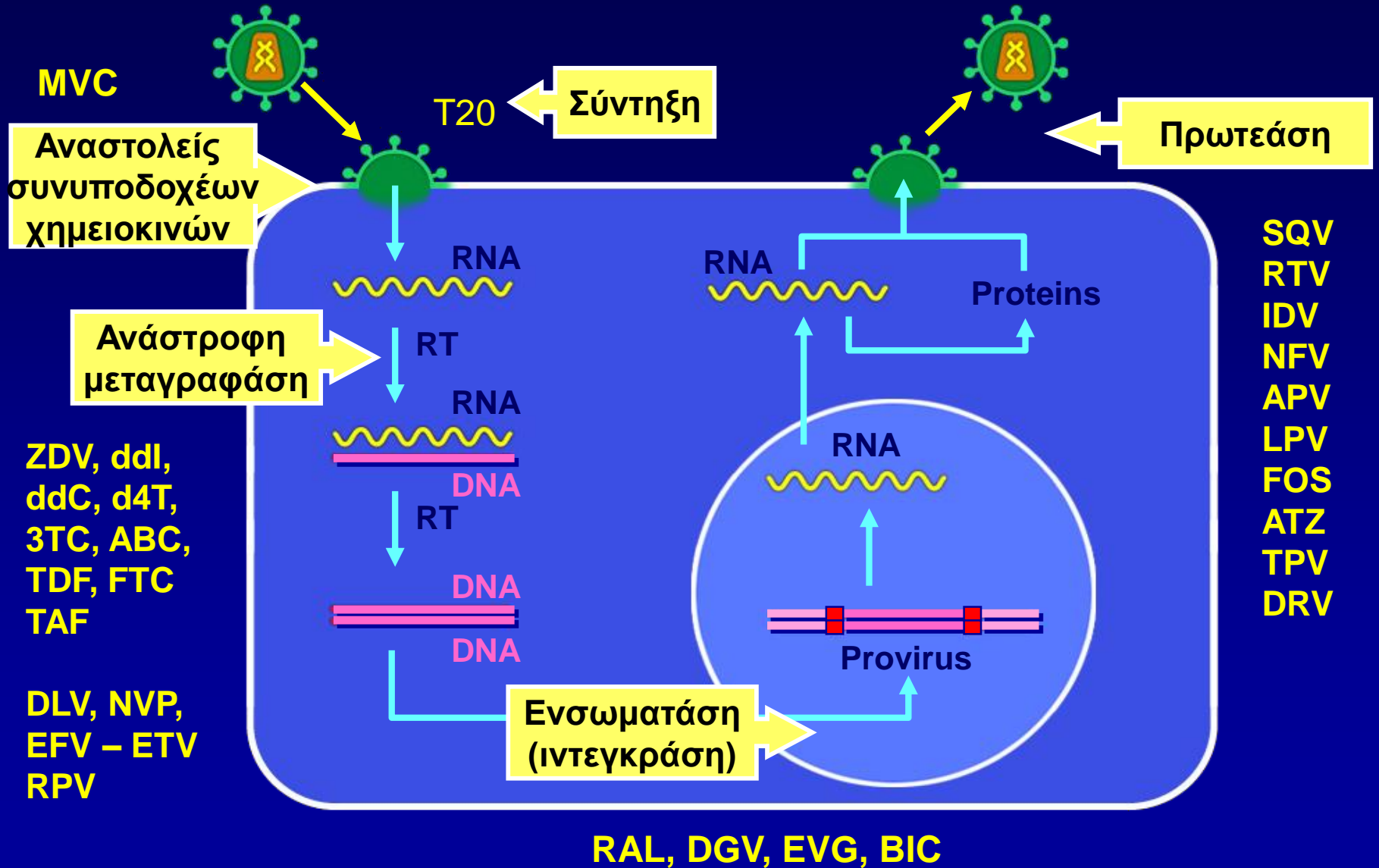


ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (HAART / ART)

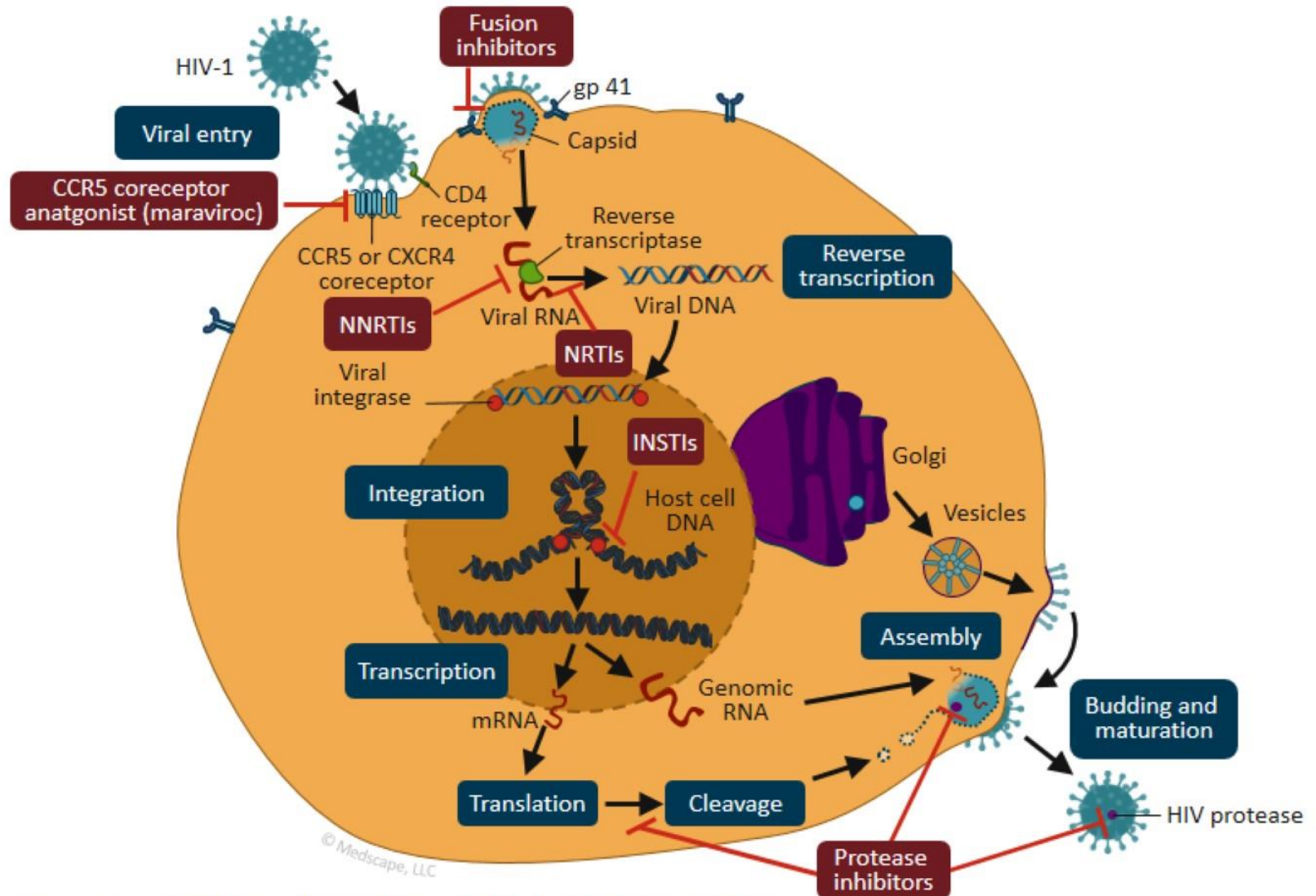
Protease inhibitors	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
Integrase inhibitors	Entry inhibitors
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Fixed dose combination



ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

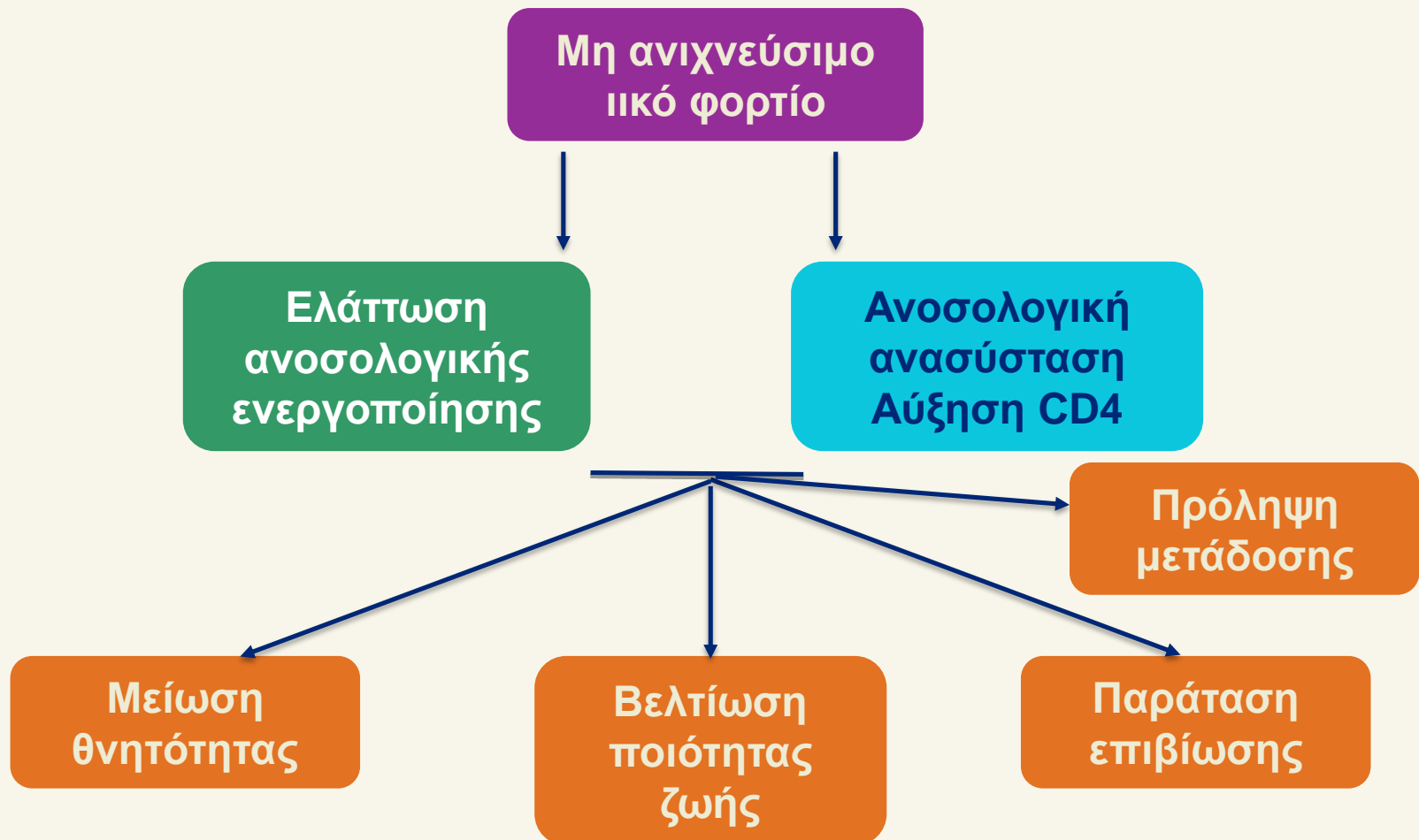


HIV Replication Cycle and ART Sites of Action



Adapted from Gandhi M, Gandhi RT. *N Engl J Med.* 2014;371:248-259.

ΣΤΟΧΟΙ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΠΡΟΘΕΡΑΠΕΥΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ)



ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Χρόνια HIV λοίμωξη
- Οξεία HIV λοίμωξη
- ART ως προφυλακτική αγωγή
 - επαγγελματική έκθεση
 - σεξουαλική έκθεση
 - κύηση
 - ART ως πρόληψη

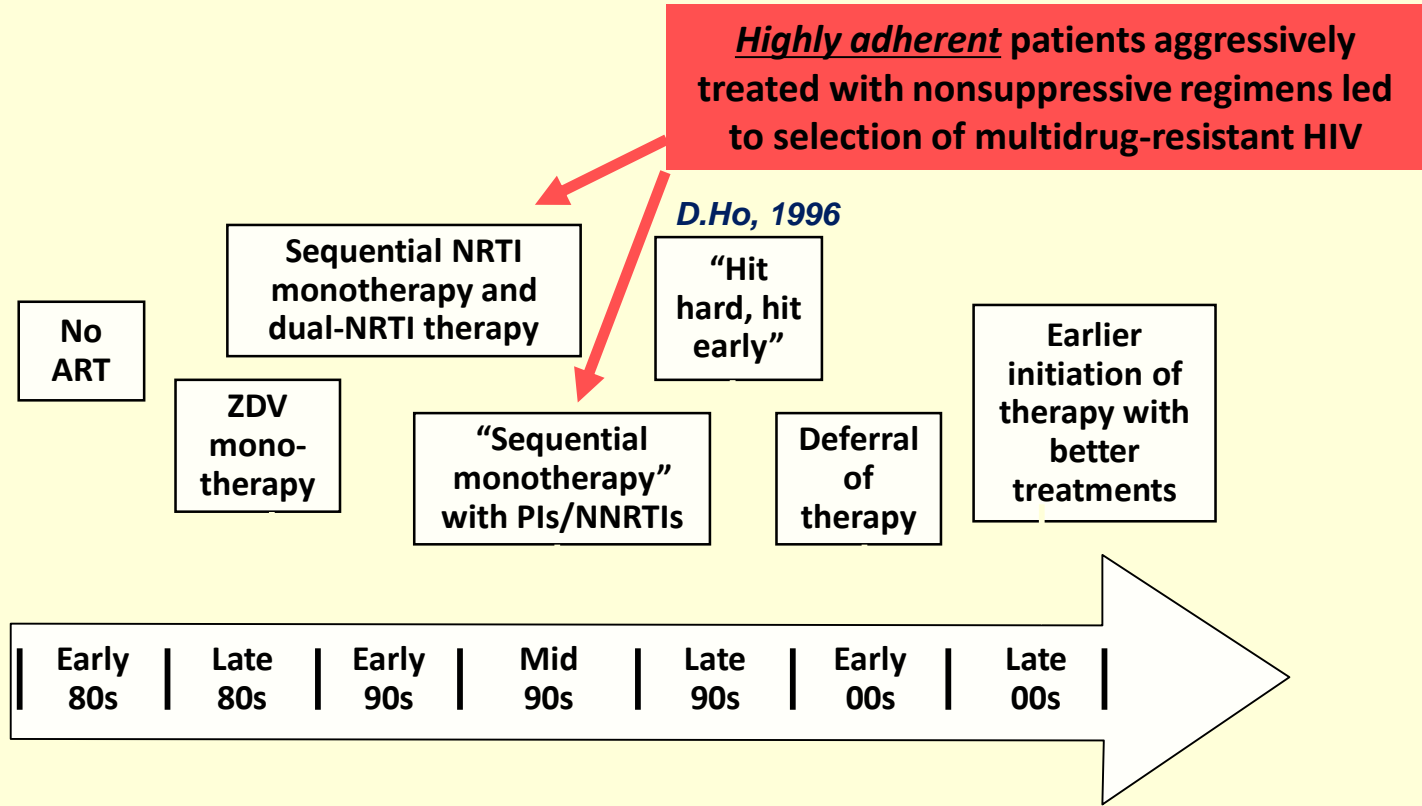


ΕΝΑΡΞΗ – ΠΟΤΕ ;

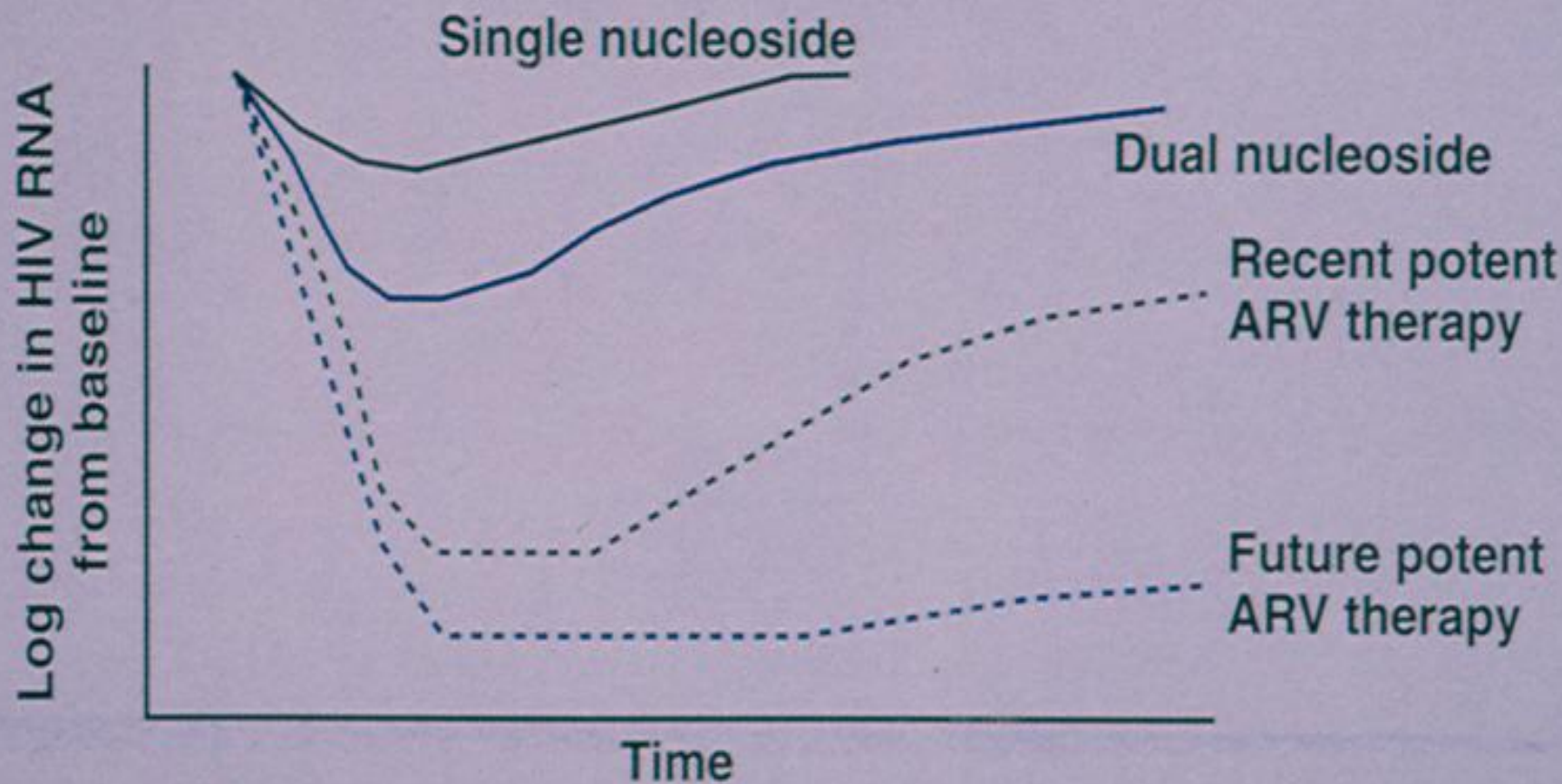
The most important question in antiretroviral therapy

A Fauci, NIH, USA

ΕΞΕΛΙΞΗ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



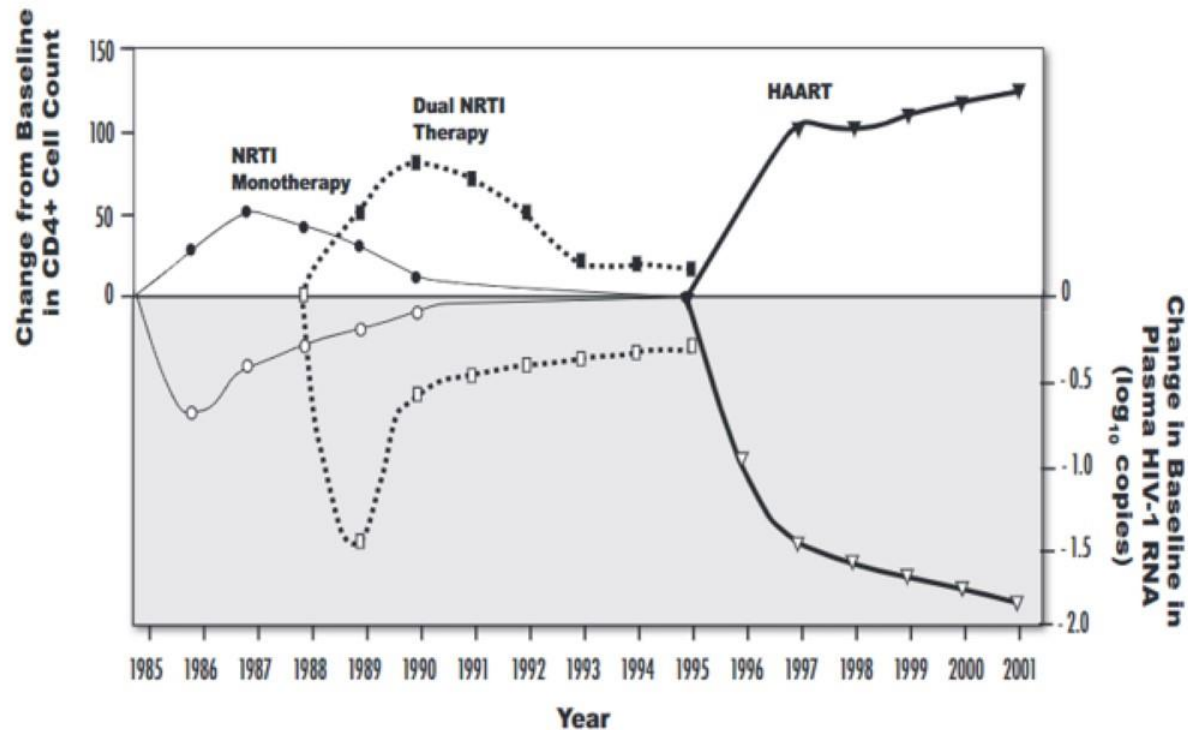
Impact of evolving ARV regimens on virologic responses



Development of ART: Mono- and Dual-HAART

The 3 antiretroviral treatment eras:

NRTI monotherapy, NRTI dual therapy, and HAART



ΜΕΛΕΤΗ START

Πρωτοθεραπευόμενοι HIV(+) ασθενείς
με CD4+ count > 500 cells/mm³

Ομάδα άμεσης έναρξης ART
N=2,326

Ομάδα όψιμης έναρξης ART
Καθυστέρηση της ART έως ότου
τα CD4+ να μειωθούν < 350 c/mm³
ή να εμφανισθεί AIDS N=2,359

Primary composite endpoint, target = 213

- Serious AIDS or death from AIDS
- Serious Non-AIDS Events and death not attributable to AIDS
 - CVD, ESRD, decompensated liver disease, & non-AIDS defining cancers

START Enrollment

- Accrual closed on 23 December 2013 with 4,688 participants enrolled
- 4,685 participants HIV-positive
- 215 sites in 35 countries

Greece (G. Touloumi, n=101):

AHEPA University Hospital, Thessaloniki Central Macedonia: S. Metallidis, O.Tsachouridou;

Attikon University General Hospital, Athens: A. Papadopoulos, K. Protopapas;

Evangelismos General Hospital, Athens: A. Skoutelis, V. Papastamopoulos;

Hippokration University General Hospital of Athens, Athens: H.Sambatakou, I. Mariolis;

Korgialenio-Benakio Hellenic Red Cross, Athens: M. K. Lazanas, M.Chini;

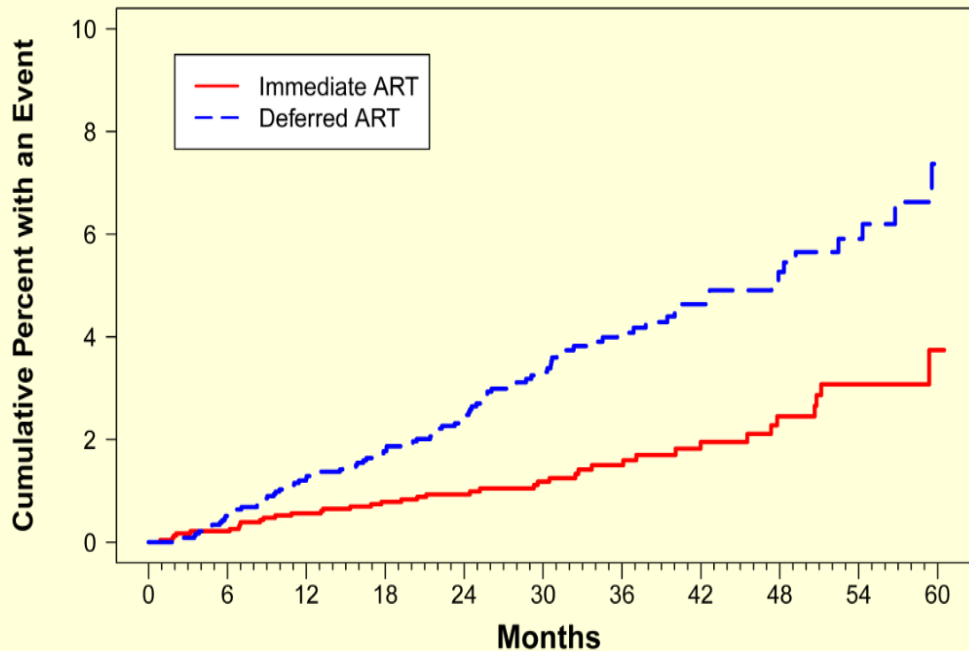
Syngros Hospital, Athens: S. Kourkounti, V. Papparizos;

Greek SCC, National Kapodistrian University of Athens, Athens: G. Touloumi,

V. Gioukari, O. Anagnostou.

Κύρια αποτελέσματα

	Νο συμμετεχόντων	
Κλινικό σύμβαμα	Άμεση ART	Όψιμη ART
Σοβαρό AIDS	14	50
Σοβαρό μη-AIDS	29	47
Σύνολο	42	96



Hazard ratio=0.43
(95% CI: 0.30 to 0.62,
 $p < 0.001$)

Σταθερή ωφέλεια σε όλες
τις υποομάδες ασθενών

Συμπεράσματα

- Η έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας (cART) αμέσως μετά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου ή άλλων σοβαρών επιπλοκών
- Η cART θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς με HIV λοίμωξη
- Τα οφέλη πρώιμης έναρξης cART είναι διπλά:
 - Βελτιώνει την πρόγνωση της HIV λοίμωξης
 - Εμποδίζει τη μετάδοση του HIV σε άλλα άτομα, ιδιαίτερα σημαντικό για τη Δημόσια Υγεία

**ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ =
ΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΟ ΙΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ
(κάτω από το όριο της μεθόδου πχ < 50 c/ml)**

- Πρωταρχικός στόχος ART
- Μεγάλη μείωση μετάδοσης νόσου
- Δεν απαιτείται καισαρική τομή στην κύηση !

Rapid Initiation of *start*)



At the IAS 2017 conference, the World Health Organization (WHO) launched guidelines on management of advanced HIV disease and rapid initiation of ART¹

All people living with HIV should be offered rapid initiation of ART (≤ 7 days of a positive HIV diagnosis)

ART initiation should be offered on the same day for people who are ready to start

- A UK pilot study assessed the acceptability and feasibility for rapid initiation of ART in 149 newly diagnosed HIV patients during the period July 2016-Jan 2017²
- Of 136 patients attending their first scheduled Dr appointment, 78% (106/136) started ART at that visit, with 29% (31/106) initiating ART within 2 days of diagnosis

UK Pilot Study²: Rapid Initiation of ART After HIV Diagnosis

Median Time (IQR)	Standard of Care*	Pilot Study	P-value
HIV diagnosis to 1 st Dr appointment	16 days (14-21)	6 days (2-12)	<0.05
HIV diagnosis to ART initiation	26 days (16-55)	7 days (3-16)	<0.05

*From May-Sept 2015. Standard time from HIV diagnosis to 1st Dr appointment was targeted at 2 weeks

This pilot study demonstrated that rapid ART initiation is acceptable and deliverable for patients with newly diagnosed HIV

“EARLIER TREATMENT INITIATION CORRELATES WITH A DECREASED NUMBER OF HIV-1 SUBTYPE A TRANSMISSIONS IN GREECE”

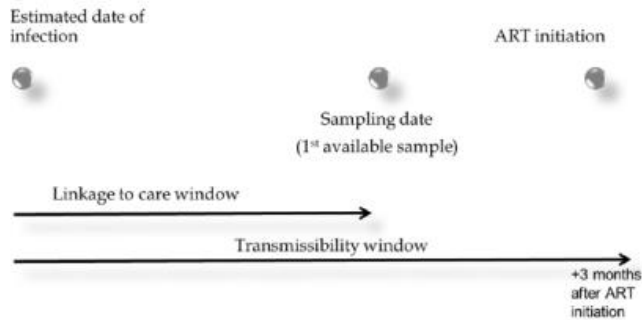
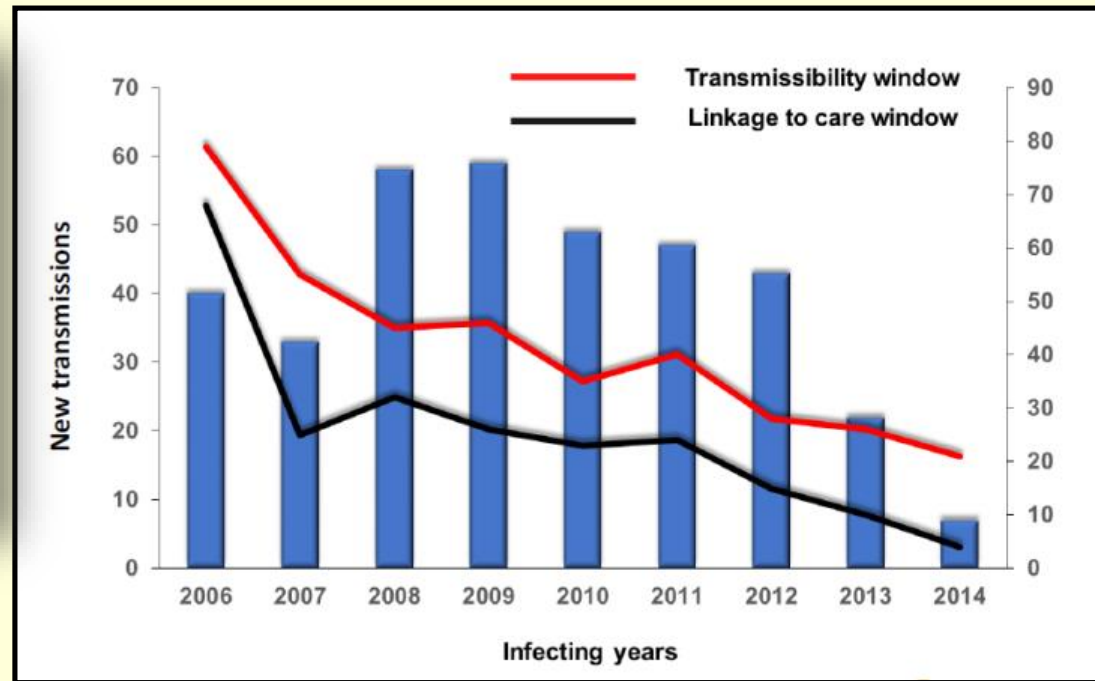


Figure 2. Time interval between infection and treatment initiation plus 3 months maximum time needed to reach undetectable HIV-1 RNA levels (transmissibility window), and between infection and sampling date of the first available sample (linkage to care window).



2019 : Ευρωπαϊκές (EACS) και Διεθνείς Κατευθυντήριες Συστάσεις για την θεραπεία της HIV λοίμωξης

- Τώρα πλέον συνιστάται έναρξη της ART σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τον αριθμό των CD4+ Τ λεμφοκυττάρων

Σύσταση	AIDS or HIV-Related Symptoms	CD4+ κυττ/mm ³		
		< 350	350-500	> 500
EACS ^[1]	NAI	NAI	NAI	NAI
DHHS ^[2]	NAI	NAI	NAI	NAI
IAS-USA ^[3]	NAI	NAI	NAI	NAI
WHO ^[4]	NAI	NAI	NAI	NAI

1. EACS HIV Guidelines. V 9.0. October 2018. 2. DHHS Guidelines. March 2018.

3. Günthard H, et al. JAMA. 2014;312:410-425. 4. WHO When to Start Guidelines. September 2015.



**ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ & ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
(ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)
ΓΡΑΦΕΙΟ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ & ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΩΣ
ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**Κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης αντιρετροϊκής
αγωγής και θεραπείας καιροσκοπικών λοιμώξεων σε
ενήλικες και εφήβους με HIV λοίμωξη**

ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ:

- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ AIDS
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

**ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΑΓΡΑΦΩΝ 3-5, ΜΑΡΟΥΣΙ 15123
ΤΗΛ: 2105212000**

ΑΘΗΝΑ 2017

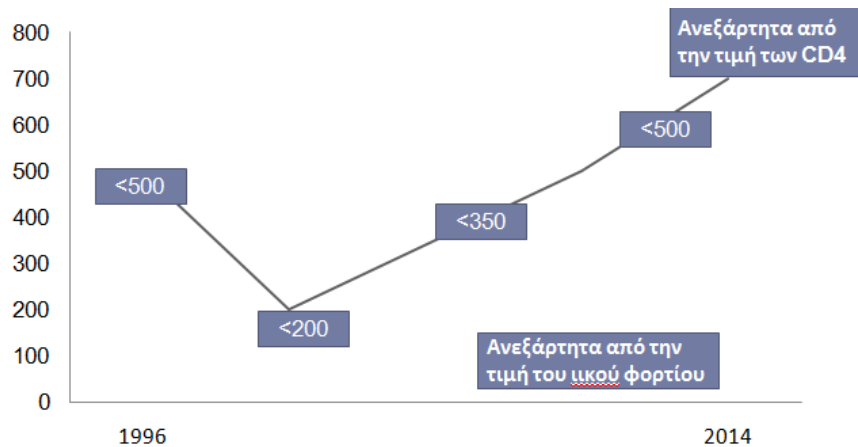
2018

Συστάσεις για την έναρξη θεραπείας σε πρωτοθεραπευόμενους HIV ασθενείς

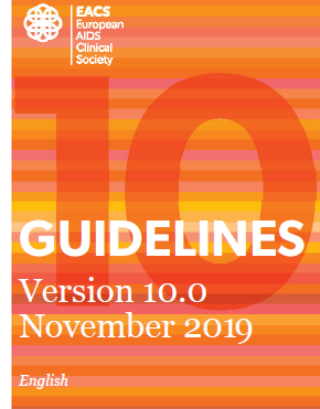
Οι συστάσεις λαμβάνουν υπ' όψιν την υπάρχουσα ισχύ των ενδείξεων, το βαθμό προόδου της HIV λοίμωξης και την παρουσία ή τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων συννοσηροτήτων.

