



Profilaxis Pre-exposición

Dr Michel Serri V.
Hospital SJDD

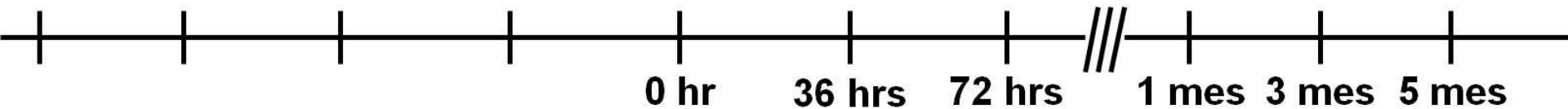
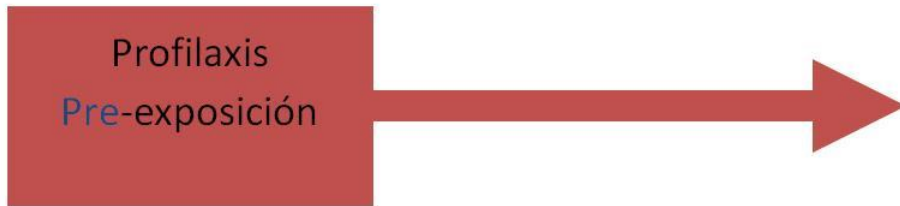
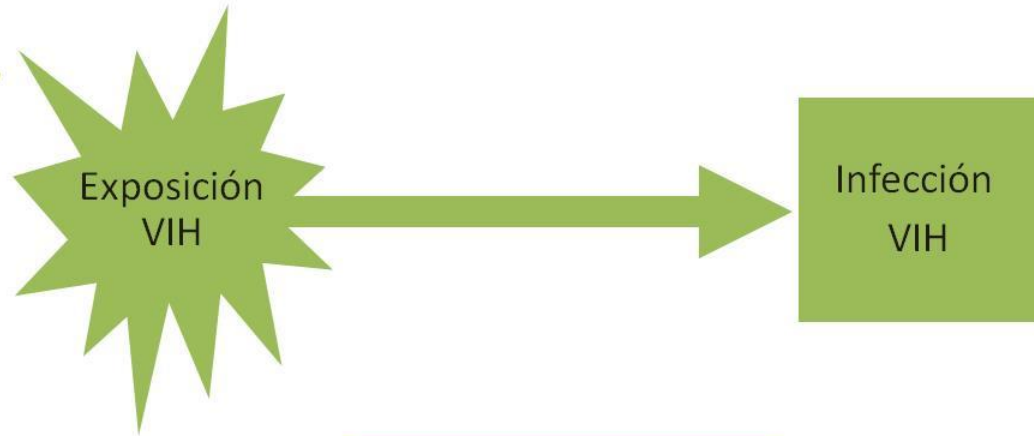
Conflictos de Interés

- Miembro y ex-director de SOCHINF
- Miembro de SIDA CHILE
- Miembro ESCMID

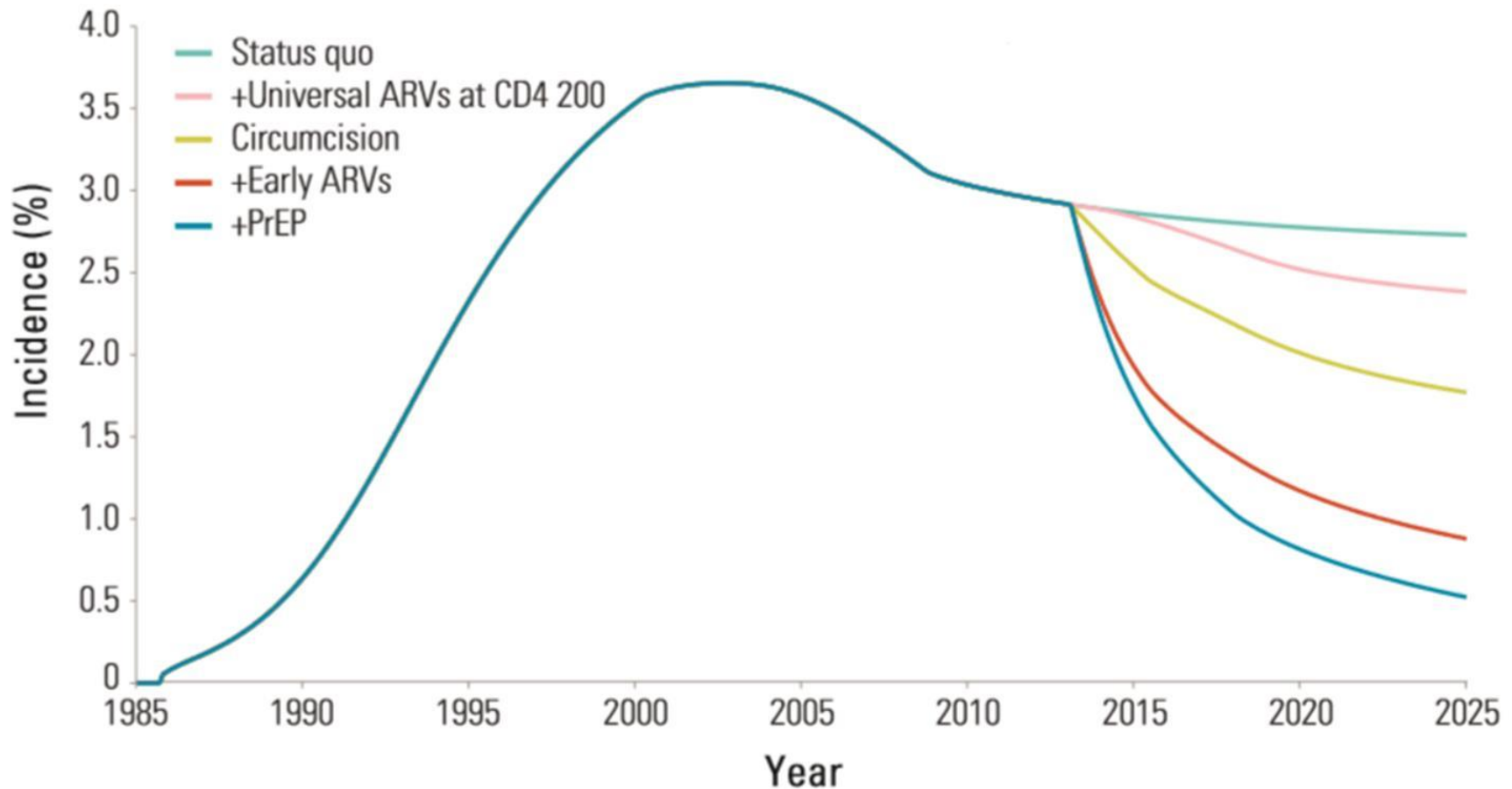
- Speaker (2017-2018):
 - VIH: Gador-Gilead, MSD, Lab Chile
 - Vacunas: MSD
 - Antibióticos y otros: Pfizer, MSD, Roche

Profilaxis Pre- vs Postexposición

- Después de exposición a VIH, se puede establecer infección
- Profilaxis Postexposición reduce la probabilidad de infección
- Profilaxis Pre-exposición comienza antes de exposición, lo que aumenta efecto profiláctico



Prevención HIV Requiere Combinación de Medidas



Conclusion: Different interventions together pack powerful prevention punch

¿Qué PrEP?

