PANDORA 5.0

PROGETTO DI FORMAZIONE

Esperienze a confronto in Malattie Infettive 2018

ESPERIENZE CLINICHE IN AMBITO INFETTIVOLOGICO

Duplici terapie con Dolutegravir

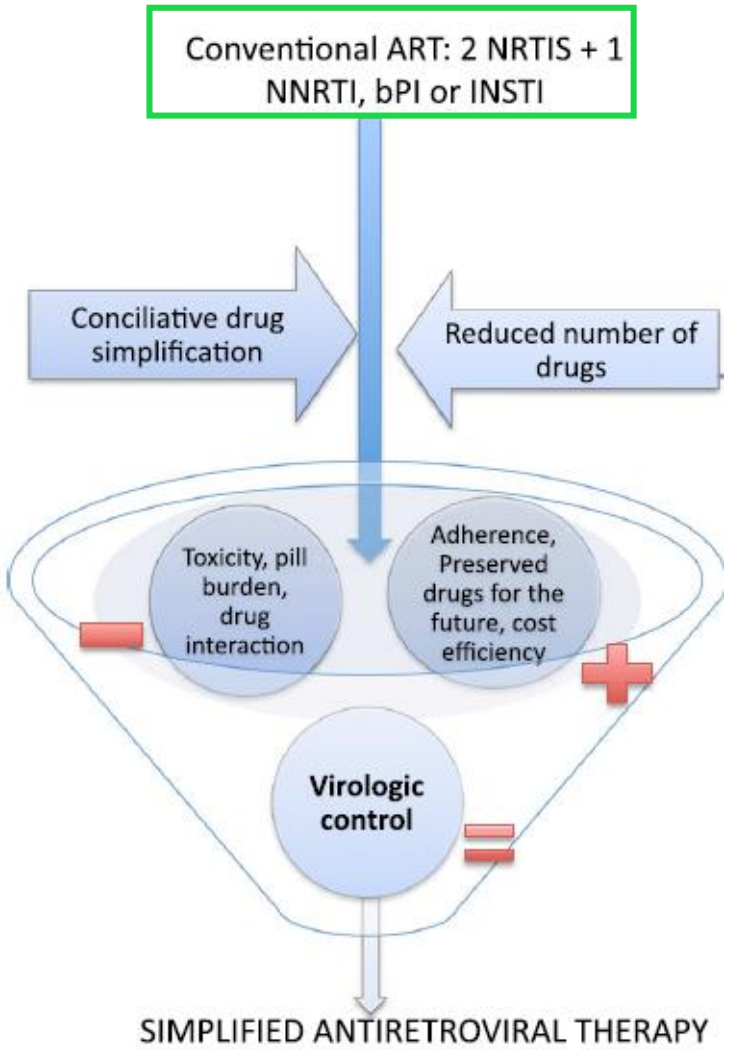
Dott.ssa Allegrini Marina

Dott.ssa Mondatore Debora

The road to Simplification…

Perché semplificare?

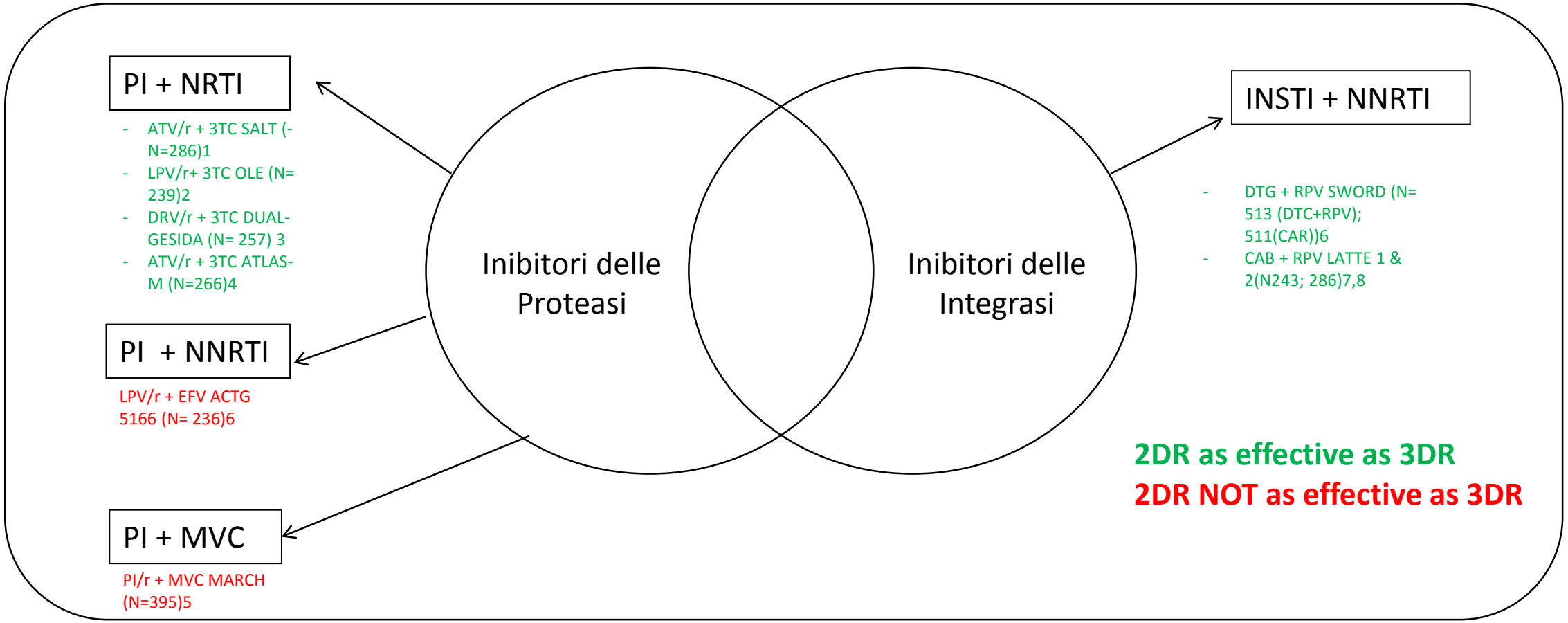
- Ridurre la tossicità cumulativa
- Prevenire danno da cART a lungo termine (switch pro-attivo)
- Evitare interazioni farmacologiche
- Migliorare l'aderenza
- Ridurre i costi



Buckley et al, Current HIV-AIDS Reports 2018

Quali possibili strategie di ottimizzazione?

Paziente experienced



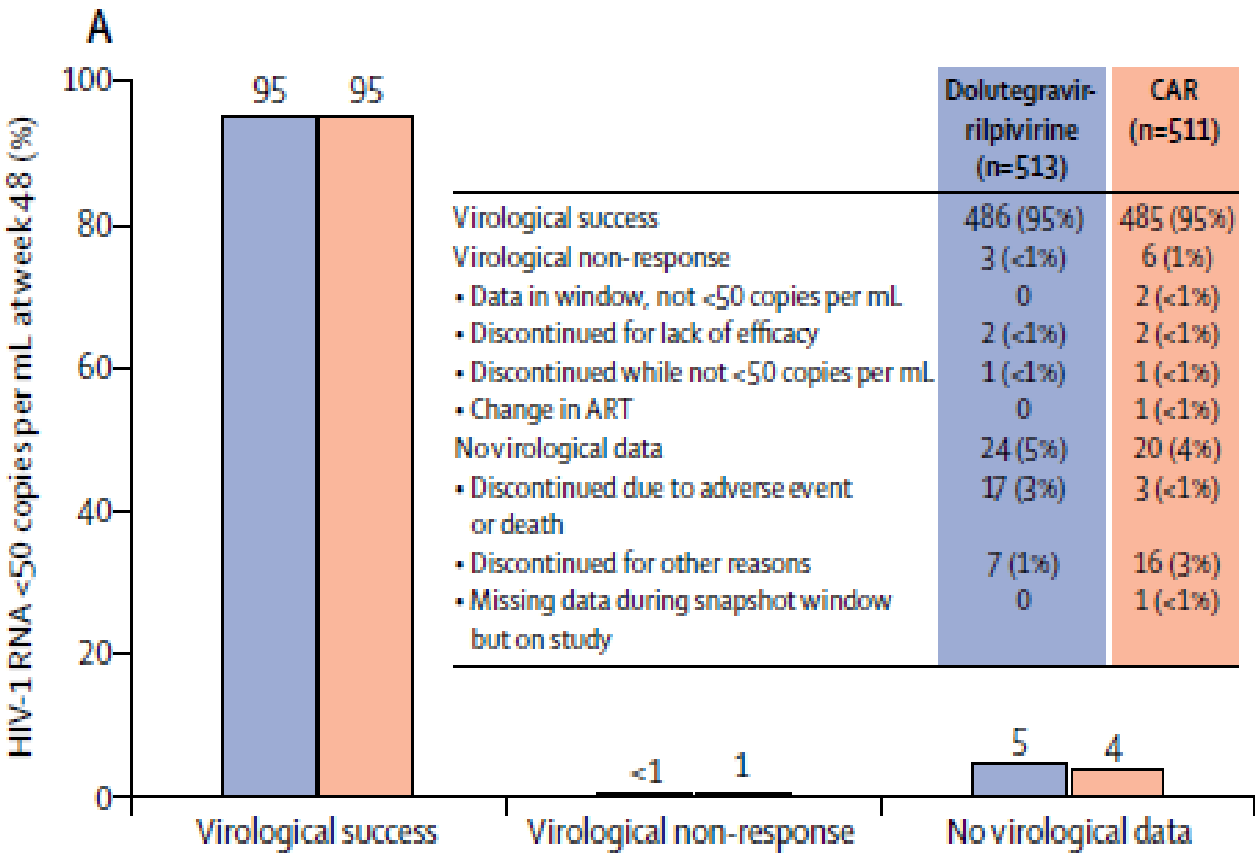
1. Perez- MolinaJ.A, et al.IAC 2014, Abstract LBPE18; 2. Gatell JM, et al. IAC 2014, AbstractLBPE17; 3. Pulido F, et al. HIV Glasgow2016, PosterO331; 4. Di GiambenedettoS, et al . Antimicriob Chemother 2017;72(4): 1163-1171; 5. Pett SL, et al. Clin Infect Dis 2016;63:122-321; 6. Llibre JM, et al, CROI 2017. Oral Presentation 44LB; 7.Margolis Da, et al. Lancet Infect Dis 2015;15; 1145-55; 8. Margolis DA et al. Lancet 2017;390(10101);1499-1510 ; 7-8. Cahn et al. AIDS 2018; Amsterdam