Η αντιρετροϊκή αγωγή (ART) συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HIV λοίμωξη, ανεξάρτητα από τον αριθμό των CD4 λεμφοκυττάρων⁽ⁱ⁾

- (i) Η έναρξη ART συστήνεται πάντα σε όλους τους HIV οροθετικούς ασθενείς ανεξάρτητα από τα επίπεδα των CD4, ενώ θα μπορούσαν να εξαιρεθούν τα άτομα με σταθερά υψηλές τιμές των CD4 (elite controllers). Όσο μικρότερος είναι ο αριθμός των CD4, τόσο μεγαλύτερη είναι η ανάγκη άμεσης έναρξης της αντιρετροϊκής αγωγής. Χρειάζεται ο απαραίτητος χρόνος για την προετοιμασία του/της ασθενούς, ώστε να επιτευχθεί η πλήρης αποδοχή και συμμόρφωσή του/της. Ο έλεγχος γονοτυπικής αντοχής συστήνεται κατά τη διάγνωση της HIV λοίμωξης, διαφορετικά πριν την έναρξη του πρώτου θεραπευτικού σχήματος. Εάν δε διατίθεται, το σχήμα πρώτης γραμμής θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα φάρμακο με υψηλό γενετικό φραγμό αντοχής, π.χ. έναν αναστολέα πρωτεάσης μαζί με ριτοναβίρη ή cobicistat για φαρμακοενίσχυση ή τον αναστολέα ιντεγκράσης, dolutegravir (DTG). Πριν την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να γίνει μέτρηση του ιικού φορτίου και του αριθμού των CD4, ώστε να υπάρχει μια αρχική εκτίμηση και να είναι δυνατή η αξιολόγηση της μετέπειτα απόκρισης στη θεραπεία. Η έναρξη αντιρετροϊκής θεραπείας θα πρέπει, επίσης, να συστήνεται ανεξαρτήτως των τιμών των CD4, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα σεξουαλικής μετάδοσης και ο κίνδυνος εκδήλωσης AIDS, και να αποτραπεί η κάθετη μετάδοση του HIV (πριν το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης).



ΑΜΕΣΗ ΕΝΑΡΞΗ ART σε πρωτοπαθή HIV λοίμωξη



- Οξεία συμπτωματική HIV λοίμωξη
- Σοβαρά ή παρατεταμένα συμπτώματα
- Νευρολογική νόσος
- Ηλικία > 50 ετών
- CD4 < 350 κυττ/mm³
- Κύηση

ΠΟΤΕ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΕΙ Η ΕΝΑΡΞΗ ART;

Box 4

When to delay antiretroviral therapy

- Cryptococcal meningoencephalitis
 - Tuberculosis
 - Certain HIV controllers
- Μετά από 4 εβδομάδες (IRIS – ICP)
 - Μετά 8 εβδομάδες (ΚΝΣ – IRIS)

ΑΡΧΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΠΡΙΝ / ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ART

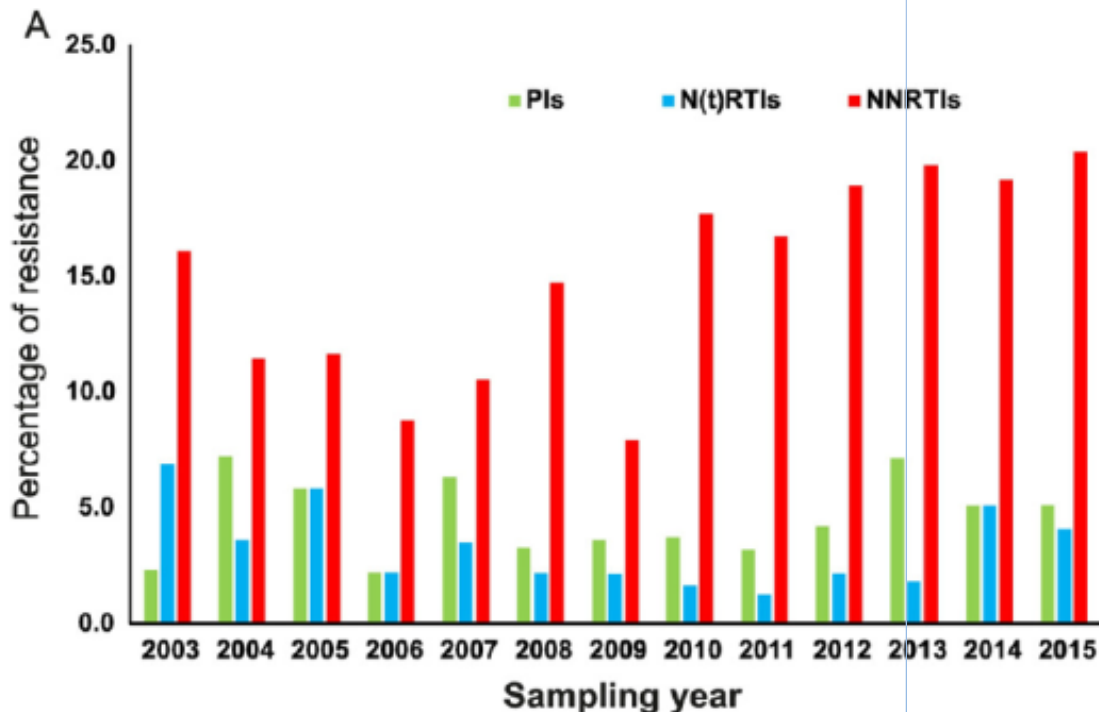
- Ιατρικό ιστορικό –Κλινική εξέταση
- Ψυχοκοινωνική εκτίμηση
- Σεξουαλική υγεία και ιστορικό –STDs - Ηπατίτιδες
- **CD4, CD4/CD8, HIV RNA** (αρχικά κάθε 3-6 μήνες)
- **Γονοτυπικός έλεγχος αντοχής - HLA B*5701** (έλεγχος τροπισμού)
- Έλεγχος φυματίωσης (α/α θωρ., Mantoux test, IGRAs)
- Ορολογικός έλεγχος (Τοχο, CMV, VZV), Ag κρυπτοκόκκου, HPV
- Εμβολιασμοί (HBV, PCV13-PPV23, γρίπη, HPV κλπ)
- Έλεγχος συννοσηροτήτων
- Νευρογνωσιακές δοκιμασίες
- Προληπτικός έλεγχος νεοπλασιών (μαστογραφία, PAP test κλπ)

Prevalence of drug resistance among HIV-1 treatment-naïve patients in Greece during 2003–2015: Transmitted drug resistance is due to onward transmissions



D. Paraskevis ^{a,*}, E. Kostaki ^a, G. Magiorkinis ^a, P. Gargalianos ^b, G. Xylomenos ^b, E. Magiorkinis ^a, M. Lazanas ^c, M. Chini ^c, G. Nikolopoulos ^d, A. Skoutelis ^e, V. Papastamopoulos ^e, A. Antoniadou ^f, A. Papadopoulos ^f, M. Psychogiou ^g, G.L. Daikos ^g, M. Oikonomopoulou ^a, A. Zavitsanou ^a, G. Chrysos ^h, V. Pappas ⁱ, S. Kourkounti ⁱ, H. Sambatakou ^j, N.V. Sipsas ^k, M. Lada ^l, P. Panagopoulos ^m, E. Maltezos ^m, S. Drimis ^h, A. Hatzakis ^{a,1}

6.9% in 2003–2007 and 4.7% in 2009–2011



Βόρεια Ελλάδα

NRTI: 14 %

NNRTI: 19 %

PI: 1,2 %

88% transmission cluster

L.Skoura et al, CMI 2013

Infect Genet Evol 2017; 54:183-191

Κατευθυντήριες οδηγίες αντοχής

- ✓ Σε όλους τους οροθετικούς πριν την έναρξη θεραπείας
- ✓ Σε όλους τους οροθετικούς με πρωτοδιαγνωσθείσα λοίμωξη (με πρωτολοίμωξη ή οξεία λοίμωξη) ακόμα και αν δεν τους χορηγηθεί άμεσα θεραπεία
- ✓ Ο έλεγχος αντοχής συστήνεται στο πρώτο διαθέσιμο χρονικά δείγμα
- ✓ Σε οροθετικούς με αποτυχία θεραπείας (δειγματοληψία όσο λαμβάνουν θεραπεία)
- ✓ Κατόπιν επαγγελματικής έκθεσης (PEP)
- ✓ Σε HIV(+)-έγκυες και νεογνά από οροθετικές μητέρες πριν τη χορήγηση και μετά από αποτυχία θεραπείας
- ✓ Σε οροθετικούς που έχουν διακόψει θεραπεία
- ✓ Ο έλεγχος αντοχής συστήνεται στο τελευταίο διαθέσιμο δείγμα πριν τη διακοπή θεραπείας
- ✓ Προϋπόθεση για τον έλεγχο αντοχής: HIV-RNA > 200-500 αντίγραφα/mL

Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel

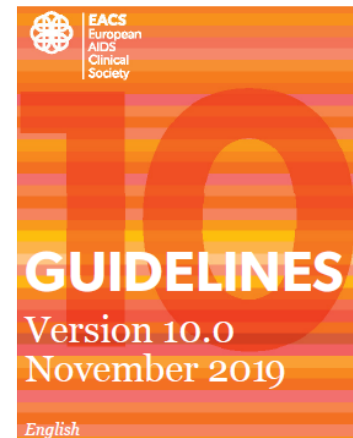
Huldrych F. Günthard,¹ Vincent Calvez,² Roger Paredes,^{3,4} Deenan Pillay,⁵ Robert W. Shafer,⁶ Annemarie M. Wensing,⁷ Donna M. Jacobsen,⁸ and Douglas D. Richman⁹

Box 5. Recommendations for Methods for HIV-1 Resistance Testing

- As a first choice, genotypic resistance testing is recommended (evidence rating AIIa).
- Phenotypic resistance testing is recommended, in certain situations:
 1. to evaluate HIV susceptibility to new and investigational drugs when drug-resistant mutation patterns have not been fully established (evidence rating AIIa);
 2. when genotypic test results are too complex to interpret (evidence rating CIII); or
 3. when ART options are highly limited and, as a result, salvage ART must rely on residual susceptibilities to different drugs that are difficult to predict from genotypic data (evidence rating CIII).
- The recommended compartment for drug resistance testing is plasma (evidence rating AII).
- Inclusion of the protease and first half of the reverse transcriptase (up to at least nucleotide 215) is recommended for all genotypic testing (evidence rating BIII).
- Routine InSTI resistance testing in drug-naive individuals is currently not recommended (BIII).
- Baseline InSTI resistance testing is recommended in select patients with evidence of TDR, such as those with nRTI- or multi-class resistance (evidence rating AIII).
- Monitoring of TDR/pretreatment drug resistance to InSTI in selected sites in resource-rich settings and low- and middle-income countries is recommended (evidence rating AIII).
- Sequencing of other regions (C-terminus of reverse transcriptase, *gag*) or even a near full-length of HIV-1 is not recommended for routine clinical management (evidence rating AIIa).
- Genotypic tropism testing is recommended if a CCR5 antagonist is considered for treatment (evidence rating BIIa).
- Peripheral blood mononuclear cell genotypic resistance testing is recommended in patients with low-level viremia or in patients who are virologically suppressed (evidence rating AIII).

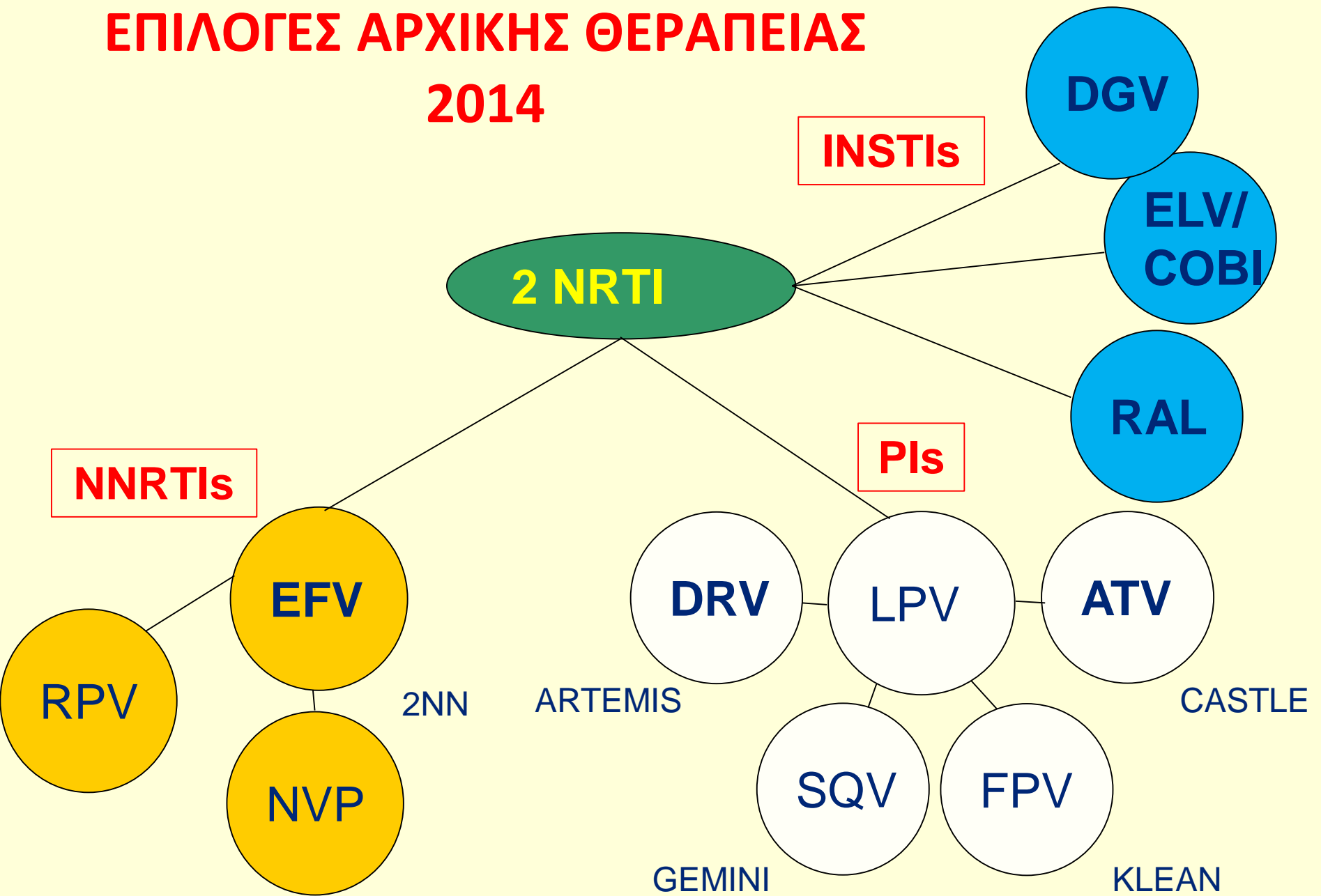
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Ισχύς
- Αντοχή
- CD4, HIV RNA, HLA B*5701
- Συμμόρφωση
- Ανοχή
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
- Συννοσηρότητες (CVD, νεφρική / ηπατική / οστική / νευροψυχιατρική νόσος)
- Ηλικία, φύλο, επάγγελμα, τρόπος ζωής, χρήση ουσιών
- Εύκολο σχήμα (αριθμός χαπιών, συχνότητα λήψης)
- Τροφικοί περιορισμοί
- Κύηση
- Κόστος



ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΡΧΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

2014



ΚΥΡΙΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΡΧΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ 2019

2 NRTI + [NNRTI ή PI ή INSTI]

Νουκλεοσιδικοί αναστολείς
ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)

Tenofovir, Abacavir
Tenofovir alafenamide

2 NRTI:
TAF (TDF)/FTC
ABC/3TC

Αναστολείς
ιντεγκράσης
(ενσωματάσης)
(INSTIs)

Dolutegravir
Raltegravir
Bictegravir
Elvitegravir

DOR

~~RPV~~

~~EFV~~

DRV/r

~~ATV r~~

BIC

DGV

ELV/
COBI

RAL

Αναστολείς πρωτεάσης (PIs)

Darunavir/rit, Atazanavir/r

Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς
ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)

Rilpivirine, **Doravirine**, Efavirenz

EACS 2018: Σχήματα έναρξης αγωγής

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

ABC/3TC/DTG

TDF/FTC + DTG

TAF/FTC + DTG

TDF/3TC +DTG

TAF/FTC/BIC

TDF/FTC + RAL

TAF/FTC + RAL

DTG + 3TC

TDF/FTC/RPV [2]

TAF/FTC/RPV [2]

TDF/3TC/DOR

TAF ή TDF/FTC/DOR

TDF/FTC + DRV/r ή DRV/c [3]

TAF/FTC + DRV/r ή DRV/c

TAF/FTC/DRV/c [3]

**ΠΡΟΤΙΜΩ
ΜΕΝΑ**

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

ABC/3TC + RAL

TDF/FTC/EVG/c [1]

TAF/FTC/EVG/c [4]

ABC/3TC + EFV

TAF ή TDF/FTC/EFV

TDF + 3TC +EFV

ABC/3TC + ATV/r

TDF/FTC + ATV/r

ABC/3TC + ATVc

TDF/FTC + ATV/c [3]

TAF/FTC + ATVr

TAF/FTC + ATV/c [3]

ABC/3TC + DRV/r

ABC/3TC + DRV/c

ΑΛΛΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

RAL + DRV/r [2]

RAL + DRV/c [2]

[1] Χρήση μόνο αν $eGFR \geq 70$ mL/min. Συνιστάται να μην αρχίζει θεραπεία με TDF/FTC/EVG/c σε άτομα με $eGFR < 90$ mL/min, εκτός αν είναι η προτιμώμενη αγωγή

[2] Μόνο αν $CD4 > 200$ / μ L και HIV VL < 100.000 copies/mL

[3] Δεν συνιστάται σε $eGFR < 70$ mL/min [4] Δεν συνιστάται σε $eGFR < 30$ mL/min

Το ABC αντενδείκνυται αν HLA B*5701 (+). Χρήση ABC με προσοχή σε άτομα με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο ($> 20\%$)

Σχήματα χωρίς TDF: Χρήση μόνο σε HBsAg (-)



10
GUIDELINES

Version 10.0
November 2019

English

DHHS, IAS-USA Κατευθυντήριες Συστάσεις: Συνιστώμενα σχήματα πρώτης γραμμής ART για τους περισσότερους ασθενείς με HIV

Κατηγορία	DHHS	IAS-USA
INSTI	<ul style="list-style-type: none">▪ BIC/FTC/TAF*▪ DTG/ABC/3TC*▪ DTG + FTC/(TAF or TDF)▪ RAL + FTC/(TAF or TDF)	<ul style="list-style-type: none">▪ BIC/FTC/TAF*▪ DTG/ABC/3TC*▪ DTG + FTC/TAF

*Single-tablet regimens

- Οι συστάσεις μπορεί να διαφέρουν με βάση την αρχική τιμή του HIV-1 RNA, του αριθμού των CD4+, CrCl, eGFR, HLA-B * 5701, HBsAg, της ύπαρξης οστεοπόρωσης και της εγκυμοσύνης
- Κανένα από τα συνιστώμενα σχήματα πρώτης γραμμής που συνιστώνται σήμερα δεν περιέχει φαρμακοενισχυτή
- Με την έγκριση του FDA για RAL 1200 mg, όλες οι διαθέσιμες επιλογές είναι QD

DHHS USA, ART Guidelines. October 2018.

Saag M et al, IAS-USA Guidelines, JAMA. 2018;320:379.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΣΦΑΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΕΝΑΡΞΗ ART ΣΕ ΠΡΩΤΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΥΣ

EACS 2019

17 Συνιστώμενα τριπλά σχήματα, 1 διπλό
7 με INSTI, 5 με bPI (PI/r ή PI/c), 5 με NNRTI

• 2 NRTIs + INSTI

- ABC/3TC/DTG*
- BIC/FTC/TAF*
- TDF/FTC ή TAF/FTC + DTG
- TDF/FTC ή TAF/FTC + RAL

• 2 NRTIs + PI/r ή PI/c

- TDF/FTC ή TAF/FTC + DRV/r ή DRV/c
- TDF/3TC+DRV/c ή DRV/r
- TAF/FTC/DRV/c*

• 2 NRTIs + NNRTI

- TDF/FTC/RVP* ή TAF/FTC/RVP*
- TDF/FTV ή TAF/FTC ή TDF/3TC + DOR*

1 NRTI + INSTI

- 3TC + DGV* †Coformulated

DHHS 2016

6 Συνιστώμενα σχήματα όλα με INSTI

• Σχήματα με INSTI

- DTG/ABC/3TC* – μόνο σε ασθενείς
HLA-B*5701(-) (A1)
- BIC/TAF/FTC*
- DTG + TDF/FTC (AI) ή TAF/FTC (AII)
- RAL + TDF/FTC (AI) ή TAF/FTC (AII)

IAS-USA 2018

3 Συνιστώμενα σχήματα:
Όλα με INSTI

1. EACS guidelines 2019, version 10, 2019 <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.

2. DHHS guidelines 2018. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.


3. Saag M et al, JAMA 2018; 320:319


Η ΕΠΟΧΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ


■ Comparing preferred and alternative first line ART options in adults/adolescents with HIV in 2016

IAS, DHHS, EACS, WHO and French ART guidelines

GUIDELINES	NRTI BACKBONE				NNRTI			InSTI			PI		
	TAF/XTC	TDF/XTC	ABC/3TC	AZT/3TC	EFV	NVP	RIL	DTG	EVG/c	RAL	ATV/r	DRV/r	LPV/r
IAS (2016)	Green	Yellow	Green	Red	Yellow	Red	Yellow	Green	Green	Green	Red	Yellow	Red
DHHS (2016)	Green	Green	Green	Red	Yellow	Red	Yellow	Green	Green	Green	Yellow	Green	Red
EACS (2016)	Green	Green	Green	Red	Yellow	Red	Green	Green	Green	Green	Yellow	Green	Yellow
WHO (2016)	Red	Green	Red	Yellow	Green	Yellow	Red	Yellow	Red	Red	Red	Red	Red
FRENCH (2017)	Green	Green	Green	Red	Yellow	Yellow	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Red

 preferred





 alternative

 not recommended/special situations

Adapted from M Vitoria,

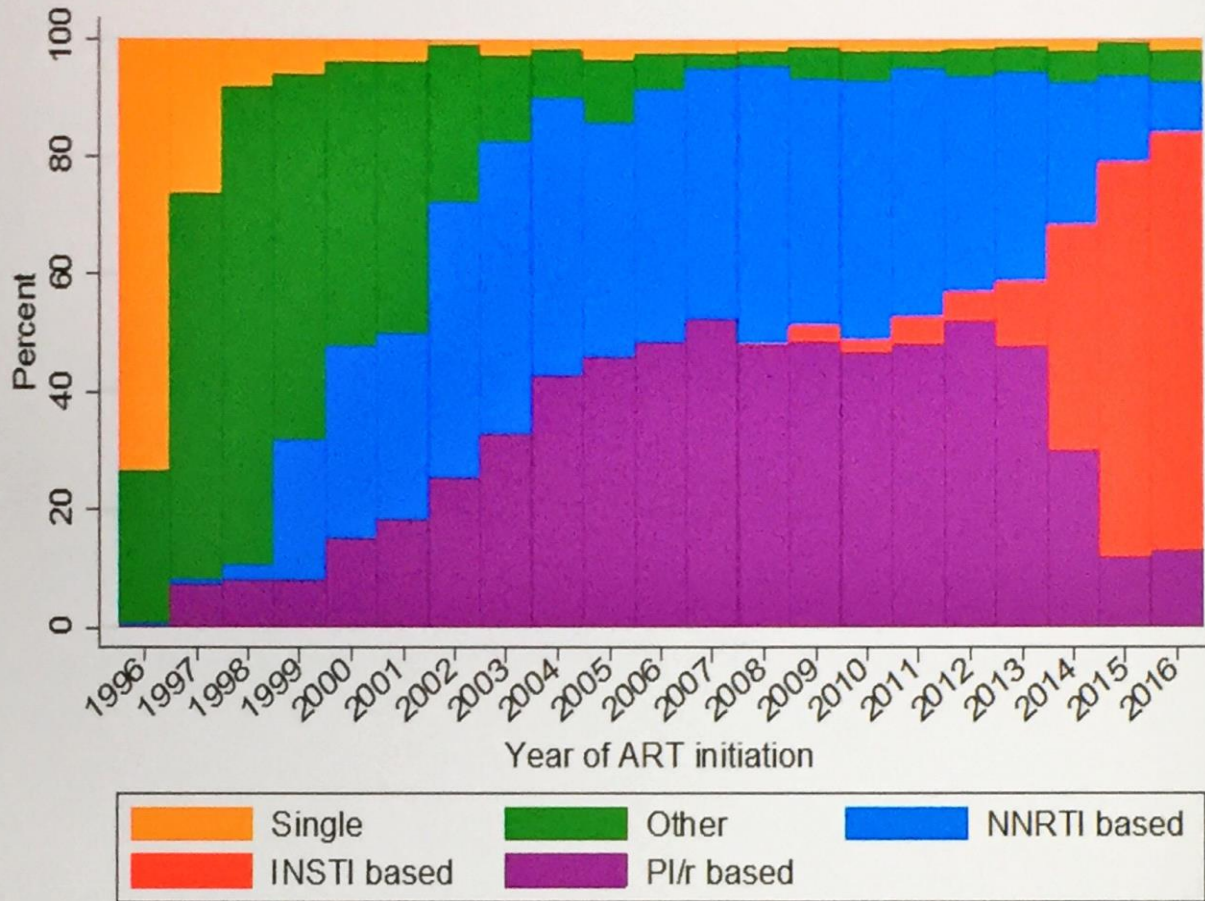
French recommendations 2017 (Rapport Morlat), EACS October 2016, WHO guidelines 2016, DHHS (update July 2016), Günthard H et al, JAMA 2016

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΡΟΣΦΑΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΕΝΑΡΞΗ ART ΣΕ ΠΡΩΤΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΥΣ

GUIDELINES		NRTI BACKBONE	NNRTI	INSTI	PI
EACS (2018) ¹	 EACS European AIDS Clinical Society	TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC*	RPV**	DTG RAL EVG	DRV/c or /r
DHHS (2019) ²		TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC*	-	DTG BIC RAL	-
IAS USA (2018) ³	 IAS-USA International AIDS Society USA	TAF/FTC ABC/3TC*	-	DTG BIC	-
WHO (2019) ⁴	 World Health Organization	TDF/XTC		DTG	-

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ: Η ΚΥΡΙΑ ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ

Practice ahead of guidelines (1996-2017)



SWISS
HIV
COHORT
STUDY

STOP
AIDS

Ελάττωση του φορτίου χαπιών

Πριν τη HAART



AZT (1987)

Αρχικά κάθε 4 ώρες
(ημέρα και νύχτα)

«Πρώιμη» εποχή HAART



2 φορές/ημ

AZT + 3TC (1997)

AZT + 3TC + ABC
(2000)

«Όψιμη» εποχή HAART



1 φορά/ημ

ABC + 3TC (2004)

TDF + FTC (2004)

TDF + FTC + EFV (2006)

1987



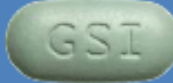
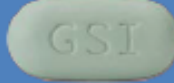
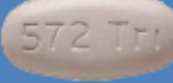
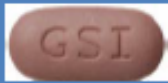

1995

2000 - 2002


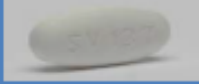


Antiretroviral Drugs 2019

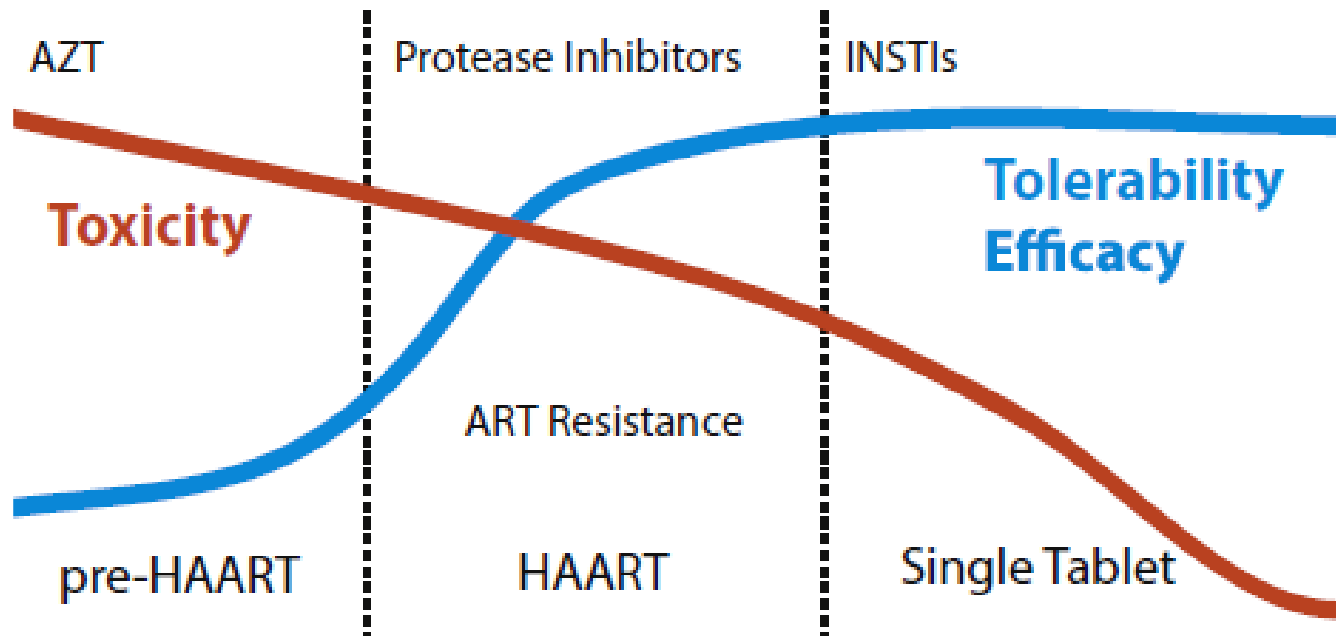
3-DR - Single Tablet Regimen

						
TDF/FTC/EFV Atripla [®]	TDF/FTC/RP V Eviplera [®]	TDF/FTC/EVG/c Stribild [®]	TAF/FTC/EVG/c Genvoya [®]	ABC/3TC/DTG Triumeq [®]	3-DR TAF/FTC/BIC Bictarvy [®]	3-DR DOR/TDF/3TC Delestrigo [®]

2 DR - Single Tablet Regimen

	
2-DR DTG/RPV Juluca [®]	DTG / 3TC Dovato [®]

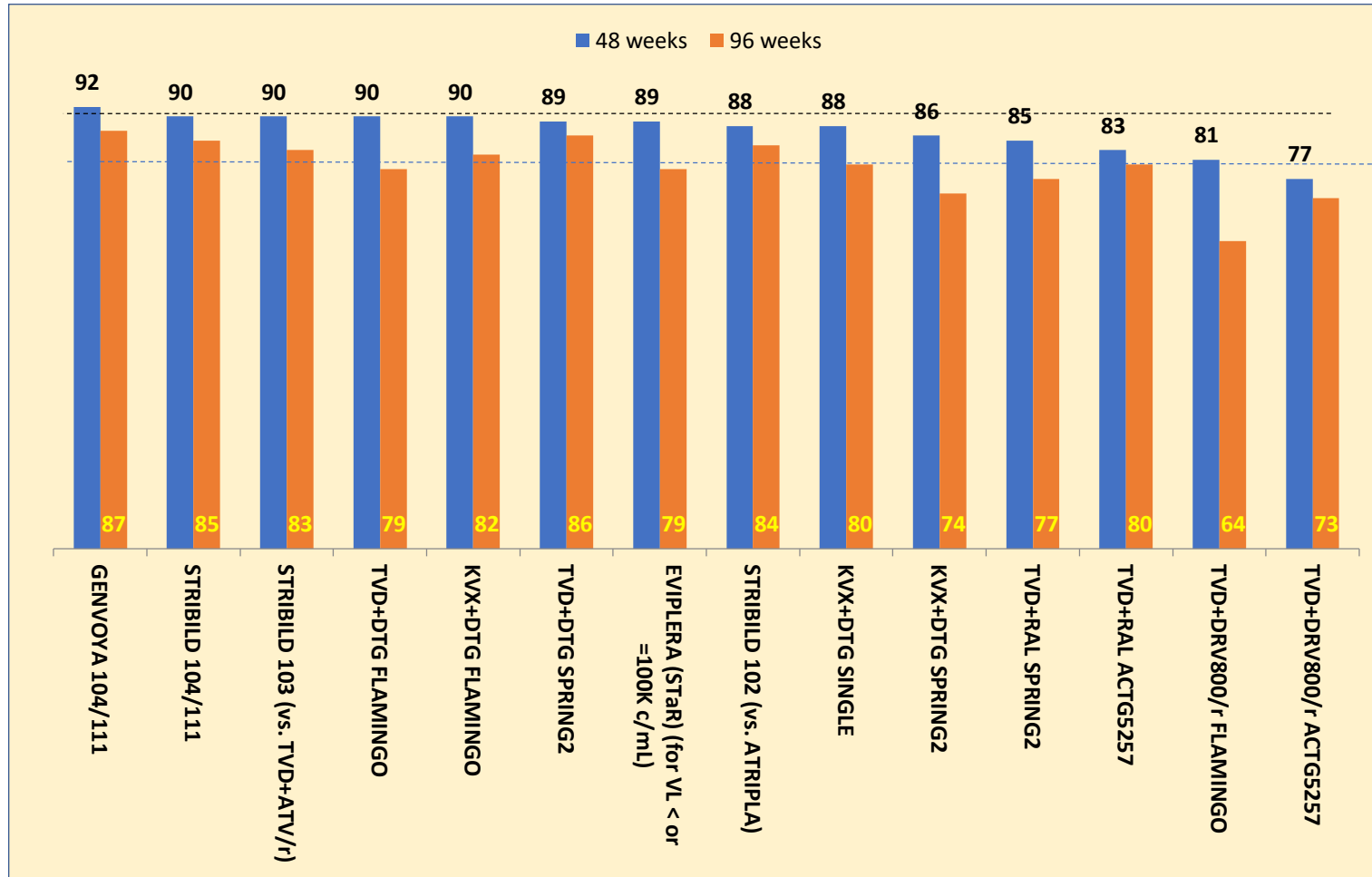
ΕΞΕΛΙΞΗ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ



Historical Data* for % rates of virological success (<50c/mL) for EACS 2015 guidelines recommended treatment options for treatment-naïve PLWHIV

Achieving 90% HIV RNA <50 c/mL at Week 48

*This slide depicts data from multiple studies . Regimens have not been compared head-to-head in a clinical trial