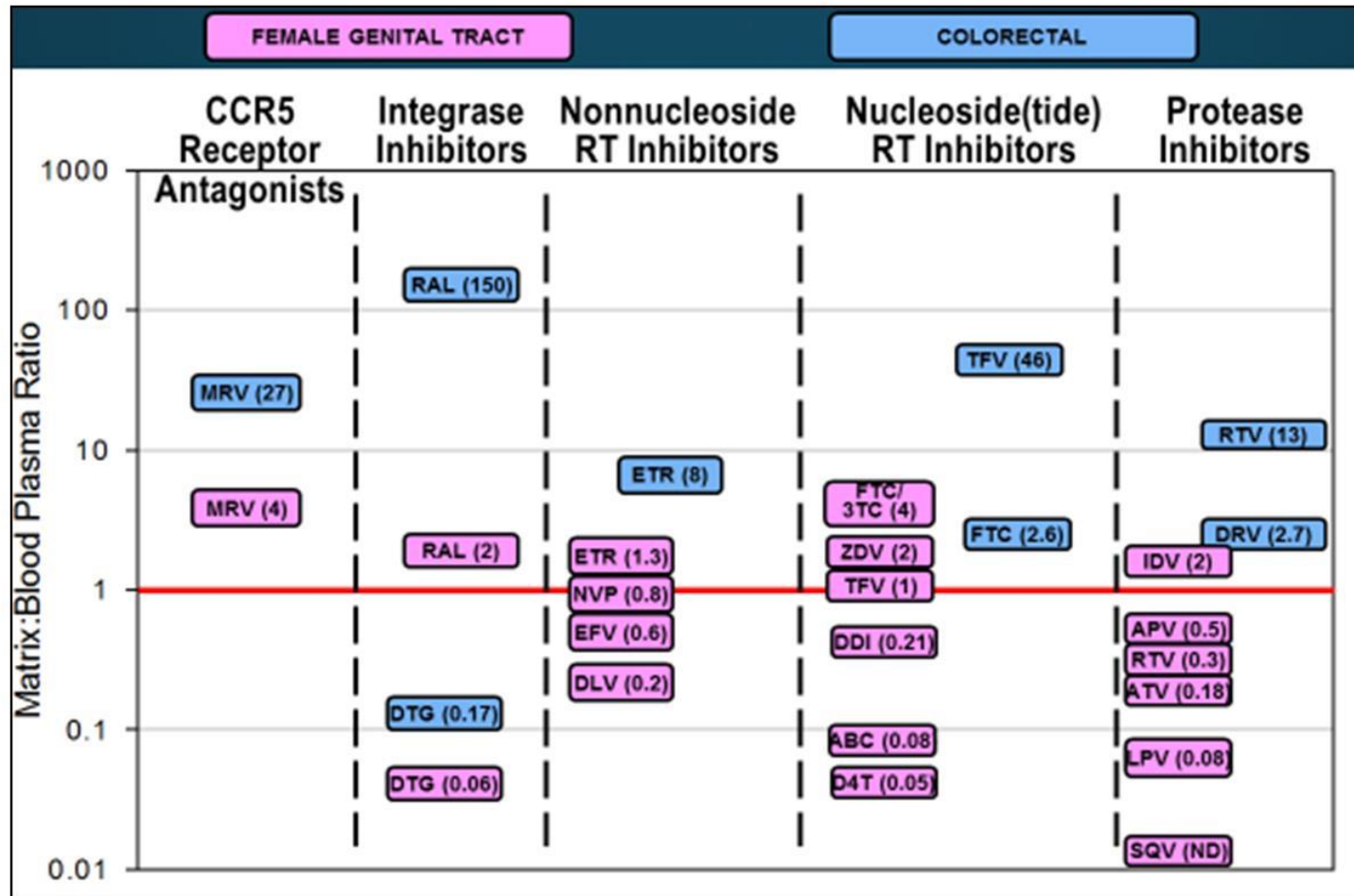
Objetivos Farmacológicos para la Prevención

Prevención de la Infección por HIV a través de.....

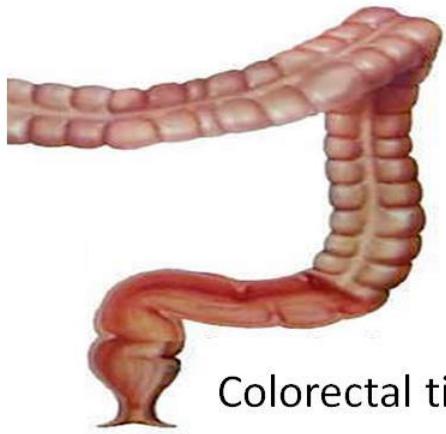
1. La droga(s) correcta
2. Al sitio(s) biológico correcto
3. En la concentración adecuada
4. Por el tiempo adecuado

La droga corecta

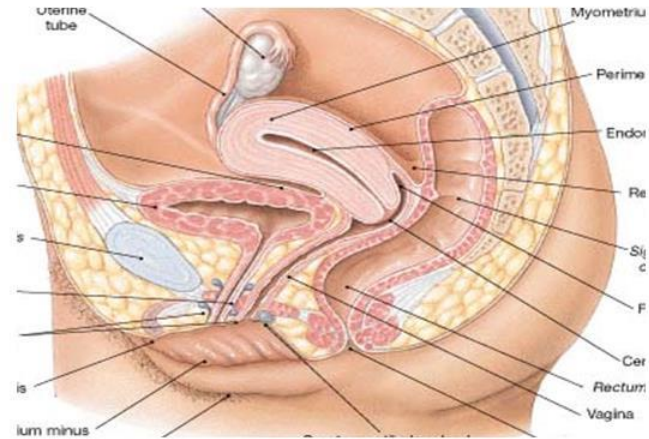
Oral ARV Dosing: FTG and Colorectal Concentration Relative to Blood



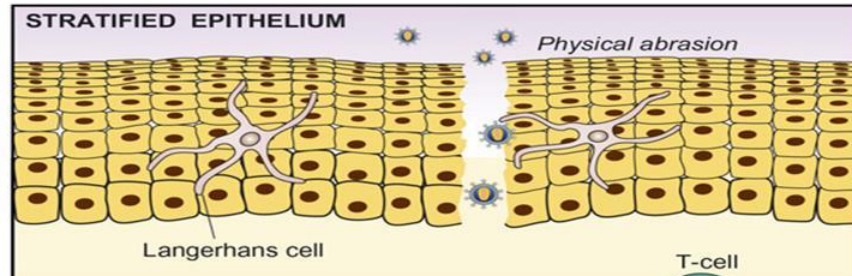
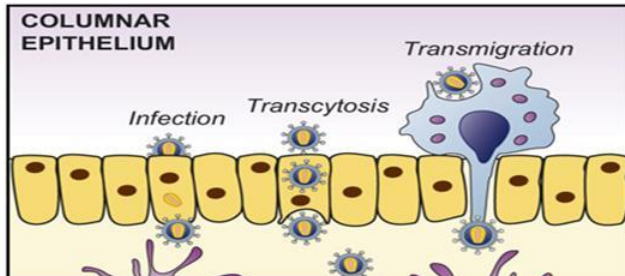
El Sitio Correcto: Mucosa Tisular



Colorectal tissue



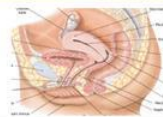
Female Genital Tract Tissue



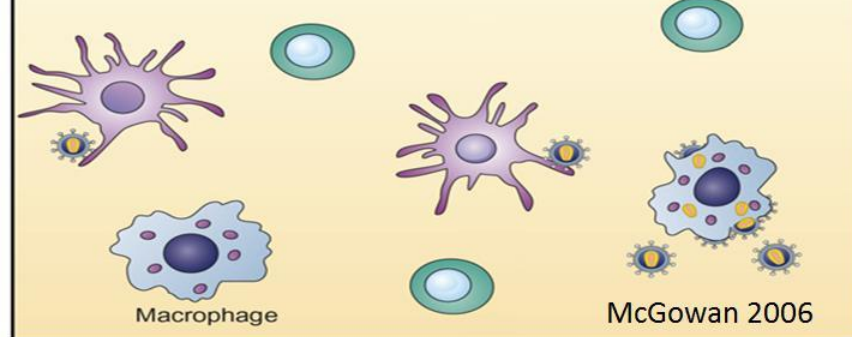
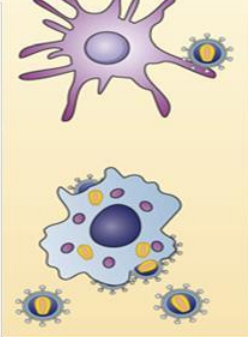
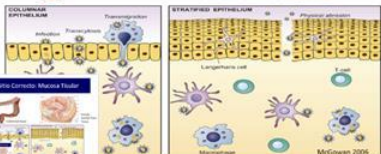
El Sitio Correcto: Mucosa Tisular



Colorectal tissue



Female Genital Tract Tissue



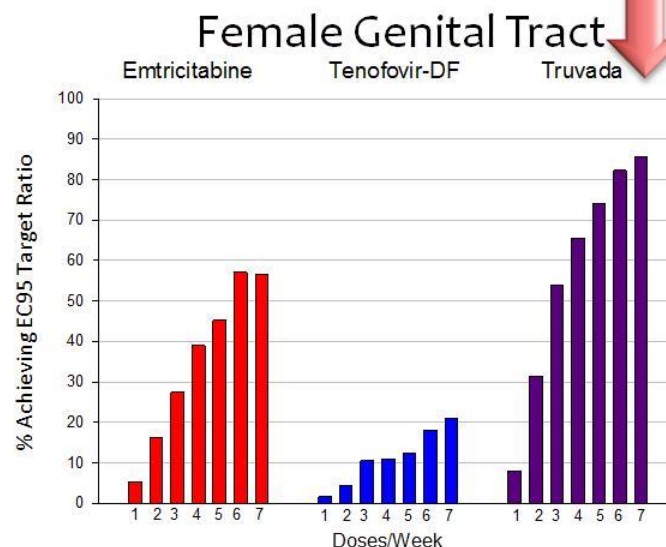
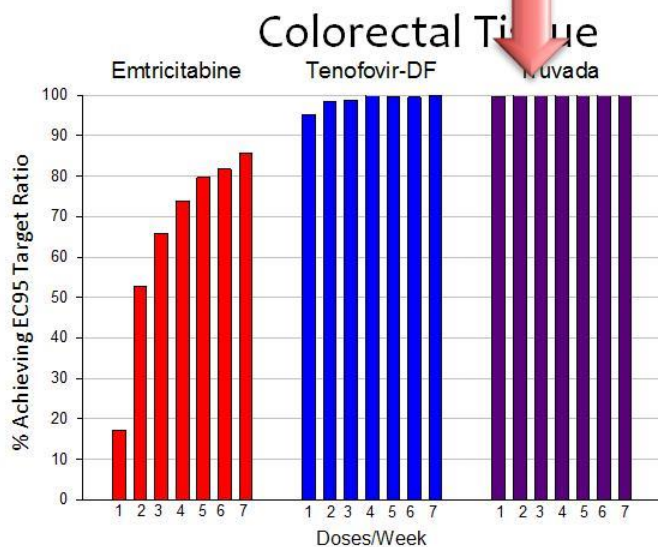
McGowan 2006

La Concentración Adecuada

Estimating Efficacy With Various Doses/Week

How many achieve effective (steady-state) concentrations at the end of dosing interval?

