

Como -12 settembre '19

Le Malattie Infettive oggi

PrEP in HIV

maurizio mena
Malattie Infettive Legnano



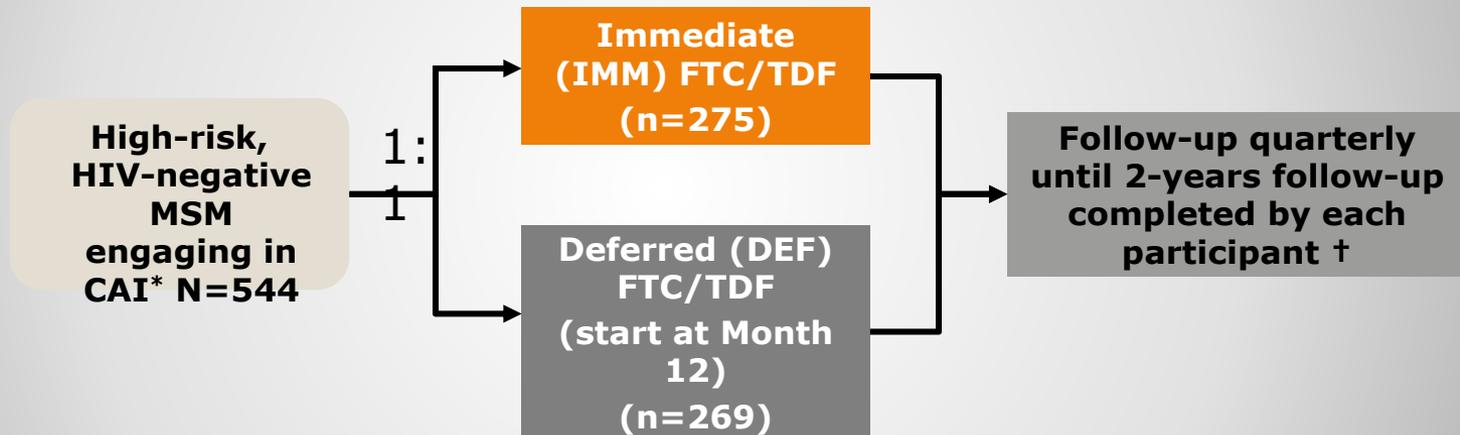
Table 1. Completed trials of PrEP.

STUDY NAME	POPULATION	LOCATION	INTERVENTION	OVERAL REDUCTION IN HIV	PROPORTION WITH DETECTABLE DRUG IN BLOOD	RISK REDUCTION AMONG CONSISTENT USERS
IPrEX	MSM and transgender woman (n = 2499)	Brazil, Kenya, Peru, Ecuador, South Africa, Thailand, Uganda and US	Daily oral TDF/FTC	44% (95% CI: 15–63%)	51%	92% among participants with detectable drug in blood
Partners in PrEP	Heterosexual serodiscordant couples (n = 4578)	Kenya and Uganda	Daily oral TDF/FTC; daily oral TDF	TDF: 67% (95% CI: 44%-81%); TDF/FTC: 75% (95% CI: 55%-87%)	82%	86% (TDF) and 90% (TDF/FTC) among participants with detectable drug in blood
TDF2	Heterosexual men and woman (n = 1219)	Botswana	Daily oral TDF/FTC	62% (95% CI: 22%-83%)	80%	78% among participants who refilled PrEP in the last 30 days
Bangkok Tenofovir Study	People who use injection drugs (n = 2413)	Thailand	Daily oral TDF	49% (95% CI: 10%-72%)	67%	70% among participants with detectable drug in blood
FEM-Prep	Women (n = 2120)	Kenya, South Africa and Tanzania	Daily oral TDF/FTC	6% (95% CI: -52% to 41%)	24%	NA
VOICE	Women (n = 5029)	South Africa, Uganda, Zimbabwe	Daily oral TDF, daily oral TDF/FTC, daily TDF vaginal gel	TDF: -49% (95% CI: -129% to 3%); TDF/FTC: -4% (95% CI: -49% to 27%); TDF gel: -15% (95% CI: -20% to 40%)	30%	66% among participants with detectable drug in blood (TDF gel arm)
PROUD	MSM (n = 545)	UK	TDF/FTC daily	86% (90% CI: 58%-96%)		
IPEGAY	MSM (n = 414)	France and Canada	TDF/FTC 2 to 24 hours before sex, followed by a third pill 24 hours after the first drug intake and a fourth pill 24 hours later	86% (95% CI, 40%- 98%)	86% for TDF and 82% for FTC in the first 113 patients enrolled	

PROUD Study design

PROUD: (Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis) Randomised, multicentre, open-label pilot study in the UK

- Study purpose: To assess the effectiveness of once-daily FTC/TDF to prevent HIV infection in 544 HIV-negative MSM, with either an immediate or deferred start of the study drug



- Primary endpoint: HIV seroconversion between randomisation and Month 12
- Secondary endpoints: Safety, adherence, sexual behaviour, resistance development