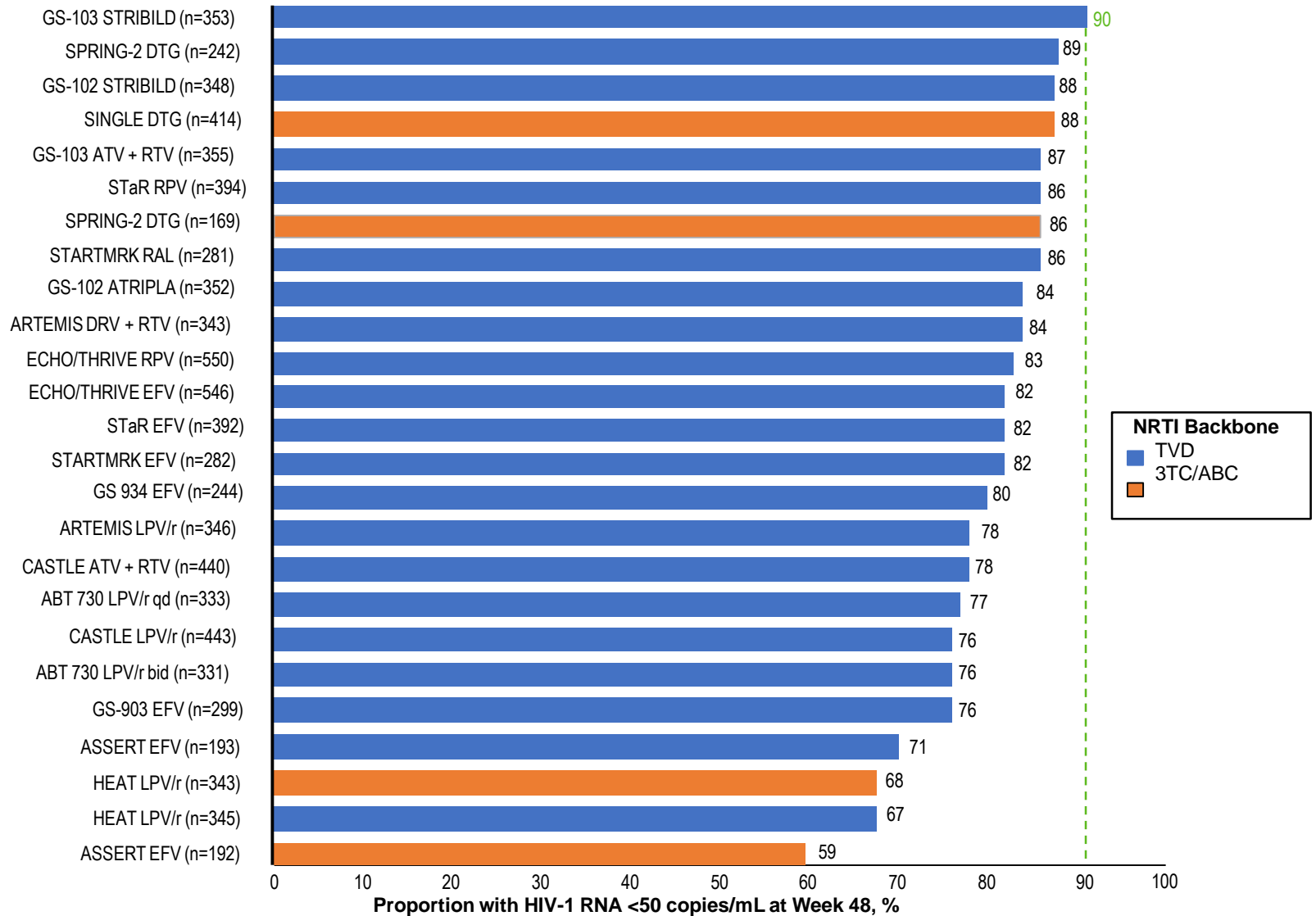


n	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Open label	Open label	Double-blind	Open label	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Double-blind	Open label	Open label	Open label
	866	867	353	163	79	242	394	348	411	169	247	605	162	601

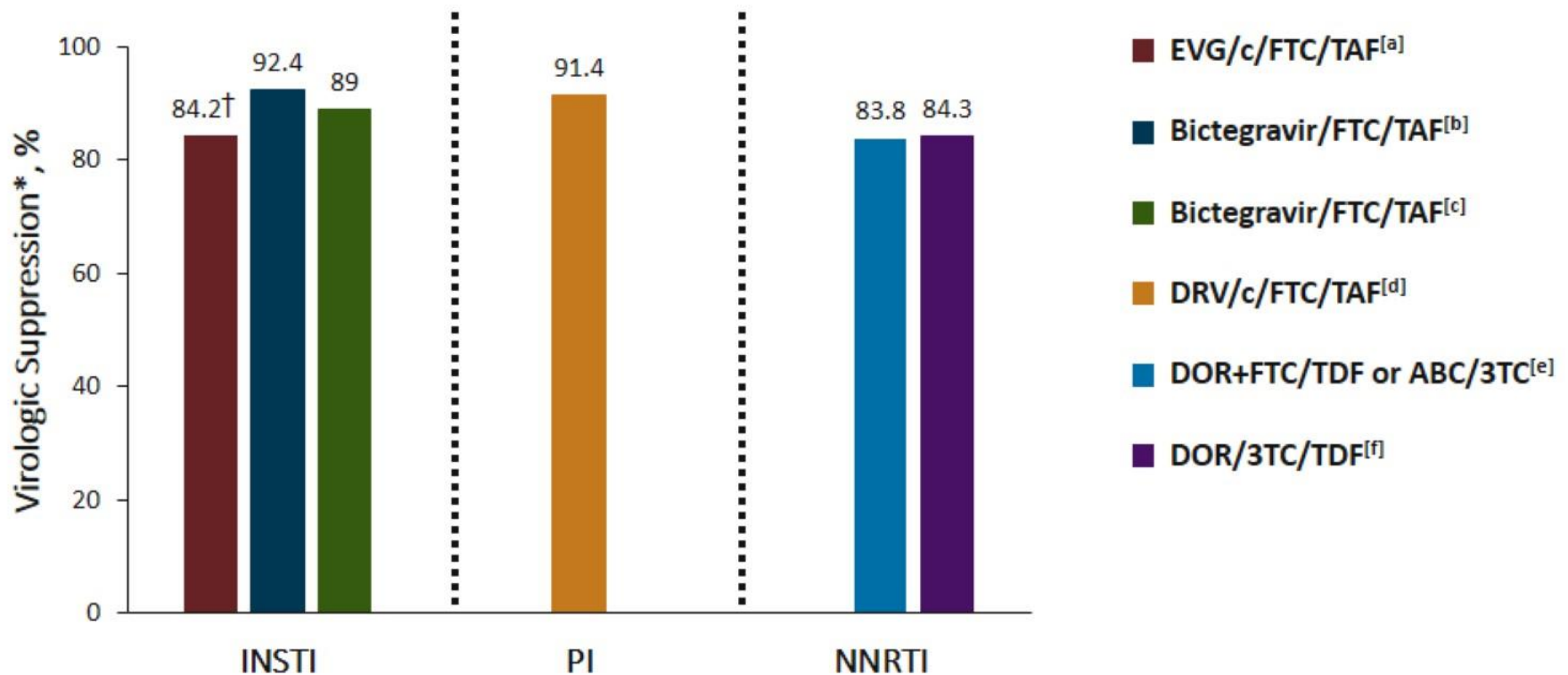
Registrational Treatment-Naive Clinical Trials: Historical Data*

HIV RNA <50 c/mL at Week 48

*This slide depicts data from multiple studies published from 2004-2014. Not all regimens have been compared head-to-head in a clinical trial



Efficacy in Treatment-Naive Patients



- Efficacy was similar between tested ART therapies and the respective comparator arms (ranging from 79.9% to 93%)

*Defined as the proportion of patients with HIV-1 RNA < 50 copies/mL; †Data provided for week 144, other ART tested are at week 48

a. Arribas JR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75:211-218; b. Gallant J, et al. *Lancet.* 2017;390:2063-2072; c. Sax PE, et al.

Lancet. 2017;390:2073-2082; d. Gallant C, et al. EACS 2017. Abstract PS8/2; e. Molina JM, et al. CROI 2017. Abstract 45LB; f. Squires

KE, et al. IAS 2017. Abstract 5585.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ (INSTI)

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
STAR EFVTMRK	RAL =EFV (εβδ 48) RAL > EFV (εβδ 192)
Study 102	EVG/c = EFV
SINGLE	DTG > EFV
ACTG A5257	RAL > ATV/r RAL > DRV/r > ATV/r
Study 103	EVG/c = ATV/R
WAVES	EVG/c > ATV/R (γυναίκες)
FLAMINGO	DTG > DRV/r
ARIA	DTG >ATV/r (γυναίκες)
ONCEMRK	RAL 400x2 = RAL 800x1
SPRING-2	DTG = RAL

Ανωτερότητα (ή ισοδυναμία) INSTI έναντι των NNRTI και bPI

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ INSTI - ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ

INSTI	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Bictegravir	<ul style="list-style-type: none">▪ STR μία φορά την ημέρα με TAF / FTC▪ Λίγες αλληλεπιδράσεις▪ Υψηλός γενετικός φραγμός	<ul style="list-style-type: none">▪ Λιγότερα δεδομένα▪ Διαθέσιμο μόνο ως STR▪ Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας κατά την εγκυμοσύνη▪ Αύξηση βάρους;
Dolutegravir	<ul style="list-style-type: none">▪ Μόνο του ή STR μία φορά την ημέρα με ABC/3TC▪ Λίγες αλληλεπιδράσεις▪ Υψηλός γενετικός φραγμός▪ Προτιμώμενη επιλογή στις οδηγίες εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου	<ul style="list-style-type: none">▪ Αυξάνει τα επίπεδα της μετφορμίνης▪ Πρόσφατες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια στη σύλληψη / το πρώτο τρίμηνο κύησης▪ Αύξηση βάρους ;
Elvitegravir	<ul style="list-style-type: none">▪ STR μία φορά την ημέρα με cobicistat και TAF/FTC	<ul style="list-style-type: none">▪ Πολλές αλληλεπιδράσεις▪ Μην το χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης▪ Εναλλακτική πλέον επιλογή
Raltegravir	<ul style="list-style-type: none">▪ Μεγαλύτερη εμπειρία▪ Λίγες αλληλεπιδράσεις▪ Προτιμώμενη επιλογή στις οδηγίες εγκυμοσύνης▪ Πλέον άπαξ ημερησίως	<ul style="list-style-type: none">▪ Πολλαπλά χάπια Όχι STR▪ Περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας κατά τη σύλληψη

Επιλογή αναστολέων ιντεγκράσης όλοι πολύ αποτελεσματικοί στην αρχική θεραπεία

INSTI	Backbone	CrCl:	Προσοχή:
BIC	FTC/TAF	≥ 30 mL/min	αντενδείκνυται με ριφαμπικίνη και dofetilide
	ABC/3TC	≥ 50 mL/min	Υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος, όχι εάν HLA-B*5701(+)
DTG	FTC/TAF	≥ 30 mL/min	Μετφορμίνη
	FTC/TDF	≥ 50 mL/min	Οστεοπόρωση, μετφορμίνη
	RPV	Χωρίς πρόβλημα	Μετφορμίνη, PPIs
EVG/ COBI	FTC/TAF	≥ 30 mL/min	Υπερλιπιδαιμία , φαρμακ. αλληλεπιδράσεις
	FTC/TDF	≥ 70 mL/min*	Υπερλιπιδαιμία, οστεοπόρωση, φαρ. αλληλεπιδράσεις
RAL	FTC/TAF	≥ 30 mL/min	
	FTC/TDF	≥ 50 mL/min	Οστεοπόρωση



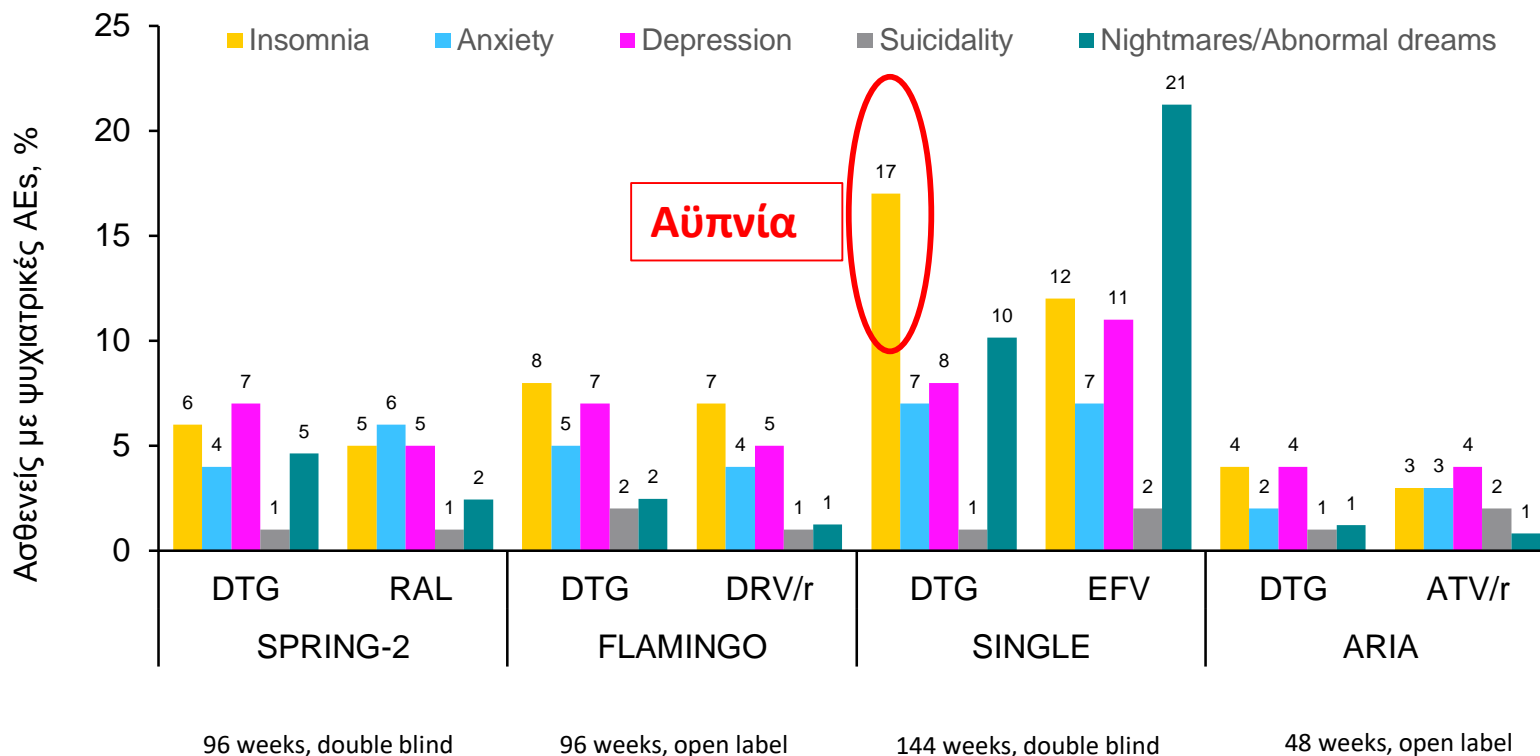
Επιλογή DTG/ABC/3TC vs DTG + FTC/TAF

	DTG/ABC/3TC	DTG + FTC/TAF
STR vs MTR (προτίμηση ή συμμόρφωση)	✓	
Υψηλός CVD κίνδυνος		✓
<i>HLA-B*5701 (+)</i>		✓
Οστεοπενία ή οστεοπόρωση	✓	✓
Νεφρική διαταραχή	✓*	✓

*DTG/ABC/3TC δεν συνιστάται σε CrCl < 50 mL/min καθώς απαιτείται τροποποίηση δόσης του 3TC
*

Ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες φάσης III του Dolutegravir σε πρωτοθεραπευόμενους (n=2634)

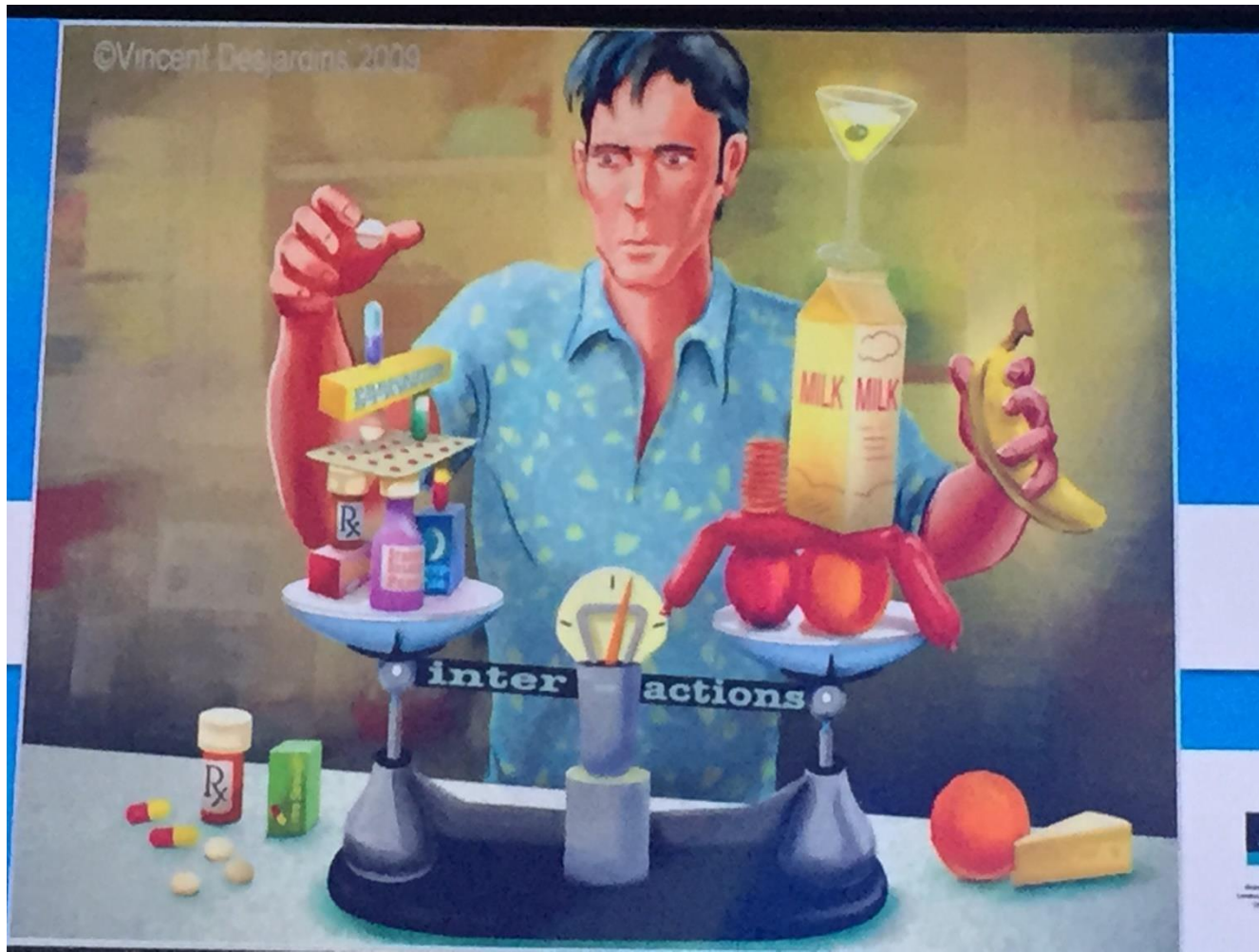
1315 patients with DTG, 1319 with EFV, DRV/r or RAL



- Η πλειοψηφία των ψυχιατρικών ΑΕ ήταν βαθμού ½ με λίγες διακοπές θεραπείας
- Αϋπνία: η πιο συχνή ΑΕ με 2 διακοπές θεραπείας, και πολύ πιο συχνή στη **μελέτη SINGLE**.
- Αϋπνία αναφέρθηκε από 126 ασθενείς υπό DTG (9.6%) vs. 96 στο άλλο σκέλος θεραπείας (7.3%).
Το 46% αποδόθηκε στο DTG vs 38% στο άλλο σκέλος
- Η αϋπνία στη μελέτη SINGLE ίσως οφείλεται μερικώς σε συστηματικό σφάλμα του σχεδιασμού της μελέτης και στη πρότερη χρήση ψυχιατρικού ερωτηματολογίου

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ

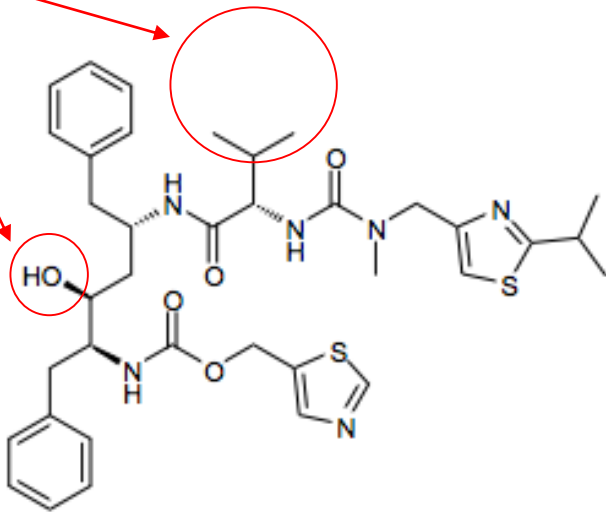
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ



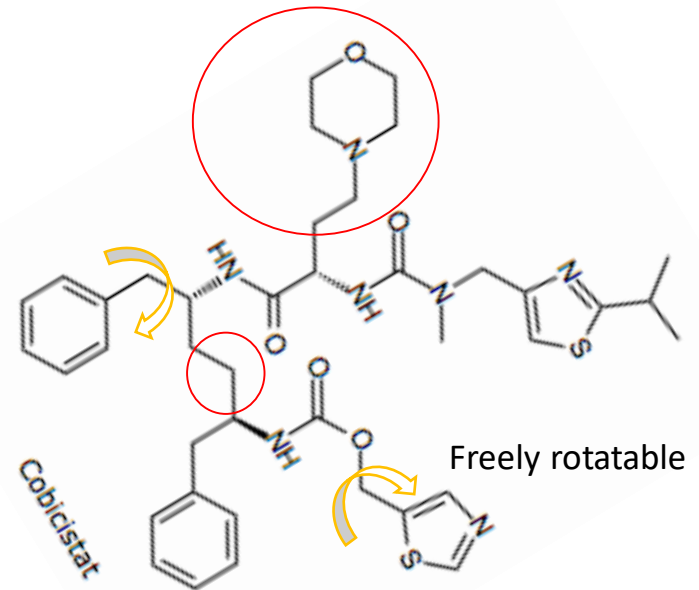
Cobicistat – ένας νεώτερος φαρμακοενισχυτής (booster)

- Δομικό ανάλογο με τη RTV

2 διαφορές



Ritonavir



ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ COBICISTAT

ΣΧΗΜΑ	ΣΚΕΥΑΣΜΑ	FDA	EMA
EVG/COBI/TDF/FTC	Stribild	2012	2013
EVG/COBI/TAF/FTC	Genvoya	2015	2015
ATV/COBI	Evotaz	2015	2015
DRV/COBI	Rezolsta / Prezcobix	2015	2014
DRV/COBI/FTC/TAF	Symtuza	2017	2017

Κύριες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με το COBICISTAT

Exposure Increased With COBI

- Antacids
- Antiarrhythmics
- Benzodiazepines
- Beta-blockers
- Calcium channel blockers
- Erectile dysfunction drugs
- Inhaled/injectable corticosteroids
- OCPs (norgestimate)
- Statins

Δεν συγχωρηγείται με επαγωγείς: EFV, ETR, NVP

και με αντι-HCV: SMV, TPV, BOC, DSB, PTV/ OMB/Rtv, SOFO/LEDI

MVC: 150 x 2

Increase COBI Exposure

- Azole antifungals
- Clarithromycin

Decrease COBI Exposure

- Rifabutin
- Carbamazepine
- Phenytoin

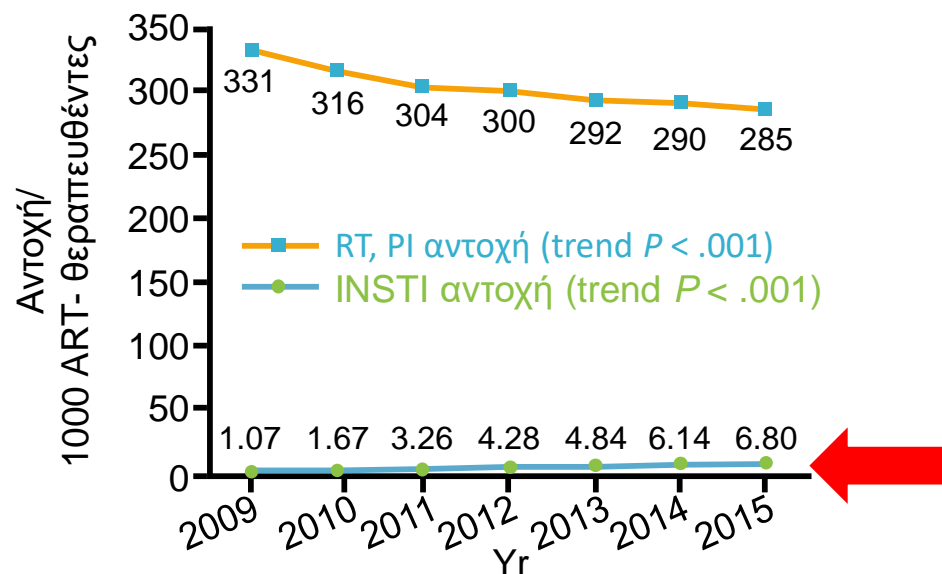
No interaction between COBI and methadone

DHHS Adult Guidelines 2016, Crutchley RD, Res Palliat Care 2016

Liverpool HIV Drug Interactions.<http://www.hiv-druginteractions.org> (Prof D.Back)

Αντοχή στα INSTI (2009-2015) - British Columbia

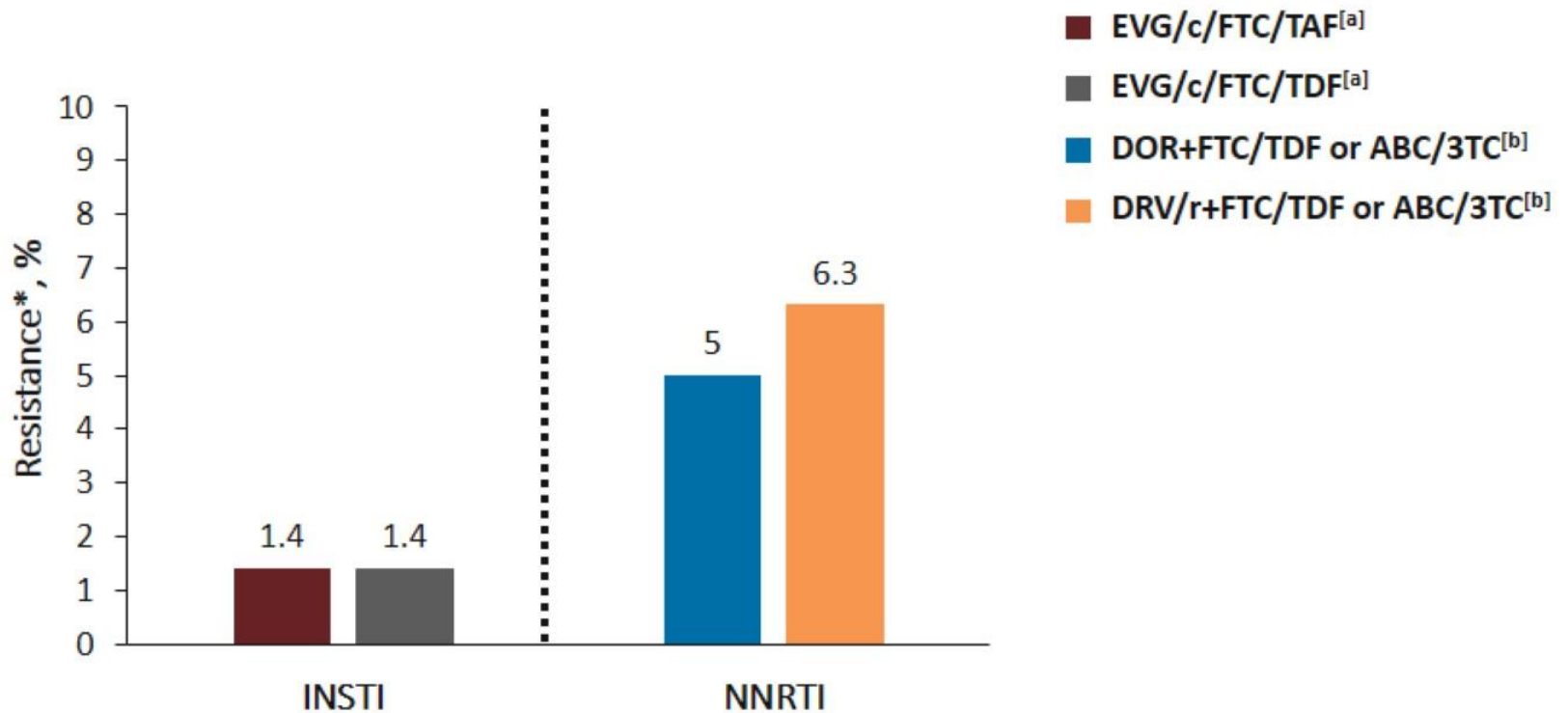
- Ασθενείς υπό ART στο BC Centre for Excellence στο πρόγραμμα Θεραπείας HIV/AIDS - 2009-2015
- Αντοχή = ≥ 1 δείγμα (Stanford HIV drug resistance algorithm v.7.0.1 score ≥ 30)



Αντοχή στα INSTI , n	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Όλα	6	4	12	8	8	11	8
▪ DTG	-	-	-	-	-	-	3*
▪ EVG	-	-	-	-	-	2	3
▪ RAL	6	3	9	8	7	7	2
▪ Αταξινόμητο	-	-	3	-	1	2	-

*2 σε προθεραπευμένους (263K) and 1 σε πρωτοθεραπευόμενο με DTG/ABC/3TC (66l).

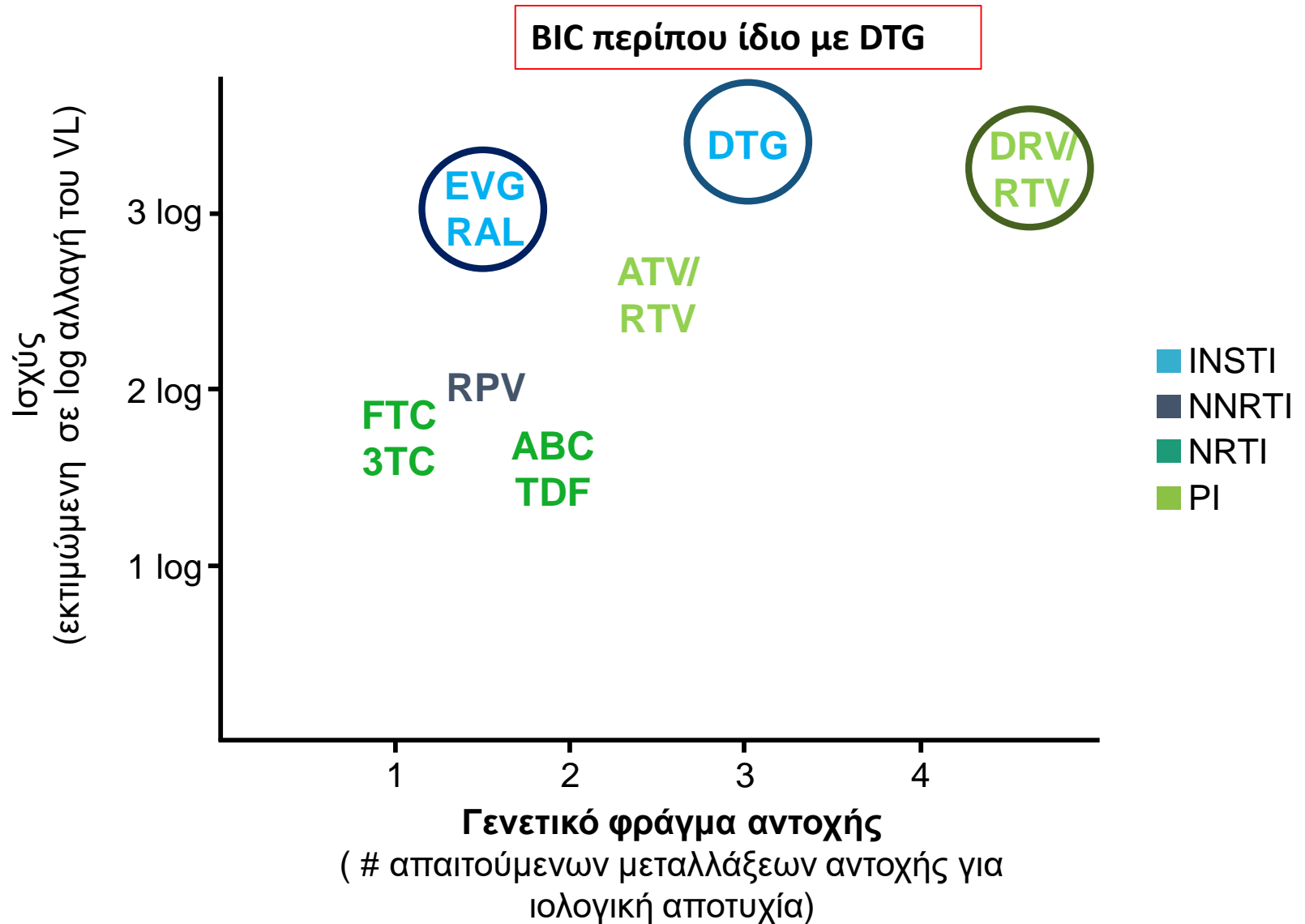
Resistance in Treatment-Naive Patients



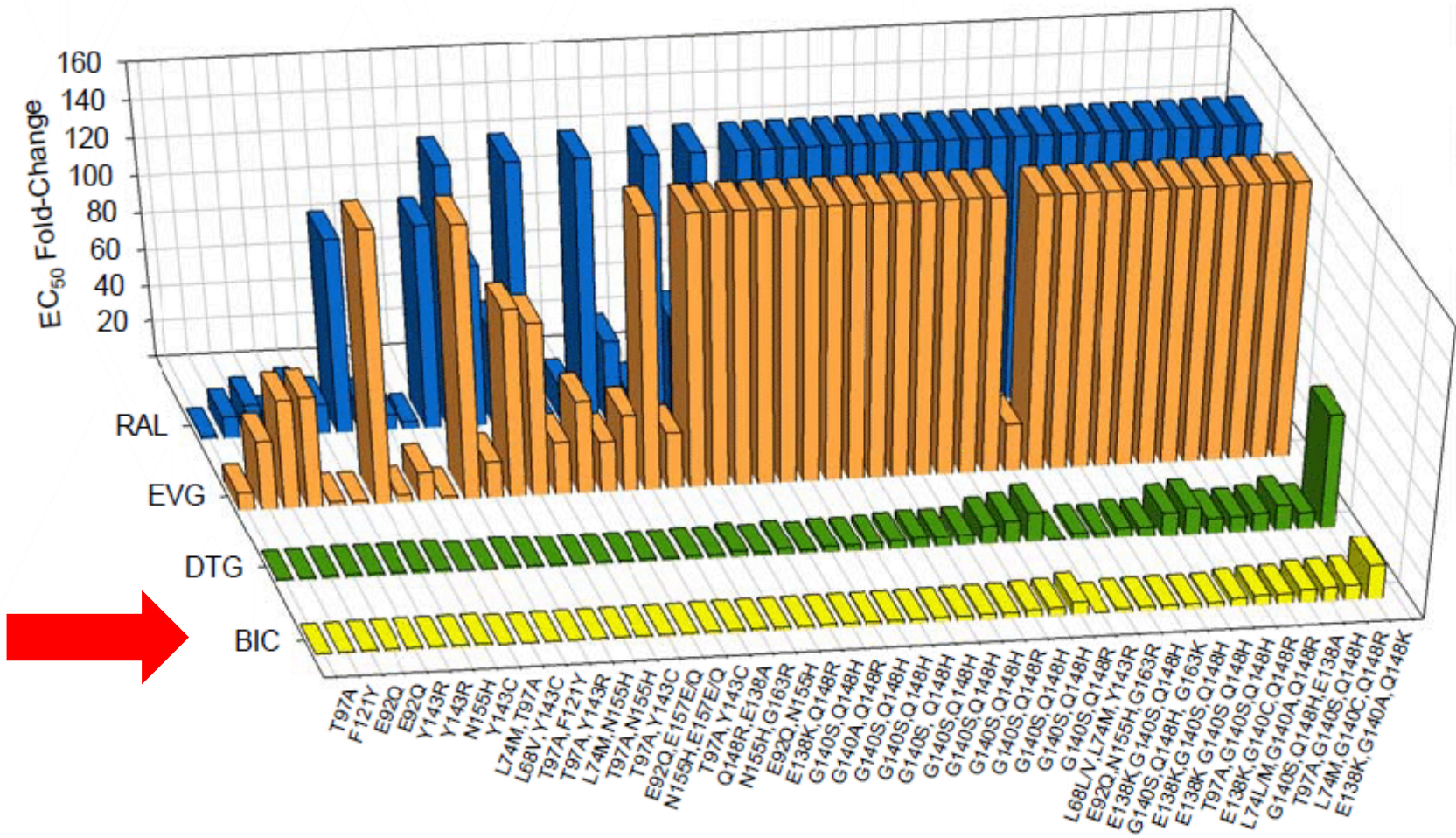
*No episodes of resistance were observed with bictegravir/FTC/TAF^[c,d] or related to DRV or TDF/TAF^[e]; resistance was not reported for DOR/3TC/TDF (DRIVE ahead study)^[f]

a. Arribas JR, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75:211-218; b. ARV-Trials.com website; c. Gallant J, et al. *Lancet*. 2017;390:2063-2072; d. Sax PE, et al. *Lancet*. 2017;390:2073-2082; e. Gallant C, et al. EACS 2017. Abstract PS8/2; f. Squires KE, et al. IAS 2017. Abstract 5585.