Con 2 dosis por semana de TDF-FTC se alcanza IC95 target en RT y en FGT con 7 dosis



iPrEx OLE= ↓ HIV incidence by 90%
with 2 Truvada doses per week

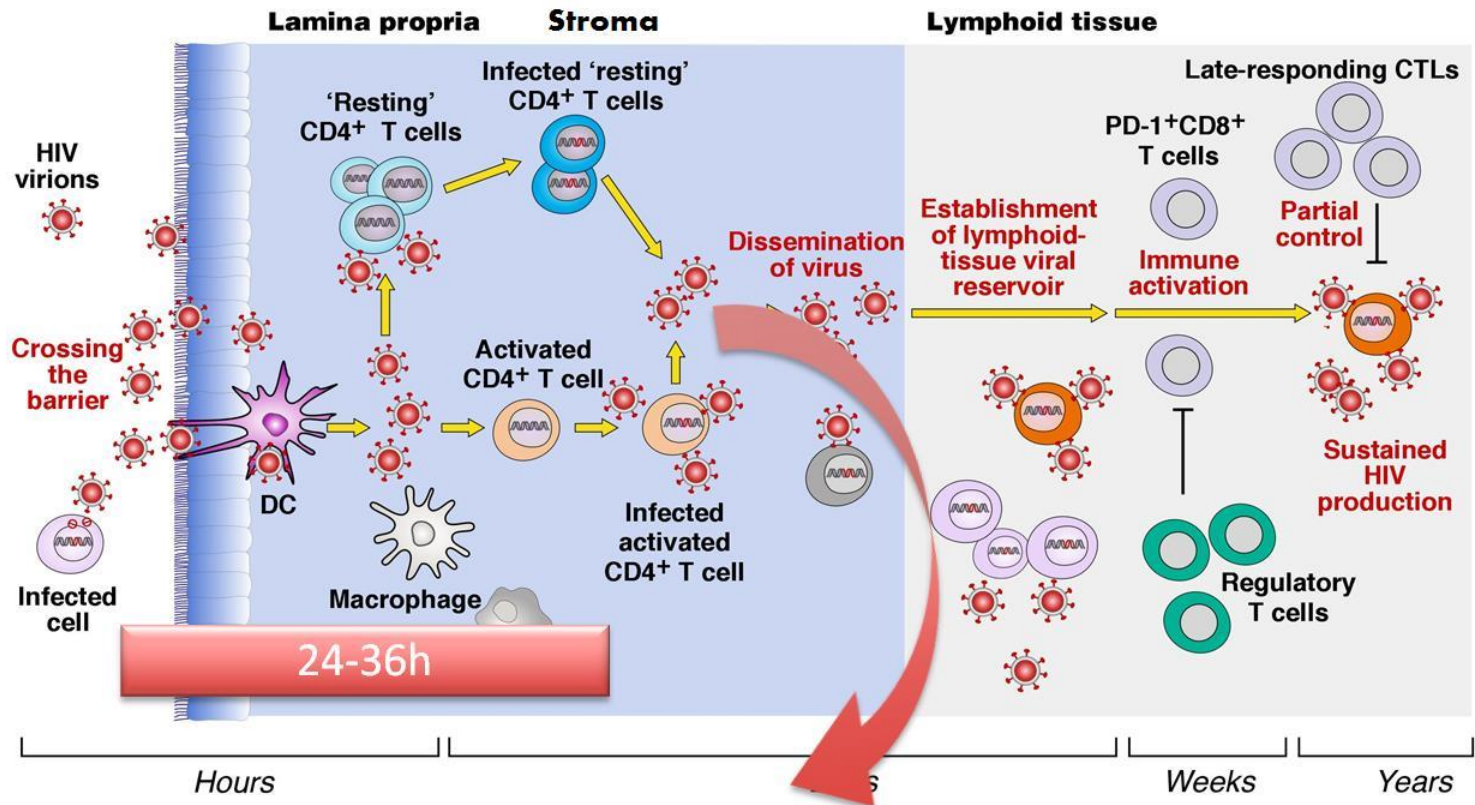
Anderson et al. Sci Transl Med Sep 12, 2012; 4(151): 151ra125.

Partners PrEP= ↓ HIV incidence by 90% with 7 Truvada doses per week

Donnell D et. al. JAIDS. 2014;66(3):340-348.;

El Momento Adecuado

On Demand PrEP

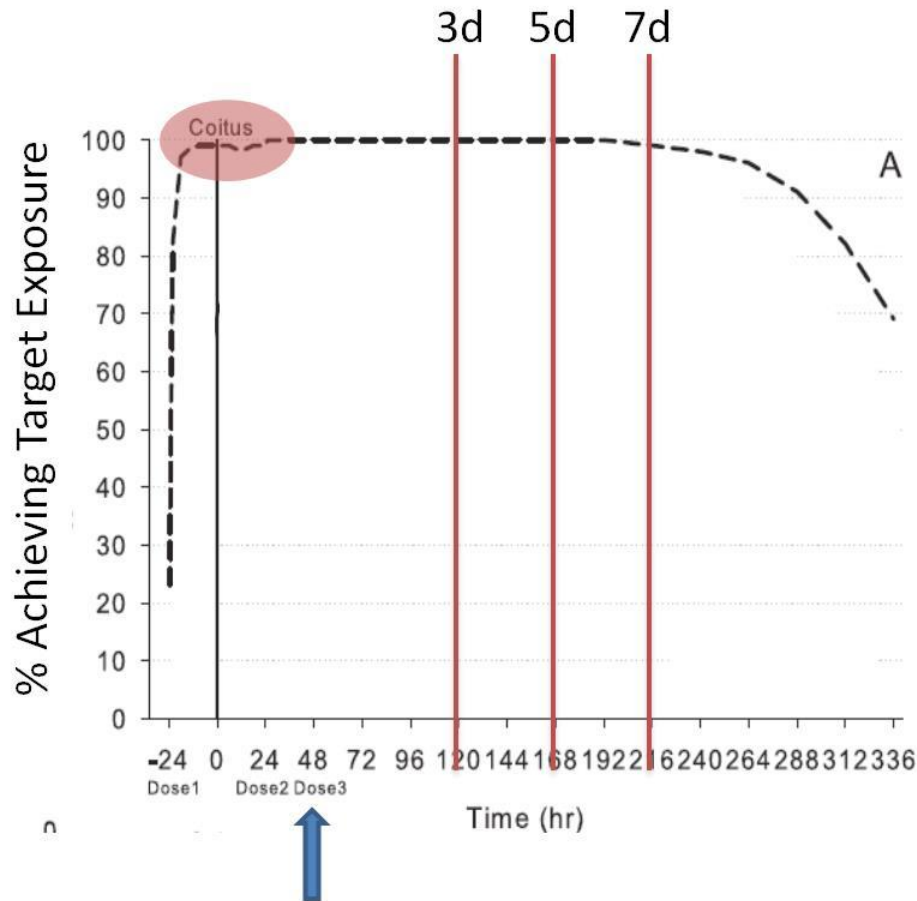


replication-competent HIV may reside in cervical tissue cx up to 8d (Collins 2000)