* CAI in last 90 days; † DSMB recommended (Oct 2014) that all deferred participants be offered PrEP
CAI, condomless anal intercourse; FTC, emtricitabine; MSM, men who have sex with men;
PrEP, pre-exposure prophylaxis; TDF, tenofovir disoproxil fumarate
McCormack S et al. Lancet 2016;387:53-60

PROUD Efficacy results

HIV Incidence

Group	Infections , n	Follow-up (PY)	Incidence/100 person-years (90% CI)
Overall	23	465	- *
Immediate	3	243	1.2 (0.4-2.9)
Deferred	20	222	9.0 (6.1-12.8)

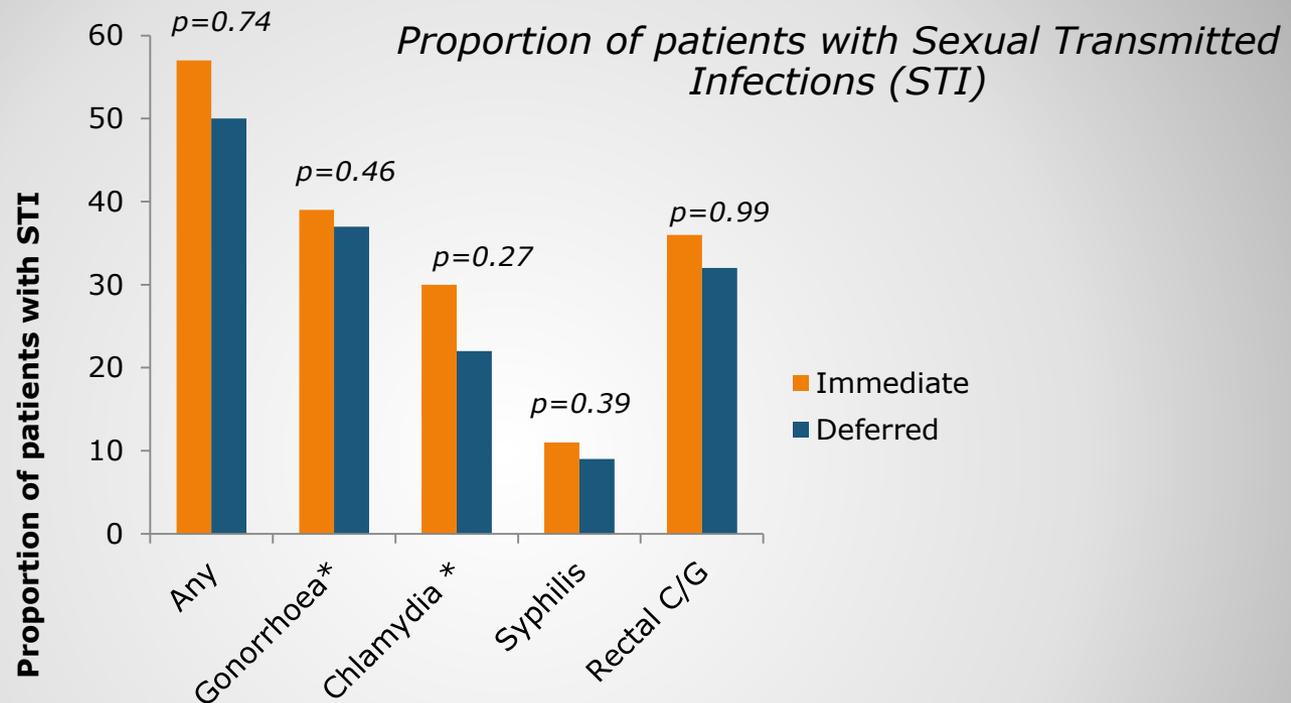
* The overall incidence was 4.9 infections/100 person-years, 90%CI (3.4-6.8) at 1st communication in McCormack S, et al. CROI 2015; Seattle, WA. #22LB

- Use of post-exposure prophylaxis by arm:
 - IMM: 12 subjects (4.4%); 14 prescriptions
 - DEF: 85 subjects (31.5%); 174 prescriptions

86% (90% CI: 64-96) Relative Risk Reduction; $p=0.0001$

Number needed to treat to avert one HIV infection=13 (90% CI: 9-23)

PROUD: Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis Risk Compensation



- **The proportion of sexually transmitted infections did not differ significantly between groups** despite a suggestion of risk compensation among a small proportion of PrEP recipients.
- However, the number of screens differed between groups, eg. rectal C/G :
 - 974 in immediate arm 749 in deferred arm
- 6 incidents Hepatitis C (3 in each group)

STI, Sexually Transmitted Infections; C/G Chlamydia or Gonorrhoea

* Detected in throat, urethra or rectum

McCormack S, et al. CROI 2015; Seattle, WA. #22LB; McCormack S. & al. PROUD_Lancet 2016;387,53-60