Γενετικό φράγμα αντοχής των αντιρετροϊκών



In-vitro αντοχή σε INSTIs



ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΙΙΚΟ ΦΟΡΤΙΟ

ΒΑΣΙΚΗ ΑΡΧΗ

Ισχυρή αντική δράση – υψηλός γενετικός φραγμός

ΕΠΙΛΟΓΕΣ

DRV/r ή DRV/cobi

DTG

BIC

ΣΧΟΛΙΑ

Αποτυχία με DRV/r= χωρίς εμφάνιση μεταλλαγών
στο DRV (μελέτη ARTEMIS)

DTG: Όχι μεταλλαγές αντοχής ως πρώτη θεραπεία

Μικρή πιθανότητα μεταδιδόμενης αντοχής

Gallant JE, J AIDS 2015

Clotet B, Lancet 2014

Walmsley SL, NEJM 2013

DHHS 2018 – EACS 2019

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ

Σύγκριση μεταξύ τους και με άλλες ομάδες

	RAL	EVG	DTG	EFV	PI/r
Δραστηκότητα	4	4	4	3	3
Ανοχή	4	3	4	2	2
Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	1	3	2	3	4
Φραγμός αντοχής	1	2	3	1	4

BIC περίπου ίδιο με DTG

Πότε ΔΕΝ χρησιμοποιούμε INSTI

- Εάν παρουσιασθούν νευροψυχιατρικές ΑΕ με τα INSTI
- Σε υψηλό κίνδυνο ή επί υπάρξεως καρδιαγγειακής νόσου
 - αφορά μόνο ABC/3TC/DTG
- HLA-B*5701 positive ή HBsAg θετικό
 - αφορά μόνο ABC/3TC/DTG
- Σε νεφρική ανεπάρκεια
 - TAF/FTC/EVG/c σε CrCl > 30 mL/min
 - ABC/3TC/DTG σε CrCl > 50 mL/min
 - TDF/FTC/EVG/c σε CrCl > 70mL/min
- Σε πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
 - Για το EVG/COBI:
 - Πχ με rifampin ή rifapentine, lovastatin, simvastatin, corticosteroids κλπ
 - Σε βαρεία ηπατική διαταραχή
 - Για το DTG: μαζί με dofetilide ή rifapentine
 - Το DTG πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε βαρεία ηπατική διαταραχή
- Σε απουσία γονοτυπικού ελέγχου αντοχής ή σε κακή συμμόρφωση χρησιμοποιούνται τα κάτωθι σχήματα:
 - (DRV/RTV ή DTG ή BIC) + (FTC/TAF or FTC/TDF)

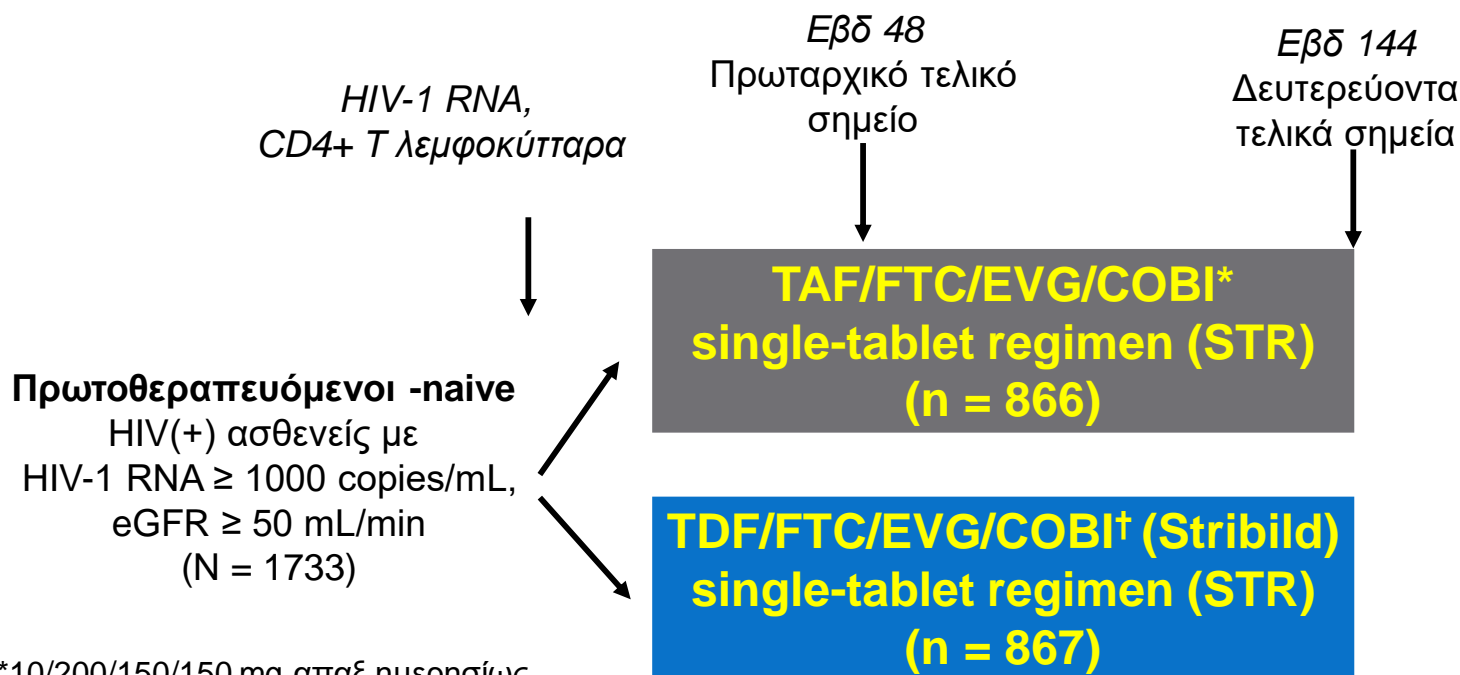
ΜΕΛΕΤΕΣ NRTI

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
Μελέτες φάσης III (GILEAD)	TDF = TAF (48 & 96 εβδ) TAF > TDF (144 εβδ)
ACTG 5202	TDF > ABC (σε HIV RNA > 100.000 c/ml)
ASSERT	TDF > ABC
HEAT	TDF = ABC
SINGLE	DTG/ABC/3TC > EFV/TDF/3TC

Σχόλια: TDF: νεφροτοξικότητα, οστεοπενία / οστεοπόρωση
TAF: βελτίωση ανωτέρω παραμέτρων
ABC: αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος
υπερευαισθησία (HLA-B*5701)

Μελέτες 104/111: TAF/FTC/EVG/COBI* vs TDF/FTC/EVG/COBI† Tenofovir Alafenamide Fumarate vs TDF σε πρωτοθεραπευόμενους (naïve)

- Παράλληλες, διεθνείς τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες διπλές-τυφλές μελέτες φάσης III
- Πρωταρχικό τελικό σημείο: Μη κατωτερότητα (12% margin) του **E/C/F/TAF** vs Stribild βασισμένη σε HIV-1 RNA <50 copies/mL* σε 48 εβδ (FDA Snapshot analysis)
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία: αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανοχή σε 96 εβδ και σε 144 εβδ



*10/200/150/150 mg απαξ ημερησίως.
†300/200/150/150 mg απαξ ημερησίως.

TAF: 10 mg
με φαρμακοενίσχυση

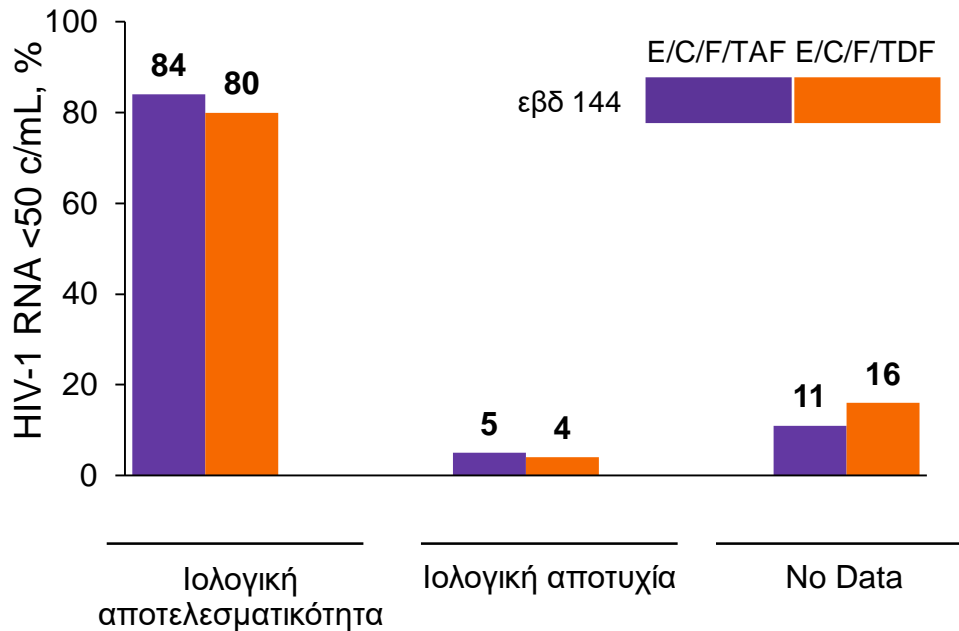
Wohl DA, et al. CROI 2015. Abstract 113LB
Sax PE, et al. Lancet. 2015;385:2606-2615

- Μελέτες 104/111: **TAF/FTC/EVG/COBI vs TDF/FTC/EVG/COBI**
Tenofovir Alafenamide Fumarate vs TDF σε πρωτοθεραπευόμενους (naïve)

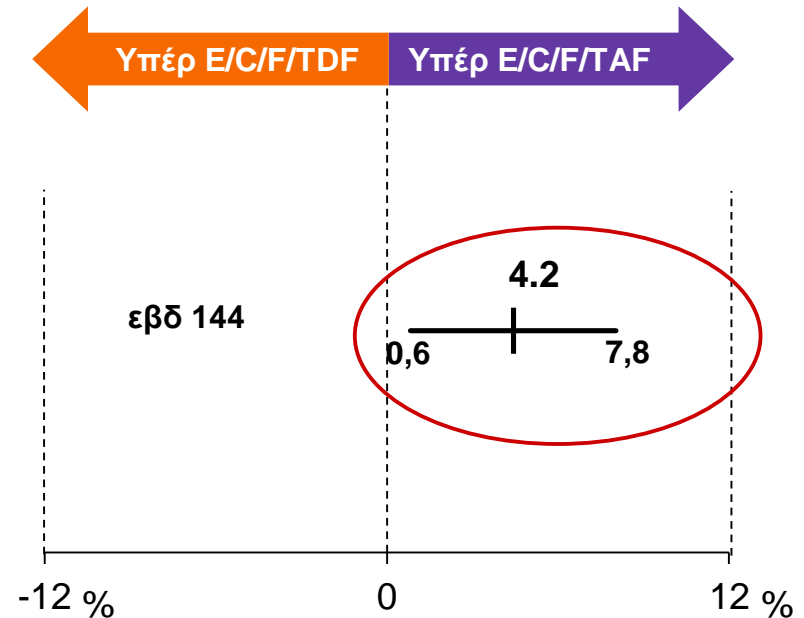


Ιολογικά αποτελέσματα σε 144 εβδ

Ιολογική αποτελεσματικότητα



Διαφορά στη θεραπεία (95% CI)



Σε 144 εβδ. το E/C/F/TAF ανώτερο ως προς την αποτελεσματικότητα από το E/C/F/TDF 84,2% vs 80% (P=0.021)

TAF: ευνοϊκότερη επίδραση στα νεφρά και στα οστά έναντι του TDF

- Σε μελέτες πρώτης θεραπείας (naïve) και αλλαγής (switch) τα σχήματα με TAF παρουσιάζουν στις 48 εβδ (έναντι του TDF)
 - Υψηλότερη $eGFR_{CG}$
 - Μικρότερη πρωτεϊνουρία (πρωτεΐνη ούρων, λευκωματίνη, RBP, και πηλίκο β_2 -M/ Cr ούρ)
- Δεν έχει παρατηρηθεί εγγύς σωληναριοπάθεια ή σύνδρομο Fanconi
- Σε μελέτες πρώτης θεραπείας (naïve): **μικρότερη μείωση οστικής πυκνότητας (BMD) στο ισχίο και τη ΣΣ ($P < .001$)**
- Σε μελέτες αλλαγής (switch): Το TAF βελτίωσε την οστική πυκνότητα στο ισχίο και την ΣΣ
- Το TAF έχει **ουδέτερη επίδραση στα λιπίδια**

Ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας EVG/C/FTC/TAF vs EVG/C/FTC/TDF

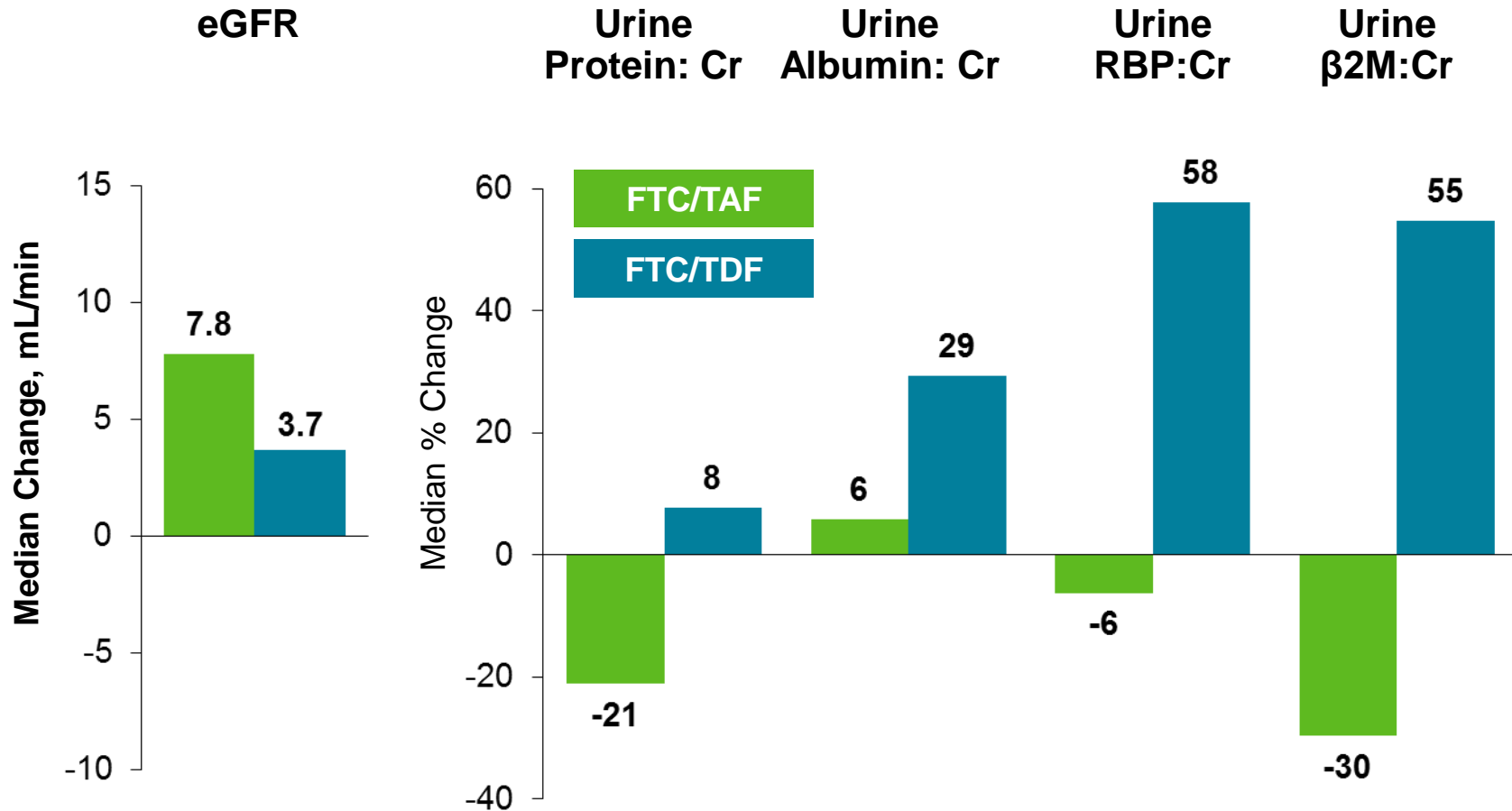
Sax PE, et al. Lancet. 2015;385:2606-2615.

Mills A, et al. Lancet Infect Dis. 2016;16:43-52.

Gallant JE, et al. Lancet HIV. 2016;3:e158-e165.

Wohl D, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72:58-64.

Change in Renal Biomarkers: Subgroup ≥ 50 years of Age

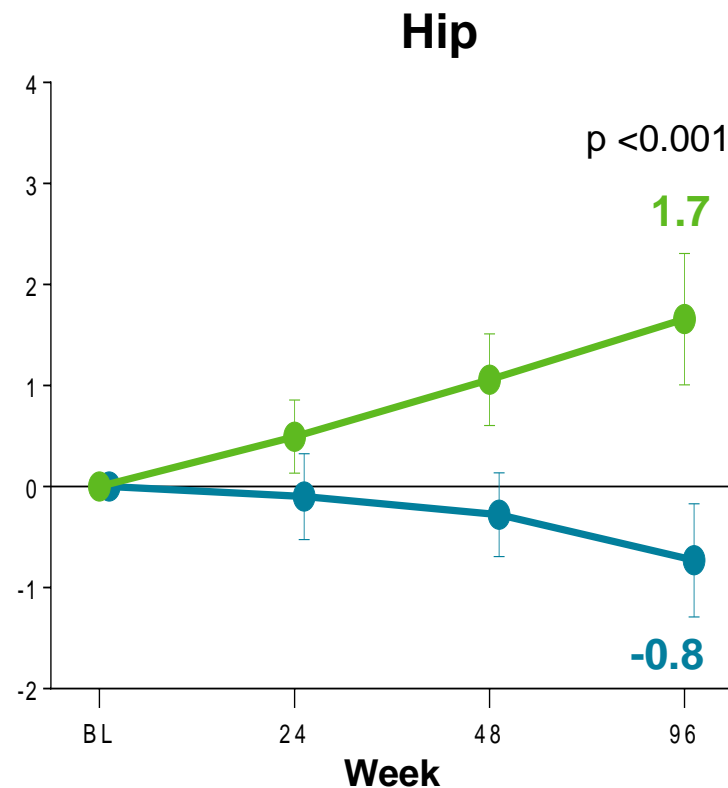
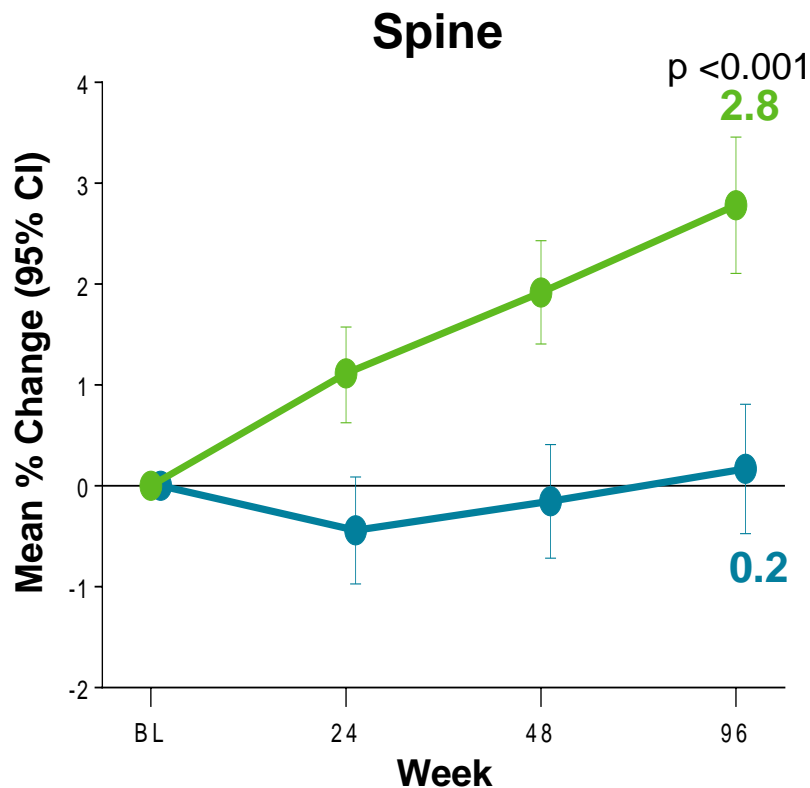


Markers of renal safety were all significantly improved with switch to FTC/TAF in patients aged ≥ 50 years ($p \leq 0.002$)

eGFR, estimated glomerular filtration rate; Cr, creatinine; RBP, retinol binding protein; $\beta 2M$, $\beta 2$ -microglobulin.



Changes in Bone Mineral Density: Subgroup ≥ 50 years of age



	BL	24	48	96	BL	24	48	96
FTC/TAF, n	142	140	137	132	140	137	135	131
FTC/TDF, n	139	134	136	128	138	133	135	128

Switching to FTC/TAF showed significant improvements in hip and spine BMD after Week 96 in patients aged ≥ 50 years

Tenofovir Alafenamide (TAF)

Ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας EVG/C/FTC/TAF vs EVG/C/FTC/TDF

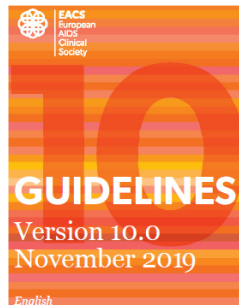
- Σε σταθερούς συνδυασμούς: - FTC/TAF/EVG/COBI (*Genvoya*)
 - FTC/TAF/RPV (*Odefsey*)
 - FTC/TAF (*Descovy*)
- Συγκριτικά με το TDF: - επιδρά λιγότερο στους νεφρούς και τα οστά
 - αυξάνει ελαφρά περισσότερο τα λιπίδια
 - ίδια ιολογική ισχύς
- Προσοχή σε συγχορήγηση με ριφαμπικίνη (μειωμένα επίπεδα TAF)
- Αντενδείκνυται σε CrCl < 30 mL/min (οι μοναδικοί σταθεροί συνδυασμοί που χορηγούνται σε κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min χωρίς ανάγκη τροποποίησης δόσης)
- Ανεπαρκή στοιχεία στη κύηση*
- Ανεπαρκή στοιχεία για PREP (ελπιδοφόρα στοιχεία από μακάκους)*

* δεν έχει ένδειξη

Το TAF προτιμάται ως πρώτη επιλογή έναντι του TDF

- Σε χρόνια νεφρική νόσο ή σε υψηλό κίνδυνο
- Σε συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων
- Σε ιστορικό νεφρικής επιβάρυνσης από το TDF
- Σε οστεοπόρωση / οστεοπενία ή υψηλό κίνδυνο
- Σε ιστορικό κατάγματος ευπάθειας (fragility)

Expert opinion



ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΧΩΡΙΣ NRTIs

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
PROGRESS	LPV/r + RAL = LPV/r/FTC/TDF
SPARTAN	ATV + RAL (διεκκόπη, αποτυχία RAL)
NEAT 100/ANRS 143	DRV/r + RAL (σε VL<100.000 % CD4 > 200 / ml)
GARDEL	LPV/r + 3TC = LPV/r + 2 NRTI
GEMINI	DTG + 3TC

**EACS: προτείνει DTG + 3TC (ως μία από τις κύριες)
και DRV/r (ή DRV/c) + RAL (ως εναλλακτική επιλογή)
Για έναρξη θεραπείας**

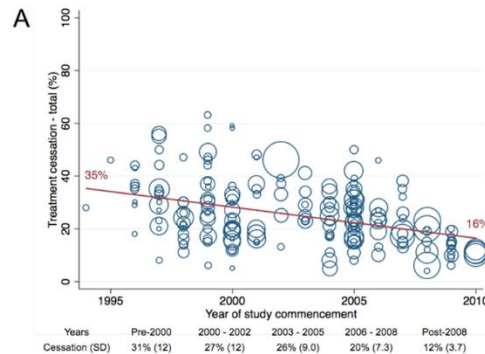
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΛΛΑΓΗΣ (SWITCH) ART

A) ΣΕ ΑΠΟΤΥΧΙΑ (FAILURE)

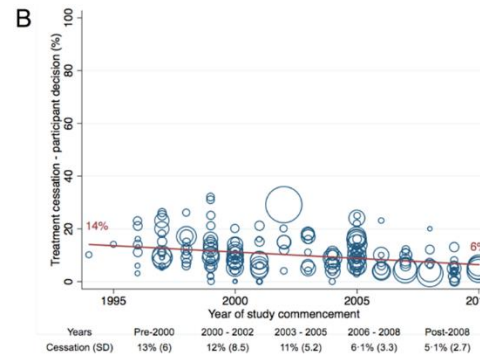
B) ΕΠΙ ΠΛΗΡΟΥΣ ΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

ΑΙΤΙΕΣ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ART: ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ 114 ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΜΕ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΩΣ 3 ΕΤΗ

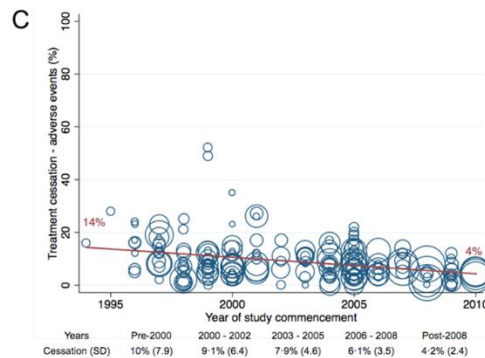
ΟΛΑ ΤΑ ΑΙΤΙΑ



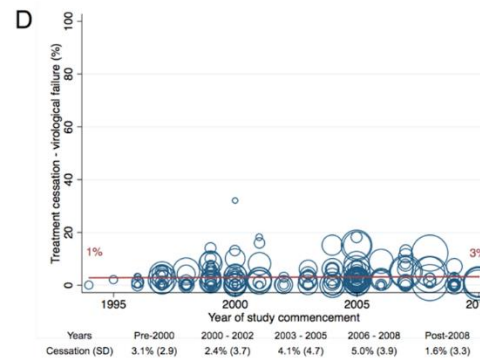
ΑΠΟΦΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

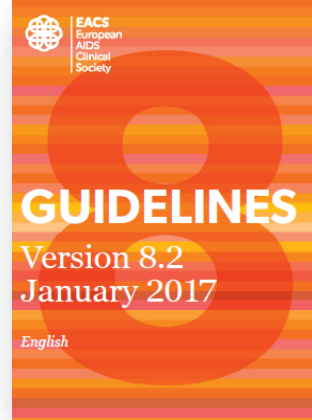


ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ



ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΤΥΧΙΑ





Αίτια / Κριτήρια Αλλαγής ART

- **Ιολογική/ανοσολογική αποτυχία**
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**
- **Βελτίωση/απλοποίηση σχήματος, καλύτερη συμμόρφωση**
- **Πρόληψη/βελτίωση μεταβολικών διαταραχών / λιποδυστροφίας / δυσλιπιδαιμίας**
- **Πρόληψη / μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου**

ΠΡΩΤΟΘΕΡΑΠΕΥΟΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΤΗΣ ART

- **Ιολογική αποτυχία:** Αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης **HIV RNA >200 copies/mL** (DHHS 2018)

Ατελής ιολογική απόκριση: **HIV RNA >200 copies/mL (x2) σε 24 εβδ (DHHS)**
Ασθενείς με υψηλό bl VL ίσως έχουν καθυστερημένη απόκριση

Ατελής καταστολή: **HIV RNA >200 copies/mL** μετά από **24** εβδ. (EACS 2019)
Χαμηλή ιαιμία: HIV RNA > 50 και <200 copies/mL

- Ιολογικό blip: παροδική μεμονωμένη ανίχνευση HIV RNA μετά από ιολογική καταστολή με συνοδό αυτόματη επαναφορά σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ιικού φορτίου. Συχνά χωρίς σημασία.