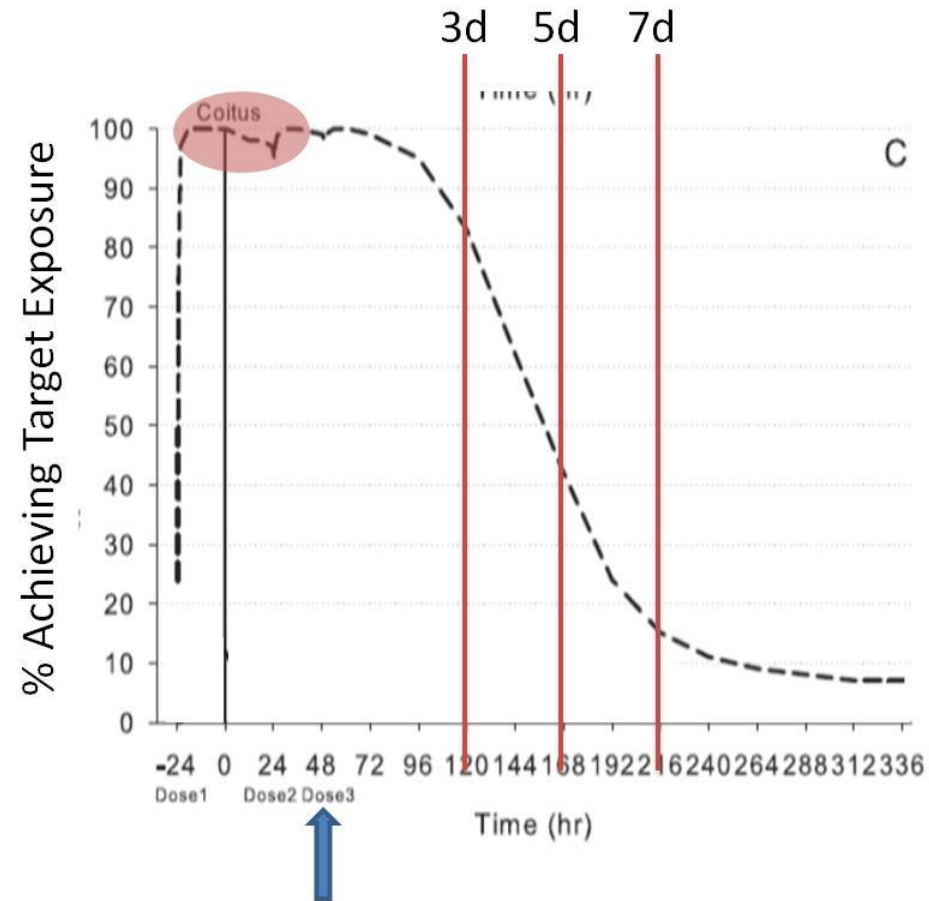
El Momento Adecuado

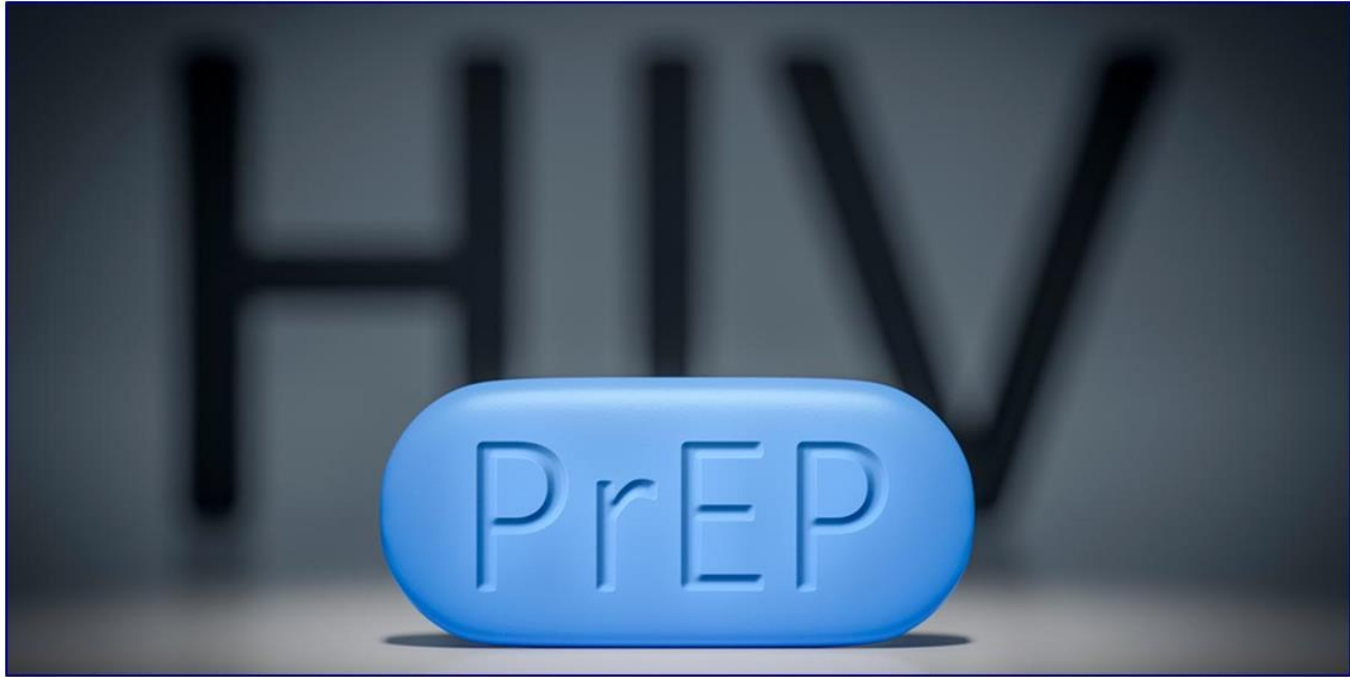
Estimating Tenofvir-FTC Efficacy With Ipergay Dosing Strategy

Colorectal tissue



Female Genital Tract Tissue





TENOFOVIR/EMTRICITABINA

PRINCIPALES ESTUDIOS

Estudios Clínicos de efectividad de TDF/FTC diario en Hombres

iPrEx
(TDF/FTC)

TDF2
(TDF/FTC)

Partners PrEP
(TDF) (TDF/FTC)

PROUD
(TDF/FTC)

IPERGAY
(TDF/FTC)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Public Health England

PROUD

MRC Clinical Trials Unit

Anti-Heterosexual

Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Pre-Exposure Prophylaxis: the PROUD study

http://www.proud.mrc.ac.uk/

MRC | Medical Research Council

Ar Charles E. Sone
Rodreck I
J.M. Michael
E. Kat Roman
Vasavi T
C. Kevin Malotte, Dr.P.H., Craig W. Hendrix, M.D., and John T. Brooks, M.D., for the TDF2 Study Group*

is for Botswana

.P.H.,
H.,
son, M.P.H.,
, Ph.D.,
i.B., M.Phil.,
M.B., Ch.B.,
n Sukalac,
son, Ph.D.,

osexual

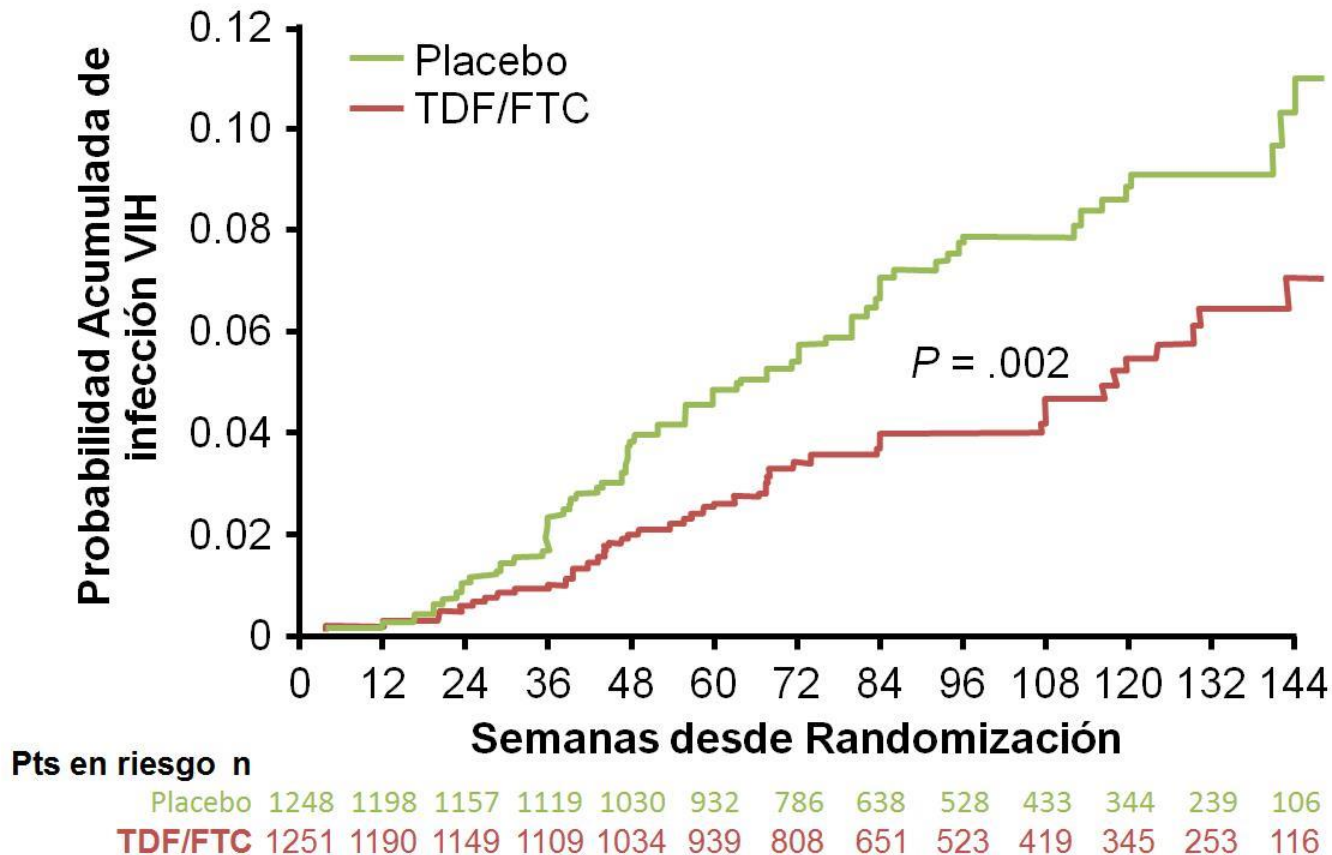
i, C.R. Cohen,
Cakia, J. Odoyo,
Ajugira,
nuel-Ogier,
S. Stevens,

iPrEx: TDF/FTC v/s Placebo

- Nacidos hombre (N = 2499) (hombres y transgeneros mujeres)
- >18 años
- Estatus VIH - seronegativo
- Evidencia de riesgo de adquisición de VIH
- Randomizado, fase 3, doble ciego, placebo controlado
- Perú (56%), Ecuador (12%), Brazil (15%), Tailandia (5%), Sud-africa (4%) y USA (9%)
- Sexo con hombres 6 meses antes enrolar
- Recibir TDF/FTC v/s placebo

iPrEx: Eficacia

- Eficacia con Intención de Tratamiento (mITT): 42% (95% CI: 18% to 60%)