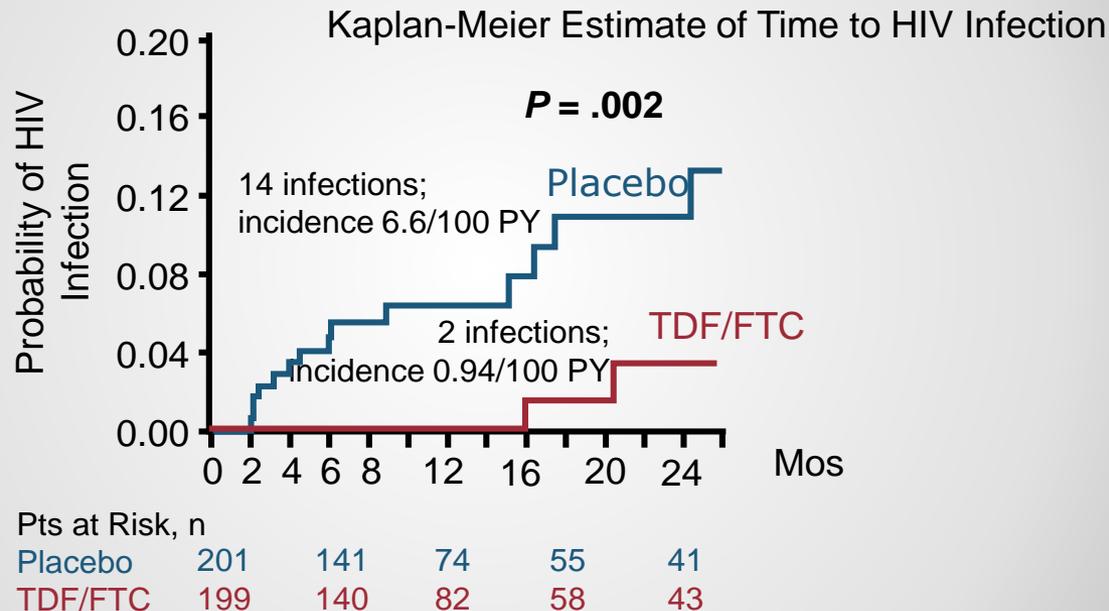
iPrEx Safety data

Adverse events reported for the iPrEx study

Adverse event	FTC/TDF (N=1,251)		Placebo (N=1,248)		P value
	No. of subjects (%)	No. of events	No. of subjects (%)	No. of events	
Any adverse event	867 (69)	2630	877 (70)	2611	0.50
Any serious adverse event	60 (5)	76	67 (5)	87	0.57
Elevated creatinine level	25 (2)	28	14 (1)	15	0.08
Nausea	20 (2)	22	9 (<1)	10	0.04
Unintentional weight loss (≥5%)	27 (2)	34	14 (1)	19	0.04
Death	1 (<1)	1	4 (<1)	4	0.18

- **All elevations in serum creatinine level resolved after the discontinuation of the study drug**
- **Moderate nausea was reported more frequently in the FTC/TDF group than in the placebo group as was unintentional weight loss**

ANRS IPERGAY: On-Demand Oral PrEP in High-Risk MSM Results



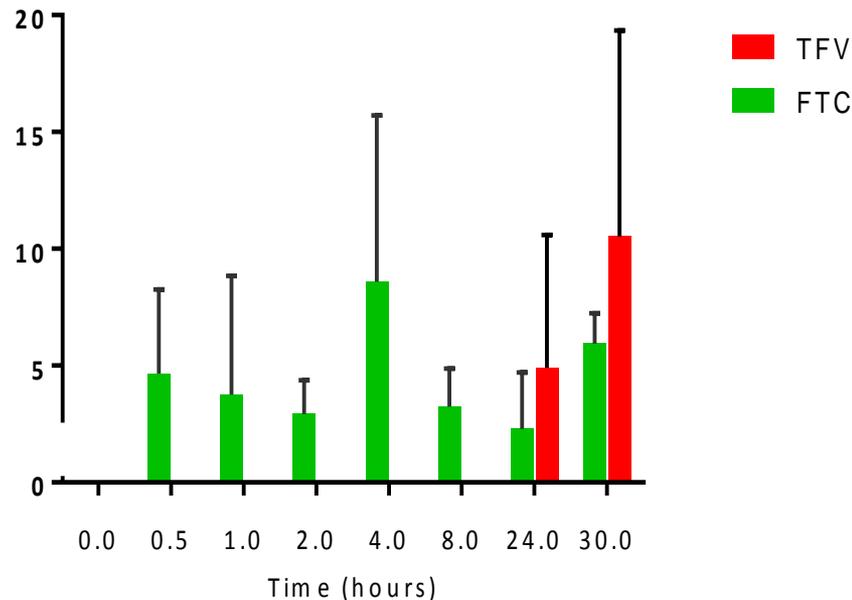
- In pts with infection (2 in TDF/FTC arm), **no TFV found in serum in last 2 visits**
- 4 cases of acute HCV infection noted among lab abnormalities
- **DSMB stopped trial early** and recommended all participants start PrEP