- **Ανοσολογική αποτυχία:**

- Αδυναμία επίτευξης και διατήρησης επαρκών CD4 παρά την ιολογική καταστολή

- **Κλινική επιδείνωση:**

- Εμφάνιση σχετιζομένων με την HIV λοίμωξη νοσημάτων (μετά ≥ 3 μήνες θεραπείας. Δεν συμπεριλαμβάνεται το IRIS)

ΑΙΤΙΑ ΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ

- Υψηλά αρχικά επίπεδα HIV RNA ή χαμηλά αρχικά CD4
- Συννοσηρότητες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση
 - πχ χρήση ουσιών ή νευροψυχιατρικές διαταραχές
- Επίκτητη ή μεταδιδόμενη ανοχή
- Προηγούμενη ιολογική αποτυχία
- **Ατελής συμμόρφωση**
- Διακοπτόμενη ART
- **Σχήματα με ανεπαρκή ιολογική ισχύ**
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων**
- Ατελής φαρμακοκινητική (απορρόφηση, μεταβολισμός, κατανομή)
- Τροφικές απαιτήσεις
- **Υψηλό φορτίο χαπιών, πολλαπλές δόσεις**
- **Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις**
- Κόστος, διαθεσιμότητα φαρμάκων

ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΑ 1^Η ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΑΠΟ **NNRTI**

- **bPI (r) + INSTI** Μελέτες: SECOND-LINE, EARNEST
SELECT (ACTG A5273) – LPV/r + RAL
- Στην πράξη: **bDRV** TITAN, ODIN (DRV 800/100 x 1)
DTG + NRTIs DAWNING (24 εβδ)

ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΣΧΗΜΑ

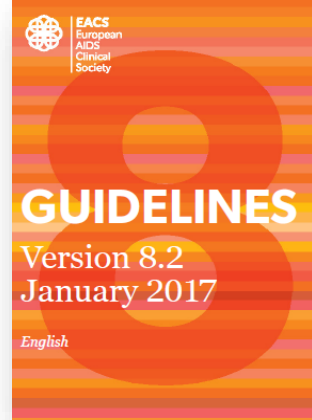
Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες για να καθοδηγήσουν την θεραπεία

Αποτυχία 1 ^{ου} σχήματος	Πιθανά αίτια	Συνιστώμενο σχήμα
bPI + NRTI	Όχι αντοχή σε PI Κακή συμμόρφωση Φαρμ. αλληλεπιδράσεις Αντοχή σε 3TC/FTC	Βελτίωση συμμόρφωσης Γονοτυπικός έλεγχος Άλλο bPI +NRTIs Σχήμα χωρίς bPI INSTI + 1-2 ενεργά φάρμακα από άλλες κατηγορίες (NRTI, bPI)
INSTI + NRTI		
Αποτυχία INSTI		bPI + NRTIs (AII)
Μη αντοχή σε INSTI	R σε 3TC/FTC	bPI + INSTI (BII)
Αντοχή σε RAL / EVG Όχι R σε DTG		DTG x2 + bPI DTG + 2NRTI
Μη αντοχή σε INSTI και NRTIs	DHHS 2018	Βελτίωση συμμόρφωσης

ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΕ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΑΠΟΤΥΧΙΕΣ

- Επανελέγχος καλής συμμόρφωσης και φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων
- Γονοτυπικός / φαινοτυπικός έλεγχος
- Νέες κατηγορίες φαρμάκων: **INSTI** (μελέτες SAILING, VIKING)
MVC, Enfuvirdine
- Μη χρησιμοποιηθέντα φάρμακα: **Etravirine, Doravirine**
- 2-3 πλήρως ενεργά φάρμακα
- Ανακύκλωση - MegaHAART
- Πειραματικές θεραπείες: αναστολείς εισόδου ή ωρίμανσης
μονοκλωνικά αντισώματα πχ Imalizumab

Αίτια / Κριτήρια Αλλαγής ART Επί πλήρους ιολογικής καταστολής



- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**
- **Βελτίωση/απλοποίηση σχήματος, καλύτερη συμμόρφωση**
- **Πρόληψη/βελτίωση μεταβολικών διαταραχών / λιποδυστροφίας / δυσλιπιδαιμίας**
- **Πρόληψη / μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου**
- **Μείωση κόστους**

ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΙΣ ΑΠΛΟΠΟΙΗΣΗΣ ART (FDA)

- Πλήρης ιολογική καταστολή > 6 μήνες πριν την αλλαγή
- Χωρίς ιστορικό αποτυχίας ή μεταλλαγών αντοχής στα φάρμακα
- Υψηλό επίπεδο συμμόρφωσης
- Υψηλός γενετικός φραγμός νέου σχήματος
- Αποφυγή φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?>

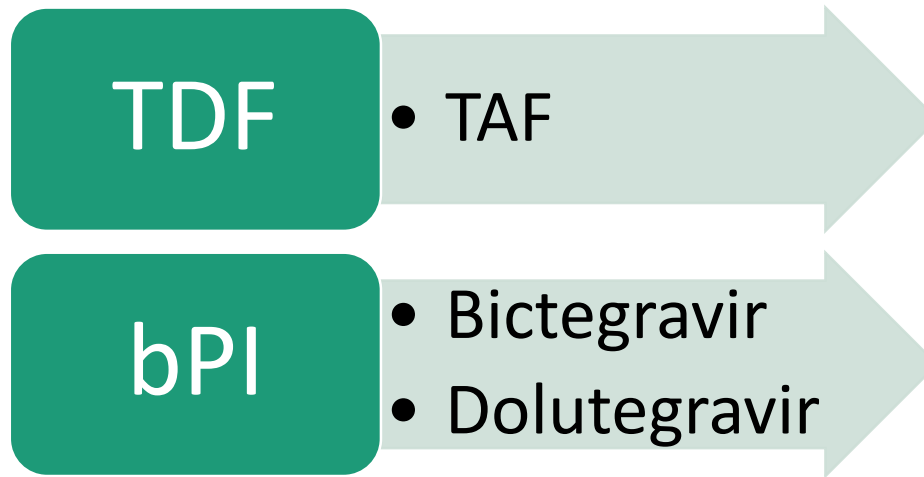
Arribas J, Considerations Before Modifying Antiretroviral Therapy, InPractice 2016

ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΛΟΠΟΙΗΣΗΣ

ΜΕΛΕΤΗ	ΑΠΟ	ΠΡΟΣ
SPIRIT	bPI	RPV
SWITCHMRK 032/33	LPV/r	RAL (RAL < LPV) Χαμηλός γενετικός φραγμός
SPIRAL	LPV/r	RAL (RAL=LPV) Μακρά καταστολή
STRATEGY - PI	bPI	EVG/r (έγκριση FDA – 2017)
Study 109	<u>TDF</u> + EVG/r ή ATV/r ή EFV	EVG/r / <u>TAF</u> / FTC (έγκριση FDA – 2017)
STRIIVING	PI/NNRTI/INSTI	DTG/ABC/3TC
Hunh, ID Week 2015	NRTI-Rx (5 δισκία)	EVG/c/TAF/FTC
LATTE	LPV/r ή EFV	CABOTEGRAVIR + RPV

Κριτήρια FDA: ART με ιολογική καταστολή > 6 μήνες, χωρίς ιστορικό αποτυχίας ή γνωστές μεταλλάξεις

Συνήθεις τροποποιήσεις ART



TDF, tenofovir disoproxil fumarate

TAF, tenofovir alafenamide

ΑΠΛΟΠΟΙΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (πειραματική) –ΔΕΝ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ

- LPV/r, DRV/r, ATV/r
- Συχνές ιολογικές αποτυχίες χωρίς αντοχή των PI

ΔΙΠΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **LPV/r + 3TC** (OLE) EACS 2017
- **ATV/r + 3TC** (SALT, ATLAS-M)
- **DRV/r + RAL** (NEAT/ANRS) EACS 2017
- **DTG + 3TC**

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΧΩΡΙΣ 1-2 NRTIs (NRTI-sparing)

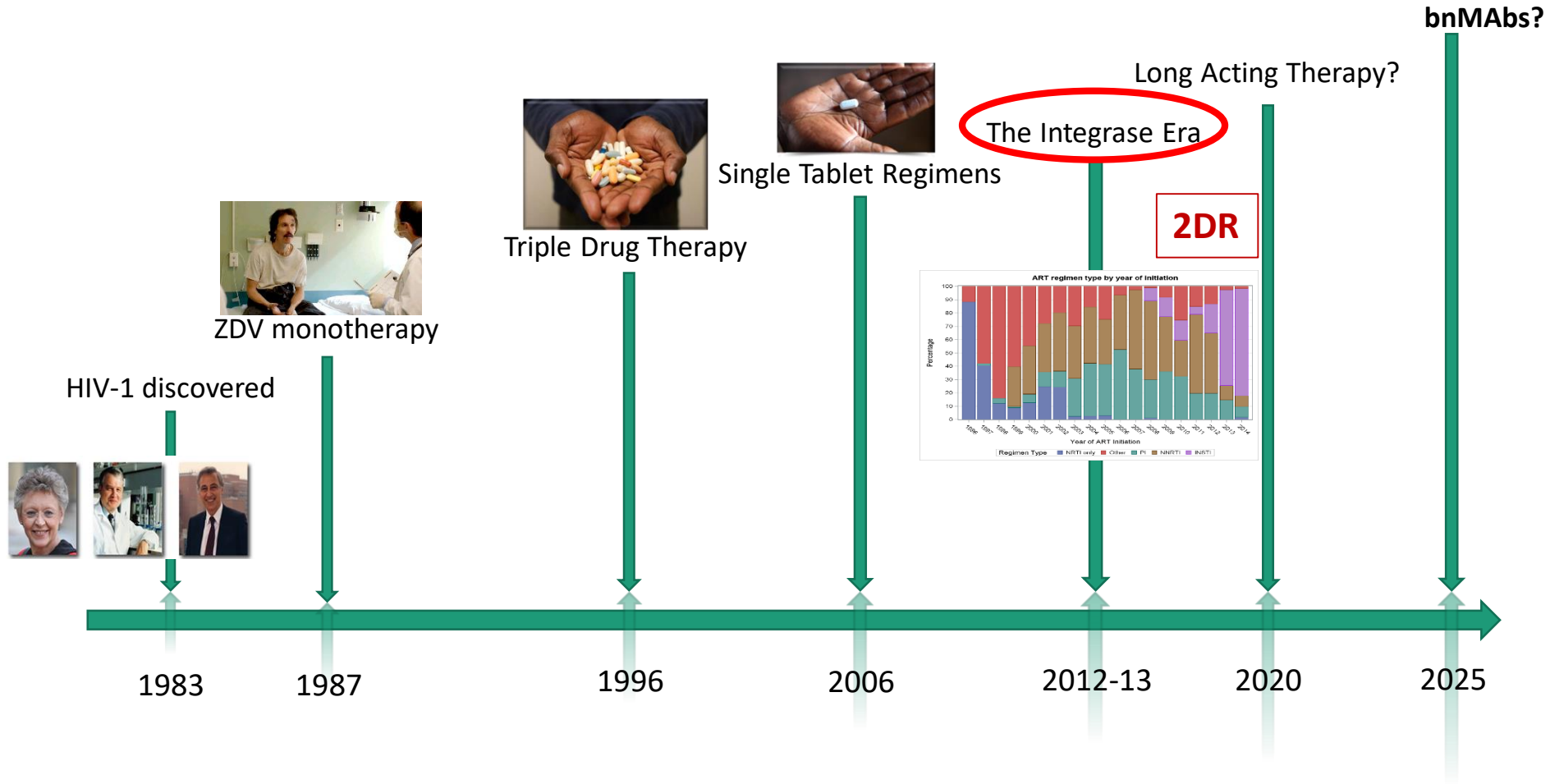
ΜΕΛΕΤΗ	ΣΧΗΜΑ ή ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
PROGRESS	LPV/r + RAL = LPV/r/FTC/TDF
SPARTAN	ATV + RAL (αποτυχία RAL),
SALT, ATLAS-M	ATV/r + 3TC
NEAT 100/ANRS 143	DRV/r + RAL (σε VL<100.000 ή CD4 > 200 / ml)
GARDEL, OLE	LPV/r + 3TC = LPV/r + 2 NRTI
PADDLE, LAMIDOL,GEMINI, ACTG 5353	DTG + 3TC
SWORD 1/2	DTG + RPV
DUAL-GESIDA	DRV/RTV + 3TC
DUALIS	DRV/RTV + DTG <small>ClinicalTrials.gov. NCT02486133</small>

ΔΙΠΛΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (2-DRUG REGIMEN)

Ασθενείς	Σχήμα	EACS 2018	DHHS-USA 2018
Πρωτοθεραπευόμενοι (Naïve)	DRV /r (c) + RAL	EACS	DHHS
	LPV /r + 3TC		DHHS
	DRV /r + 3TC (υπό εξέταση)		DHHS
	DTG + 3TC	EACS	DHHS
Αλλαγή (switch)	DTG + RPV (A-I)	EACS	DHHS
	DTG + 3TC	EACS	
	DRV /r + 3TC	EACS	DHHS
	DRV /c + 3TC	EACS	
	ATV /r + 3TC	EACS	DHHS
	ATV /c + 3TC	EACS	
	LPV/r + 3TC		DHHS

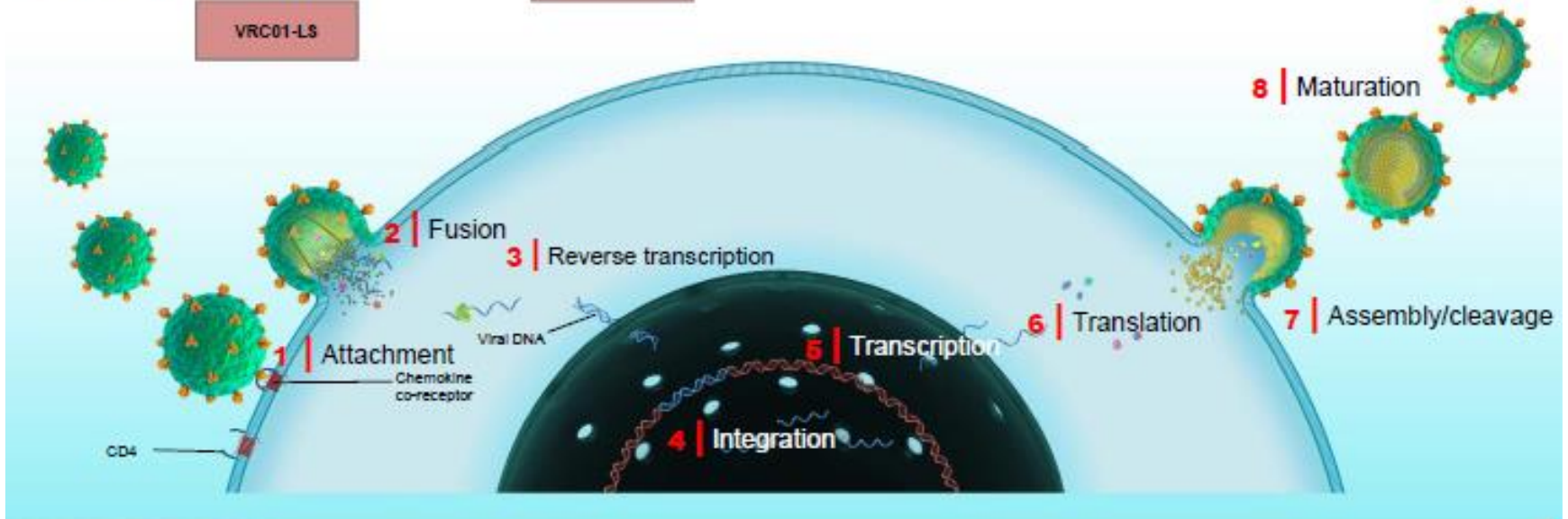
Διπλή θεραπεία: σε ασθενείς 1) χωρίς μεταλλάξεις σε PI, NRTI, 2) με μακρά (>6 μήνες) ιολογική καταστολή, 3) με επιθυμία αλλαγής ή ΑΕ από TDF, TAF ή ABC 4) απουσία χρόνιας HBV λοίμωξης

Το μέλλον της αντιρετροϊκής θεραπείας



HIV drug pipeline under clinical evaluation (Phase I–III)

Entry inhibitors	Monoclonal antibodies (mAb)	NRTIs/NRTIs ('nukes')	NNRTIs ('non-nukes')	Integrase inhibitors	Protease inhibitors	Capsid inhibitors	Maturation inhibitors	Unique/ unknown MoA
Fostemsavir (GSK-334; FTR)	UB-421 (CD4 receptor)	Islatravir (MK-8591)	Elsulfavirine (VM1500)	Cabotegravir-LAI (GSK-744; CAB)	GS-PI1	GS-CA1	GSK2838232	MK-8507
Leniviroc (TBR-652; CVC)	PRO-140 (CCR5 receptor)	GS-9131	Rilpivirine-LAI (TMC278; RPV)	MK-2048				ABX464
Sifuvirtide (FS-0101)	Ibalizumab (TMB-355)		Dapivirine (TMC120; DPV)					LEDGINs
Albuvirtide (FB006M; ABT)	VRC01		PC-1005 (MIV-150/zinc acetate)					
	VRC01-LS							



HIV pipeline 2017: targets in the HIV lifecycle

Entry inhibitors

fostemsavir
combinectin

NRTIs/NtRTIs (nukes)

EFdA (MK-8591)
GS-9131

NNRTIs (non-nukes)

doravirine
elsufavirine
rilpivirine LA

INIs (or INSTIs)

bictegravir
cabotegravir
cabotegravir LA

Monoclonal antibodies (mAb)

UB-421 (CD4 receptor)
ibalizumab (CD4 receptor)
PRO-140 (CCR5 recept.)

Protease inhibitor

GS-PS1

Capsid inhibitor

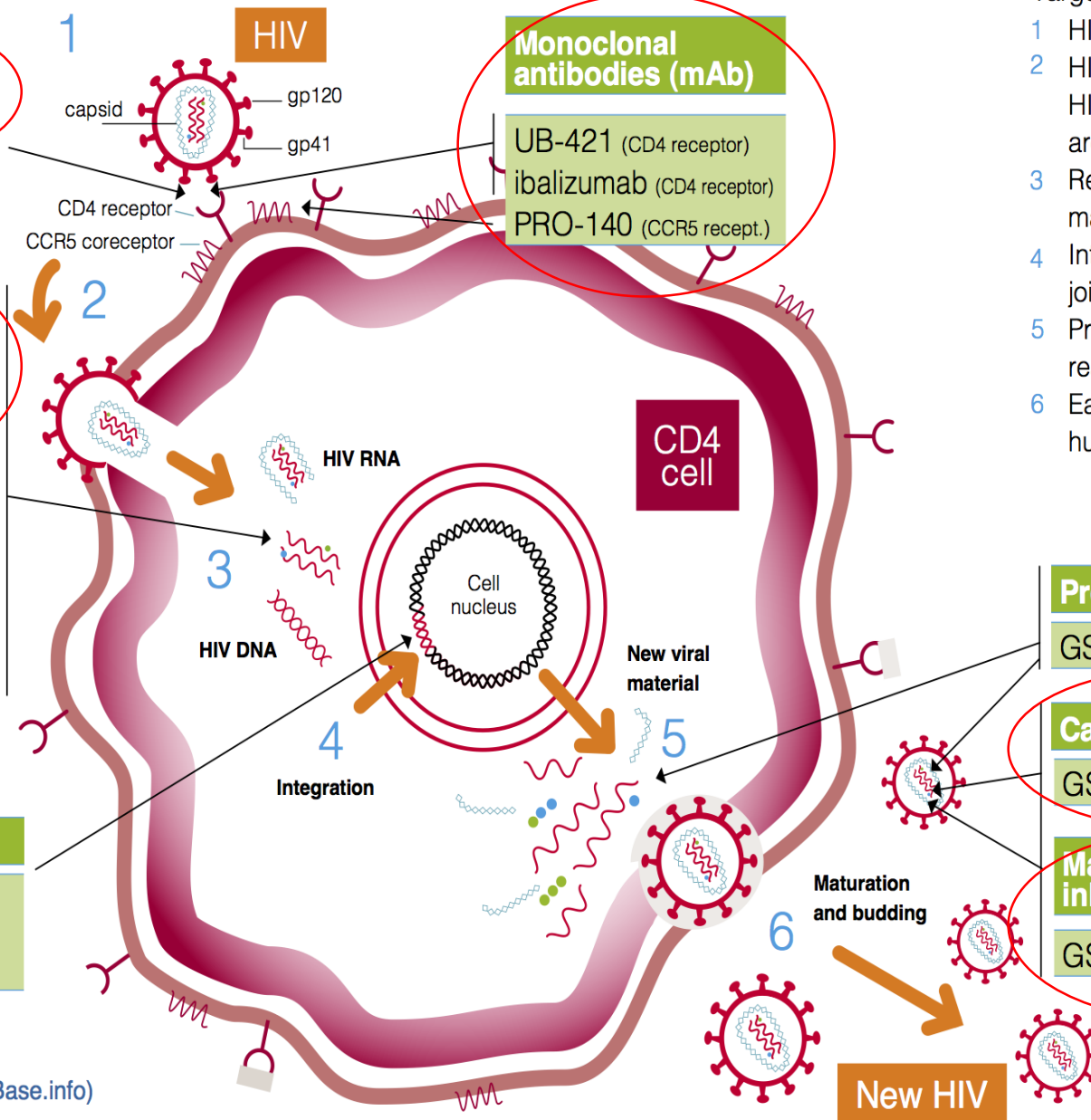
GS-CA1

Maturation inhibitor

GSK3640254

Targets in the HIV lifecycle

- 1 HIV attaches to a CD4 cell.
- 2 HIV enters a CD4 cell and HIV proteins and enzymes are released into the cell.
- 3 Reverse transcriptase (RT) makes double strand HIV.
- 4 Integrase enables HIV to join the cell DNA.
- 5 Protease cuts and reassembles new HIV.
- 6 Each cell produces hundreds of new virions.



The Pipeline 2017-2019



Αναστολείς ιντεγκράσης

- **Bictegravir:**
QD INSTI /FTC/TAF
- **Cabotegravir (phase IIb):**
Ενέσιμο μακράς δράσης για θεραπεία ή PrEP
- **Dolutegravir + Rilpivirine QD STR**

NNRTIs

- **Doravirine (phase III):**
Δραστικό έναντι μερικών ανθεκτικών στελεχών, καλύτερα ανεκτό από το EFV
- **Rilpivirine (phase IIb):**
Ενέσιμο μακράς δράσης για θεραπεία ή PrEP

Αναστολέας καψιδίου

- **GS-6207**

Ευρέως εξουδετερωτικά mAb (bNAb)

- **PGT121 (phase I)**

Αναστολείς εισόδου

- **Ibalizumab (phase III):**
Μονοκλωνικό αντίσωμα που ενώνεται με το CD4, (iv infusion κάθε 2 εβδομάδες)
- **Fostemsavir (phase IIb):**
Αναστολέας προσκόλλησης στο gp120

NRTIs

- **MK-8591 (EFdA -Islatravir) (phase Ib):** Ενέσιμος αναστολέας μετατόπισης (Translocation inhibitor), μακράς δράσης από το στόμα

Αναστολείς πρωτεάσης

- **DRV/COBI/FTC/TAF (phase III):**
QD STR

ΝΕΑ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ 2017-2019

- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ (STR)**

Bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide (Bictavry) FDA Feb 2018

Gallant J et al, Lancet Aug 2017

Sax P et al, Lancet Aug 2017

- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ (STR)**

Darunavir + cobicistat + emticitabine + tenofovir alafenamide (Symtuza)

EMA Sep 2017

Orkin C, et al. Lancet HIV 2017

Orkin C, EACS 2017, Abstract PS8/2

- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ + NNRTI (NRTI-sparing) – maintenance Rx**

Dolutegravir + Rilpivirine (Juluca)

FDA Nov 2017, EMA, May 2018

Libre JM et al, Lancet Jan 2018

- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ (once daily)**

Raltegravir 1200 mg + TDF + FTC

Cahn P, et al. AIDS 2016. Abstract FRAB0103LB.

- **ΜΗ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ**

Doravirine + TDF + 3TC (Delstrigo)

FDA July 2018, EMA Nov 2018

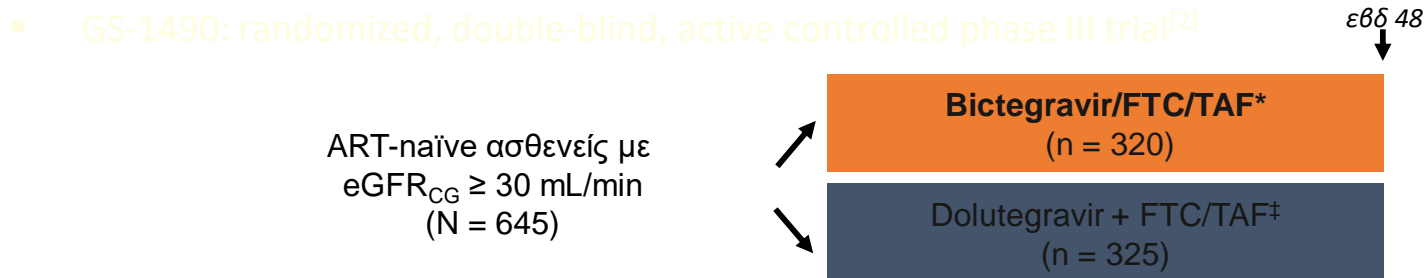
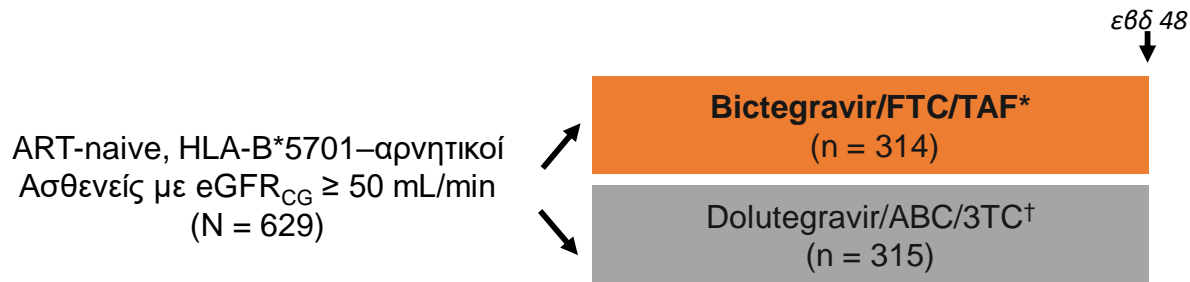
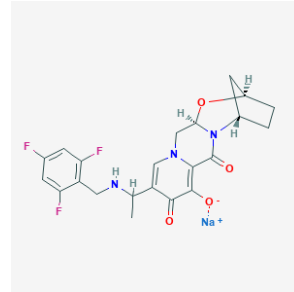
- **ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΕΙΣΟΔΟΥ (Μονοκλωνικό αντίσωμα)**

Ibalizumab (Trogarzo) FDA Mar 2018, EMA Sep 2019

Emu A, NEJM 2018

Bictegravir/FTC/TAF vs σχήματα με Dolutegravir σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (naïve)

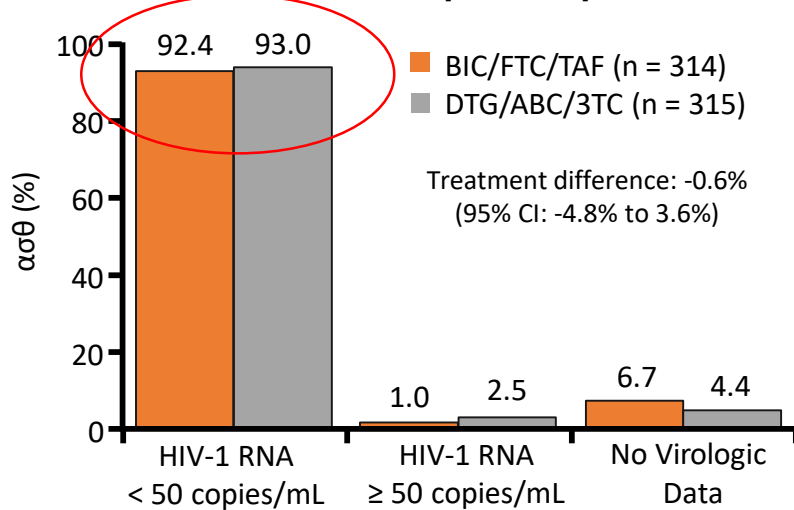
- **Bictegravir**: νέος QD INSTI σε ένα δισκίο με FTC/TAF
- GS-1489: τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη φάσης III



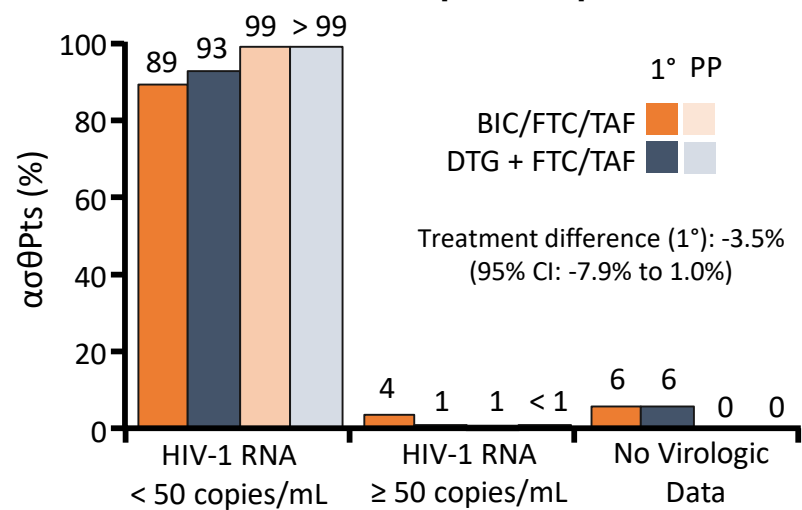
*Bictegravir/FTC/TAF, 50/200/25 mg PO QD. †DTG/ABC/3TC, 50/600/300 mg PO QD. ‡DTG + FTC/TAF, 50 + 200/25 mg PO QD

Bictegravir/FTC/TAF vs σχήματα με Dolutegravir σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (naïve)

GS-1489: εβδ. 48 - ιολογική αποτελεσματικότητα^[1]



GS-1490: : εβδ. 48 - ιολογική αποτελεσματικότητα^[2]



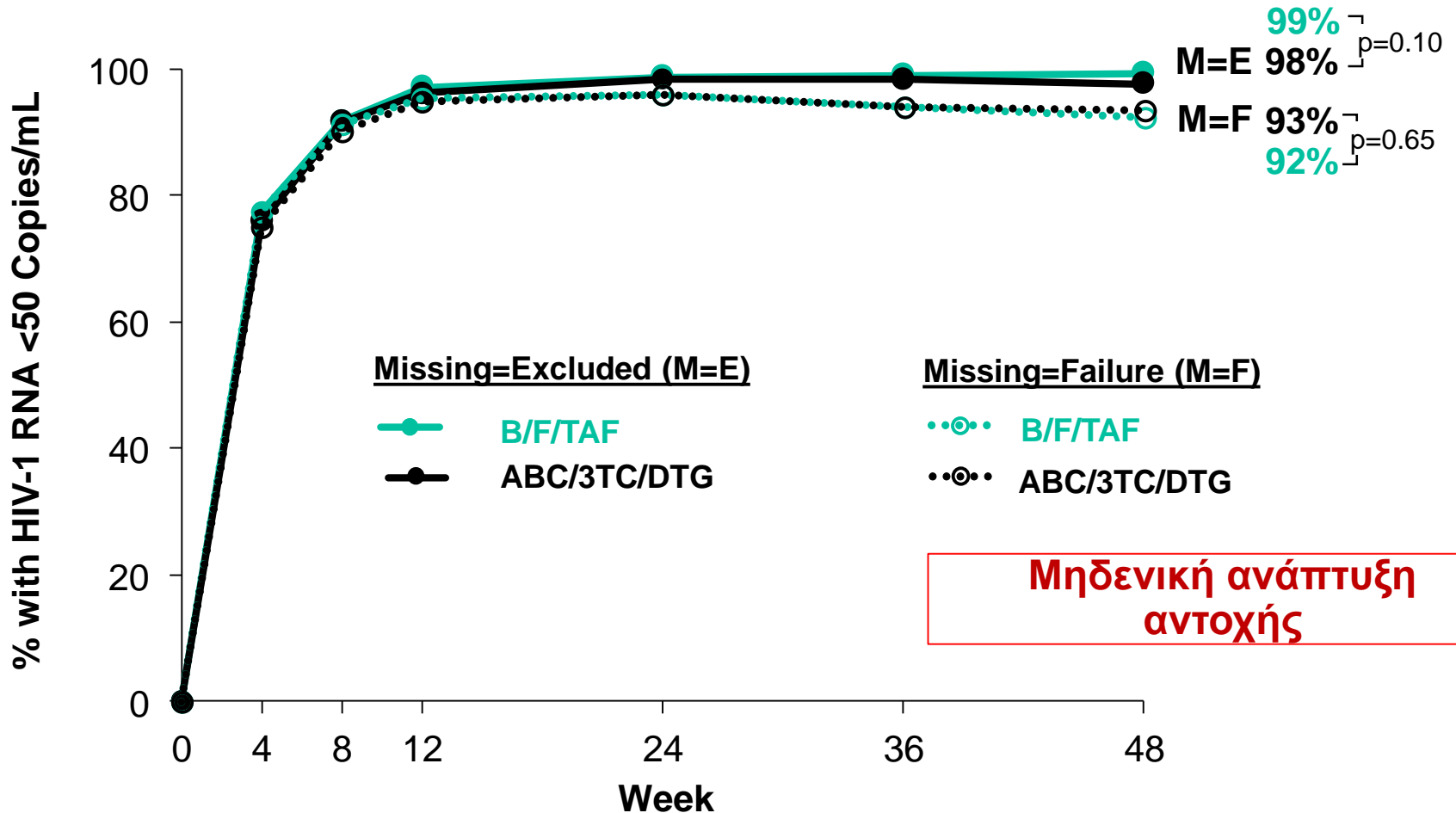
- **BIC/FTC/TAF μη κατώτερο προς το DTG/ABC/3TC** όσον αφορά στο HIV-1 RNA < 50 c/mL
- Ουδεμία ανάπτυξη αντοχής σε οποιοδήποτε σχήμα

- BIC/FTC/TAF noninferior to DTG + FTC/TAF for HIV-1 RNA < 50 copies/mL
- No resistance for any regimen components

Study 1489: B/F/TAF vs ABC/3TC/DTG in Treatment-Naïve Adults



Efficacy Through Week 48 (M=E and M=F)

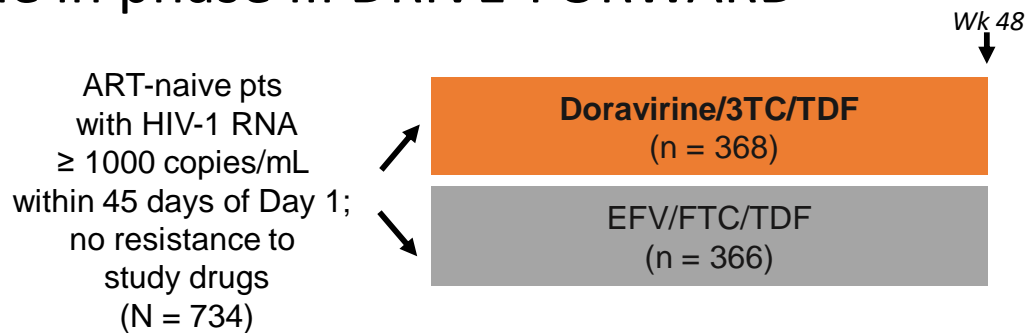


B/F/TAF vs. ABC/3TC/DTG: non-inferior efficacy at Week 48

1. Gallant J, et al. IAS 2017. Paris, FR. Oral MOAB0105LB. 2. Gilead Sciences. Data on file.

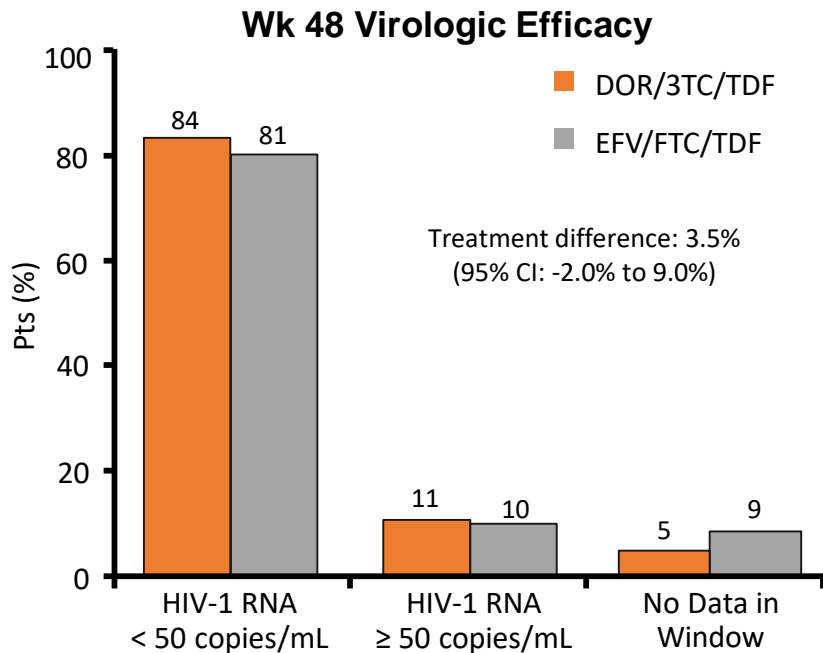
DRIVE-AHEAD: Doravirine/3TC/TDF vs EFV/FTC/TDF σε πρωτοθεραπευόμενους

- Randomized, double-blind, active-controlled phase III trial^[1]
 - **Doravirine:** NNRTI with unique resistance profile, low drug–drug interaction potential; doravirine + 2 NRTIs noninferior to DRV/RTV + 2 NRTIs with improved lipid profile in phase III DRIVE-FORWARD^[2]



1. Squires KE, et al. IAS 2017. Abstract TUAB0104LB.
2. Molina JM, et al. CROI 2017. Abstract 45LB.

DRIVE-AHEAD: Doravirine/3TC/TDF vs EFV/FTC/TDF σε πρωτοθεραπευόμενους



Outcome at Wk 48, n (%)	DOR/3TC/TDF (n = 364)	EFV/FTC/TDF (n = 364)
PDVF	22 (6.0)	14 (3.8)
Genotyped	23	24
Primary NNRTI resistance	6 (1.6)	12 (3.3)
Primary NRTI resistance	5 (1.4)	5 (1.4)