Eficacia según adherencia

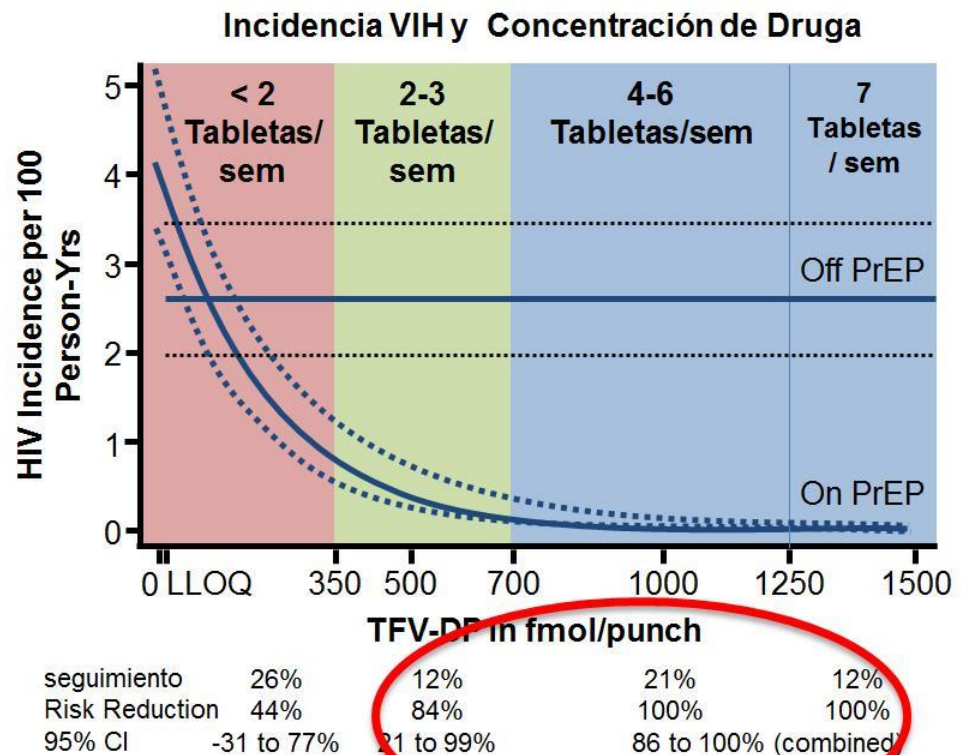
- 44% reducción en riesgo de infección VIH
- Con adherencia $\geq 50\%$ (por conteo pastillas y autorreporte) 50% reducción
- Con adherencia $\geq 90\%$, 73% reducción
- Estudio con niveles sanguíneos de TDF/FTC adecuados: reducción 92%

Grant RM, et al. NEJM 2010

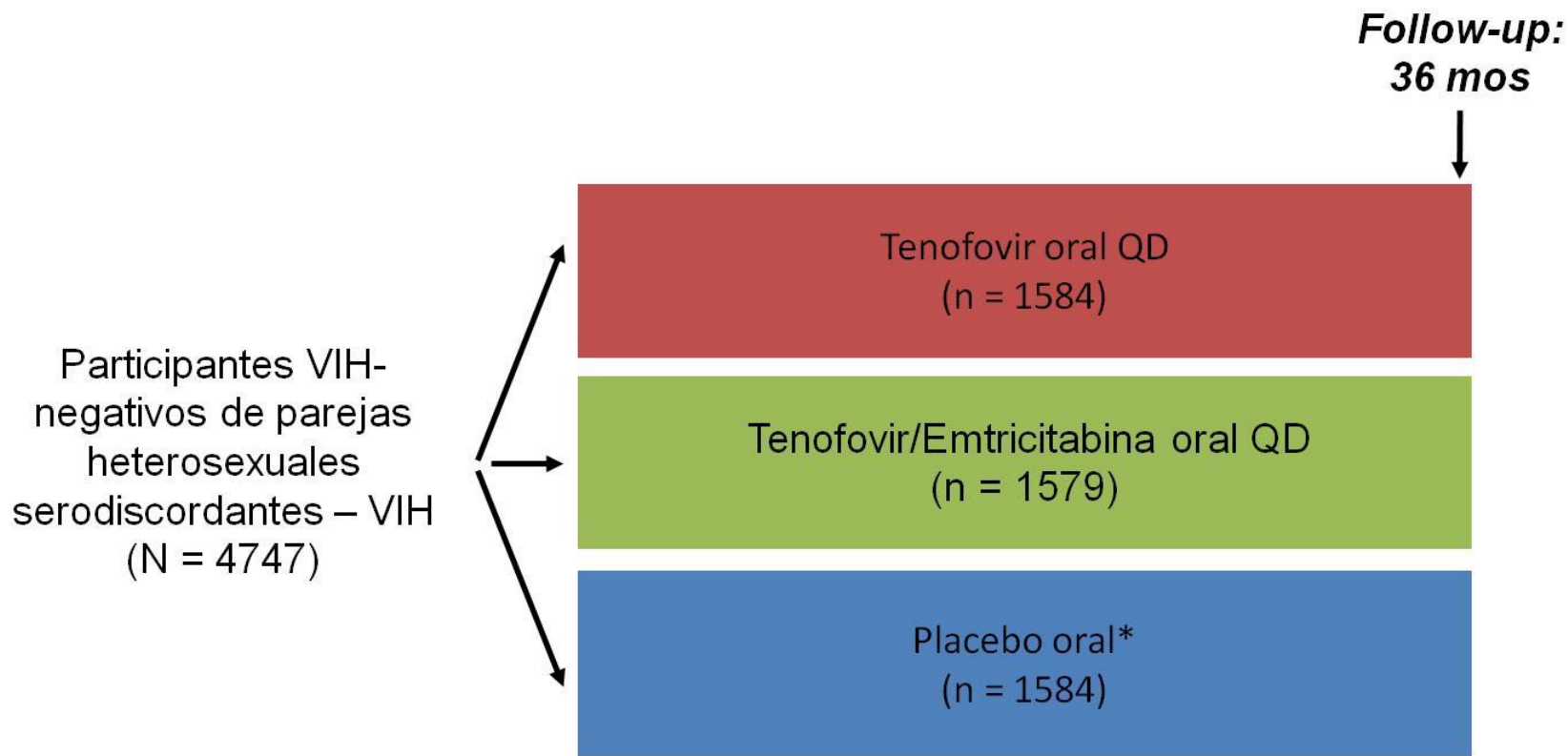
Grohskopf LA, et al. J Acquired Immune Defic Syndr 2013

iPrEx OLE: PrEP oral reduce incidencia de VIH en MSM, aún con adherencia incompleta

- iPrEx OLE: extensión abierta de iPrEX con PrEP TDF/FTC oral en MSM y transgeneros mujeres (N = 1603)
- 100% adherencia no fue requerido para tal beneficio de PrEP
 - Beneficio de 4-6 tabletas/sem similar a 7 tabletas/sem
 - 2-3 tabletas/sem tambien asociado a significativa reducción riesgo
 - Los más altos niveles de riesgo sexual tuvieron mayor adherencia a PrEP



Partners PrEP: TDF vs TDF/FTC vs Placebo en Parejas Serodiscordantes - VIH



*Rama Placebo fue terminada temprano el 10 julio 2011, por los datos de seguridad

Partners PrEP: ambas estrategias PrEP con significativa reducción de adquisición VIH

| Outcome eficacia primaria, mITT | TDF (n = 1584) | TDF/FTC (n = 1579) | Placebo (n = 1584) |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| Adquisiciones de VIH, n | 17 | 13 | 52 |
| Incidencia VIH/100 PAñ | 0.65 | 0.50 | 1.99 |
| Eficacia vs placebo, % (95% CI) | 67 (44-81) | 75 (55-87) | -- |
| ▪ Valor P | < .0001 | < .0001 | -- |

- Ambas estrategias PrEP asociadas con significativa reducción de infección VIH en hombres y mujeres:
 - Eficacia TDF: 71% en mujeres, 63% en hombres
 - Eficacia TDF/FTC: 66% en mujeres, 84% en hombres

PROUD: PrEP Inmediata vs Deferida en MSM de alto riesgo en “Mundo Real”