DUAL THERAPY CON DOLUTEGRAVIR

DOLUTEGRAVIR + RILPIVIRINA

DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINA

Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies



	Dolutegravir-rilpivirine (n=513)	CAR (n=511)
Virological success	486 (95%)	485 (95%)
Virological non-response	3 (<1%)	6 (1%)
• Data in window, not <50 copies per mL	0	2 (<1%)
• Discontinued for lack of efficacy	2 (<1%)	2 (<1%)
• Discontinued while not <50 copies per mL	1 (<1%)	1 (<1%)
• Change in ART	0	1 (<1%)
No virological data	24 (5%)	20 (4%)
• Discontinued due to adverse event or death	17 (3%)	3 (<1%)
• Discontinued for other reasons	7 (1%)	16 (3%)
• Missing data during snapshot window but on study	0	1 (<1%)

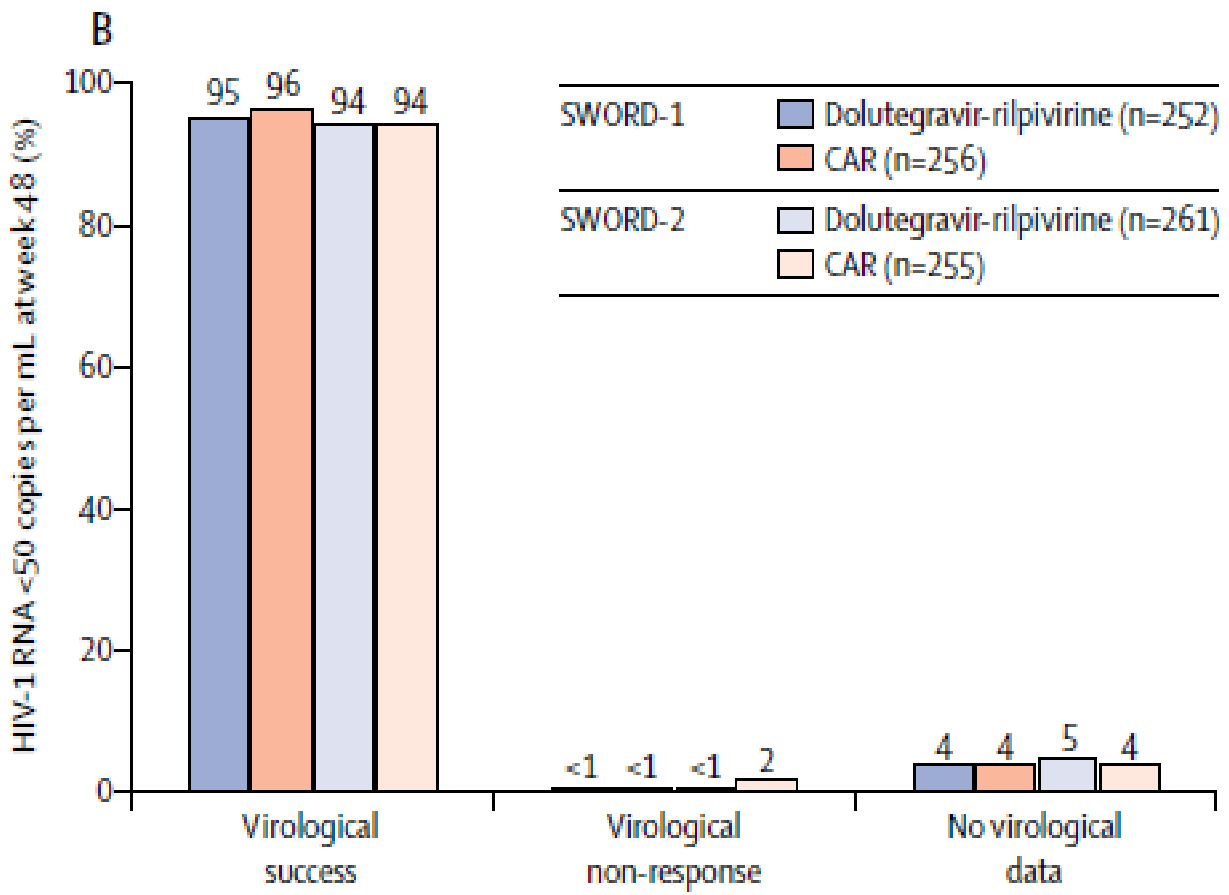


Figure: Virological outcomes at week 48 (US Food and Drug Administration snapshot) in the pooled SWORD-1 and SWORD-2 intention-to-treat study population (A) and separated by study (B)

Llibre et al, Lancet 2018; 391:839-849.

Promising Results of 3TC + DTG Maintenance Therapy in ANRS 167 Lamidol Trial

METHODS

Trial design

Non comparative open-label, single arm, multicenter trial with 2 phases:

- Phase 1 (8 weeks): third agent replaced by DTG 50 mg QD in combination with the current 2 NRTIs backbone
- Phase 2 (48 weeks): DTG 50mg + 3TC 300mg QD for 48 weeks. **Only patients with plasma HIV RNA (pVL) ≤ 50 cps/mL at W8 were included in phase 2**

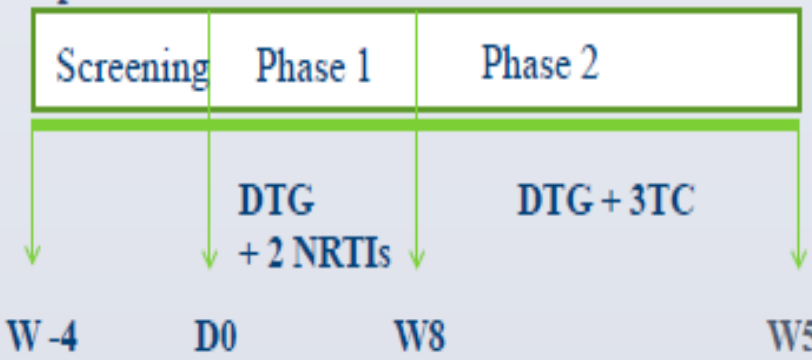
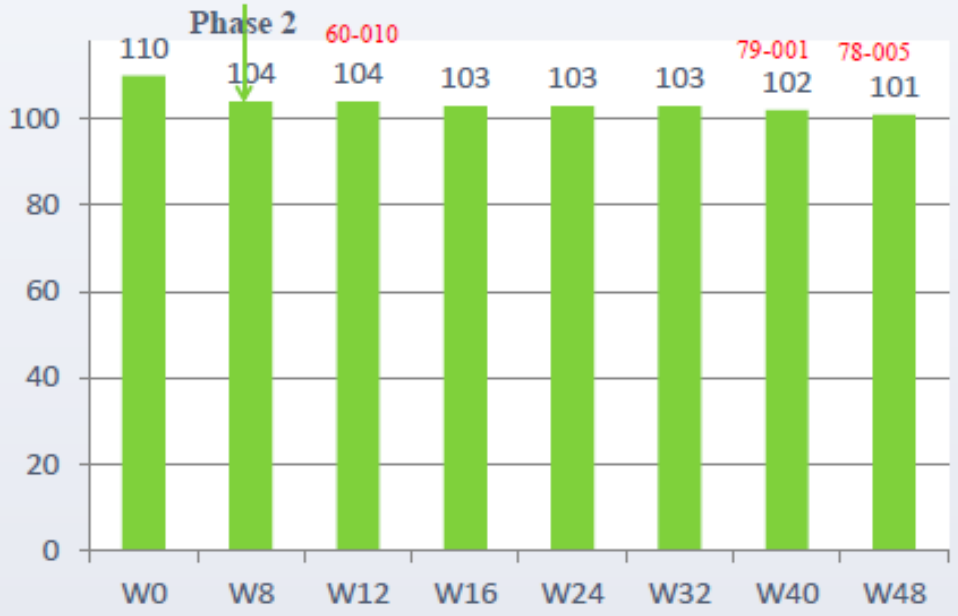


Figure 2: Patients in Therapeutic Success



All patients have reached **W48 of the study, i.e. W40 of dual therapy** 101/104 = 97%) are in therapeutic success).