ANRS IPERGAY: On-Demand Oral PrEP in High-Risk MSM



TFV and FTC Concentration in Rectal Tissue

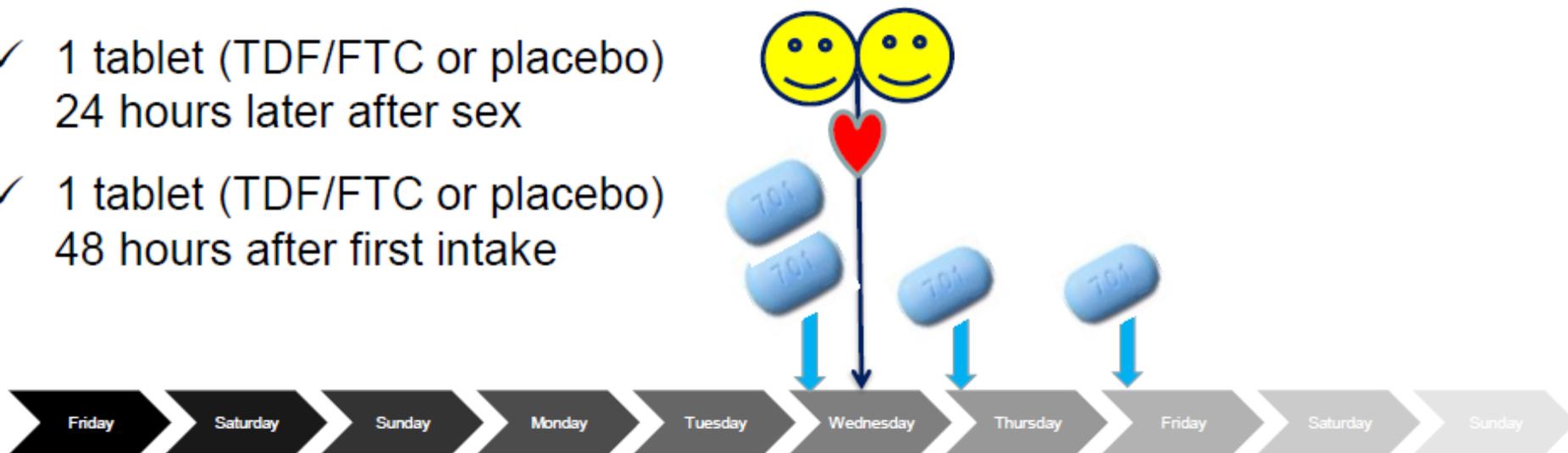
Concentration (ng/mg)



- Early detection of FTC in rectal tissue at high concentrations similar to HIV-infected patients on ART
- TFV is only detectable at 24h post drug intake at high concentrations

Ipergay : Event-Driven iPrEP

- ✓ 2 tablets (TDF/FTC or placebo)
2-24 hours before sex
- ✓ 1 tablet (TDF/FTC or placebo)
24 hours later after sex
- ✓ 1 tablet (TDF/FTC or placebo)
48 hours after first intake



**4 pills over 3 days for one sexual intercourse
two pills before and two pills after**

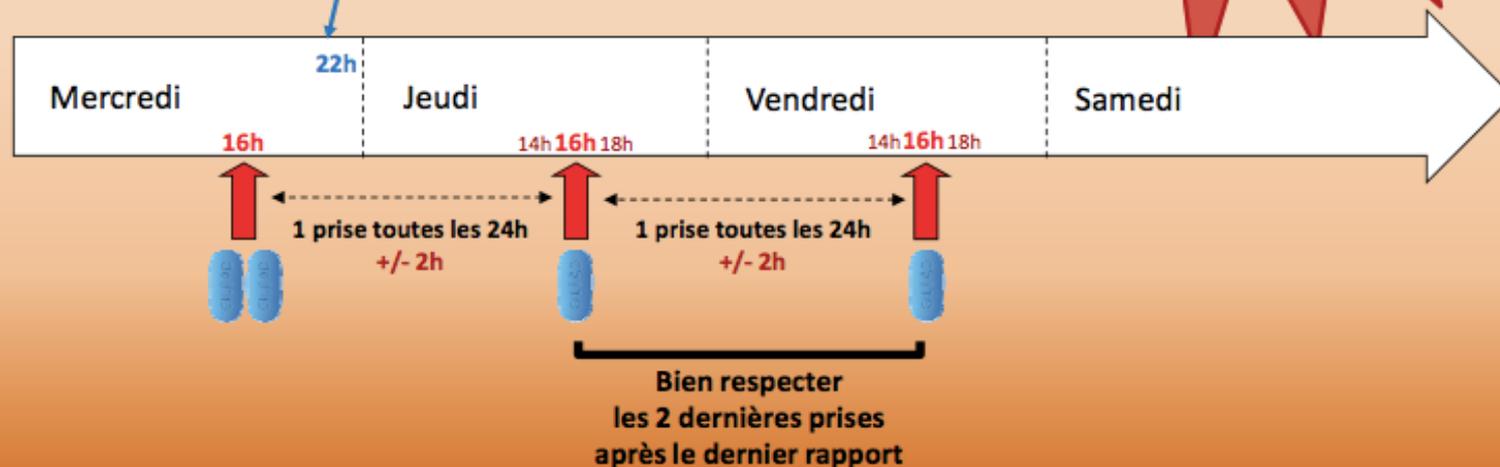
Exemple 1 :