- Estudio randomizado, abierto de TDF/FTC oral para PrEP en MSM VIH (-) MSM en 13 clínicas en Londres
 - Inmediato (n = 267) vs
 - Deferido por 12 mos (n = 256)
- Endpoint primario: infección HIV en primeros 12 meses
- **86%** reducción en riesgo visto sobre 60 semanas con PrEP inmediato (90% CI: 58% a 96%, $P = .0002$)
 - Rango diferencia: 7.6 (90% CI: 4.1-11.2)
 - NNT para prevenir 1 infección: 13 (90% CI: 9-25)

| Incidencia VIH | | |
|----------------|---------------|----------------------------|
| Grupo | Infectados, n | Incidencia/100 PY (90% CI) |
| Inmediato | 3 | 1.3 (0.4-3.0) |
| Deferido | 19 | 8.9 (6.0-12.7) |

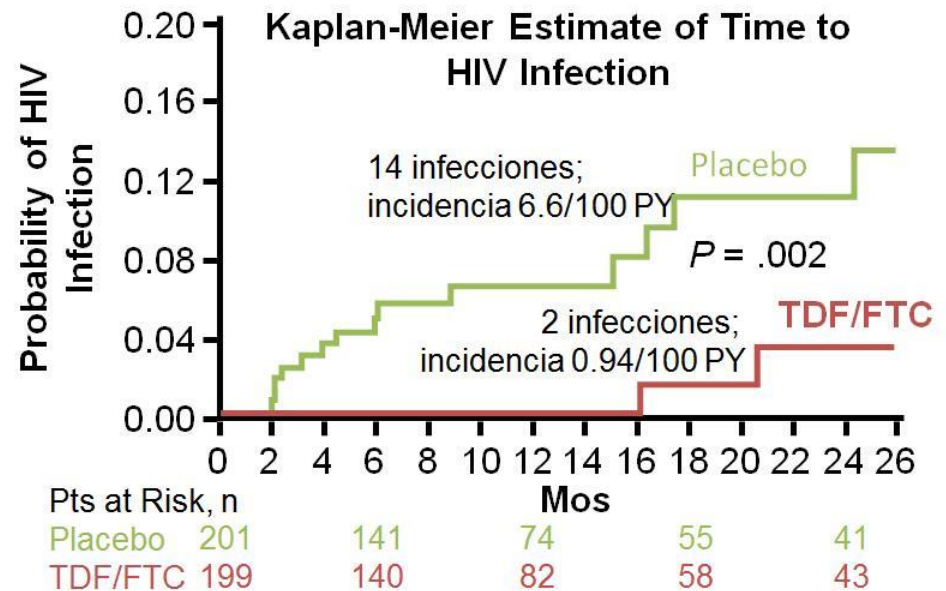
- 2 de 3 personas infectas seroconvierten al entrar al estudio o inicio de PrEP
- M184V/I observado en 3/6 pacientes quienes seroconvierten
 - No K65R observado
- Altos rangos de ETS en ambos grupos
- DMSB interrumpió el estudio, recomendando ingresar a PrEP

ANRS Ipergay: PrEP oral on-demand en MSM con alto Riesgo



*On-demand PrEP strategy not FDA approved.

- Estudio randomizado doble ciego de eventos asociado a TDF/FTC* (n = 199) vs placebo (n = 201) (ambos en centros de prevención) en Francia
 - 2 tabletas tomadas 2-24 hrs antes sexo
 - 1 tableta 24 hrs después sexo
 - 1 tableta 48 hrs después primera dosis
- Endpoint primario: seroconversión HIV
- **RESULTADOS:**
- **86%** reducción en riesgo visto en rama PrEP (95% CI: 40% to 99%, $P = .002$)
 - NNT para 1 año de prevención: 18
 - 16 pastillas (media) tomadas por mes en cada rama



*Estrategia PrEP On-demand no aprobada por FDA approved.

- En pts con infección, no se detectó TFV en suero en últimas 2 visitas
- 4 casos de infección aguda VIH detectadas por anomalías de laboratorio
- DSMB detuvo el estudio tempranamente y recomendó a todos los participantes comenzar PrEP

Experiencia Clínica con PrEP a Demanda en HSH



*On-demand PrEP strategy not FDA approved.

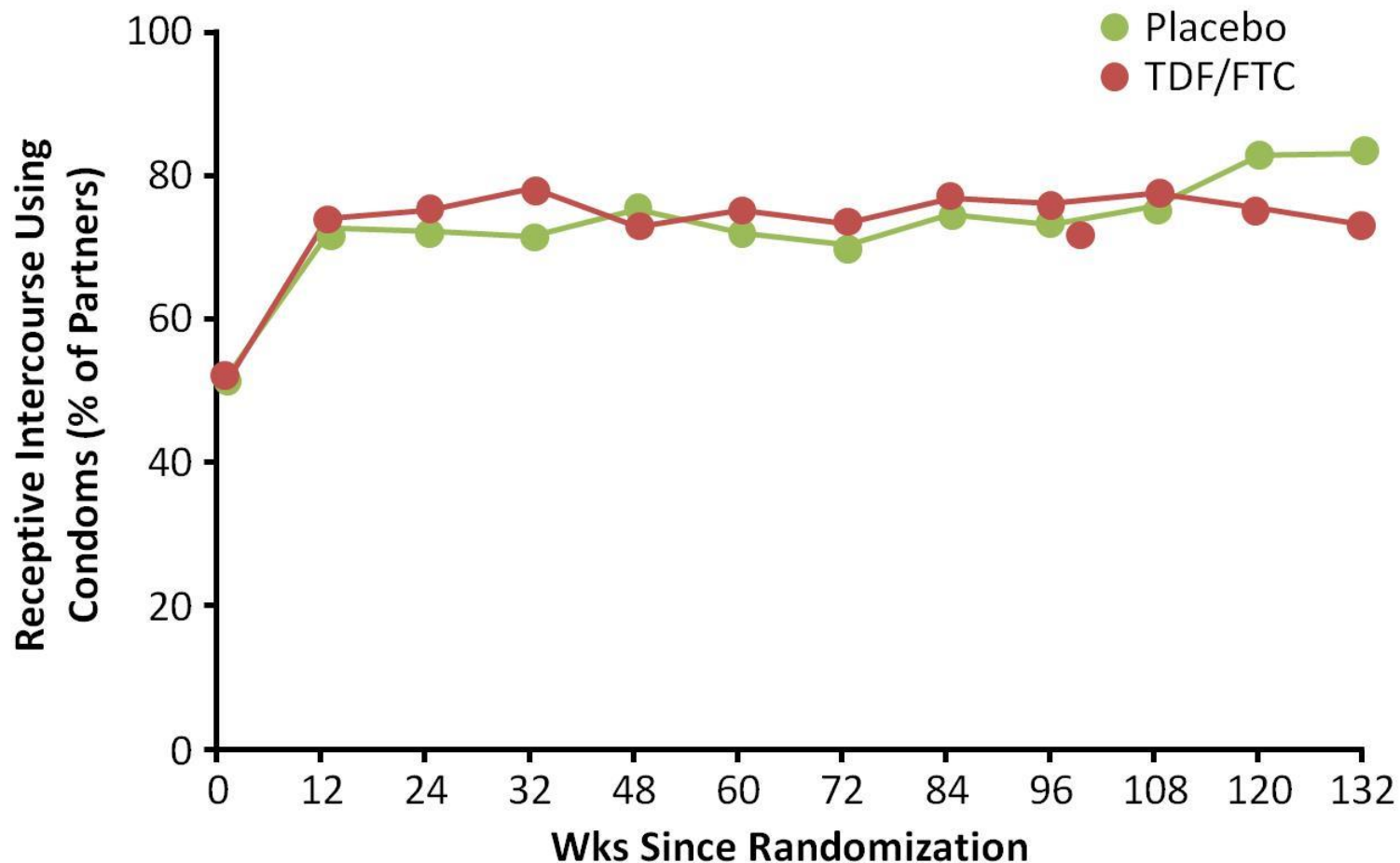
| | Number (%) choosing On-Demand | Number of Infections on PrEP | Infection Rate (95% CI) |
|--|-------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| France ¹ | 1581 (57%) | 0 | 0 (0 to 0.0030) |
| Montreal ² | 225 (22%) | 0 | 0 (0 to 0.020) |
| Combined observed | 1806 (47%) | 0 | 0 (0 to 0.0026) |
| Expected if not effective ³ | 1806 (47%) | 119 | 6.6 (0.05 to 0.08) |

1. Molina IAS 2017 (WEPE0939) Paris, 35% had STIs in the past 12 months;
Also new efficacy analysis stratified by sex frequency (Antoni IAS 2017 Tuesday 11:15).
2. Greenwald Adherence 2017 Miami;
3. Assumes incidence 6.6/100 PY as observed in Ipergay, and that patients were followed for an average of 12 months, CI by Wilson method with continuity corrections.