At W48, therapeutic strategy has failed in 3 patients:

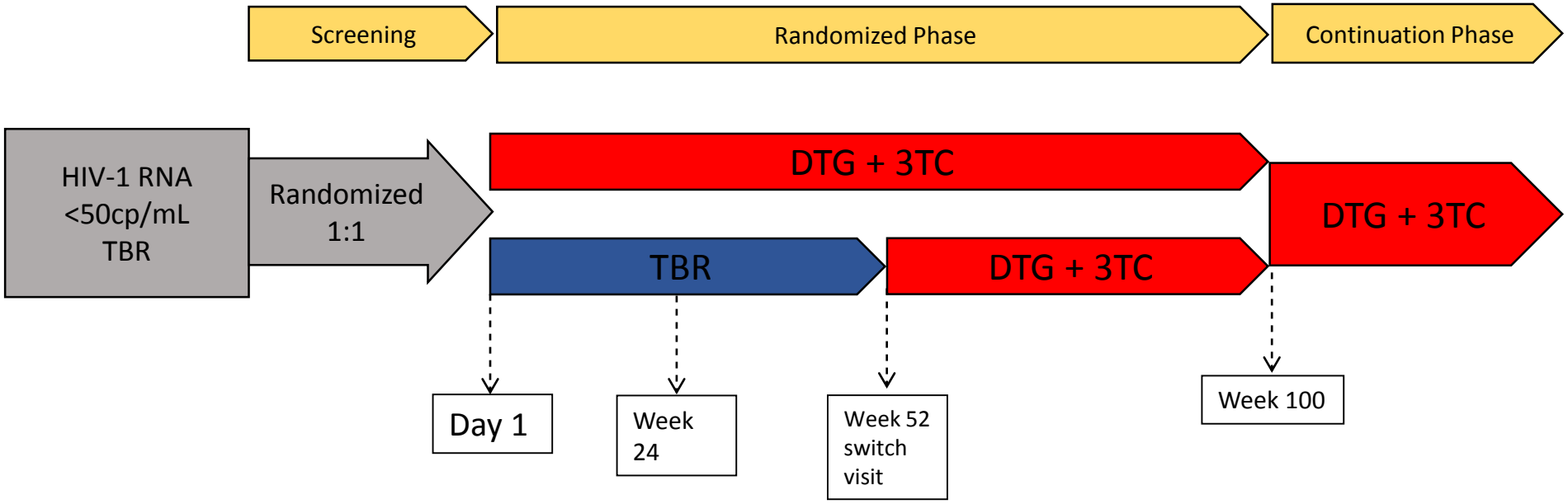
- Pt 60-010: virologic failure at W12 (W4 dual therapy)
- Pt 79-001: lost to follow-up at W40 (W32 dual therapy)
- Pt 78-005: treatment modification at W48 (W40 dual therapy) decided by the investigator

101 patients are still on study treatment and the last visit of the last patient is planned for 03/27/2017

V. Joly et al., Croi 2017

A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to DTG Plus 3TC in HIV-1 Infected Adults Who Are Virologically Suppressed (TANGO)

- **Objective:** to demonstrate non-inferior antiviral actvity of switching to DTG + 3TC QD compared with continuation of current ARV regimen over 48 weeks in HIV-1-infected ART-experienced subjects
- **Primary endpoint:** the proportion of partecipants who meet the Snapshot virologic failure criteria at Week 48 using the ITT-E population. Non-inferiority margin = 4%; Week 48 primary endpoint



Indicazioni Linee Guida Italiane

SIMIT
Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

PAZIENTE EXPERIENCED

La soppressione virologica in pazienti in terapia efficace con regimi a tre farmaci può essere mantenuta con il cambio verso alcuni regimi a due farmaci con i seguenti livelli di raccomandazione:

a. DTG + RPV [AI];
b. ATV/r + 3TC, DRV/r + 3TC [AI per switch da PI con booster, BI per switch da altri regimi];
c. DRV/r + RAL, DRV/r + RPV [CI];
d. DTG + 3TC [BII]

LA NOSTRA ESPERIENZA CLINICA

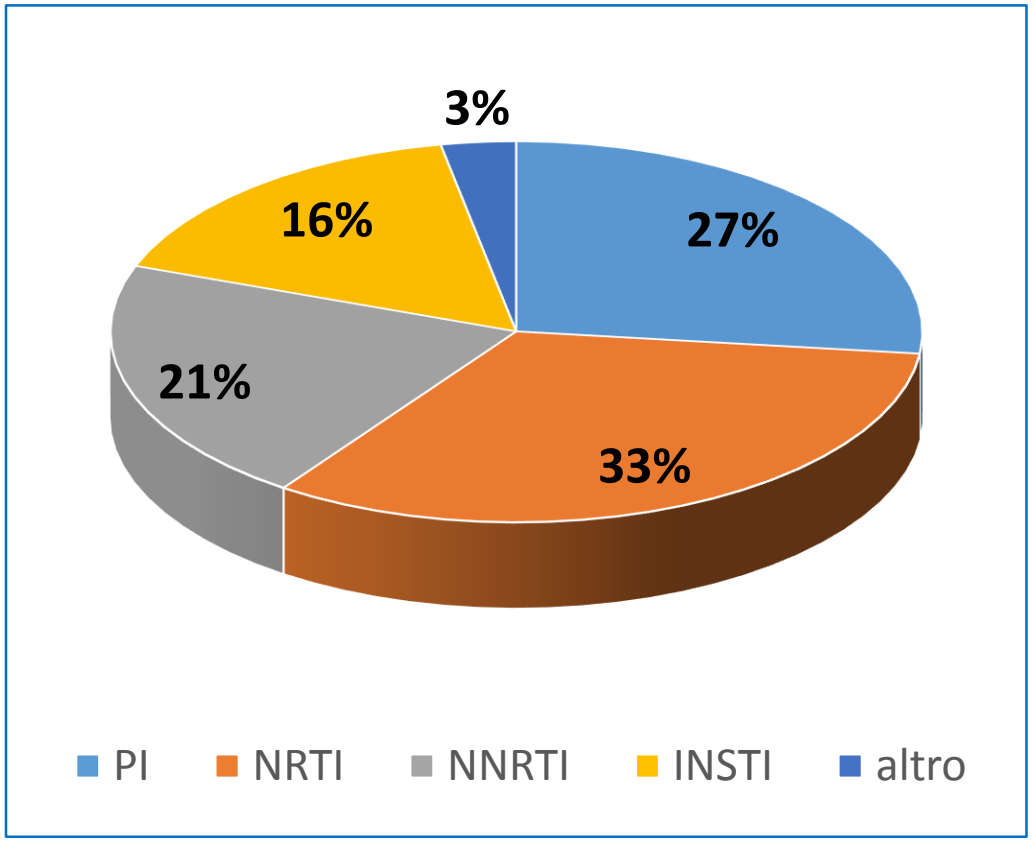
Dual Therapy con Dolutegravir

Caratteristiche demografiche

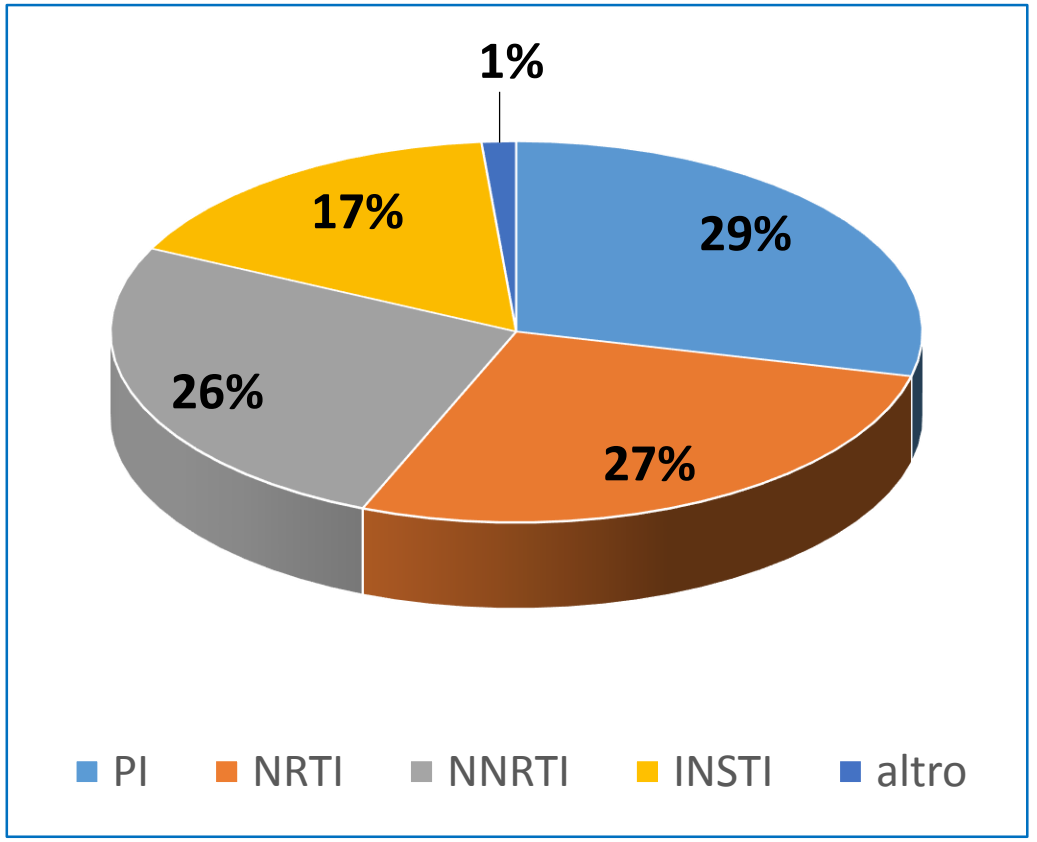
Dato	DTG + 3TC	DTG + RPV
Totale pz (n)	22	21
Uomini (n)	19	14
Donne (n)	3	7
Mediana età (aa)	56	57
Mediana aa in HAART	17	16
Comorboditá (%)		
DM	22	28
IRC	22	14
cardiopatia o vasculopatia	4	33
IPA	45	33
epatopatia HCV/HBV relata	36	52
osteopenia/osteoporosi	31	28
neoplasia	0	9