Tu as un seul rapport sexuel dans la semaine

LE rapport

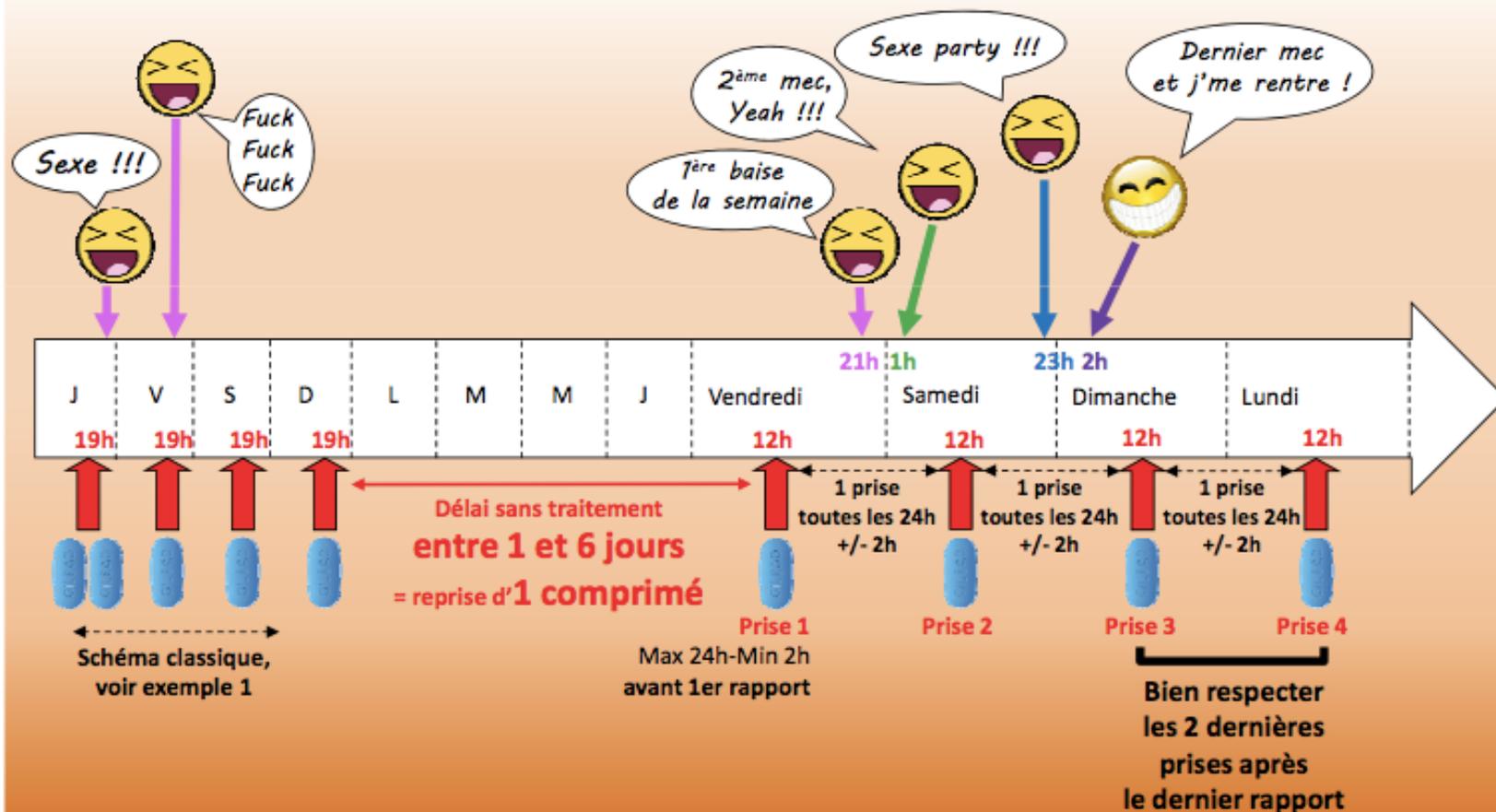


**1 seul rapport
=
3 prises
de traitement**



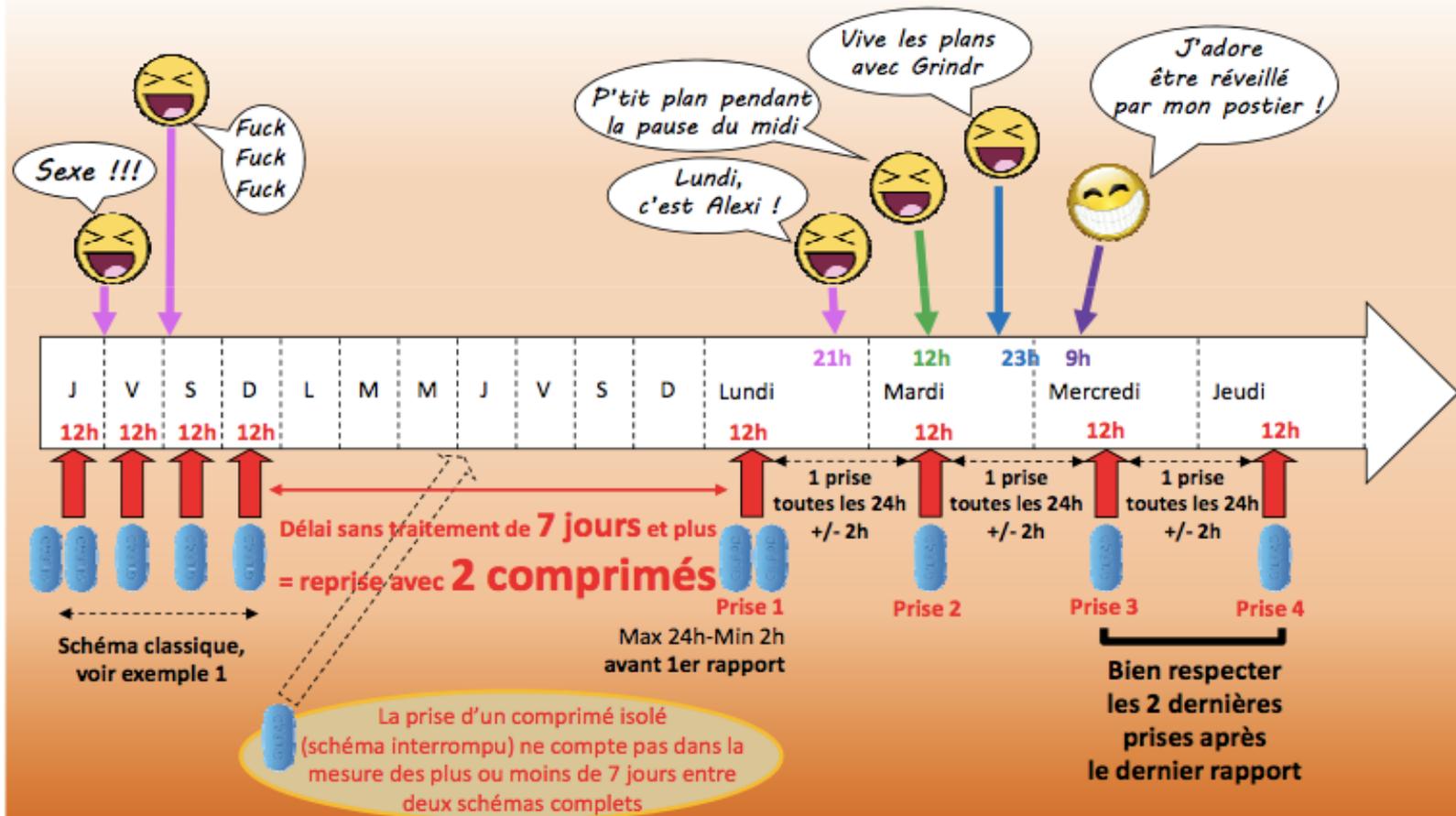
Exemple 3 :

Tu reprends une activité sexuelle et tu as pris ton dernier comprimé il y a moins de 7 jours



Exemple 4 :

Tu reprends une activité sexuelle et tu as pris ton dernier comprimé il y a plus de 7 jours



La profilassi pre-esposizione -PrEP-

“Se ci si infetta, si rischia che il virus diventi resistente”

Drug Resistance

- **3** of **6** individuals who were seroconverting around baseline (immediate group) or month 12 (deferred group) developed **M184V/I** mutations (as a mixture with wild type)
- **K65R** was not detected

PrEP and HIV resistance

- Resistance rare in clinical trials of PrEP
- Resistance mutations assessed: K65R, K70E (TDF[‡]) or M184V/I (FTC)
- Resistance with oral PrEP in PHI: 8/29 (27.5%)

Number of HIV seroconverters on active PrEP arms with HIV resistance ^{*‡}		
Trial	N mITT (oral drug)	HIV-positive after enrolment (resistant/seroconverters)