- **DOR/3TC/TDF μη κατώτερο του EFV/FTC/TDF σε 48 εβδ**

Η θέση του Doravirine στην τρέχουσα πρακτική

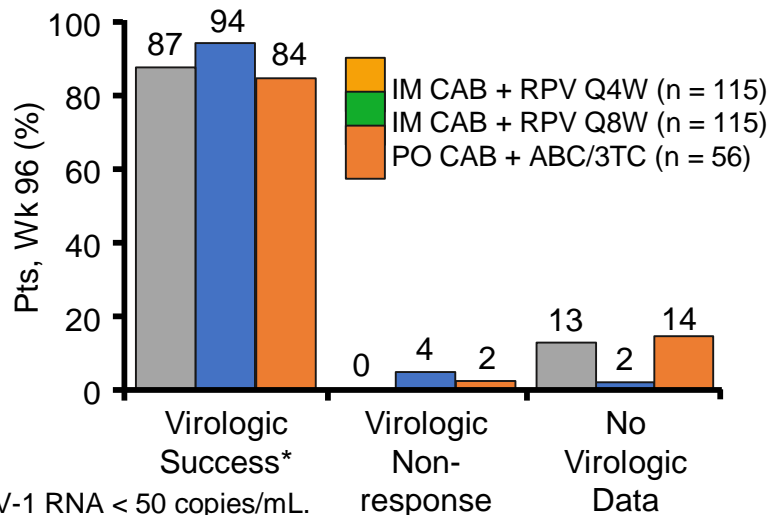
Νέος
NNRTI

Doravirine

- Διατίθεται ως NNRTI μόνο του και ως STR
 - Καλύτερο προφίλ ασφάλειας στο ΚΝΣ έναντι του EFV
 - Όχι αλληλεπιδράσεις με τα τρόφιμα και PPI
 - Δεν υπήρχε όριο HIV-1 RNA ή CD4 + κυττάρων για την αποτελεσματικότητα
 - Μοναδικό προφίλ αντοχής
 - Μη κατωτερότητα έναντι EFV και DRV / RTV
 - Το STR περιλαμβάνει 2 γενόσημα φάρμακα εξοικονόμηση κόστους
- STR είναι διαθέσιμο μόνο με 3TC / TDF
 - Δεν υπάρχουν συγκρίσεις "head-to-head" με τα INSTI
 - Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφάλειας κατά την σύλληψη και την εγκυμοσύνη
 - Αντοχή τόσο στο DOR όσο και στους NRTIs σε ιολογική αποτυχία

LATTE-2: Cabotegravir IM + Rilpivirine IM κάθε 4-8 εβδο ως μακράς δράσης αγωγή συντήρησης ART – 96 εβδο

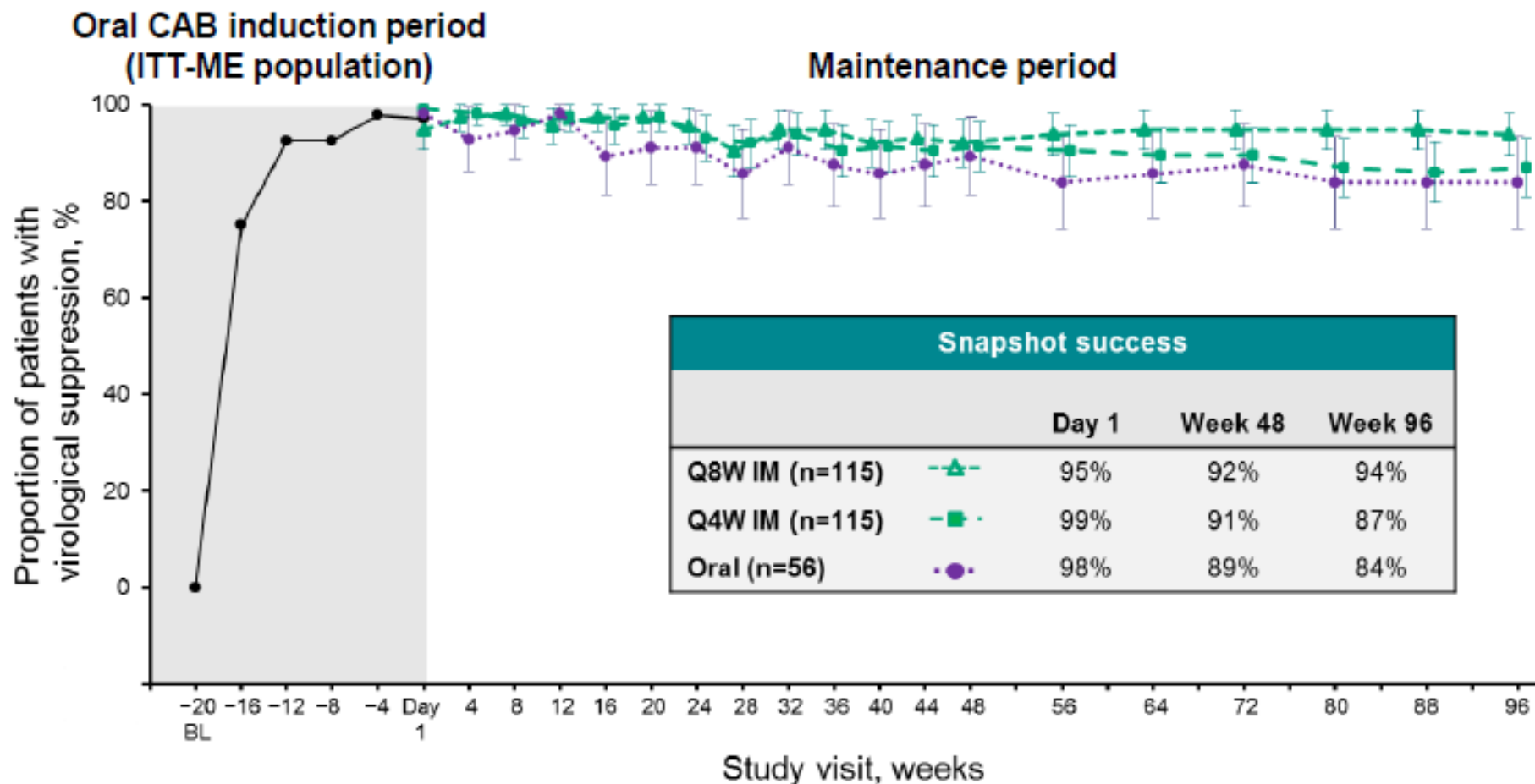
- **Cabotegravir**: INSTI formulated as PO tablet and for long-acting IM injection
- **LATTE-2**: phase IIb study in which pts randomized to CAB 400 mg + RPV 600 mg IM Q4W, CAB 600 mg + RPV 900 mg IM Q8W, or CAB 30 mg + ABC/3TC 600/300 mg PO QD after induction/virologic suppression with oral CAB + ABC/3TC (N = 309)



- Few drug-related AEs
- At 96 wks, ~ 30% pts receiving IM injection experienced ISR
 - 99% of ISRs mild/moderate
- AEs leading to withdrawal
 - Pooled Q4W/Q8W IM arms, 4%
 - PO arm, 2%
- ~ 88% of pts receiving IM CAB very satisfied to continue present treatment vs 43% receiving PO CAB

LATTE-2 Week 96 Results

HIV-1 RNA <50 c/mL by Snapshot (ITT-ME)

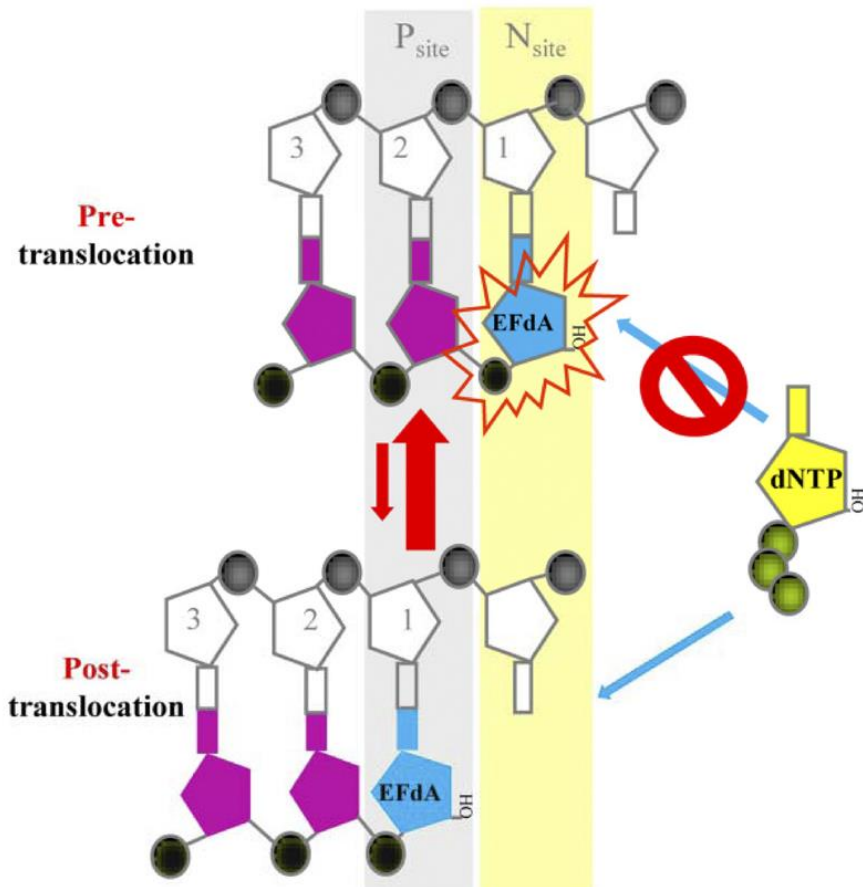


BL, baseline; CAB, cabotegravir; IM, intramuscular; ITT-ME, intent-to-treat maintenance exposed; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks.

NRTIs

MK-8591 (EFdA - Islatravir) (phase Ib): Ενέσιμος αναστολέας μετατόπισης (Translocation inhibitor), μακράς δράσης

C RT binds T/P_{EFdA-MP} mostly in a pre-translocation mode that cannot accommodate binding of dNTP

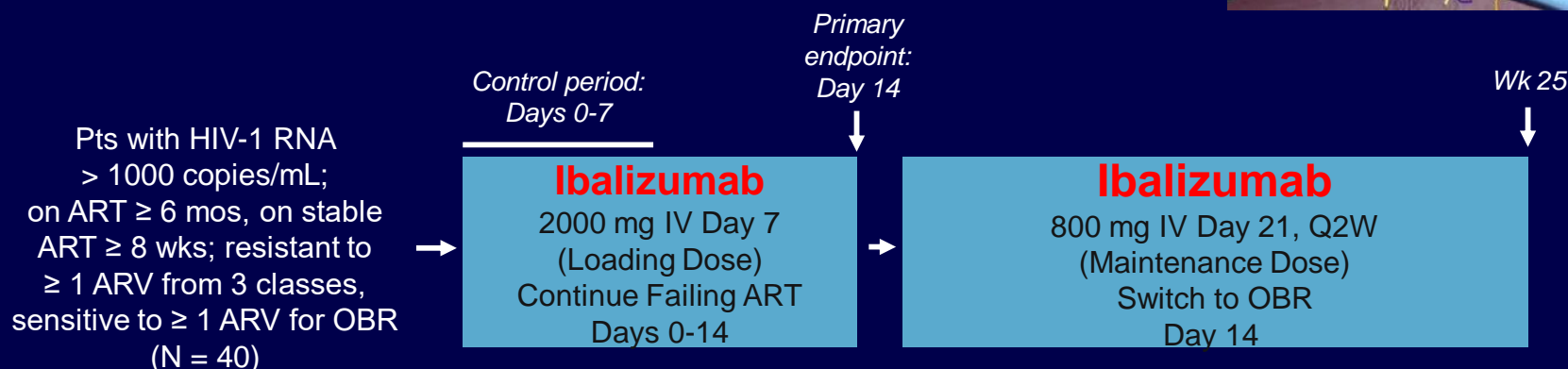
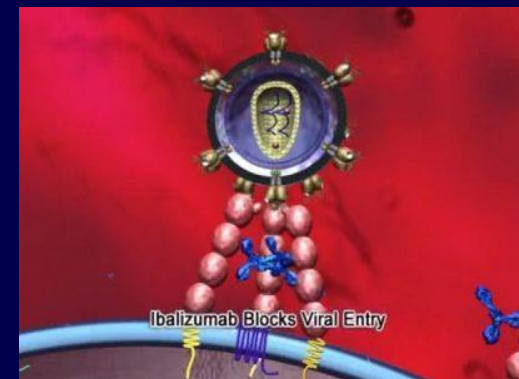


4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA) is the most potent nucleoside analog inhibitor of HIV reverse transcriptase (RT). It retains a 3'-OH yet acts as a **chain-terminating agent** by diminishing translocation from the pretranslocation nucleotide-binding site (N site) to the posttranslocation primer-binding site (P site).

Παρενετερικώς σε ποντίκια: επίπεδα στο πλάσμα έως 180 ημέρες !

TMB-301: μακράς δράσης Ibalizumab (Trogarzo) σε προθεραπευμένους ασθενείς με πολυανθεκτικό HIV

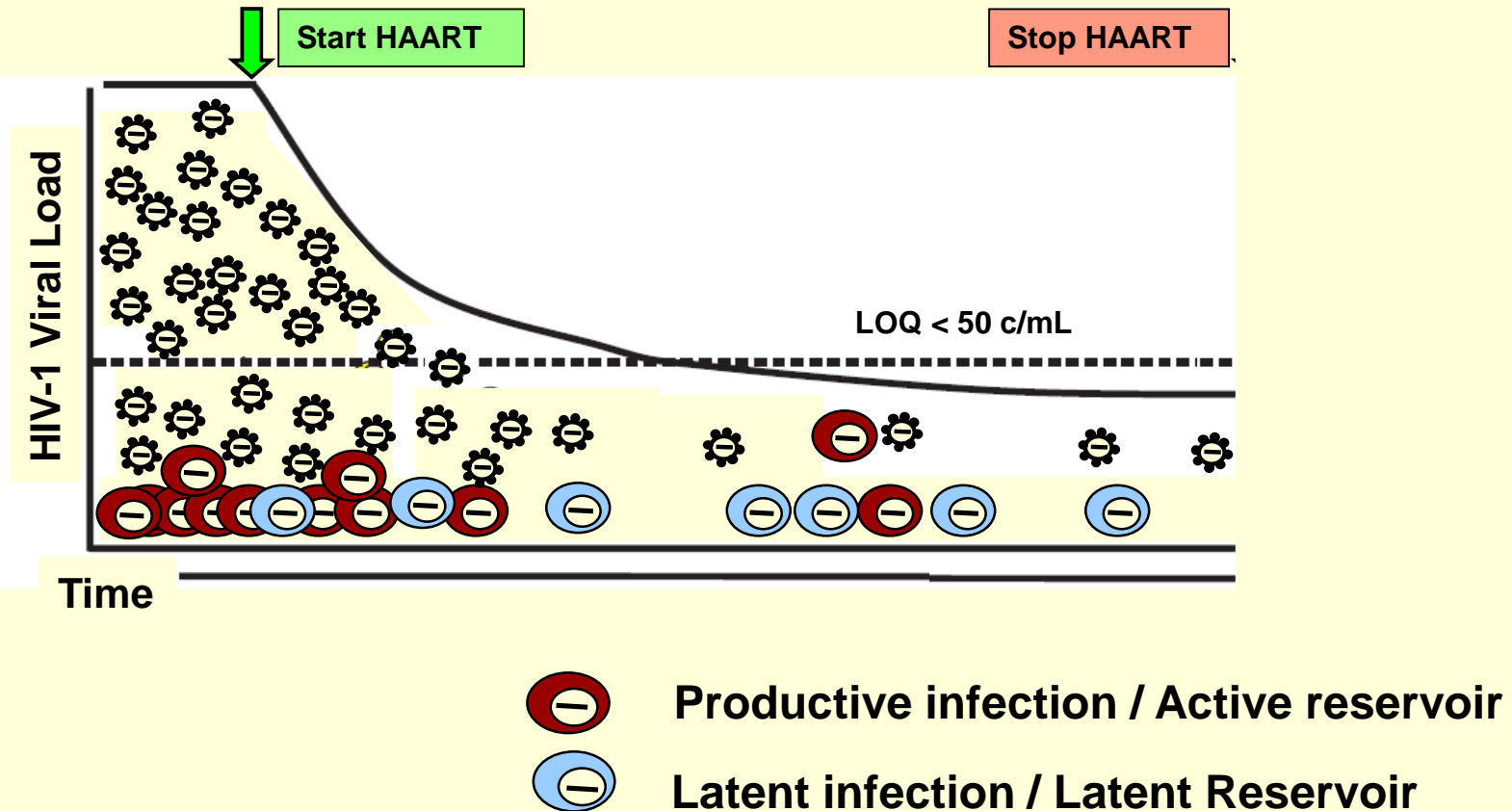
- Ibalizumab: ανθρωποποιημένο mAb προε επίτοπο του υποδοχέα CD4 που αναστέλλει την είσοδο του HIV μετά την προσκόλλησή του στα CD4+ T-λεμφοκύτταρα χωρίς να επηρεάζει την κυτταρική λειτουργία
- Single-arm, open-label phase III trial
 - Primary endpoint: $\geq 0.5 \log_{10}$ HIV-1 RNA decrease at Day 14



- 53% with resistance to all drugs from ≥ 3 classes; 68% with INSTI resistance

Lewis S, et al. CROI 2017. Abstract 449LB.

Barrier to HIV Eradication



Latent reservoir of replication-competent HIV-1 persists in resting memory CD4+ T-cells during ART with a half-life of ~44 months

ΝΕΕΣ ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

έναντι του HIV και έναντι πρωτεϊνών του ξενιστή

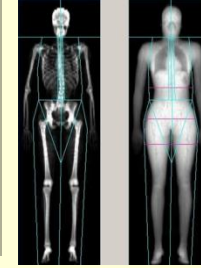
1. Αναστολείς πρωτεασώματος (προστατεύουν αντι-ϊικές πρωτεΐνες)
2. Ανταγωνιστές Vif και Vpru (διευκολύνουν αντι-ϊικές πρωτεΐνες)
3. siRNA (small interfering RNA) – καταστολή προαγωγή, gene silencing
4. siDNA – ολιγοδεοξυνουκλεοτίδια (αδρανοποίηση ιού στη RNAάση)
5. Αναστολείς αποακετυλίωσης ιστονών (HDACs – chromatin remodelers)
6. Αναστολείς μεθυλίωσης DNA
7. Ενεργοποιητές T κυττάρων (IL2 – IL7)
8. Ενεργοποιητές NFκB (προστρατίνη)
9. Αναστολείς ωρίμανσης (berivimat)
10. Αναστολείς συμπλόκου LEDGFp75-ιντεγκράσης
11. Αναστολείς διμερισμού RT
12. Αναστολείς απέκδυσης
13. Αναστολείς πρωτεϊνών CA και MA



Glucose metabolism impairment



Dyslipidaemia



Abnormalities of body composition



ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΗ ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΣΥΝ-ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ



Body image alterations



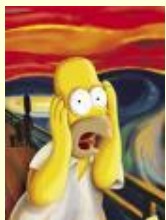
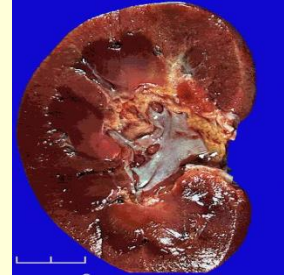
HAND



CVD



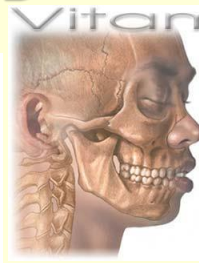
Hepatic steatosis Bone & Kidney disease



Depression



HT



Vit D

Vitamin D
Vitamin D promotes the body's absorption of calcium, essential to development of healthy bones and teeth
DRI: 5 µg
Fat-soluble
©ADAM.



T2D

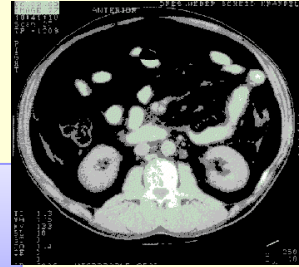
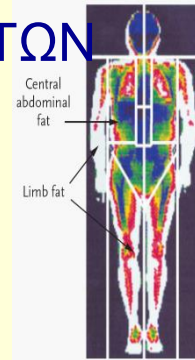


Cancer



Sexual Dysfunction

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΠΟΛΛΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ ΟΛΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



Ιατροί ΜΕΛ

Ψυχίατροι - Νευρολόγοι
Ψυχολόγοι

Πλαστικοί χειρουργοί

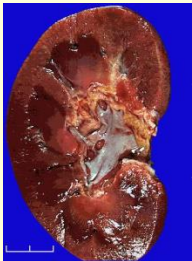
Διαβητολόγοι

Φυσιάτροι
Διαιτολόγοι

Καρδιολόγοι

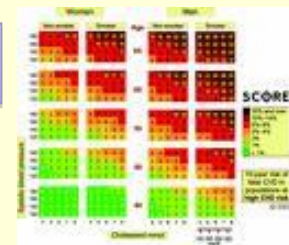


Νεφρολόγοι



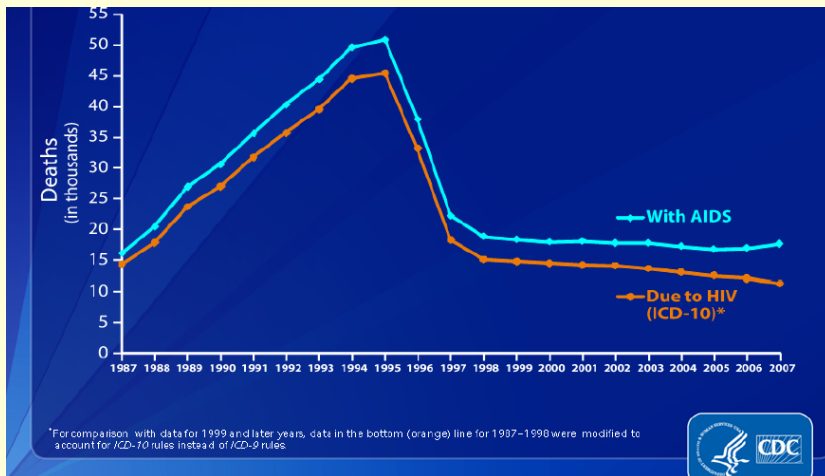
Ενδοκρινολόγοι

Ογκολόγοι



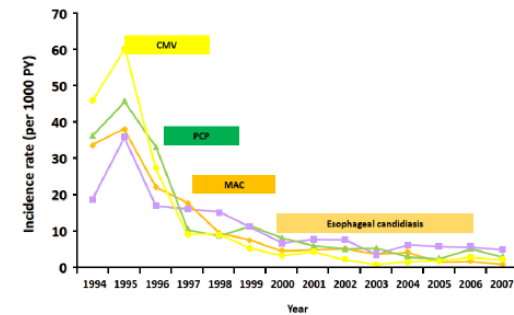
οδοντίατροι

We used these weapons to achieve viral suppression which we know now is the key target for reduced morbidity and mortality and restored immune function



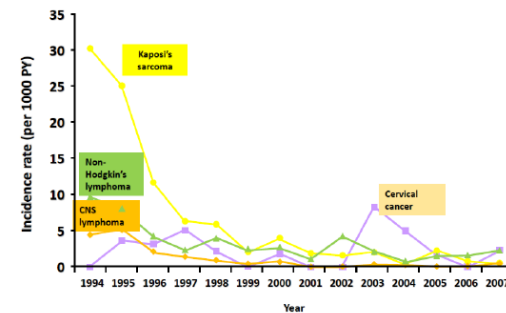
Within a decade mortality was reduced from >20% each year to <2%

Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Illnesses
HIV Outpatient Study, 1994-2007
High-Frequency Opportunistic Infections



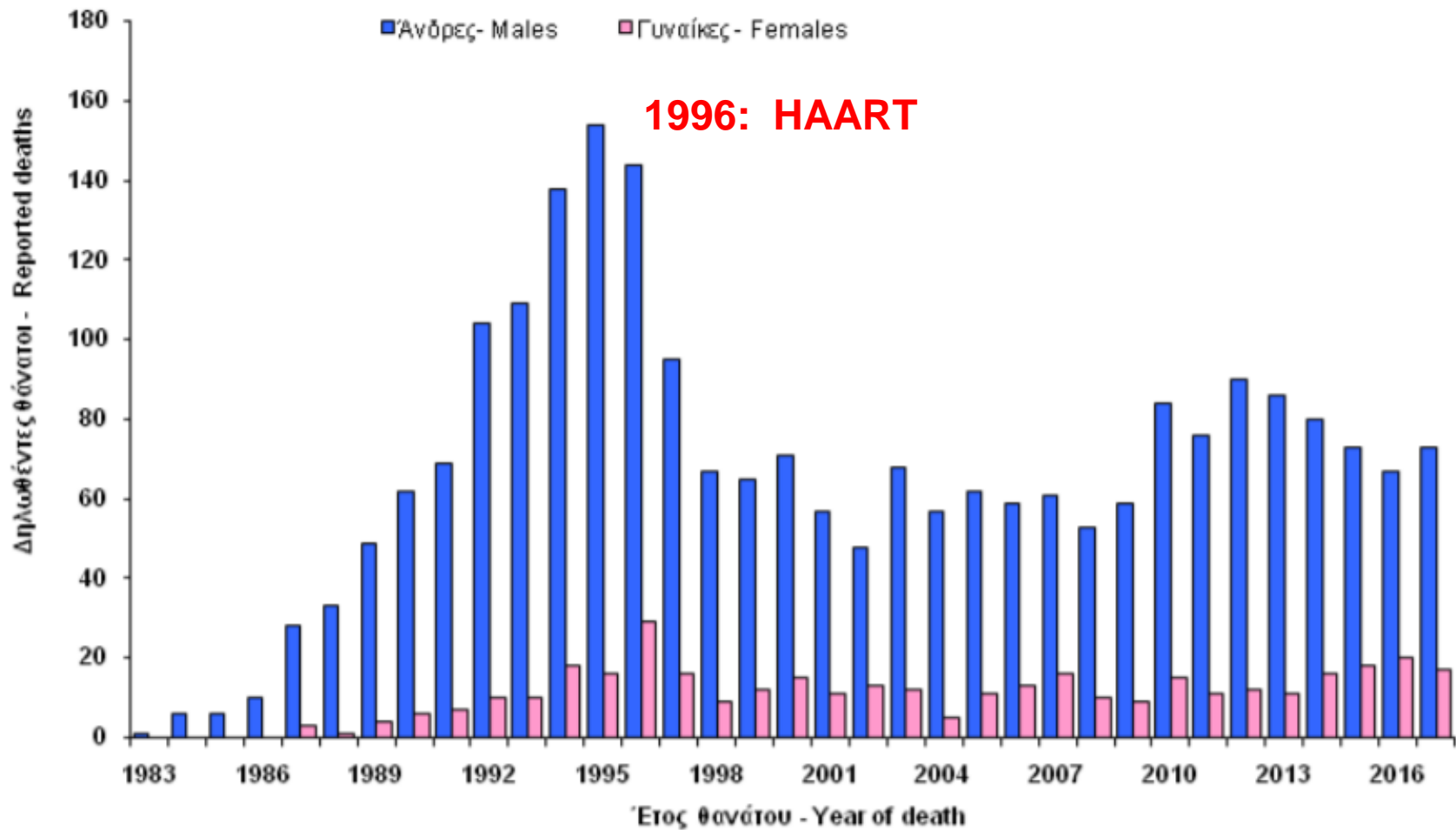
Buchacz K et al. AIDS 2010, 24:1549-1559

Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Illnesses
HIV Outpatient Study, 1994-2007
Opportunistic Malignancies



Buchacz K et al. AIDS 2010, 24:1549-1559

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ART ΣΤΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

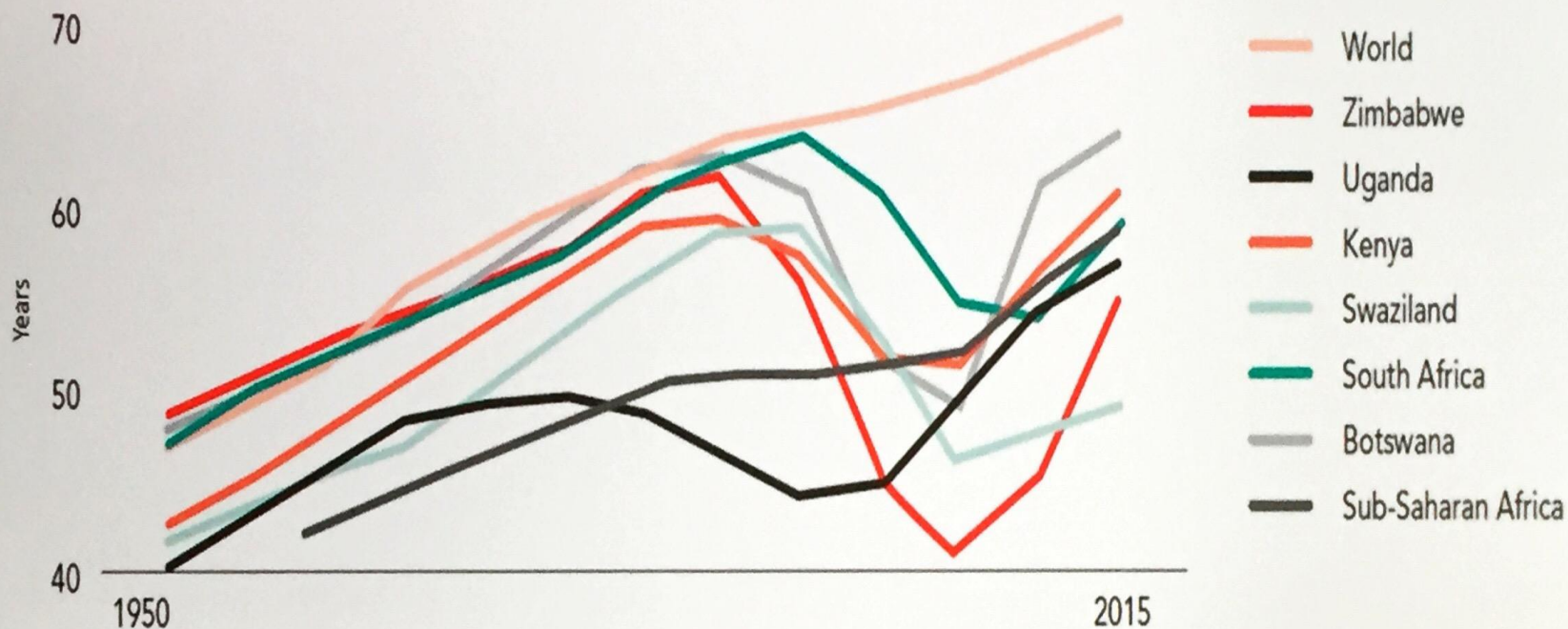


ΑΥΞΗΣΗ ΧΡΟΝΟΥ ΖΩΗΣ – ΣΧΕΔΟΝ ΕΩΣ ΤΗΝ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ

1

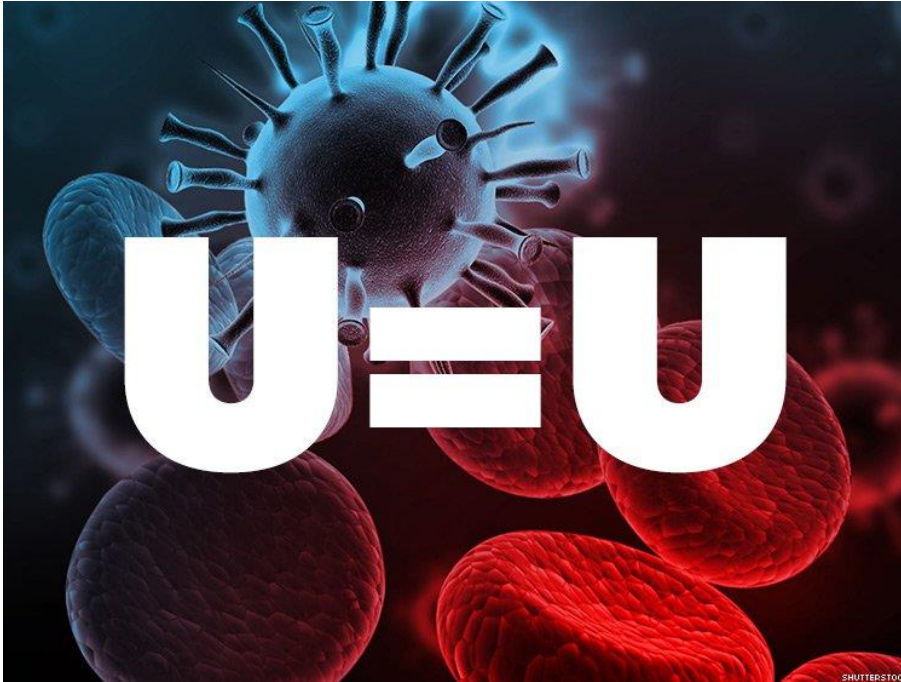
Impact of HIV response on life expectancy

The dramatic impact of HIV response on life expectancy, 1950-2015



ΜΗ ΑΝΙΧΝΕΥΣΙΜΟ = ΜΗ ΜΕΤΑΔΟΣΙΜΟ

CDC Officially Admits People With HIV Who Are Undetectable Can't Transmit HIV



22 Οκτωβρίου 2017

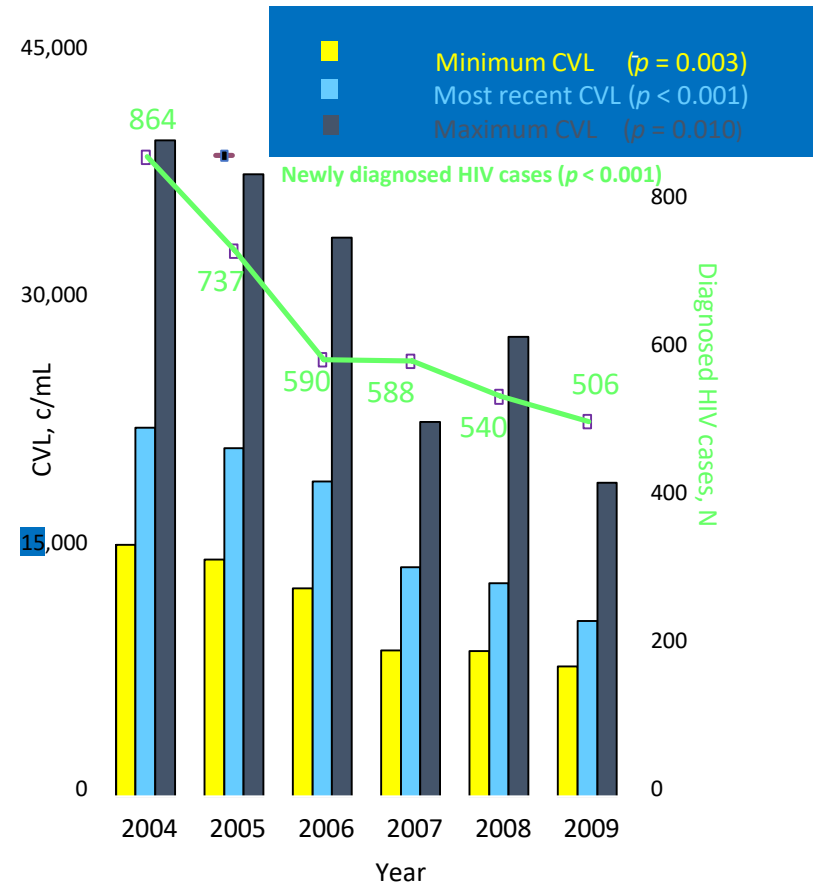
Το CDC το επιβεβαιώνει
επίσημα σαν αναμφισβήτητο
γεγονός

In a historic letter, the Centers for Disease Control
and Prevention support the science behind
"Undetectable Equals Untransmittable."