¿PrEP tiene complicaciones?



iPrEx: Uso de condón auto-notificado con sexo alto riesgo

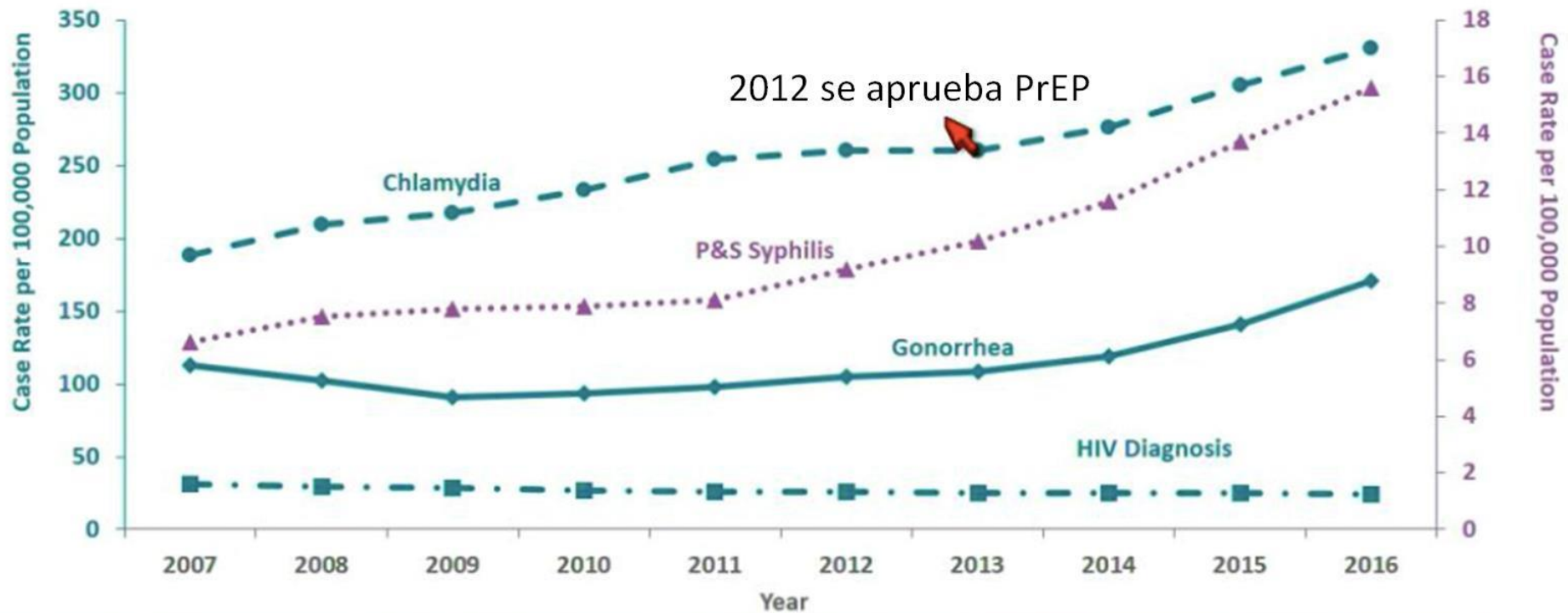


PROUD: Adquisición de ITS

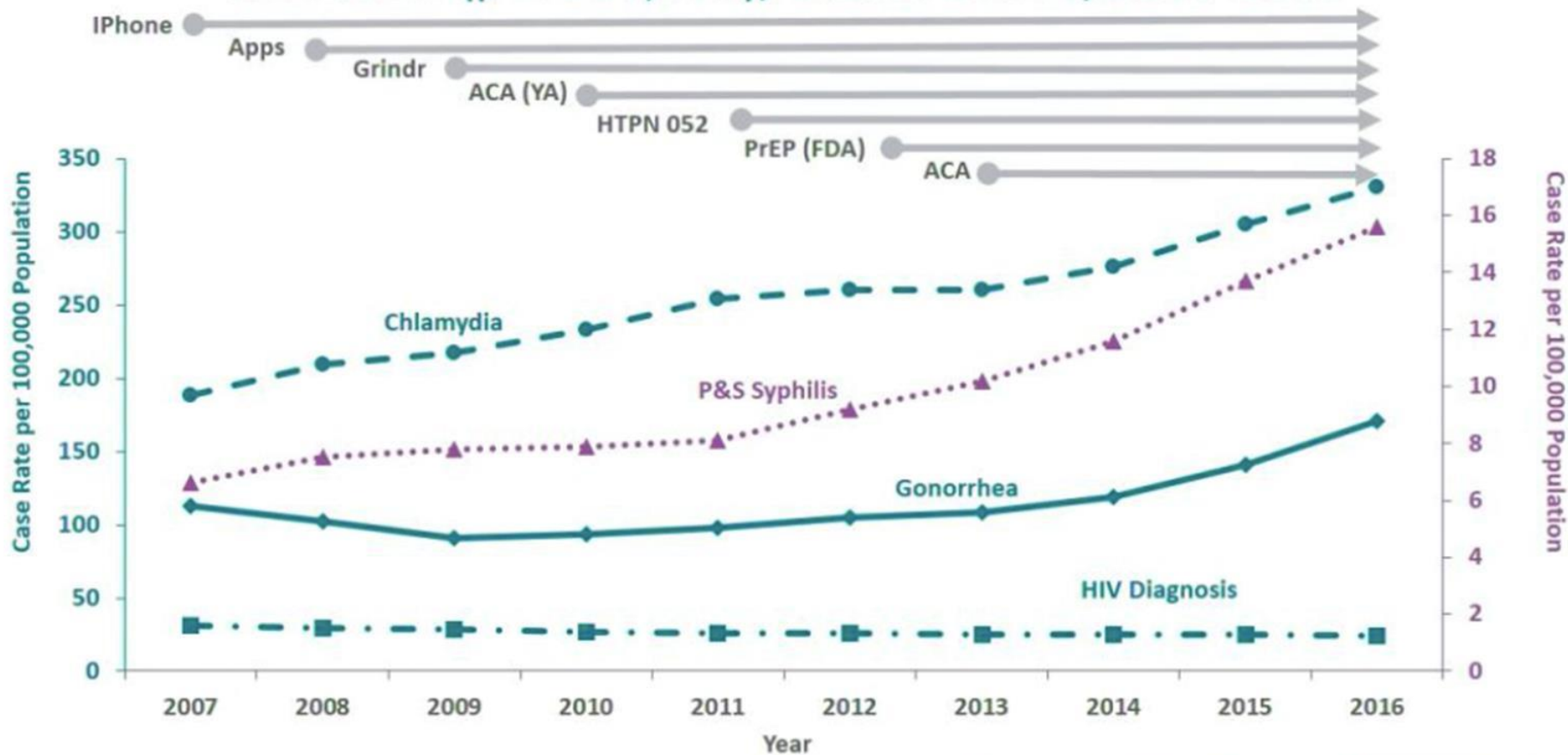
| | Immediate | Deferred | Unadjusted odds ratio | Adjusted odds ratio (90% CI)* | p value |
|--------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|-------------------------------|---------|
| Any | 152/265 (57%) | 124/247 (50%) | 1.33 | 1.07 (0.78–1.46) | 0.74 |
| Gonorrhoea† | 103/261 (39%) | 89/242 (37%) | 1.12 | 0.86 (0.62–1.20) | 0.46 |
| Chlamydia† | 77/261 (30%) | 54/242 (22%) | 1.46 | 1.27 (0.89–1.80) | 0.27 |
| Syphilis | 30/263 (11%) | 22/247 (9%) | 1.32 | 1.29 (0.79–2.10) | 0.39 |
| Rectal gonorrhoea or chlamydia | 93/258 (36%) | 77/238 (32%) | 1.18 | 1.00 (0.72–1.38) | 0.99 |

- Tras corregir por el número de consultas la diferencia desapareció
- Mayor proporción de sujetos aleatorizados al grupo inmediato notificaron sexo anal receptivo sin condón con 10 o más parejas (21% vs 12% p=0.03)

Male Ct, GC, P&S syphilis, and HIV diagnoses, case rates (per 100,000), United States, 2007-2016



Male Ct, GC, P&S syphilis, and HIV diagnoses, case rates (per 100,000), United States, 2007-2016