iPrEx ¹	1224	0/36
Partners PrEP ^{*‡1}	3140	4/51
TDF2 ¹	601	0/10
FEM-PrEP ^{*1}	1024	4/33
VOICE ¹	1978	1/113
PROUD ²	275	1/3
IPERGAY ^{3‡}	199	0/2
TOTAL	8441	10/248 (4%)
Modified total[‡]	8441	10/8441(0.1%) of exposed

[‡] TDF is not licensed for PrEP as a single agent, but as a component of Truvada; ^{*} For 454 sequencing, resistance levels >1% of variants; [†] resistance analysis results were reported for both active arms (FTC/TDF and TDF[‡]); [‡] after exclusion of resistance likely to be transmitted 1. Landovitz R. <http://congresogesida.es/images/site/ponencias/martes/01ConferenciaInaugural-Landovitz-Gesida2015.pdf> (accessed June 2016); 2. McCormack S. & al. PROUD_Lancet 2016;387,53-60; 3. Molina J-M et al. New Engl J Med 2015;373:2237-2246

- Evidenza di aumento di IST e nuove infezioni da HIV, principalmente tra MSM
- Utilizzo di sostanze psicoattive illecite, in particolare GHB/GBL, metamfetamina, crack, chetamina, mefedrone
- Funziona se assunta correttamente e associata ad un counselling adeguato
- Riduzione della diffusione delle IST per i controlli periodici