Η ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΠΡΟΛΗΨΗ (TasP)

MOVING FROM THE INDIVIDUAL TO THE PUBLIC LEVEL: TREATMENT AS PREVENTION (TasP)

Community viral load =Cvl a population level biomarker for transmission of HIV infection. Its reduction is associated with a decrease in HIV incidence (newly diagnosed and reported cases. It is used to monitor the impact of HIV control interventions)



UNAIDS announces nearly 21 million people living with HIV now on treatment



New report from UNAIDS highlights the right to health as the key to ending AIDS

2000: 90 on ART

2017 : 4.000.000 on ART

From 2010 to 2016, new HIV infections among children were reduced by 56% in eastern and southern Africa, the region most affected by HIV, and by 47% globally.

CAPE TOWN/GENEVA, 20 November 2017—

Ο ΦΙΛΟΔΟΞΟΣ ΑΛΛΑ ΠΙΘΑΝΟΤΑΤΑ ΕΦΙΚΤΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

2

- **Better treatment – UNAIDS ambitious goals within reach**

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ HIV

90.0%

90.0%

90.0%

Diagnosed

(rapid) ART

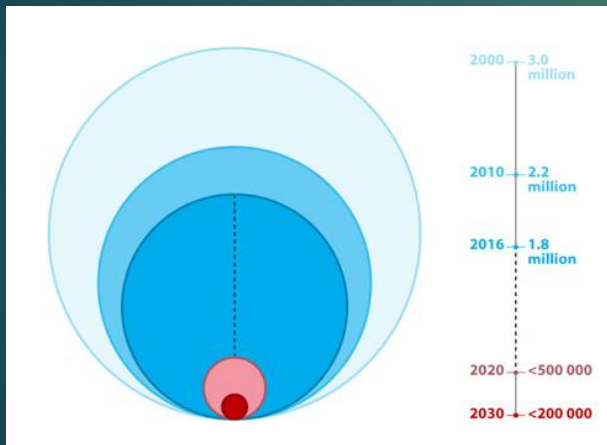
Suppressed Viral Load (<1000 cp)

...so as to achieve containment of the HIV epidemic.

ART AND THE PUBLIC PERESPECTIVE

Elimination of the Epidemic can be a realistic goal
Diagnose all
Treat all
Eliminate Death and Stigma

Number of people newly infected with



Fast-Track Targets

by 2020

90-90-90

Treatment

500 000

New infections among adults

ZERO

Discrimination

by 2030

95-95-95

Treatment

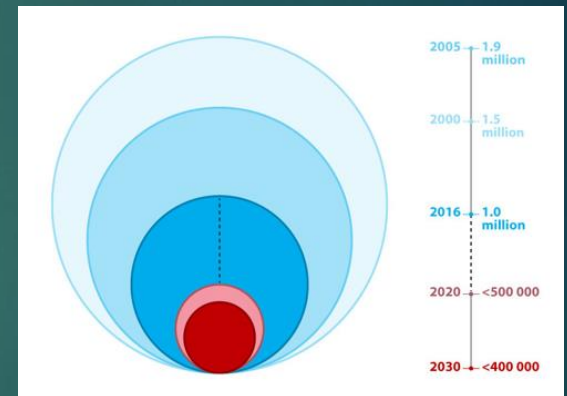
200 000

New infections among adults

ZERO

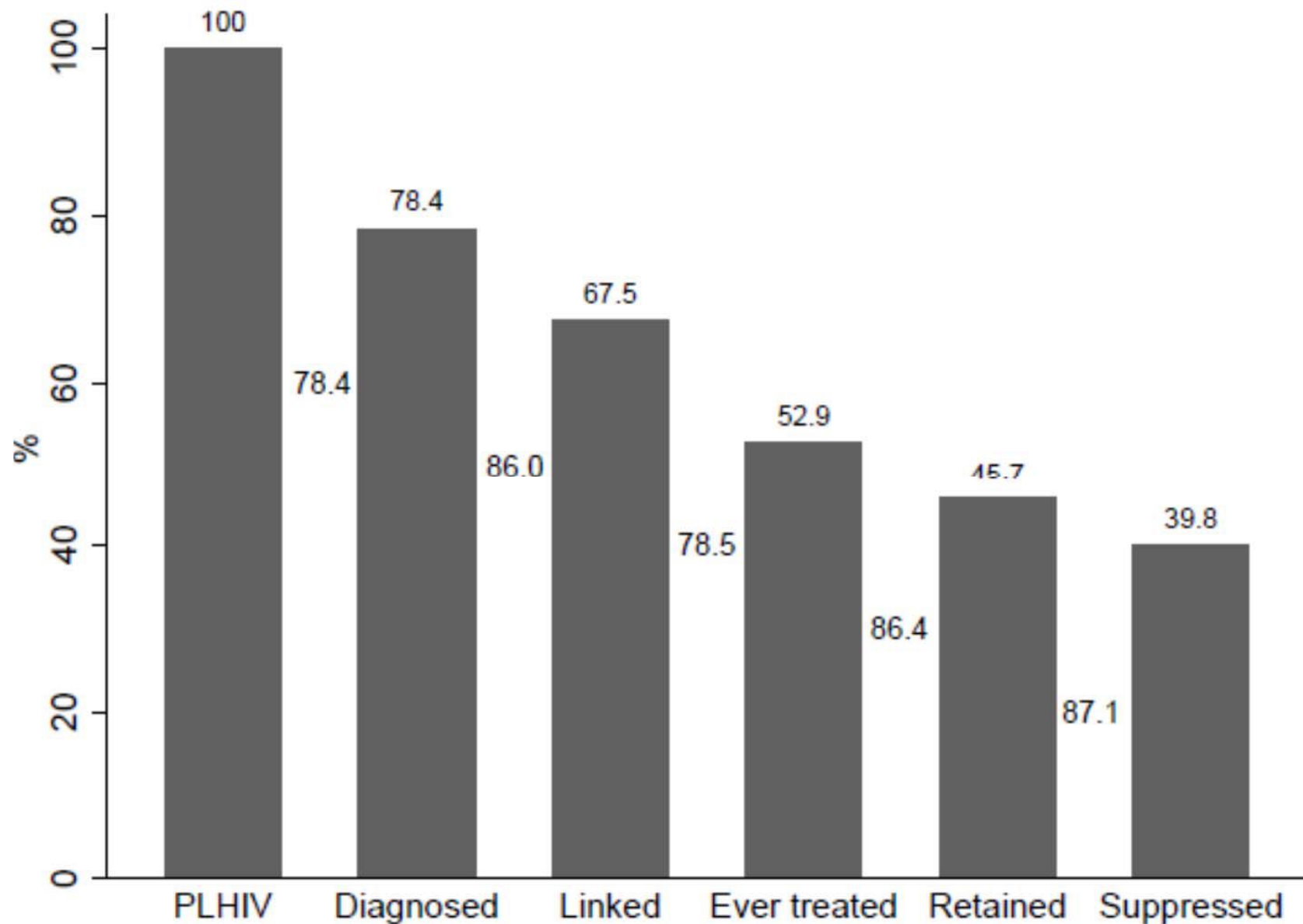
Discrimination

Number of people dying from HIV



UNAIDS/WHO estimates

«ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΟΣ» (CASCADE OF CARE) ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ



Vourli et al, Plos One 2018

ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

HIV test - CD4-

ικό φορτίο

=

ΠΡΩΙΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΣΕ ΟΛΟΥΣ

START

**ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
HIV test - CD4-
ικόνος φορτίο**

=

**ΠΡΩΙΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΣΕ ΟΛΟΥΣ
START**



**ΜΕΙΩΣΗ
ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**



**ΜΕΙΩΣΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ
ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ**

ΠΡΩΙΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
HIV test - CD4-
ικό φορτίο

=

ΠΡΩΙΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ
ΟΛΟΥΣ
START

ΜΕΙΩΣΗ
ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

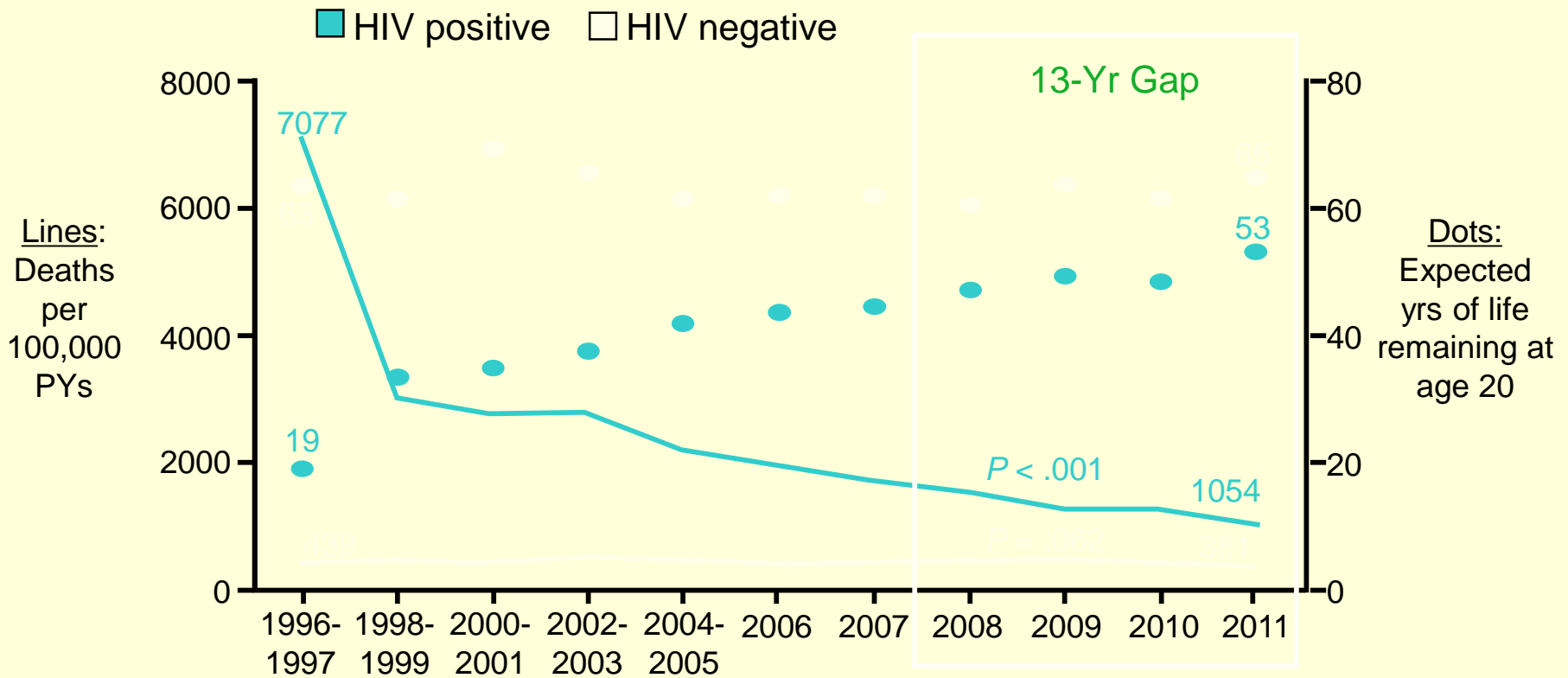
ΜΕΙΩΣΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ
ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ

ΑΥΞΗΣΗ ΠΡΟΣΔΟΚΙΜΟΥ ΖΩΗΣ
ΜΑΖΙ ΜΕ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ
(και προσδοκία ίασης !)

ΓΗΡΑΣ ΜΕ ΛΙΓΕΣ
ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ
ΜΕΙΩΣΗ ΣΥΝΟΛΙΚΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ

Kaiser Permanente: Προσδόκιμο ζωής σε HIV (+) vs HIV (-) Ελαττώνοντας το χάσμα

- Analysis of life expectancy in 24,768 HIV-infected and 257,600 HIV-uninfected adult pts in Kaiser Permanente California 1996-2011; 2 groups matched for age, sex, medical center, yr



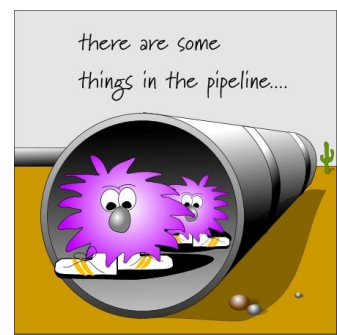
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΗΜΕΙΑ ΚΛΕΙΔΙΑ

- ❖ Τα σχήματα με αναστολείς ιντεγκράσης (INSTI) αποτελούν πλέον τη βασική αρχική αντιρετροϊκή θεραπεία
- ❖ Το TAF/FTC είναι ο προτιμώμενος συνοδός συνδυασμός NRTI για όλα τα σχήματα εκτός από το DTG/ABC/3TC
- ❖ Αλλαγή από το TDF προς το TAF αυξάνει την οστική πυκνότητα και την eGFR και μειώνει την πρωτεϊνουρία
- ❖ Δοκιμάζονται: 3 vs 2 φάρμακα για έναρξη ή απλοποίηση
- ❖ Νέα φάρμακα σε πολλές κατηγορίες – γενόσημα
- ❖ Μακράς δράσης σκευάσματα για θεραπεία ή Prep
- ❖ Έγκαιρη διάγνωση – Θεραπεία σε όλους
- ❖ Μείωση μετάδοσης – αύξηση προσδόκιμου ποιοτικής ζωής



BACK UP SLIDES

The Pipeline



Αναστολείς ιντεγκράσης

- **Bictegravir (phase III):**
QD INSTI + FTC/TAF
- **Cabotegravir (phase IIb):**
Ενέσιμο μακράς δράσης για
θεραπεία ή PrEP

NNRTIs

- **Doravirine (phase III):**
Δραστικό έναντι μερικών ανθεκτικών
στελεχών, καλύτερα ανεκτό από το
EFV
- **Rilpivirine (phase IIb):**
Ενέσιμο μακράς δράσης για
θεραπεία ή PrEP

Αναστολείς εισόδου

- **Ibalizumab (phase III):**
Μονοκλωνικό αντίσωμα που
ενώνεται με το CD4, (iv infusion
κάθε 2 εβδ)
- **Fostemsavir (phase IIb):**
Αναστολέας προσκόλλησης στο
gp120

NRTIs

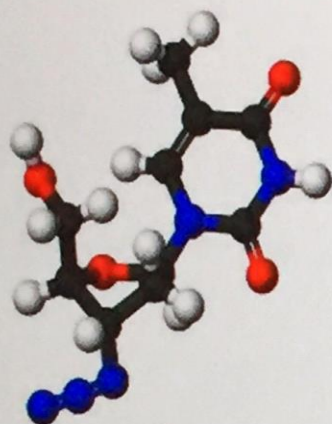
- **MK-8591 (EFdA) (phase Ib):**
Ενέσιμος αναστολέας μετατόπισης
(Translocation inhibitor), μακράς
δράσης από το στόμα

Αναστολείς πρωτεάσης

- **DRV/COBI/FTC/TAF (phase III):**
QD STR

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

30 years of drug development (FDA approval, originator)



1987

• AZT

1990 -
2002

- Didanosine
- Zalcitabine
- Stavudine
- Lamivudine
- Saquinavir HG
- Saquinavir SGC
- Indinavir
- Nevirapine
- Ritonavir
- Combivir
- Delavirdine
- Nelfinavir
- Abacavir
- Efavirenz
- Amprenavir
- Didanosine EC
- Lopinavir/r
- Trizivir (FDC)
- Tenofovir DF

2003 -
2008

- Atazanavir
- Emtricitabine
- Enfuvirtide
- Fos-APV
- Truvada (FDC)
- Tipranavir
- Atripla (FDC)
- Darunavir
- Maraviroc
- Raltegravir
- Etravirine

2011- 2016

- Rilpivirine/TDF/FTC
- Nevirapine XR
- Rilpivirine
- Elvitegravir/C/F/TDF
- Dolutegravir
- Cobicistat
- Dolutegravir/ABC/3TC
- Elvitegravir/C/F/TAF
- Darunavir/COBI
- Atazanavir/COBI
- FTC/TAF (10, 25 mg)
- Rilpivirine/TAF/FTC
- Dolutegravir

2017-

- Raltegravir HD
- FTC/TDF
- (D/C/F/TAF)*
- (Bictegravir/TAF/FTC)*
- (Dolutegravir/RIL)*
- (Dolutegravir/3TC/TDF)*

1983

Entry inhibitors

Integrase inhibitors (InSTI)

Protease inhibitors (PI)

Fusion inhibitors

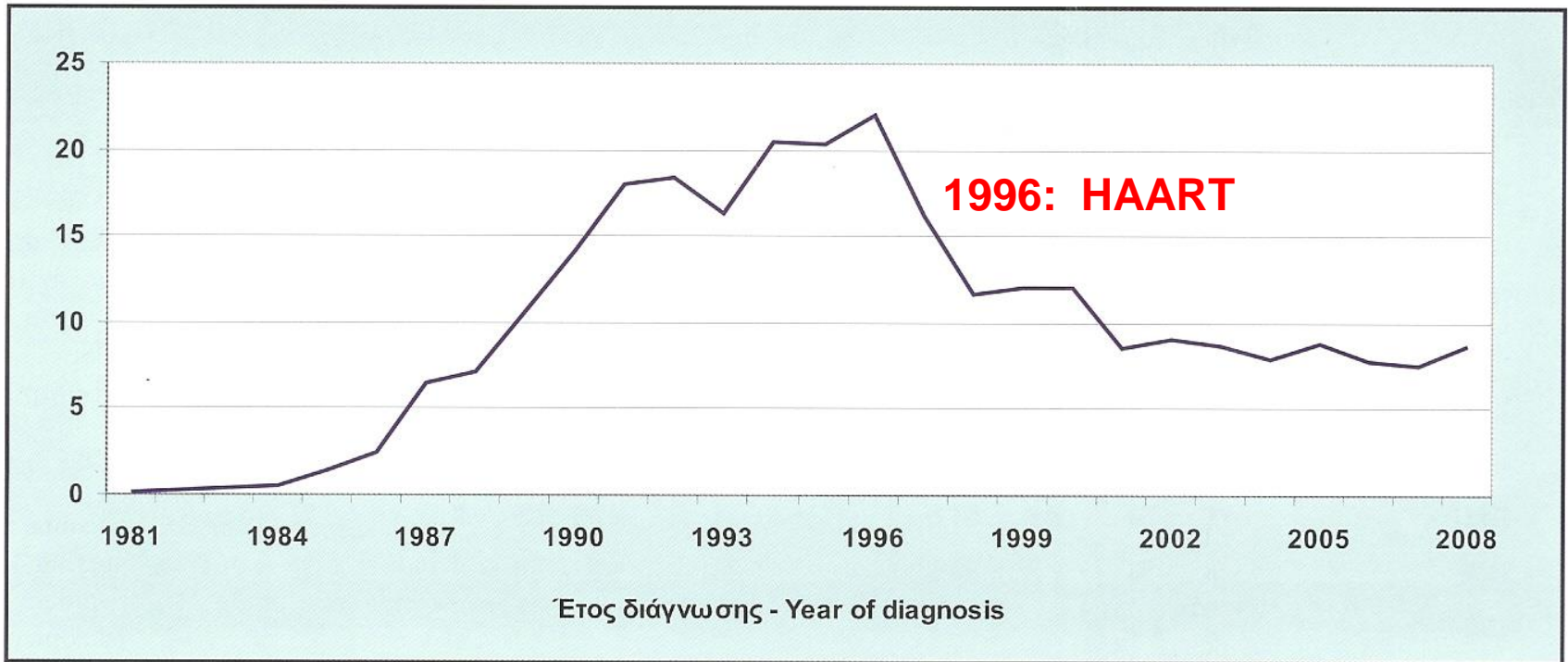
RT (non) nucleosidic inhibitors (N-NRTI)

- *(submitted)
- Generic versions

Σχήμα 9

Figure 9

Περιπτώσεις AIDS ανά εκατομμύριο πληθυσμού στην Ελλάδα, συνεκτιμώντας τις καθυστερήσεις στη δήλωσή τους
Cumulative AIDS cases per million population reported in Greece, adjusted for reporting delays



Updated DHHS Guidelines: Recommendations for Initial ART

Class	First-line ART Regimens	
	Recommended	Alternative
INSTI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG/ABC/3TC ▪ DTG + FTC/TDF or FTC/TAF ▪ EVG/COBI/FTC/TDF ▪ EVG/COBI/FTC/TAF ▪ RAL + FTC/TDF or FTC/TAF 	
Boosted PI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRV + RTV + FTC/TDF or FTC/TAF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ATV/(COBI or RTV) + FTC/TDF or FTC/TAF ▪ DRV/(COBI or RTV) + ABC/3TC ▪ DRV/COBI + FTC/TDF or FTC/TAF
NNRTI		<ul style="list-style-type: none"> ▪ EFV/FTC/TDF ▪ EFV + FTC/TAF ▪ RPV/FTC/TDF or RPV/FTC/TAF

Bolding indicates single-tablet regimen.

- Recommendations may differ based on baseline HIV-1 RNA, CD4+ count, CrCl, eGFR, HLA-B*5701 status, HBsAg status, and osteoporosis status



Updated IAS-USA Guidelines: Recommendations for Initial ART

- Key difference from DHHS: recommended regimens include only INSTIs + FTC/TAF or ABC/3TC (ie, no TDF)
 - Panel notes that if FTC/TAF is unavailable, TDF + FTC or 3TC remains effective and in general well tolerated

Class	First-line ART Regimens	
	Recommended	Alternative (If INSTI Not an Option)
INSTI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG/ABC/3TC ▪ DTG + FTC/TAF ▪ EVG/COBI/FTC/TAF ▪ RAL + FTC/TAF 	
Boosted PI		<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRV/(COBI or RTV) + ABC/3TC ▪ DRV/(COBI or RTV) + FTC/TDF or FTC/TAF
NNRTI		<ul style="list-style-type: none"> ▪ EFV/FTC/TDF ▪ RPV/FTC/TDF or RPV/FTC/TAF

▪ Recommendations may differ based on baseline HIV-1 RNA, CD4+ count, CrCl, eGFR, HLA-B*5701 status, HBsAg status, and osteoporosis status



Συνιστώμενα σχήματα ART το 2018 σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς

Σχήματα	DHHS ^[1]	IAS-USA ^[2]	BHIVA ^[3]	EACS ^[4]	GeSIDA ^[5]
DTG/3TC/ABC	■	■	■	■	■
DTG + FTC/TDF	■	■	■	■	■
DTG + FTC/TAF	■	■	■	■	■
EVG/COBI/FTC/TDF	■	■	■	■	■
EVG/COBI/FTC/TAF	■	■	■	■	■
RAL + FTC/TDF	■	■	■	■	■
RAL + FTC/TAF	■	■	■	■	■
BIC/FTC/TAF	■	■			■
ATV/RTV + FTC/TDF	■	■	■	■	■
ATV/RTV + FTC/TAF	■	■	■	■	■
DRV/RTV* + FTC/TDF	■	■	■	■	■
*EACS: ή DRV/c ή FTC/TAF					
DRV/RTV* + FTC/TAF	■	■	■	■	■
RPV/FTC/TDF	■	■	■	■	■
RPV/FTC/TAF	■	■	■	■	■

■ Συνιστώμενο

■ Εναλλακτικό ή σε ειδικές καταστάσεις

■ Δεν συμπεριλαμβάνεται

1. DHHS Guidelines. March 2018. 2. Günthard H, et al. JAMA. 2016;316:191-210.

3. BHIVA Guidelines. August 2016. 4. EACS Guidelines. October 2017

5. GeSIDA. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016

Guidelines Recommended and Preferred Regimens

Guidelines	NRTI BACKBONE	NNRTI	INSTI	PI
EACS (2017) ^[a]	TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC*	RPV*	DTG RAL EVG	DRV/c or /r
DHHS (2018) ^[b]	TAF/FTC TDF/FTC ABC/3TC*	-	BIC† DTG RAL EVG/c	-
IAS USA (2016) ^[c]	TAF/FTC ABC/3TC*	-	DTG RAL EVG/c	-
BHIVA (2016) ^[d]	TAF/FTC TDF/FTC	RPV*	DTG RAL EVG/c	DRV/r ATV/r
WHO (2016) ^[e]	TAF/XTC	EFV	-	-

* Use recommended only if baseline viral load <100,000 copies/mL; † BIC/TAF/FTC is not recommended for individuals with creatinine clearance <30 mL/min or with severe liver impairment; a. EACS website. b. AIDSinfo website; c. Günthard HF, et al. *JAMA*. 2016;316:191-210; d. BHIVA website; e. WHO website.

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ INSTI - ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	ΣΧΟΛΙΟ
Δοσολογία	DTG & bEVG άπαξ ως STR – RAL x2 (αλλά RAL 1200 x 1)
Επίπεδα HIV RNA και CD4	Όλοι οι INSTI είναι πολύ αποτελεσματικοί
Νεφρική λειτουργία	RAL: ελάχιστη επίδραση στη νεφρική λειτουργία δυνατή χορήγηση δε ΧΝΑ με τροποποιημένα NRTI EVG: EVG/TDF σε GFR>70 ml/min - EVG/TAF σε GFR>30 ml/min DTG: μικρή αύξηση κρεατινίνης (χωρίς επίδραση σε νεφρική λειτουργία)
Λιπίδια	Σχετικά ουδέτερη επίδραση (μικρότερη από EFV)

ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ INSTI - ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	ΣΧΟΛΙΟ
Φαρμακοενίσχυση	EVG με Rit/cobi - Φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις
<u>Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις</u>	
EVG (με Rit η cobi)	Μεταβολισμός από ηπατικό CYP 3A4 (πχ ριφαμπικίνη, lovastatin, simvastatin, sildenafil κα)
RAL	Αντιόξινα, ριφαμπικίνη
DTG	Μετφορμίνη (αύξηση επιπέδων της), ριφαμπικίνη
<u>ΑΕ</u> RAL	Καλύτερα ανεκτό (σπανιότερα κεφαλαλγία, μυοπάθεια)
<u>ΑΕ</u> EVG	Καλά ανεκτό (σπανιότερα ναυτία ή αύξηση κρεατινίνης)
<u>ΑΕ</u> DTG	Καλά ανεκτό (ΚΝΣ: αϋπνία ?, σπανιότερα κεφαλαλγία)

Επιλογή μεταξύ των αναστολέων ιντεγκράσης για θεραπεία πρώτης γραμμής

Agent	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Bictegravir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ STR μία φορά την ημέρα με TAF / FTC ▪ Λίγες αλληλεπιδράσεις ▪ Υψηλός γενετικός φραγμός 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λιγότερα δεδομένα ▪ Διαθέσιμο μόνο ως STR ▪ Δεν υπάρχουν δεδομένα ασφαλείας κατά την εγκυμοσύνη
Dolutegravir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μόνο του ή STR μία φορά την ημέρα με ABC/3TC ▪ Λίγες αλληλεπιδράσεις ▪ Υψηλός γενετικός φραγμός ▪ Προτιμώμενη επιλογή στις οδηγίες εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Αυξάνει τα επίπεδα της μεθορμίνης ▪ Πρόσφατες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια στη σύλληψη / το πρώτο τρίμηνο κύησης
Elvitegravir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ STR μία φορά την ημέρα με cobicistat και TAF/FTC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Πολλές αλληλεπιδράσεις ▪ Μην το χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
Raltegravir	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μεγαλύτερη εμπειρία ▪ Λίγες αλληλεπιδράσεις ▪ Προτιμώμενη επιλογή στις οδηγίες εγκυμοσύνης 	<p>Πολλαπλά χάπια Όχι STR Περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας κατά τη σύλληψη</p>

Νευροψυχιατρικές διαταραχές και διακοπή θεραπείας μετά από λήψη Dolutegravir από ασθενείς στη Γερμανία

- Αναδρομική μελέτη σε 2 κλινικές στη Γερμανία
 - HIV-οροθετικοί ασθενείς (N = 1704) που ξεκίνησαν ART με INSTI (N = 1950) Ιανουάριος 2007 - Απρίλιος 2016
 - Υποχώρηση συμπτωμάτων μετά τη διακοπή

Αιτία διακοπής	Dolutegravir (n = 985)	Elvitegravir (n = 287)	Raltegravir (n = 678)
Κάθε ΑΕ, n (%)	67 (6.8)	27 (9.4)	28 (4.1)
Νευροψυχιατρικές ΑΕ,* n (%)			
▪ Αϋπνία / διαταραχές ύπνου	49 (5.0)	3 (1.0)	14 (2.1)
▪ Πτωχή συγκέντρωση/αργή σκέψη	36 (3.7)	2 (0.7)	4 (0.6)
▪ Ζάλη	8 (0.8)	0 (0)	0 (0)
▪ Κεφαλαλγία / παραισθησία	13 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.4)
▪ Κατάθλιψη	16 (1.6)	1 (0.3)	6 (0.9)
	7 (0.7)	0 (0)	1 (0.1)

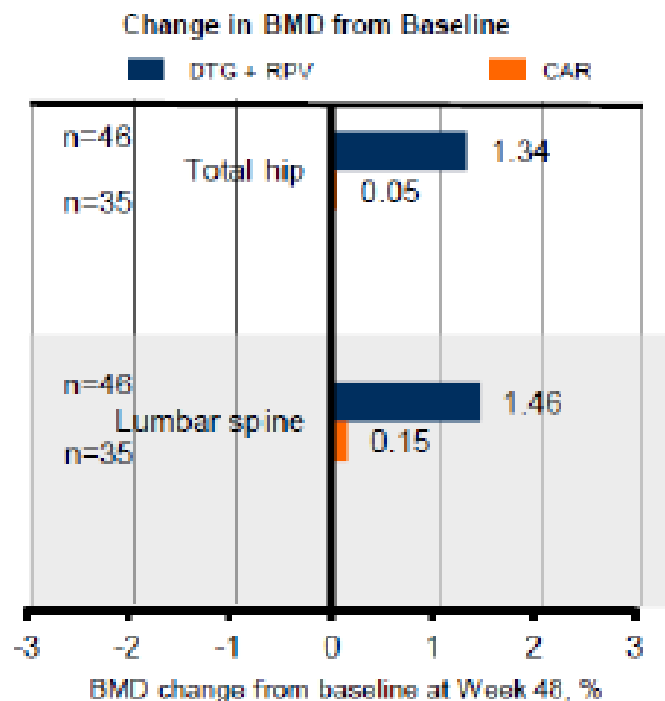
*μπορεί να συμπεριλάβει ≥ 1 σύμπτωμα.



Sub-Study 202094 of SWORD-1 and SWORD-2: Switch From TDF-Containing Regimen to DTG + RPV Improves Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers Over 48 Weeks

G McComsey,¹ J Gonzalez-Garcia,² S Lupo,³ J Dewet,⁴ D Parks,⁵ L Kahl,⁶ B Wynne,⁷ M Gartland,⁸ K Angelis,⁹ M Cupo,¹⁰ K Vandermeulen,¹¹ M Aboud⁶

Subjects were HIV-infected adults with HIV-1 RNA <50 c/mL (≥6 months) who received ART containing TDF for ≥6 months prior to randomization to DTG + RPV or CAR on Day 1 through Week 48 in the SWORD-1 or SWORD-2 parent study



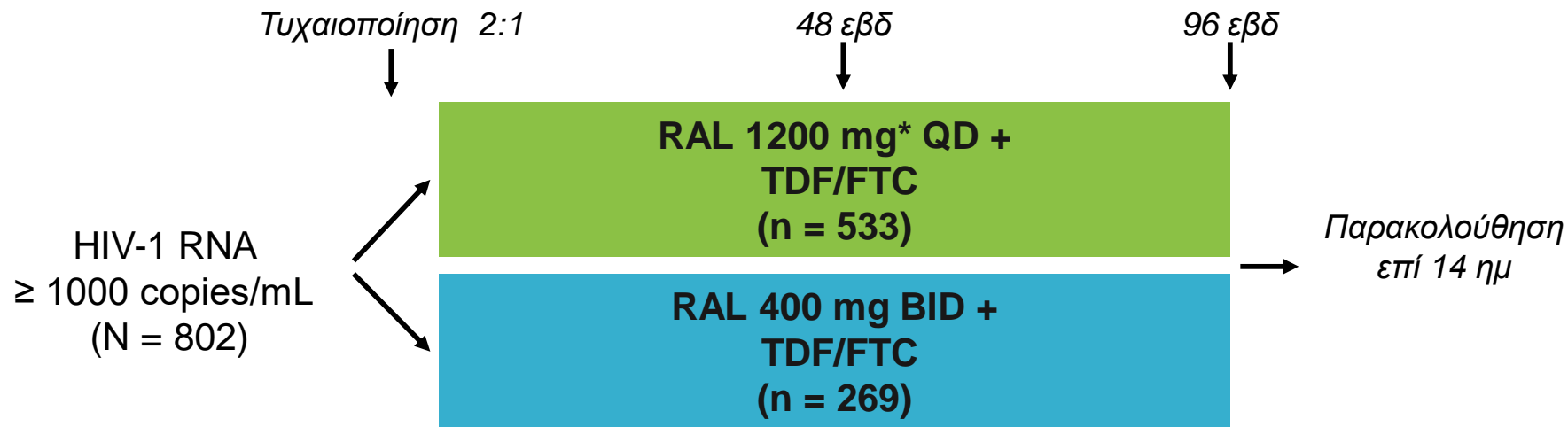
Switch to the 2-drug regimen of DTG + RPV is associated with significant improvements in bone mineral density and markers of bone health compared with continuation of a TDF-based 3-drug regimen

DARUNAVIR 800 / COBICISTAT 150 (DRV/c FDC) QD DRV / COBI (Rezolsta, Prezcobix)

- Ισχυρός , αποτελεσματικός, ασφαλής σταθερός συνδυασμός με υψηλό φράγμα αντοχής και καλή ανοχή. Συγκρίσιμο με το DRV/r
- **Μικρότερο φορτίο χαπιών – λιγότερες ΑΕ ΓΕΣ και ίσως μεταβολικές**
- Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σε προθεραπευμένους ασθενείς, παιδιά, ηλικιωμένους, σε νεφρική και ηπατική βλάβη και στη κύηση
- Μελλοντική χρήση ως **STR** (DRV/c/TAF/FTC)
- Πιθανή χρήση:
 - σε πτωχή συμμόρφωση
 - μη διαθεσιμότητα γονοτυπικού ελέγχου (πρωτοθεραπευόμενοι)
 - πολυθεραπευόμενοι χωρίς μεταλλάξεις σχετιζόμενες με το DRV
 - αντένδειξη χρήσης άλλων σχημάτων ή ομάδων αντιρετροϊκών

Μελέτη ONCEMRK σε πρωτοθεραπευόμενους: RAL 1200 mg QD* vs 400 mg BID + TDF/FTC

- Διεθνής τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη φάσης III
 - Πρωταρχικό τελικό σημείο: HIV-1 RNA < 40 copies/mL σε 48 εβδ
 - Ανακατασκευασμένα δισκία RAL 600 mg – επιτρέπουν δοσολογία 1200 mg QD



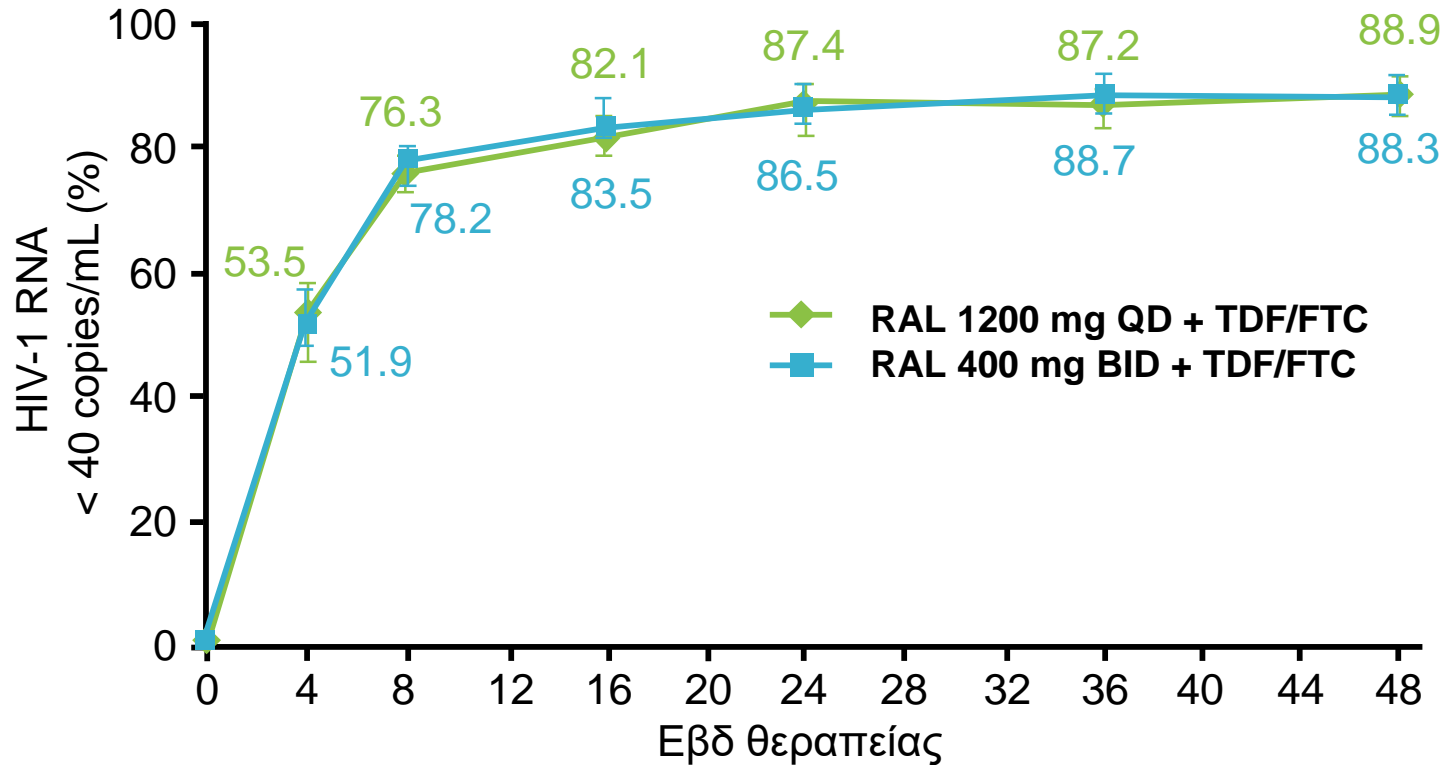
*δύο δισκία 600-mg .