Storia terapeutica
precedente esposizione a classi cART

DTG + 3TC



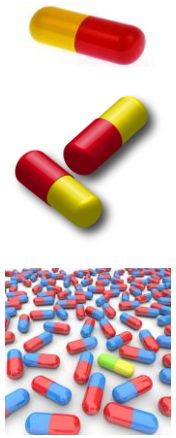
DTG + RPV



Storia terapeutica

cART di provenienza

DTG + 3TC



Monoterapia: 1 pz

Dual-therapy: 11 pz

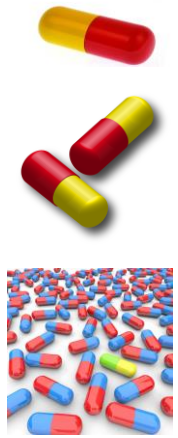
≥ 3 farmaci: 10 pz

- Backbone:
  - TDF/FTC: 8 pz
  - ABC/3TC: 2pz
- 3 farmaco:
  - DGT (4pz)
  - EVG/c, EFV, DRV/r (2pz)

DTG + RPV

Monoterapia: 1 pz

Dual-therapy: 11 pz



≥ 3 farmaci: 9 pz

3D classiche

- Backbone:
  - TDF/FTC: 7 pz
  - ABC/3TC: 1pz
  - 3TC/AZT: 1pz
- 3 farmaco:
  - EVG/c, ATV/r (2pz)
  - EFV, RAL, NVP, RVP (1pz)

Altre 3D (1pz):
3TC + DRV/r + ETR

DTG + 3TC

VL NON RILEVABILI	22/22
VL RILEVABILI	0/22
MEDIANA LT CD4+ (cells/ul)	654
MEDIANA LT CD4+ (%)	32

PARAMETRI VIRO-IMMUNOLOGICI
(pre dual-therapy)

DTG + RPV

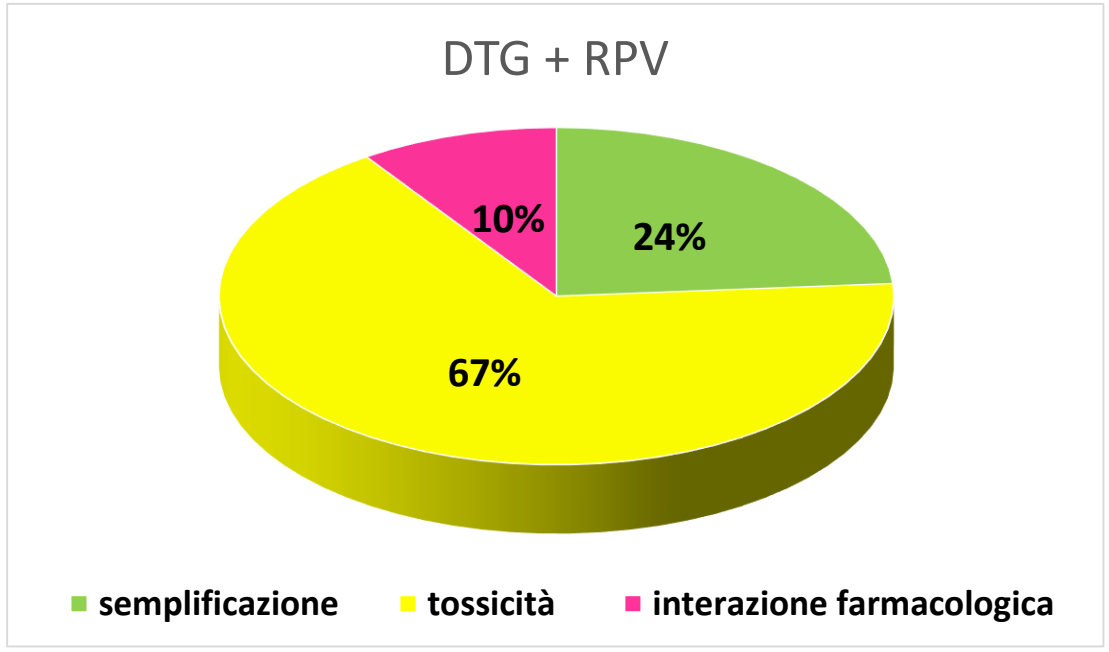
VL NON RILEVABILI	21/21
VL RILEVABILI	0/21
MEDIANA LT CD4+ (cells/ul)	613
MEDIANA LT CD4+ (%)	32

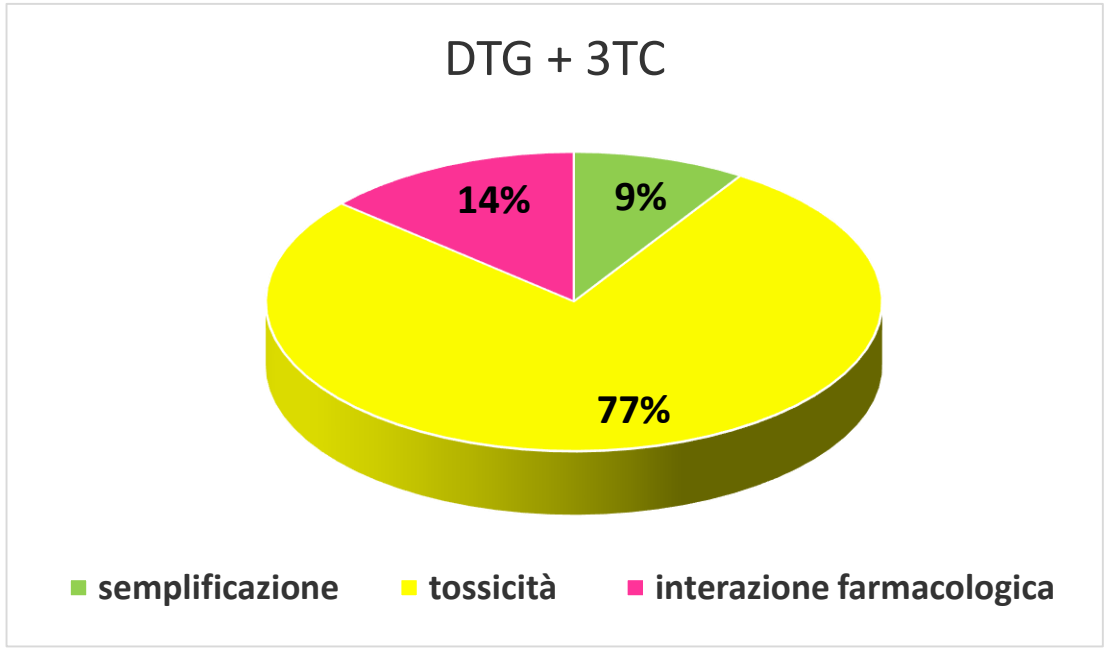
MEDIANA COL .TOTALE (mg/dl)	192
MEDIANA HDL (mg/dl)	39
MEDIANA TG(mg/dl)	125
MEDIANA LDL (mg/dl)	134
MEDIANA CREATININA (mg/dl)	1.1
MEDIANA eGFR (mg/dl)	71

PARAMETRI METABOLICI
(pre dual-therapy)

MEDIANA COL .TOTALE (mg/dl)	191
MEDIANA HDL (mg/dl)	42
MEDIANA TG(mg/dl)	116
MEDIANA LDL (mg/dl)	116
MEDIANA CREATININA (mg/dl)	0.9
MEDIANA eGFR (mg/dl)	95

Ragioni di switch a Dual-Therapy





TOSSICITA':

- Ossea (TDF-relata)
- Renale (TDF-relata)
- Metabolica (PI-relata)

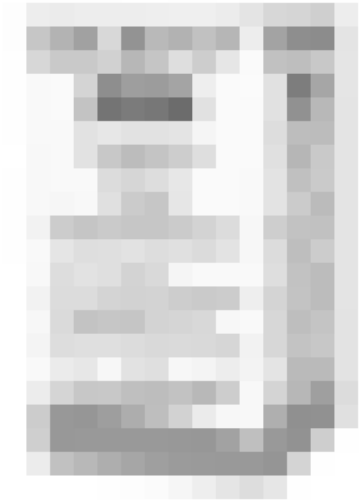
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE:

- Terapie anti-HCV
- Chemioterapie

SEMPLIFICAZIONE TERAPEUTICA:

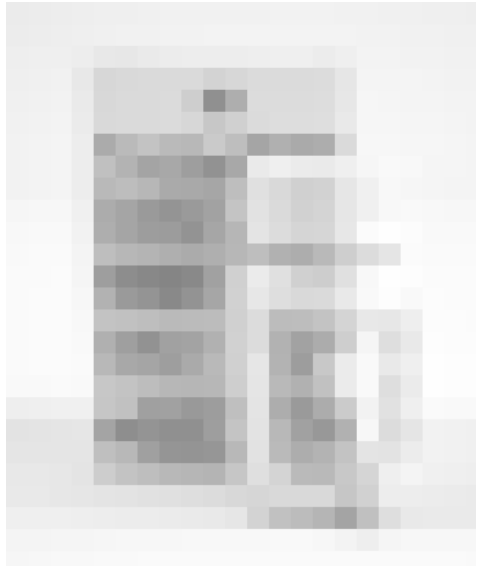
- BID → QD
- Riduzione pill-burden

RILVIPIRINA



+

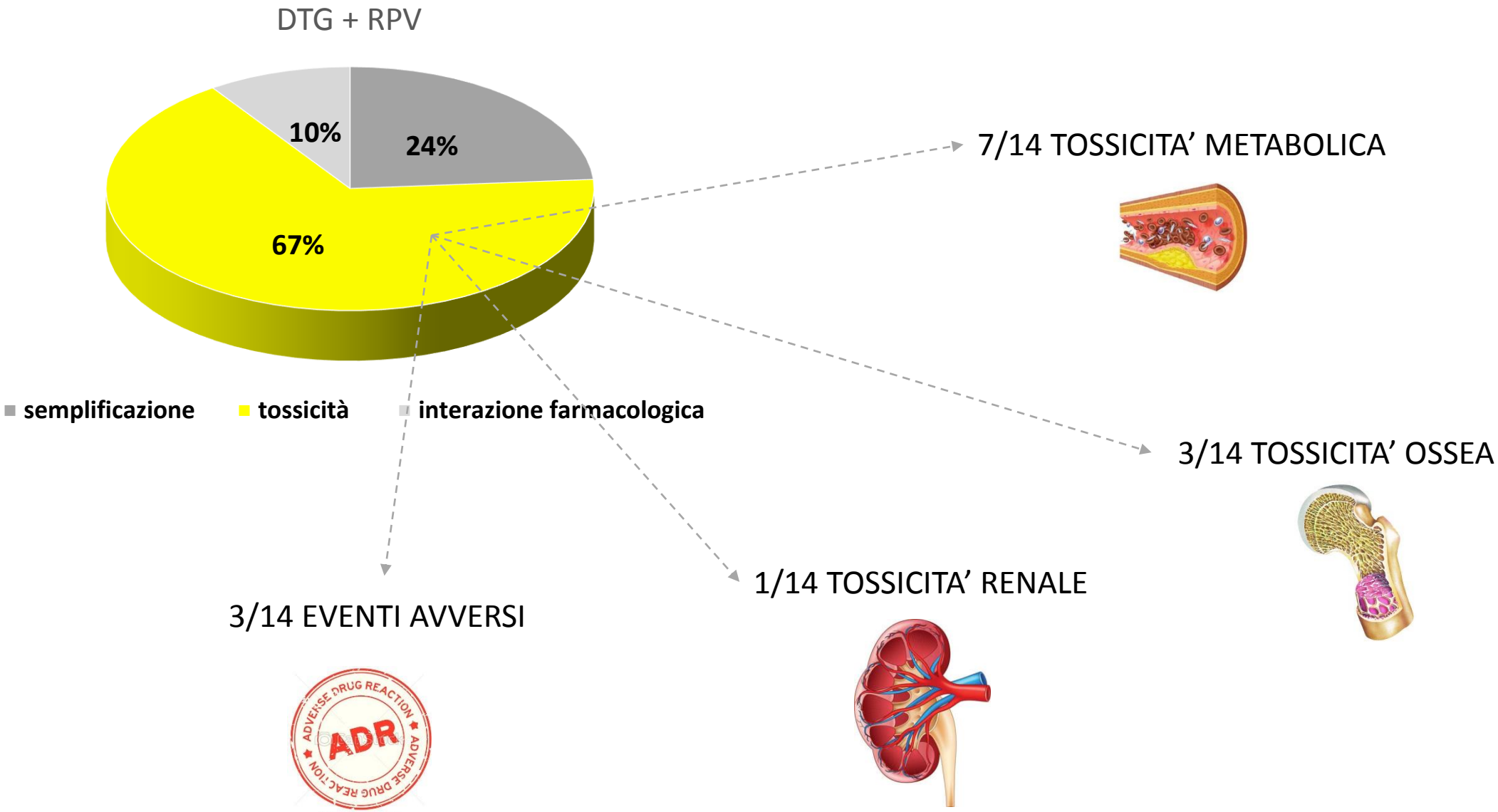
DOLUTEGRAVIR



Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (14/21)

DTG + RPV



Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (14/21) - **Tossicitá ossea (3/14)**

DTG + RPV

Pz n1 59 anni, uomo, cirrosi epatica HCV-relata dal 2007 in HAART con regimi TDF-based

- 2011: osteoporosi lombare (T-score -3) e femorale (T-score -2,8) → comincia bifosfonati
- 2015: osteopenia severa lombare e femorale (T-score -2,3 in ambo le sedi) dopo 4 anni di tp con bifosfonati → visto solo lieve miglioramento osseo → RPV + DTG per ridurre tossicità ossea
- 12/2016: ulteriore miglioramento osseo (T-score -1,9 in ambo le sedi)

↓

Giugno 2017: disponibile TAF → TAF/FTC + EVG/c per semplificazione a STR

Pz n2 41 anni, donna, in cART dal 2008 con TDF/FTC/EFV (III linea) (precedenti regimi: TDF/FTC+LPV/r → per tossicità GI da LPV/r switch a TDF/FTC + NVP → per tossicità epatica switch a TDF/FTC/EFV)

- 2011: DEXA indicativa di lieve osteopenia lombare con BDM nella norma a livello femorale
- 2018: osteoporosi lombare con osteopenia femorale

↓

Genotipo storico: M184 V, L210W, T215S → R a 3TC/FTC, probabile R TDF, ABC, AZT, ddI, dT4

↓

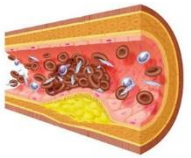
IMPOSSIBILE RICORSO A BACKBONE → comincia DTG + RPV

Pz n3 45 aa, donna, cirrosi epatica HCV-relata, scompenso ascitico e cardiaco severi, portatrice di protesi tricuspidalica per insufficienza valvolare severa e PM per bradicardia severa.
Dal 2008 regimi TDF-based:

- 2015 riscontro di osteopenia grave → shift a RPV + DGT, cART ancora in corso, non ancora ricontrollata DEXA

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (14/21) - **Tossicitá metabolica (dislipidemia) - (7/14)**

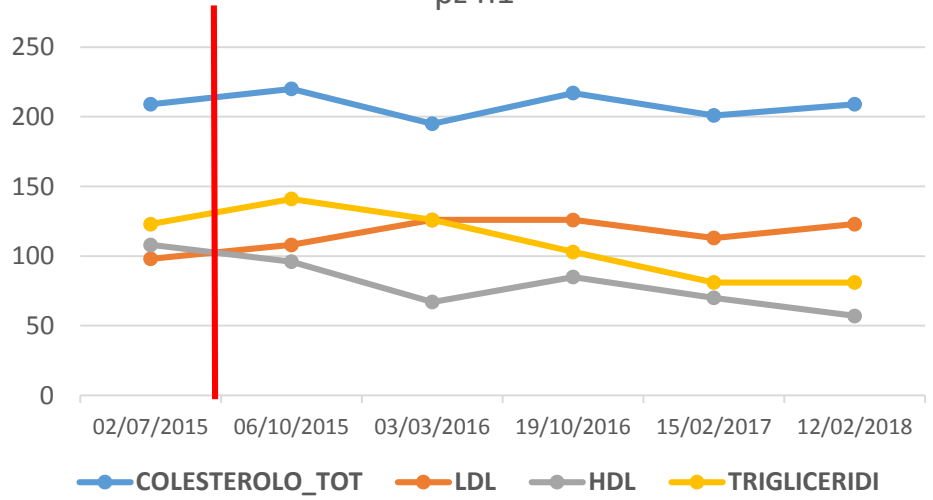


DTG + RPV

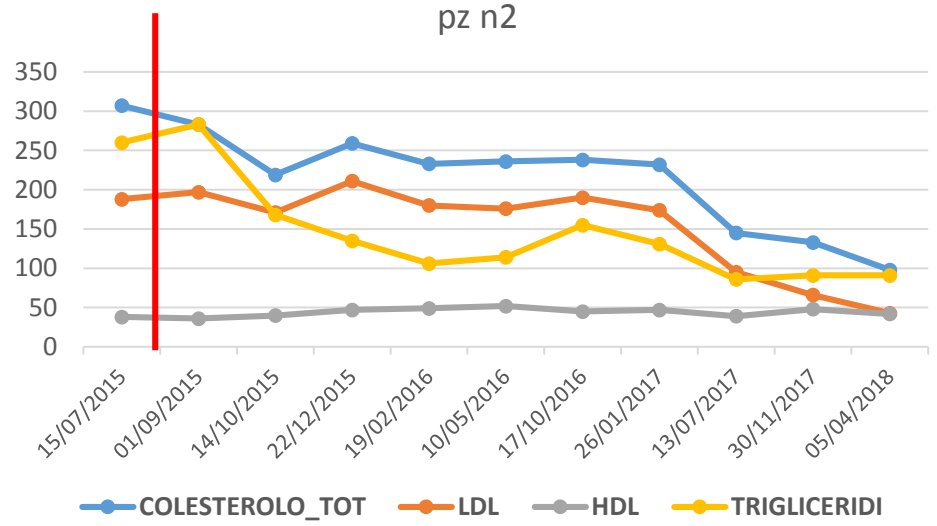
Pz n1 osteoporotica con cedimento vertebrale e con elevato rischio CV