Perché la PrEP controllata

- Le linee guida europee consigliano fortemente di associare counseling (da parte di membro della Community formato allo scopo) alla gestione medica della PrEP.
- La presenza di un rapporto peer-to-peer limita la percezione degli utenti di essere sottoposti a giudizi o stigma
- Fornire i test e la PrEP nel contesto community-based favorisce il raggiungimento di fasce di popolazione che non si rivolgerebbero ai servizi di sanità pubblica, con un conseguente recupero del sommerso

La Community (a)

- In molte realtà europee esistono counselor della Community che affiancano i medici negli sportelli/ambulatori PrEP; due colloqui sono generalmente separati e costituiscono due momenti specifici con argomenti che si intersecano: la valutazione medica (effetti collaterali, IST, modalità di assunzione, chems) e il colloquio con psicologo o peer (motivazione, sessualità consapevole). Il dialogo tra operatori sui singoli casi è fondamentale.

La Community (b)

- I primi sportelli PrEP in Francia sono stati aperti a Parigi, Ospedale Saint Louis. Dopo ogni visita con l'infettivologo le persone venivano accolte anche da un peer di Aides che lavorava su aderenza, prevenzione (distribuzione di profilattici e lubrificanti), utilizzo di chems. In seguito, medico e peer, si scambiavano opinioni sul «paziente» per valutare successivi interventi. Erano disponibili anche consulenze per dipendenze, proctologo, sessuologo e gruppi di pari su HIV, sessualità e Chems
- Farmaco ed esami a carico del Sistema sanitario.
- In seguito il modello è stato esteso ad altre realtà ospedaliere e della Community.

Parigi e Francia.

- Il centro di Dean street a Londra rappresenta il momento di maggiore coinvolgimento della Community sulla sessualità (principalmente MSM).
- Gestisce lo screening di HIV e IST con test rapidi, l'invio alla PrEP, inizio e follow up della PrEP, uso/abuso di chems.
- I medici spesso sono anche peer.

Dean street

- In Italia la PrEP è prescrivibile da uno specialista, che deve poi seguire nel tempo la persona. A livello ospedaliero il servizio di supporto non è quasi mai presente, spesso per mancanza di spazi, personale, volontari formati. Il numero di richieste è spesso esiguo. Il farmaco non è gratuito. Per quanto riguarda gli esami, la gratuità varia da Regione a Regione.
- A Bologna esiste il BLQ checkpoint che sta iniziando a seguire persone in PrEP, dopo alcuni anni di lavoro di screening, informazione e prevenzione nella comunità MSM.

Italia

- Il Comune di Milano ha aderito al progetto internazionale Fast Track Cities che prevede implementazione di test, prevenzione, informazione in campo HIV.
- Alcune Associazioni milanesi (Anlaids, Asa, Cig-Arcigay, Lila, Nps), già impegnate sul campo, hanno costituito, con il supporto Simit, il Checkpoint Milano per screening con test rapidi, PrEP, informazione e prevenzione. Il Comune di Milano ha concesso in comodato d'uso gratuito di uno spazio al terzo piano della Casa dei Diritti in zona Ticinese.
- Dal mese di febbraio le attività di testing HIV e di ambulatorio PrEP sono iniziate.

Milano

- Creazione di un punto di riferimento community-based per lo screening di HIV e IST per la comunità MSM e altre popolazioni ad alto rischio
- Attivazione di servizi di informazione, sostegno, formazione, lotta alla discriminazione
- Promozione di strategie di prevenzione e testing, rivolte in particolare alla comunità LGBT, volte a tutelarne la salute sessuale
- Apertura di sportello PrEP
- Apertura di sportello Chems

Obiettivi del Checkpoint Milano

- In questa ottica, nel mese di giugno 2017 è stato attivato lo sportello PrEP presso ASA (Associazione Solidarietà Aids), seguendo il modello parigino. L'attività viene ora svolta presso il Checkpoint.
- Lo scopo è, da un lato, di informare e seguire le persone che decidono di iniziare il trattamento, dall'altro di formare medici, psicologi e volontari. Il linguaggio è diretto, non giudicante.
- Il servizio è su appuntamento, all'incirca due volte al mese presso ASA, ogni giovedì (14.30-18) dall'apertura del Checkpoint.
- Ad ogni visita viene fatto compilare dall'utente un questionario sulle abitudini sessuali e sull'utilizzo di sostanze (chems, alcol, cannabis, popper, inibitori della fosfodiesterasi).

PrEP

- Per ogni incontro sono previsti colloquio con medico e con psicologo/peer in due spazi separati.
- Durante il colloquio medico vengono valutate le motivazioni (nella maggior parte dei casi si tratta di associazione con il profilattico per una maggiore sicurezza nei rapporti occasionali), lo schema da adottare (al bisogno verso continuativa), gli effetti collaterali, l'eventuale utilizzo di sostanze (alcol, chems), la difficoltà di safe sex in ambienti di cruising. Viene sempre sottolineato che i partner fissi di persone con HIV in trattamento e undetectable non possono trasmettere l'infezione e viene quindi sconsigliata la PrEP in questi casi.
- Il medico prescrive i primi controlli (funzionalità epatica e renale, sierologia HBV, HAV, eventualmente RPR e TPHA) e la terapia da procurarsi prima del secondo incontro (eventualmente online).