- αρχικό HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL: 28.1% έως 28.6%

Cahn P, et al. AIDS 2016. Abstract FRAB0103LB.

*Η συνιστώμενη δόση του raltegravir σε ενήλικες είναι 400mg (ένα δισκίο) δύο φορές ημερησίως (ISENTRESS ΠΧΠ)

Μελέτη ONCEMRK: RAL 1200 mg QD μη κατώτερο του RAL 400 mg BID σε 48 εβδ



- Σε 48εβδ.: HIV-1 RNA < 40 copies/mL σε ασθενείς με BL HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL: RAL QD, 86.7%; RAL BID, 83.8% (Δ 2.9; 95% CI: -6.5-14.1)
- RAL QD: παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με το RAL BID

Cahn P, et al. AIDS 2016. Abstract FRAB0103LB.

Cahn P et al. HIV Glasgow 2016, O334

*Η συνιστώμενη δόση του raltegravir σε ενήλικες είναι 400mg (ένα δισκίο) δύο φορές ημερησίως (ISENTRESS ΠΧΠ)

ΔΕΔΟΜΕΝΟ

**Οι ασθενείς προτιμούν να λαμβάνουν
όσο το δυνατόν λιγότερα δισκία,
όσο το δυνατόν λιγότερες φορές την ημέρα**

ΕΝΑ ΔΙΣΚΙΟ ΑΠΑΞ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ



ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΑ 1^Η ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΑΠΟ bPI

- Βελτίωση συμμόρφωσης
- Πιθανώς όχι αντοχή στο PI: διατήρηση σχήματος (?)
- Πιθανή αντοχή στα NRTI (3TC/FTC)
- Διακοπή Rx για αύξηση HIV-RNA και γονοτυπικό έλεγχο (?)
- Έλεγχος αντοχής σε HIV-DNA
- **INSTI + 1-2 ενεργά φάρμακα από άλλες κατηγορίες**

ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΑ 1^Η ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΑΠΟ INSTI

- Περιορισμένα δεδομένα – πιθανώς κακή συμμόρφωση και/ή αντοχή στα NRTI
- Εάν αντοχή σε RAL ή EVG: πιθανή ευαισθησία σε DTG
- Πιθανές επιλογές: - bPI + NRTIs
- bPI + DTG (x2)

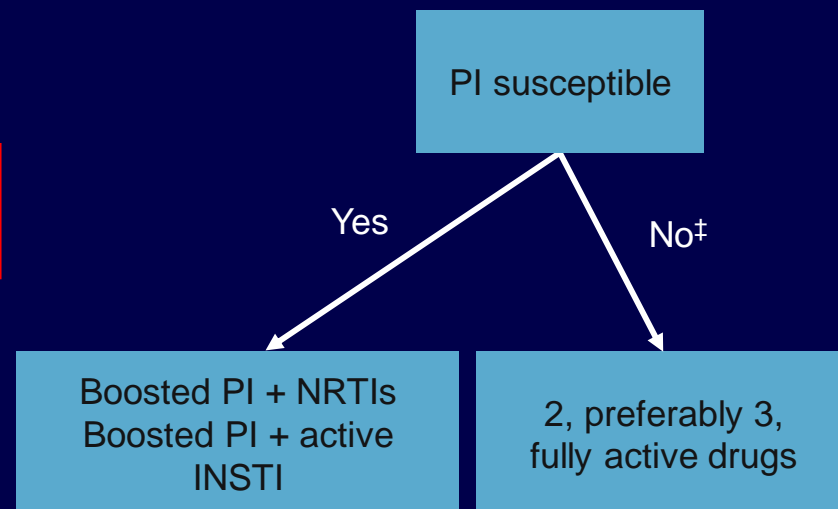
DHHS Guidelines: Management of ARV Failure

First-line therapy

Failing regimen (+ NRTI)

- Boosted PI Enforce adherence
 Modify for toxicity, DDI, or
 resistance concerns
- NNRTI Boosted PI + NRTIs
 Boosted PI + INSTI
 INSTI* + NRTIs
- INSTI† Boosted PI + NRTIs
 Boosted PI + active INSTI
 DTG + NRTIs

Second line and beyond



*If only 1 NRTI fully active or if adherence a concern, DTG preferred vs EVG or RAL. †If EVG or RAL resistant but DTG susceptible, options include boosted PI + NRTIs, BID DTG + NRTIs, and BID DTG + boosted PI. ‡ Rare in pts never exposed to nonboosted PI.

Αρχές επί αλλαγών σε άτομα με ιολογική καταστολή (switch)

- Διατήρηση ιικής καταστολής
- Πρέπει να γνωρίζουμε εκ των προτέρων
 - Προηγούμενο ιστορικό ART, προηγούμενη ή πιθανή αντοχή
 - Ανθεκτικός ιός μπορεί να διατηρείται σε λανθάνουσα κατάσταση και να μην ανιχνεύεται
 - Προσοχή σε προηγούμενη ιολογική αποτυχία
 - Συμμόρφωση ασθενούς στο νέο σχήμα, αποδοχή πιθανών νέων ΑΕ
 - Πιθανές νέες αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακα
 - Αποδεκτό κόστος
- Αποφάσεις βάσει στοιχείων από μελέτες

Switch Studies in Virologically Suppressed Pts

Trial	From	To	Outcome vs Suppressive ART
GS-123 ^[1]	TDF/FTC + RAL	EVG/COBI/FTC/TDF	Virologic suppression maintained
GS-264 ^[2]	TDF/FTC/EFV	RPV/FTC/TDF	Virologic suppression maintained
Strategy-NNRTI ^[3]	TDF/FTC + NNRTI	EVG/COBI/FTC/TDF	Noninferior or superior
Strategy-P ^[4]	TDF/FTC + PI/RTV	EVG/COBI/FTC/TDF	Noninferior or superior
SPIRIT ^[5]	2 NRTI + PI/RTV	RPV/FTC/TDF	Noninferior or superior
SPIRAL ^[6]	2 NRTI + PI/RTV (experienced pts)	RAL + 2 NRTIs	Noninferior or superior
SALT ^[7]	ATV/RTV + 2 NRTIs	ATV/RTV + 3TC	Noninferior or superior
OLE ^[8]	LPV/RTV + 2 NRTIs	LPV/RTV + 3TC	Noninferior or superior
GS-109 ^[9]	TDF-based ART	EVG/COBI/FTC/TAF	Noninferior or superior
STRIIVING ^[10]	Suppressive ART	DTG/ABC/3TC	Noninferior or superior
ATLAS-M ^[11]	ATV/RTV + 2 NRTIs	ATV/RTV + 3TC	Noninferior or superior
GS-119 ^[12]	DRV/RTV-containing “salvage” regimen	EVG/COBI/FTC/TAF + DRV	Noninferior or superior
LATTE ^[13]	CAB or EFV + 2 NRTIs	CAB + RPV (PO)	Noninferior or superior
GS-1089 ^[14]	TDF/FTC + third agent	TAF/FTC + third agent	Noninferior or superior
LATTE-1 ^[15]	CAB + ABC/3TC	CAB + RPV (IM)	Noninferior or superior
GS-1160 ^[16]	EFV/FTC/TDF	RPV/FTC/TAF	Noninferior or superior
GS-1216 ^[16]	RPV/FTC/TDF	RPV/FTC/TAF	Noninferior or superior
SWORD-1 & 2 ^[17]	3-drug regimen	DTG + RPV	Noninferior or superior

Διπλή ART για αρχική θεραπεία μία νέα προσέγγιση

- **ANDES:** randomized phase IV study of **DRV/RTV + 3TC** vs **DRV/RTV + TDF/3TC** in ART-naïve pts (N = 145)^[1]
 - Baseline: 24% HIV-1 RNA > 100,000 c/mL

HIV-1 RNA < 400 c/mL (ITT) at Wk 24, n/N (%)	DRV/RTV + 3TC	DRV/RTV + TDF/3TC
Overall	71/75 (95)	68/70 (97)
BL HIV-1 RNA > 100,000 c/mL	20/20 (100)	15/15 (100)

- 1 virologic failure with **DRV/RTV + TDF/3TC**

- **ACTG A5353:** single-arm phase II study of **DTG + 3TC** in ART-naïve pts (N = 120)^[2]
 - Baseline: 31% HIV-1 RNA > 100,000 c/mL

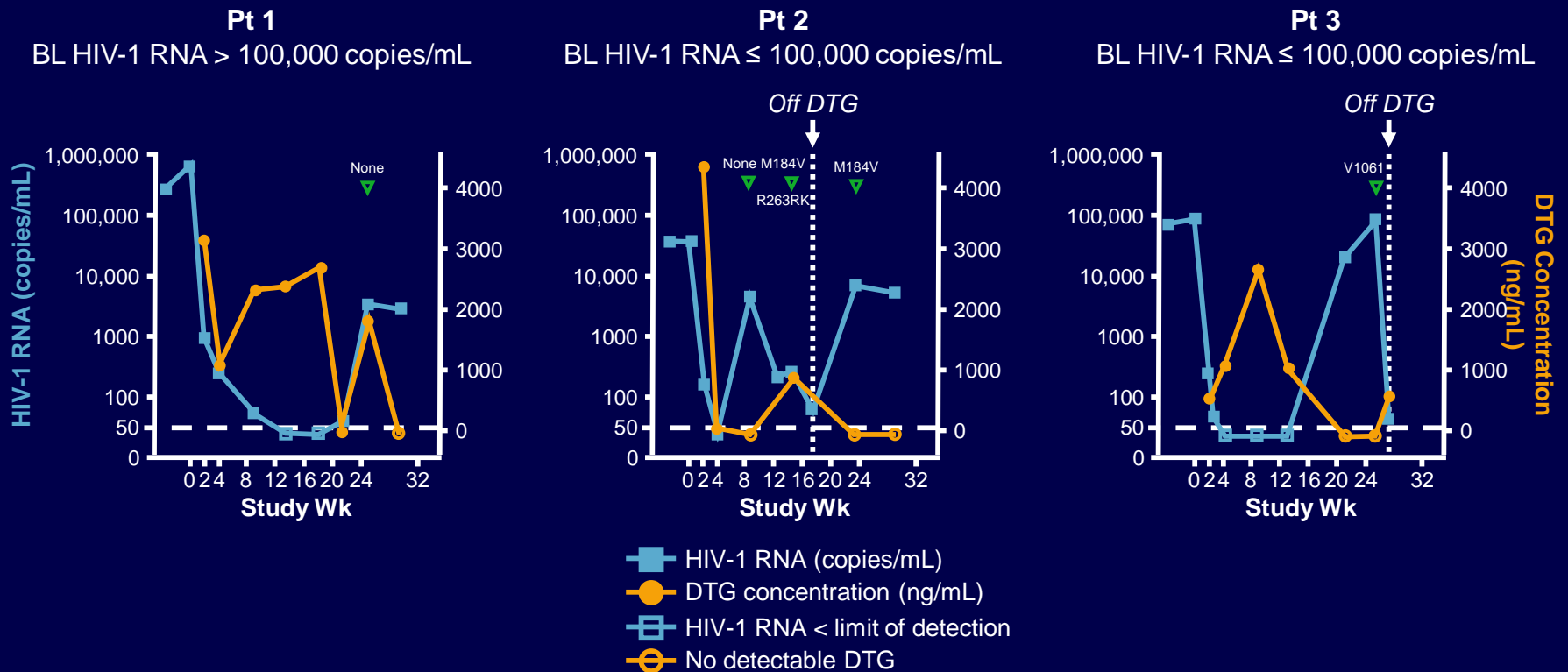
Virologic Outcome at Wk 24, n (%)	Baseline HIV-1 RNA, c/mL		Total (N = 120)
	> 100,000 (n = 37)	≤ 100,000 (n = 83)	
Success*	33 (89)	75 (90)	108 (90)
Nonsuccess	3 (8)	2 (2)	5 (4)
No data	1 (3)	6 (7)	7 (6)

*HIV-1 RNA < 50 copies/mL.

- n = 3 with PDVF; n = 1 with emergent M184V and R263R/K mixture
- GEMINI 1/2 randomized phase III trials of **DTG + 3TC** ongoing^[3,4]

1. Sued O, et al. IAS 2017. Abstract MOAB0106LB. 2. Taiwo BO, et al. IAS 2017. Abstract MOAB0107LB. 3. ClinicalTrials.gov. NCT02831673. 4. ClinicalTrials.gov. NCT02831764.

ACTG A5353: HIV-1 RNA και συγκέντρωση DTG σε ασθενείς με ιολογική αποτυχία (PDVF)



ΑΠΛΟΠΟΙΗΣΗ ART - ΑΠΑΞ ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ

ABC 600 mg

3TC 300 mg

ABC + 3TC 600/300 mg (Kivexa)

DDI EC 400 mg

FTC 200 mg

TDF 300 mg

FTC + TDF 200/300 mg (Truvada)

EFV 600 mg

NVP XR

ATV/r 300/100 mg (naive), ATV 400 mg

FAPV/r 1400/200 mg (experienced)

LPV/r 800/200 (naive)

DRV/r 800/100 mg

DTG 50 mg

TDF/FTC/EFV (Atripla)

TDF/FTC/RPV (Eviplera)

TDF/FTC/COBI/EVG (Stribild)

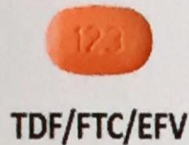


Single Tablet Regimen (STR)

Συνδυασμοί τριών ή περισσότερων φαρμακευτικών ουσιών σε ένα δισκίο που χορηγείται μία φορά ημερησίως.

Ευκολία, συμμόρφωση, αποδοχή

■ Currently available Once daily Fixed-Dose Combinations for treatment initiation



TDF/FTC/EFV

2006



TDF/FTC/RPV

Take with food

VL < 100'000

2012



TDF/FTC/EVG/cob

Attn: drug-drug interactions

2014



DTG/ABC/3TC

Not with HBV co-infection

Must be HLA B*5701 neg.

2014



EVG/cob/FTC/TAF

Take with food

Attn: drug-drug interactions

2015



TAF/FTC/RPV

Take with food

VL < 100'000

2016

- Generic names: Atenef, Atreslawin, Atroiza, Citenvir, Heftenam, Odimune, Tribuss, Trivenz, Truno, Trustiva, Viraday

Stringent Regulatory Approval of two generic suppliers for DTG/3(F)TC/TDF expected:

Q1 2018

RAL 1200 mg QD + TDF/FTC

BIC/TAF/FTC

DTG + RPV

Μικρή ιολογική αποτυχία και έλλειψη μεταλλάξεων αντοχής με το DTG

Μελέτη	F/u, εβδ	Σκέλος θεραπείας	Ιολογική αποτυχία, n (%)	Μεταλλάξεις αντοχής κατά τη θεραπεία, n
SPRING-2 ^[1]	96	DTG + 2 NRTI (n = 411)	22 (5)	0
		RAL + 2 NRTIs (n = 411)	29 (7)	1 (INSTI), 4 (NRTI)
SINGLE ^[2]	144	DTG + ABC/3TC (n = 414)	39 (9)	0
		EFV/TDF/FTC (n = 419)	33 (8)	1 (NRTI), 6 (NNRTI)
FLAMINGO ^[3]	96	DTG + 2 NRTI (n = 242)	2 (< 1)	0
		DRV/RTV + 2 NRTI (n = 242)	4 (2)	0 ←
Study 102 ^[4]	144	EVG/COBI/TDF/FTC (n = 348)	NR (7)	9 (INSTI), 10 (NRTI)
		EFV/TDF/FTC (n = 352)	NR (10)	4 (NRTI), 14 (NNRTI)
Study 103 ^[5]	144	EVG/COBI/TDF/FTC (n = 353)	NR (8)	8 (INSTI), 8 (NRTI)
		ATV/RTV + TDF/FTC (n = 355)	NR (7)	2 (NRTI)

1. Raffi F, et al. Lancet Infect Dis. 2013;13:927-935. 2. Pappa K, et al. ICAAC 2014. Abstract H-647a. 3. Molina JM, et al. Glasgow HIV 2014. Abstract O153. 4. Wohl DA, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;65:e118-e120. 5. Clumeck N, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;65:e121-e124.

Γενετικό φράγμα αντοχής των σχημάτων με INSTI

σχήμα	Φράγμα αντοχής	σχόλια	Μεταλλάξεις που ελαττώνουν δραστικά την ευαισθησία* ^[2]
DTG/3TC/ABC DTG + FTC/TDF ή FTC/TAF	Υψηλό	<ul style="list-style-type: none"> Αργή ανάπτυξη αντοχής στο DTG; Απαιτούνται πολλαπλές μεταλλάξεις για αντοχή^[1,2] DTG + FTC/TDF ή FTC/TAF συνιστώνται εάν δεν είναι διαθέσιμο το γονοτυπικό test αντοχής^{[1]**} 	--
EVG/COBI/FTC/TDF EVG/COBI/FTC/TAF	Χαμηλό/μέτριο	<ul style="list-style-type: none"> Απαιτούνται λίγες μεταλλάξεις για να αναπτυχθεί αντοχή στο EVG^[2] 	T66I/A/K E92Q S147G Q148H/R/K N155H
RAL + FTC/TDF ή FTC/TAF	Χαμηλό/μέτριο	<ul style="list-style-type: none"> Απαιτούνται λίγες μεταλλάξεις για να αναπτυχθεί αντοχή στο RAL^[2] 	Y143C/R/H Q148H/R/K N155H

*μεταλλάξεις των NRTI: FTC/TDF, M184V/I, K65R, T69ins; ABC/3TC, M184V/I, K65R, L74V/I, T69ins, Y115F, Q151M.

** Το ίδιο ισχύει και για το DRV + FTC/TDF ή FTC/TAF (DHHS 2016, EACS 2016)

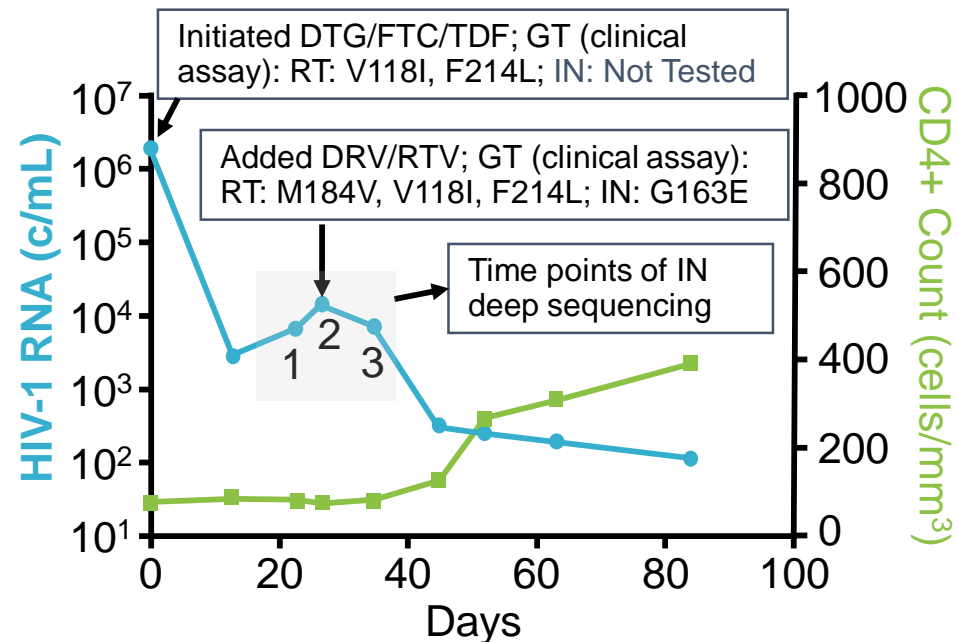
1. DHHS Guidelines. July 2016.
2. Clutter DS, et al. Infect Genet Evol. 2016



Case Report: INSTI Resistance Emergence in Acute HIV Treated With DTG + FTC/TDF

- 45-yr-old man, no PMH, presented with *P jirovecii* and new acute HIV diagnosis
- Initiated DTG + FTC/TDF and discharged; readmitted to ICU several days later for worsened hypoxia
- HIV-1 RNA increased after readmission despite med adherence (including directly observed therapy in hospital) and no concurrent divalent cation use
 - DRV/RTV added, HIV-1 RNA decreased
 - Pneumonia improved and pt discharged
- HIV-1 RNA remains suppressed; DRV/RTV switched to RPV for diffuse erythroderma

- Rapid INSTI emergence by deep seq: eg, Q148K population increased from 0.0015% at time point 1 to 20.9% at time point 3



ΕΠΙΛΟΓΗ INSTI vs bDRV

INSTI

- Σπάνια μεταδιδόμενη ανοχή
- **Υψηλός γενετικός φραγμός (DTG)**
- **Ισχυρό επί έλλειψης γονοτύπου(DTG)**
- **Γενικά πιθανώς καλύτερη ανοχή**
- Προτιμώνται σε ηπατική βλάβη
- Συλλοίμωση με HCV (DDAs)
- Συγχορήγηση άλλων φαρμάκων πχ υπολιπιδαιμικά, κορτικοειδή, RIF
- Αλλεργία σε σουλφοναμίδες
- 1 δισκίο ημερησίως (DTG, EVG)

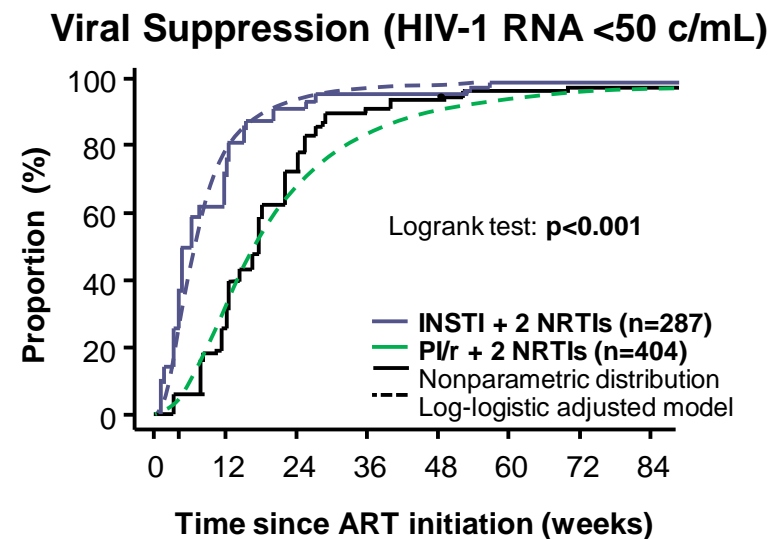
bDRV

- Ισχύς, μεγάλη εμπειρία
- Εμπειρία και με ταυτόχρονη OI
- Μειωμένος κίνδυνος AIDS μετά από PCP και έναρξη bDRV (ACTG 5164)
- Χαμηλή μεταδιδόμενη ανοχή
- Όχι ανοχή και επί ανοχής NRTIs
- **Ισχυρό επί έλλειψης γονοτύπου**
- **Ισχυρό σε πτωχή συμμόρφωση**

Οφέλη έναρξης INSTI έναντι PI/r σε πρώιμη HIV λοίμωξη

Multicenter, observational cohort study comparing virological and immunological responses for INSTI and PI/r regimens within 30 days following primary HIV diagnosis (n=721; 2013 – 2017)

- Faster virological response was observed with INSTI vs. PI/r regimens within 6 months following ART initiation
 - Week 4: 32% vs 6%
 - Week 12: 72% vs 31%
 - Week 24: 92% vs 78%
- CD4 cell count increase higher (additional 10 cells/mm³ per week) with INSTI vs. PI/r regimens in the first month of treatment
 - No difference after the first month



"Η πρώιμη καταστολή του ιού έχει ιδιαίτερη σημασία για την μείωση της μετάδοσης του HIV και τον περιορισμό της ανοσολογικής βλάβης", η οποία επιτυγχάνεται ταχύτερα με INSTI σε σύγκριση με τα σχήματα PI / r

ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΔΕΥΤΕΡΟΥ ΣΧΗΜΑΤΟΣ Ή ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΩΝ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

- Δυνατότητα σχήματος πλήρους ιολογικής καταστολής:
 - πχ bPI + NRTI ή
bPI + INIs
 - εάν όχι δυνατότητα για bPI: 2-3 άλλα δραστικά φάρμακα
- Πολλαπλή αντοχή – όχι πλήρης ιολογική καταστολή:
 - προσπάθεια ατελούς καταστολής με υπάρχουσα ART
 - όχι συνέχιση NNRTI, T20, EVG, RAL
 - όχι προσθήκη ενός μόνο ενεργού φαρμάκου
 - πειραματικά φάρμακα

ΑΙΤΙΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ bPI

- Γαστρεντερικές διαταραχές
- Υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος (Framingham, CHIP)
- Υπερλιπιδαιμία
- Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (rit, cobι)
- Απλοποίηση (σε άπαξ σχήματα ή λιγότερα δισκία)

What's New? DTG/RPV FDA Approved for Maintenance Therapy

- **Once-daily single-tablet** regimen of **DTG and RPV**
 - First 2-drug STR FDA approved for use as a complete regimen in the US

Key US Label Information	
Indication	<ul style="list-style-type: none">▪ For pts who have been virologically suppressed for ≥ 6 mos▪ Pts must have no history of treatment failure and no resistance to DTG or RPV
Administration requirements	<ul style="list-style-type: none">▪ Must be taken with a meal
Key DDIs	<ul style="list-style-type: none">▪ Separate dose of DTG/RPV and antacid/polyvalent cation-containing medications▪ Avoid PPIs (eg, omeprazole, pantoprazole), dexamethasone
Dose adjustments	<ul style="list-style-type: none">▪ None required for pts with mild/moderate renal impairment; in pts with CrCl < 30 mL/min, increase monitoring for AEs

Selected Dual-Therapy Regimens Under Investigation for Initial/Maintenance Therapy

Regimen	Treatment Setting	Studies
DTG + 3TC	Maintenance	<ul style="list-style-type: none"> ASPIRE* (randomized phase III)^[1] ANRS 167 LAMIDOL* (single-arm phase II)^[2]
	Initial	<ul style="list-style-type: none"> GEMINI 1 & 2 (randomized phase III)^[3,4] PADDLE* (single-arm phase IV)^[5,6] ACTG A5353* (single-arm phase II)^[7]
DTG + DRV/RTV	Maintenance	<ul style="list-style-type: none"> DUALIS (randomized phase III)^[8]
DRV/RTV + 3TC	Maintenance	<ul style="list-style-type: none"> DUAL-GESIDA* (randomized phase IV)^[9]
	Initial	<ul style="list-style-type: none"> ANDES* (randomized phase IV)^[10]
ATV/RTV + 3TC	Maintenance	<ul style="list-style-type: none"> SALT* (randomized phase IV)^[11] ATLAS-M* (randomized phase IV)^[12]
LA CAB + RPV	Maintenance	<ul style="list-style-type: none"> ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M (randomized phase III)^[13-15] LATTE-2* (randomized phase IIb)^[16]

Bictegravir/FTC/TAF vs σχήματα με Dolutegravir σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (naïve)

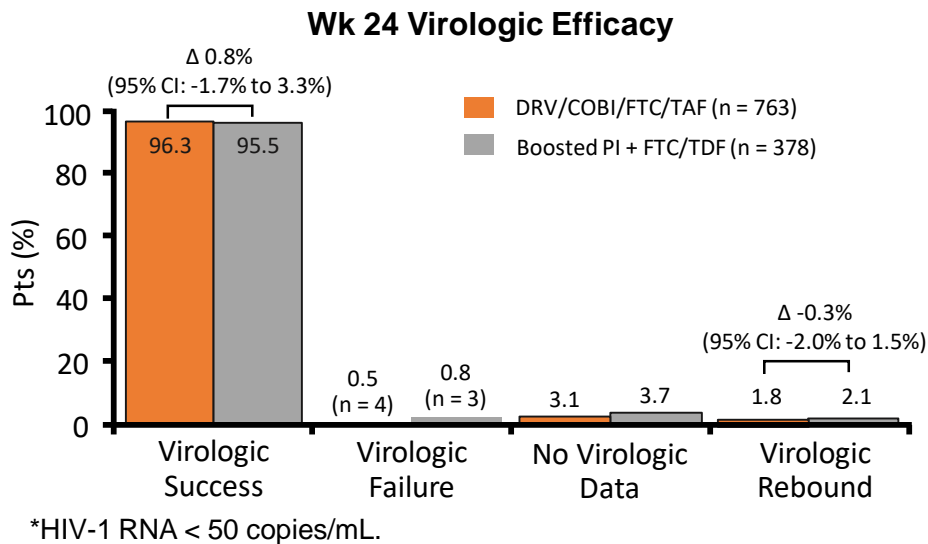
Έκβαση την εβδ 48	GS-1489 ^[1]		GS-1490 ^[2]	
	BIC/FTC/TAF (n = 314)	DTG/ABC/3TC (n = 315)	BIC/FTC/TAF (n = 320)	DTG + FTC/TAF (n = 325)
διάρροια %	12.7	13.0	11.6	12.0
κεφαλαλγία %	11.5	13.7	12.5	12.3
Ναυτία, %	10.2	22.9*	7.8	8.9
Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, %	6.4	10.8	4.7	7.1
διάμεσο eGFR _{CG} Δ από BL, mL/min	-10.5	-10.8†	-7.3	-10.8‡
μέσο BMD Δ από BL, % ΣΣ/Ισχίο	-0.83/-0.78	-0.60/-1.02†	NR	NR
D/c for AE, n (%)	0	4 (1.3)	5 (1.6)	1 (0.3)

*P < .001. †P = NS. ‡P = .02.

- GS-1489: όχι διαφορές στα λιπίδια και την πρωτεϊνουρία
- νευροψυχιατρικά (πχ άγχος κατάθλιψη) και σχετιζόμενα με τον ύπνο συμπτώματα (πχ διαταραχή του) πιο συχνά με το DTG/ABC/3TC
- Όχι διακοπή για νεφρική βλάβη - όχι εγγύς σωληνοριοπάθεια

EMERALD: Αλλαγή από Boosted PI + FTC/TDF προς DRV/COBI/FTC/TAF σε κατεσταλμένους ασθενείς

- Randomized, open-label, active-controlled phase III trial in which virologically suppressed pts continued a boosted PI + FTC/TDF regimen or switched to **DRV/COBI/FTC/TAF** (N = 1149)



- No PI or NRTI resistance associated mutations** noted (n = 2 genotyped for each treatment group)
- Similar low rates of grade 3/4 AEs, d/c for AEs between treatment groups
- Significant improvements in hip/spine BMD** for DRV/COBI/FTC/TAF vs control
- Similar eGFR by serum creatinine between groups ($P = .118$); increased eGFR by cystatin c with **DRV/COBI/FTC/TAF** ($P = .026$)

TMB-301: μακράς δράσης Ibalizumab σε προθεραπευμένους ασθενείς με πολυανθεκτικό HIV

- Primary endpoint: 83% with ≥ 0.5 \log_{10} HIV-1 RNA decrease at Day 14 vs 3% at end of control period ($P < .0001$)
 - 60% with ≥ 1.0 \log_{10} HIV-1 RNA decrease

Wk 24 Virologic Outcome	Ibalizumab + OBR
≥ 1.0 \log_{10} HIV-1 RNA decrease, %	55
≥ 2.0 \log_{10} HIV-1 RNA decrease, %	48
HIV-1 RNA < 50 copies/mL, %	43
HIV-1 RNA < 200 copies/mL, %	50
Mean HIV-1 RNA decrease from baseline, \log_{10}	1.6

- 9 pts reported 17 serious AEs
 - 1 drug-related serious AE (IRIS) resulted in discontinuation
- 9 other pts discontinued
 - Death (n = 4; liver failure, Kaposi sarcoma; end-stage AIDS, lymphoma)
 - Consent withdrawal (n = 3)
 - Lost to follow-up (n = 2)
- No cases of anti-ibalizumab antibodies