Pz n2 pregressa HIVAN, cardiopatia ipocinetica, osteoporosi severa con cedimenti vertebrali ed in tp con bifosfonati, rabdiomiolisi da statina

3TC/AZT + NVP

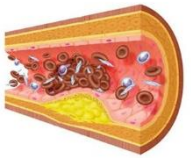


3TC + DRV/r



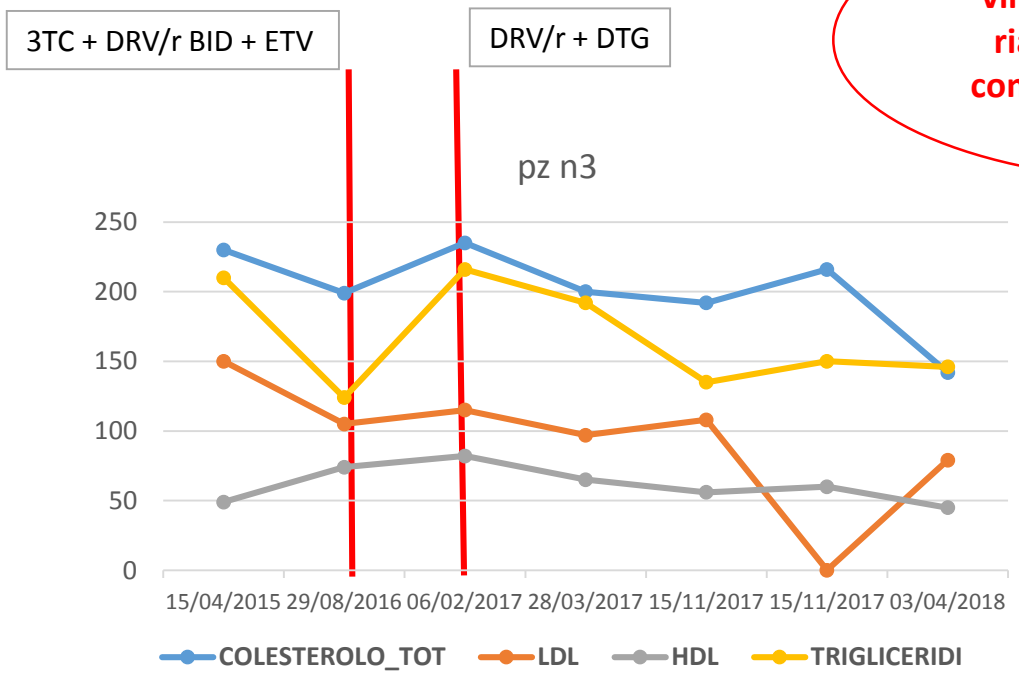
Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (14/21) - **Tossicitá metabolica (dislipidemia) - (6/14)**



DTG + RPV

Pz n3 dislipidemico con intolleranza a statine, diabetico, epatopatico; experienced a INSTI senza fallimento virologico, pregressa tossicità epatica da NVP e muscolare da RAL; genotipo storico: sensibilità conservata agli NNRTI



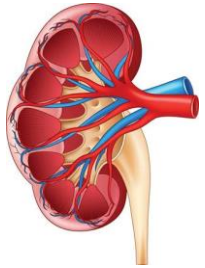
sospesa per **fallimento virologico (89-50 cp/mL) e rialzo delle transaminasi come da probabile tossicità da RPV**

Pz n4 e pz n5: non valutabile eventuale miglioramento dell'assetto lipidico per concomitante introduzione di statina

Pz n6 e pz n7: non valutabile eventuale miglioramento dell'assetto lipidico perché switch a RPV + DTG meno di 2 ed 1 mese fa

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (14/21) – **Tossicitá renale - (1/14)**



DTG + RPV

Pz di 49 con infezione da HIV nota dal 1998, diabetico, con steatosi epatica, dislipidemia, multi-experienced con numerose pregresse linee di cART.
Da 6 anni in TDF/FTC + ATV/r
Riscontro per 10 mesi di proteinuria ingravescente con creatinina e GFR nella norma.
Ultimo esame urine delle 24 ore: proteinuria 453 mg/24h, microalbuminuria 203 mg/24h, ClCr 101 ml/min

→ Indicata sospensione TDF e cART PI-sparing

↓

Genotipo storico con mutazioni per RT che compromettono efficacia di tutti i backbone

↓

Regime PI-sparing e NUC-sparing con RPV + DGT

← A 2 anni dall'inizio di RPV + DGT:
- VL persistentemente soppressa
- Rifiuto del pz di eseguire esame urine delle 24 h ma risoluzione della proteinuria allo spot

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (14/21) – **Effetti collaterali - (3/14)**

DTG + RPV

Pz n1 poliallergico (pregresse reazioni allergiche a EFV, LPV/r) shift a RPV+ DGT da TDF/FTC/EVG/c per reazione allergica cutanea (rash)

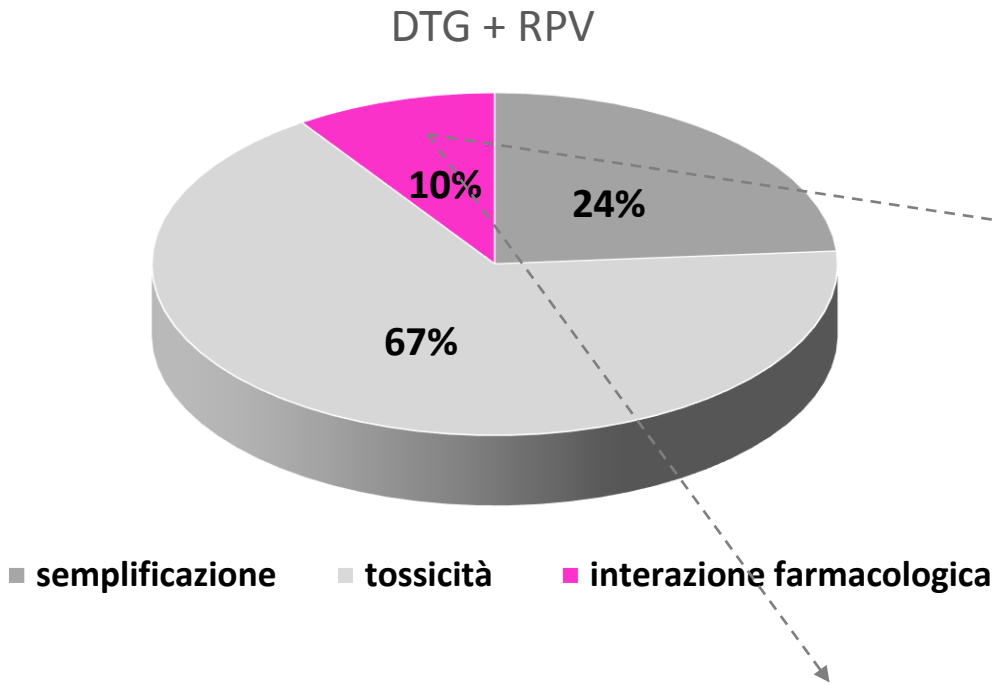
Pz n2 cardiopatico, vasculopatico, dislipidemico, in cART con RAL + ETV BID per proteinuria nefritica TDF-relata → shift a RPV+ DGT per artromialgie imputate a RAL

Pz n3 multi-experienced, in cART dal 1997 con numerosi regimi. In dual therapy dal 2010 con ATV 200mg BID + RAL BID per multiple comorbidità compromettenti utilizzo di tutti i backbone (elevato rischio CV, dislipidemia, osteoporosi) → shift a RPV+ DGT per iperbilirubinemia iatrogena ATV-relata

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Interazioni farmacologiche - (2/21)

DTG + RPV



Pz n1 in cART con DRV/r 800/100 QD + ETV BID; diagnosi di epatocarcinoma HCV-relato con MTX cerebrali → DTG + RPV ad aprile 2016 per inizio Sorafenib: cART impostata secondo comorbidità e test di resistenze al fine di evitare drug-interaction

↓

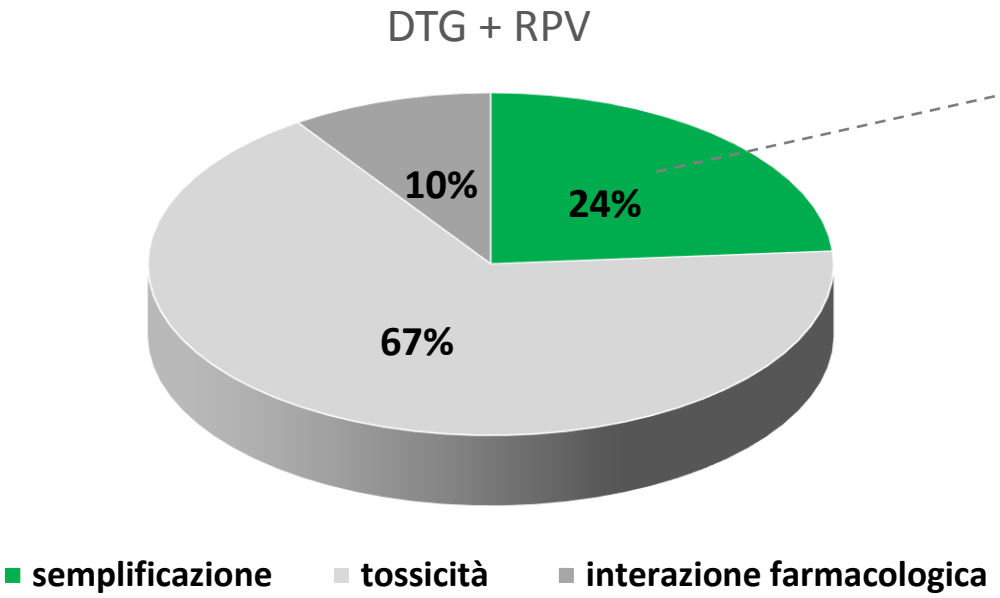
Paziente morto ad agosto 2016

Pz n2 coinfezione HIV/HCV (gen 3a), fibrosi F1, in cART con ETV + DRV/r (regime intrapreso per IRC) → DTG + RPV per interazione con terapia anti-HCV (Glecaprevir + Pibrentasvir –MAVIRET). Iniziati DAA il 27/7/18. Ancora in corso terapia anti-HCV e dual-therapy