Primo incontro (a)

- Vengono effettuati test rapidi per HIV, HCV, Sifilide (se la persona non è mai stata trattata), test Cepheid per Chlamydia e Gonococco su urine e tampone anale.
- Le persone vengono invitate a seguire rigidamente le modalità di safe sex per un mese, fino all'incontro successivo, in modo da essere certi della negatività del test HIV (con gli attuali viene garantito periodo finestra di 30-40 giorni)
- A volte, in casi «urgenti», come utilizzo frequente di chems e di pratiche abituali di unsafe sex, si prescrive direttamente il trattamento (same day PrEP).
- Il risultato dei test per clamidia e gonococco viene inviato via mail, con eventuale trattamento demandato a centro IST dove lavorano medici che afferiscono al Checkpoint.

Primo incontro (b)

- Dopo la valutazione medica, la persona ha un colloquio con psicologo e peer. Il tema è in generale la sessualità consapevole e il rinforzo del messaggio sull'aderenza. Molte persone convivono male con la loro sessualità e con le paure legate alla possibilità di infettarsi. La possibilità di proteggersi ANCHE con un farmaco è molto importante.
- Viene fissato appuntamento successivo dopo circa un mese. Le persone possono contattare il team via mail.

Primo incontro (c)

- Al secondo incontro, dopo un mese, il medico valuta gli esami prescritti, invitando eventualmente la persona a vaccinarsi per HAV e HBV (e HPV). Vengono effettuati test rapidi (HIV, Sifilide, Chlamydia, Gonococco) e a questo punto può essere iniziata la PrEP. Si discute nuovamente di pratiche a rischio e di schemi di assunzione. Vengono prescritti esami di controllo (funzionalità epatica e renale, eventualmente RPR e TPHA)
- L'incontro con psicologo/peer rinforza i messaggi preventivi e prosegue il discorso sulla sessualità consapevole iniziato con il primo incontro.

Secondo incontro

- Il terzo incontro avviene dopo circa un mese dall'inizio della PrEP. Il medico valuta la tollerabilità, gli esami effettuati ed esegue test rapidi.
- Durante il colloquio con psicologo/peer vengono valutate le modifiche del comportamento e dell'emozionalità nella sfera sessuale.
- Si programma controllo a tre mesi circa.

Terzo incontro

- Dalla quarta visita e successive, le persone vengono viste ogni tre mesi. Sempre test rapidi e prescrizioni, insieme alla registrazione di eventuali vaccinazioni o nuove IST.
- Il counseling a questo punto può essere effettuato anche solamente da un peer.

Quarto e successivi

- Le persone appaiono molto soddisfatte del servizio, non medicalizzante e senza stigma riguardo a sessualità e sostanze assunte a scopo ludico
- La sessualità appare vissuta con meno difficoltà e paura.
- Non sembra che le persone abbiano ridotto significativamente l'utilizzo del profilattico.
- Alcuni hanno deciso di intraprendere un percorso psicoterapeutico.

Impressioni

- Per eventuali nuovi interventi sono necessari finanziamenti
- Screening HPV: la diffusione di HIV nella popolazione MSM (la quasi totalità degli utenti PrEP) rende questo screening urgente. La successiva vaccinazione è sempre raccomandata (in Regione Lombardia è gratuita per uomini a rischio <45 anni).
- PCR per Mycoplasma genitalium: verrà adottata appena disponibile. Le attuali metodiche colturali non sono adeguate.
- PCR per HIV: nei casi di possibile infezione acuta con test rapido negativo.

Possibile evoluzione

RESEARCH ARTICLE

PrEP in Italy: The time may be ripe but who's paying the bill? A nationwide survey on physicians' attitudes towards using antiretrovirals to prevent HIV infection

Antonio Di Biagio¹, Niccolò Riccardi^{1*}, Alessio Signori², Renato Maserati³, Silvia Nozza⁴, Andrea Gori⁵, Stefano Bonora⁶, Marco Borderi⁷, Diego Ripamonti⁸, Maria Cristina Rossi⁹, Giancarlo Orofino¹⁰, Tiziana Quirino¹¹, Giuseppe Nunnari¹², Benedetto Maurizio Celesia¹³, Salvatore Martini¹⁴, Caterina Sagnelli¹⁴, Giovanni Mazzola¹⁵, Pietro Colletti¹⁵, Dario Bartolozzi¹⁶, Teresa Bini¹⁷, Nicoletta Ladisa¹⁸, Filippo Castelnuovo¹⁹, Annalisa Saracino¹⁸, Sergio Lo Caputo¹⁸

- 46,6% Nord
- 23,3% Centro
- 28,1% Sud
- 49,3% Università
- 51,7% Ospedale

Questionari N=146

- Is there enough evidence to making PrEP available in Italy?
 - 46.9% non c'è fretta
 - 16,8% indecisi
 - 36,3% ASAP

Grazie per l'attenzione.....