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Semplificazione - (5/21)

DTG + RPV



5/5 pz multi-experienced già in dual-therapy per multiple comorbidità

4 pz in dual-therapy con ETV + RAL BID → RPV + DTG per ridurre numero di somministrazioni/die

1 solo pz ha sospeso RPV + DTG per tossicità neurologica sul SNC da DTG

1 pz in dual-therapy con ETV + DRV/r → RPV + DTG per ridurre impatto metabolico e contestuale riduzione del pill burden

LAMIVUDINA

+

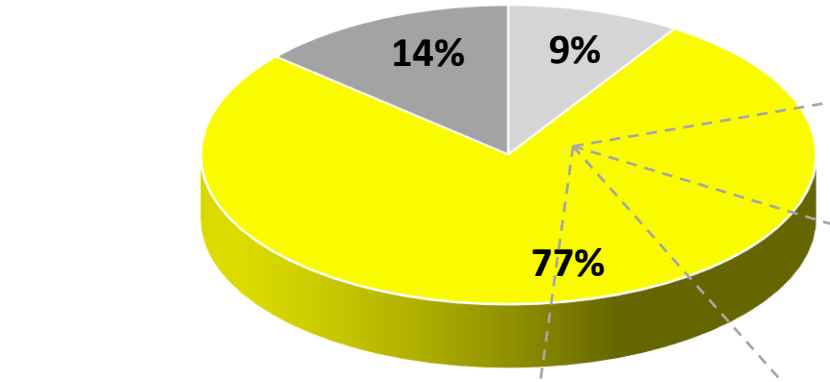
DOLUTEGRAVIR

Ragioni di switch a Dual-Therapy

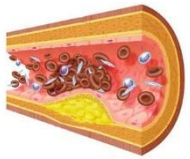
Tossicitá da cART (17/22)

DTG + 3TC

DTG + 3TC

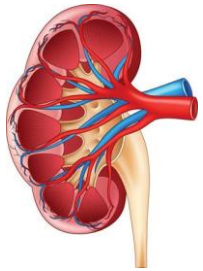


6/17 TOSSICITA’ METABOLICA



5/17 TOSSICITA’ OSSEA

4/17 TOSSICITA’ RENALE



2/17 EVENTI AVVERSI

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (17/22) - **Tossicitá ossea (5/17)**

DTG + 3TC

5 pz multi-experienced con quadro di osteopenia/osteoporosi rischio CV medio/alto per multiple comorbidità

2 hanno interrotto la dual therapy dopo introduzione TAF

- **1** per semplificazione a STR
- **1** per frequenti blip viremici

3 pazienti hanno proseguito dual therapy con DTG+ 3TC

Pz n1 in cART dal 2013, non mutazioni al test di resistenza al basale; diverse linee di cART: TDF/FTC/EFV (sospeso per disturbi SNC), TDF/FTC+ DRV/r (peggioramento ipercolesterolemia famigliare, in tp con statine), TDF/FTC +RAL bid, semplificazione a STR con TDF/FTC/EVG/c.

- **DEXA 2013**: iniziale **osteopenia**
- **DEXA 2017**: **osteoporosi** (z-score femorale -2,6)

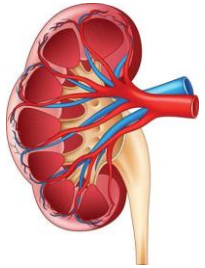
Febbraio 2017 non ancora disponibilità TAF, switch a DTG + 3TC, a luglio 2017 → **TAF/FTC/EVG/c semplificazione a STR** (non fallimento, né blip viremici)

- DEXA da riprogrammare nel 2019

Pz n2 Uomo, 55aa, in cART dal 2015 con TDF/FTC/EVG/c sospeso per osteoporosi (**DEXA 2015 T-score femorale -3**)→ ABC/3TC/DTG, modificato per ipercolesterolemia ed elevato rischio CV DTG + 3TC→ **frequenti blip → TAF/FTC+ DTG** **DEXA 2017** (**T-score femorale -2.1**)

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (17/22) - **Tossicitá renale (4/17)**



DTG + 3TC

Pz n1 IRC stadio III, proteinuria (266mg/24h) ed elevato rischio CV, in cART con ABC/3TC/DTG → 3TC+DTG → 2 blip viremici (95 e 65 cp/ml)

↓

Shift TAF/FTC + DGT

Pz n2 in cART con TDF/FTC/EVG/c con progressiva riduzione del eGFR (sino a 56ml/min) e comparsa di proteinuria/24h significativa → 3TC+DTG

↓

Ad un anno e mezzo dallo switch miglioramento del eGFR (79ml/min) e della proteinuria spot (es. urine delle 24h non ancora ricontrollata)

Pz n3 danno renale in corso di TDF (es. urine 24h 300mg/24h) e genotipo storico con high-level resistance ad ABC→ DTG + 3TC

↓

a 2 aa dallo switch sensibile miglioramento della proteinuria (non significativa/24h)

Pz n4 multi-experienced in cART con TDF/FTC + DTG (protocollo NEAT22); per peggioramento f.tà renale (eGFR 56.6ml/min)→ 3TC + DTG

↓

ad 1 anno e ½ dallo switch: eGFR:74.6 ml/min

Ragioni di switch a Dual-Therapy

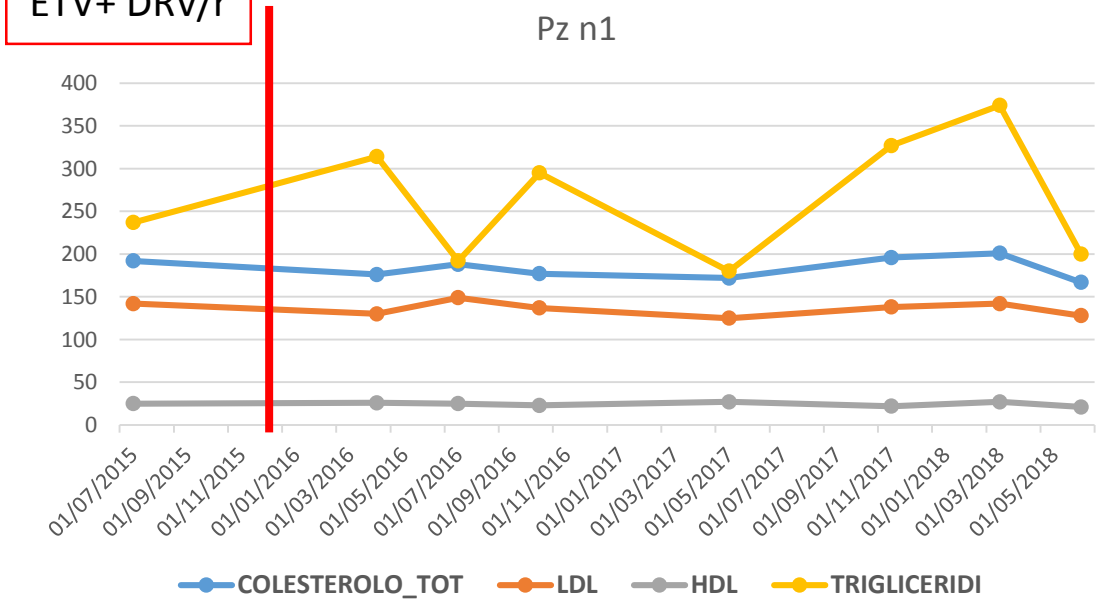
Tossicitá da cART (17/22) - **Tossicitá metabolica (6/17)**

DTG + 3TC

Pz n 3-4-5-6 non valutabile eventuale miglioramento dell'assetto lipidico per concomitante introduzione di statina

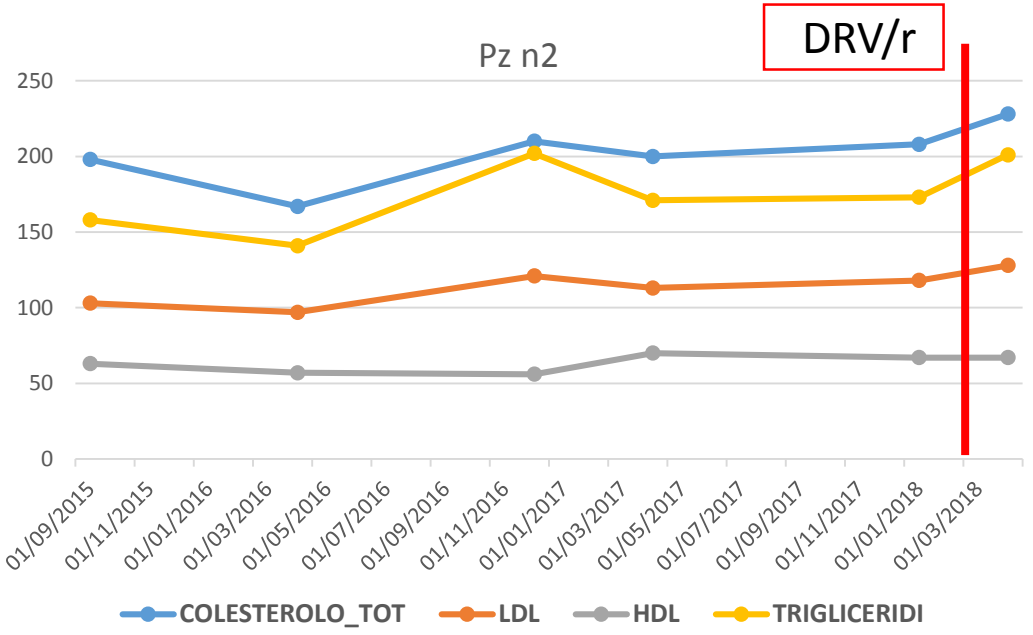
Pz n1 48aa, plurime comorbidità (DM, obesità, miopatia in tp steoidea, osteoporosi), intollerante a statine

ETV+ DRV/r



Pz n2 70 aa, pregressa tossicità renale, intollerante a statine

DRV/r



Ragioni di switch a Dual-Therapy

Tossicitá da cART (17/22) – **Effetti collaterali (2/17)**

DTG + 3TC

Pz n1, donna, 25aa, infezione da HIV a trasmissione verticale, diversi regimi cART in passato; in cART con RAL BID + ATV/r) → DTG + 3TC per iperbilirubinemia iatrogena ATV-relata

↓

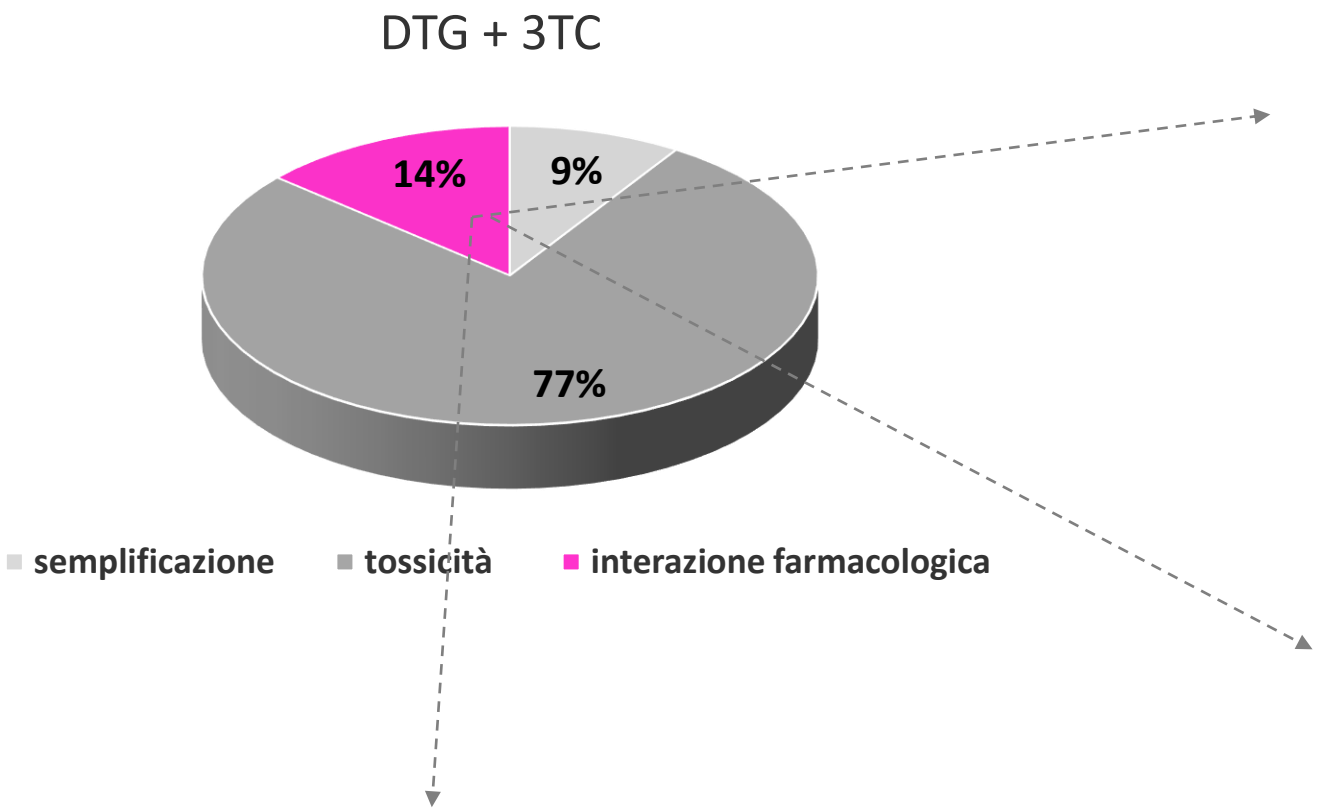
Persa al follow-up

Pz n2 Uomo, 66aa, DM tipo II, IRC stadio IV, dislipidemico, multi-experienced, in cART con ETV + RAL BID → DTG + 3TC per rialzo CPK e mialgie (sospesa in concomitanza terapia con statine)

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Interazioni farmacologiche - (3/22)

DTG + 3TC



Pz n1 Uomo, 55aa, gen 1a, fibrosi F3, multi-experienced, con elevato rischio CV in cART con ETV+ DRV/r → nel 2016 DTG + 3TC per inizio tp anti-HCV con RBV+ Exviera+ Viekirax (Dasabuvir+ ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir) per 12w con successiva SVR24

Al termine della tp con DAA reintroduzione ETV+ DRV/r per fallimento (VL 57cp/ml e 67cp/ml)

Pz n2 Donna, 59aa, co-infezione HIV/HCV (gen4), F3, IRC, elevato rischio CV, diversi regimi cART in passato, switch da ETV + DRV/r → DTG + 3TC per inizio terapia anti- HCV (Elbasvir/grazoprevir) per 12w con successiva SVR24 nel 2016

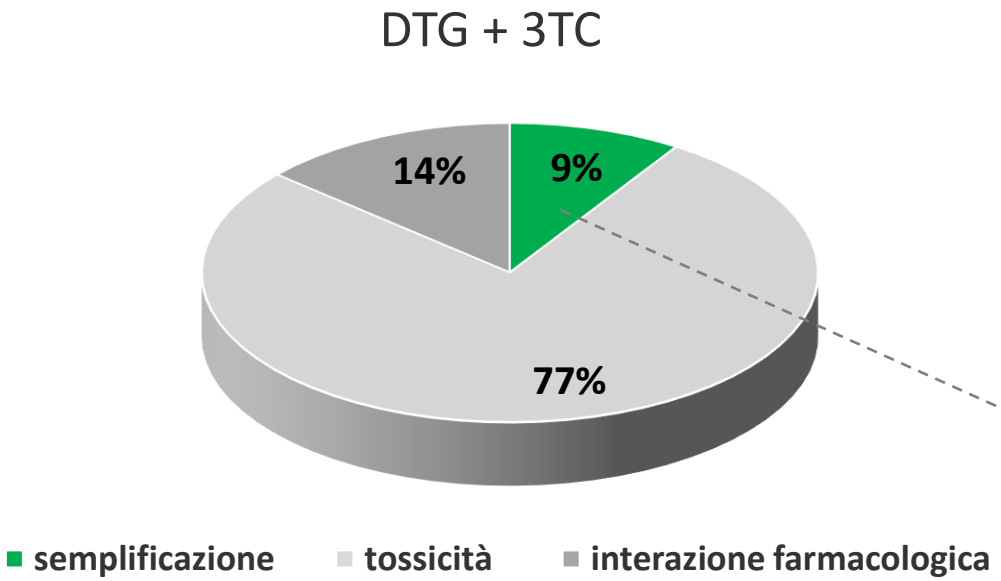
Al termine di tp con DAA reintroduzione ETV + DRV/r per riduzione della f.tà renale (eGFR 11ml/min) con necessità di iniziare emodialisi ed irreperibilità di 3TC a dosaggio ridotto

Pz n3 Uomo, 71aa, co-infezione HIV/HCV (gen 2), fibrosi F1, plurime comorbidità, in cART con ETV + RAL BID → DTG + 3TC nel 2017 per inizio tp anti-HCV con Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) per 12w con SVR24→ ancora in DTG+ 3TC con VL sempre NR

Ragioni di switch a Dual-Therapy

Semplificazione- (2/22)

DTG + 3TC



Pz n1 e pz n2: entrambi pazienti multi-experienced e con plurime comorbidità, in cART con RAL + ETV BID → DTG + 3TC (semplificazione da regime BID a QD)

IN CONCLUSIONE….

- Dual-therapy cominciate in pz con comorbidità cART-relate; nessuno switch a dual therapy in assenza di comorbidità (switch pro-attivo)

- 35/43 pz ancora in dual-therapy con VL persistentemente soppressa e buoni parametri immunologici

- 8/43 pz hanno sospeso la dual-therapy con RPV + DTG (3 pz) o con 3TC + DGT (5 pz):

  - 2 per fallimento virologico
  - 2 per frequenti blip viremici
  - 2 per shift a STR, 1 per tossicità neurologica da DTG
  - 1 per problematiche legate al dosaggio del 3TC in corso di emodialisi

Grazie per l'attenzione