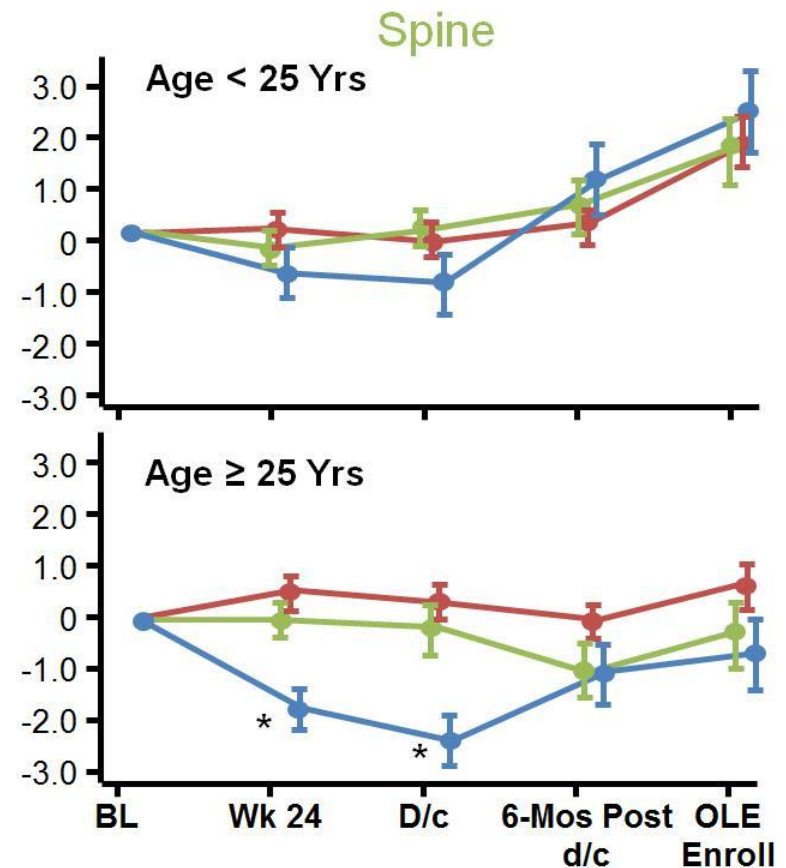
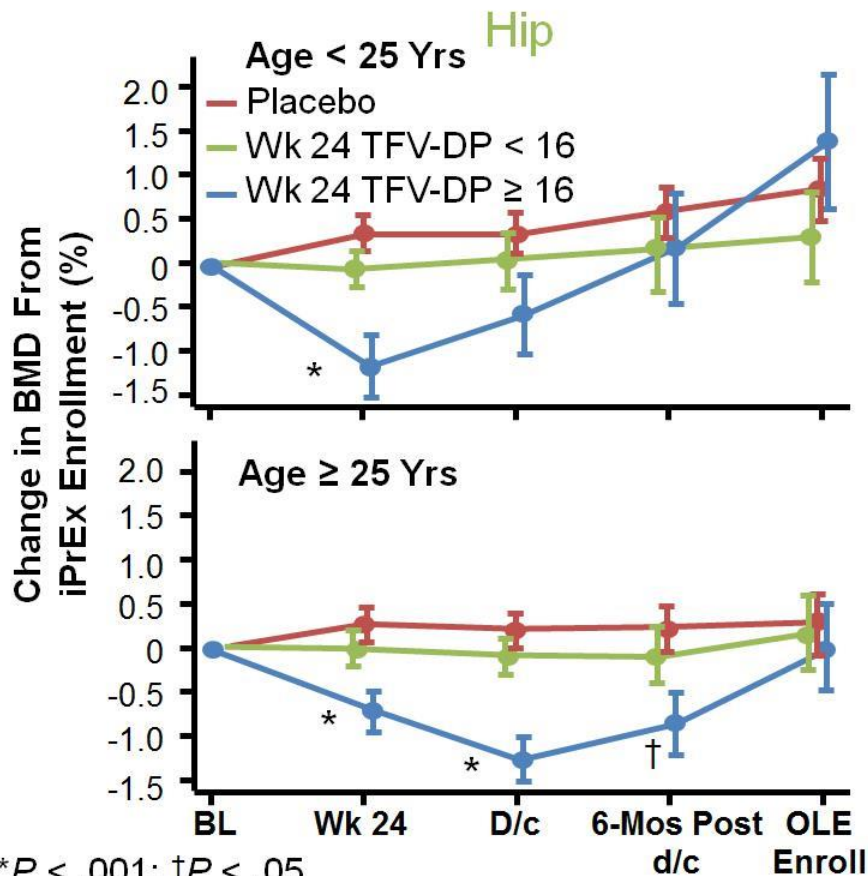
¿Cuál es la Toxicidad a Largo Plazo?



- Tolerancia a TDF/FTC en los ensayos de PrEP ha sido buena. Eventos adversos descritos en general han sido leves
- No se ha observado tubulopatía o fallo renal clínicamente relevante. Toxicidad renal grado ≥ 2 en 0.2% de 5500 participantes (no casos de Síndrome de Fanconi)
- Se ha notificado leve disminución en la densidad mineral ósea especialmente en columna y de menor severidad en cadera (1.5%)

Subestudio de DMO del iPrEx: Recuperación tras Discontinuar PrEP con TDF/FTC

- Data compared for TFV-DP < or \geq 16 fmol/M viable PBMC, concentration associated with 90% reduction in HIV infection risk in MSM/TGW



* $P < .001$; † $P < .05$



¿Cuál es la Toxicidad a Largo Plazo?



- Los efectos a largo plazo del TDF/FTC utilizado como PrEP no son conocidos por el momento
- Implementación a nivel poblacional puede ayudar a detectar eventos severos inusuales
- Se requiere mayor información para definir si la seguridad se puede controlar con menor frecuencia
- En sujetos jóvenes en quienes los huesos se encuentran aún en crecimiento el impacto es menos conocido

¿Cuál es la Eficacia de PrEP en Mujeres?

- VOICE y FEM-PrEP falta de eficacia de la administración diaria de TDF o TDF/FTC. Pobre adherencia podría justificar el fracaso de estos estudios
- Adherencia mayor impacto en mujeres dado que la menor concentración vaginal de TDF
- Eficacia en 1785 mujeres participantes en estudios
 - Partners PrEP 66% con TDF/FTC y 71% con TDF
 - TDF2 49% (-22-81%) No significativo
 - Estudio Bangkok 79%
- Riesgo relativo de infección por HIV recibiendo PrEP
 - Mujeres 0.57 (IC95% 0.34-0.94; p=0.03)
 - Hombres 0.38 (IC95% 0.20-0.60; p=0.0001)



¿Cuál es la Eficacia de PrEP en Mujeres?

- El uso de TDF/FTC en mujeres ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de adquirir infección por VIH cuando la adherencia es adecuada
- Limitada percepción del riesgo por parte de las mujeres y del equipo de salud causas potenciales de menor eficacia
- La PrEP es una de las estrategias a utilizar en mujeres que desean concebir
 - CDC recomienda uso diario de TDF/FTC comenzando 1 mes antes y hasta 1 mes después del intento de concepción en mujeres VIH negativas con pareja VIH positiva
- PrEP es segura durante la concepción, embarazo, amamantamiento y si se la utiliza con anticonceptivos

¿Cuál es el Riesgo de Desarrollo de Resistencia?

- Preocupación inicial: posibilidad de desarrollo de mutaciones asociadas a resistencia en sujetos que recibiendo TDF o TDF/FTC adquirieran infección por VIH
- La evidencia surgida de los estudios mostró que el desarrollo de resistencia ha sido excepcional
- Se ha descrito resistencia en 5/9222, en la mayoría de los casos aparición de la mutación M184V/I
- La mayoría fueron sujetos que ya habían contraído infección cuando iniciaron PrEP

Fonner G, Grant R, Baggaley R. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: a systematic review and meta-analysis of effectiveness, safety, and sexual and reproductive health outcomes. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 11 February 2016).

Reporte de Caso: HIV Resistente a Múltiples Clases a Pesar de Alta Adherencia a PrEP

- 43-yr-old MSM acquired multiclass resistant HIV-1 infection following 24 mos of oral once-daily TDF/FTC PrEP
- Pharmacy records, blood concentration analyses, and clinical history support recent and long-term adherence to PrEP
- PrEP failure likely result of exposure to PrEP-resistant, multiclass resistant HIV-1 strain

| Drug Class | Mutations Detected on Day 7 Following p24-Positive Test | Estimated Fold-Change in IC ₅₀ or Change in Response (Drug) |
|------------|---|--|
| NRTI | 41L, 67G, 69D, 70R, 184V, 215E | 1.9x (ABC), 61x (3TC), 38x (FTC), 1.3x (TDF) |
| NNRTI | 181C | 43x (NVP) |
| PI | 10I | No relevant change |
| INSTI | 51Y, 92Q | Reduced (RAL), resistant (EVG), reduced (DTG) |

Implementando PrEP...

PrEP



2016 OMS Recomendación PrEP para un Amplio Grupo de la Población

- New guidance recommends considering PrEP for **anyone at substantial risk of HIV infection** (ie, HIV incidence > 3/100 PY without PrEP)
 - Based on **individual assessment and local evidence** rather than limiting to specific populations or risk groups
- Adolescent girls at substantial risk of HIV in sub-Saharan Africa are a priority population for PrEP
- OMS: “Deben incluirse 3 millones de personas en PrEP”

Recomendaciones PrEP

Organismos y Entidades Científicas

- CDC
- OMS (medicamentos esenciales)
- ASHM
- BHIVA
- EACS
- SAJHIVMED
- USPHS
- Health Canada
- KMoH

Países

- EE.UU. Bélgica
- Canadá Brasil
- Francia Israel
- Sudáfrica Portugal
- Kenia ñ
- Perú
- Comunidad Europea (a través de EMEA)
- Australia

(<http://www.prepwatch.org/advocacy/country-updates/>)

Recomendaciones de PrEP del CDC y OMS 2015

- Recomendaciones para:
 - MSM y Transgéneros
 - Heterosexuales
 - Drogadictos Ev
- Conductas de muy alto riesgo
- Contacto con alguien VIH + sin protección
- Sexo sin protección
- Descartar infección aguda



Identificación de Individuos con Riesgo para uso PrEP

Truvada Prescribing Information¹:

Persons at substantial HIV risk who warrant evaluation for PrEP

- Those who have partner(s) known to be HIV-1 infected -or-
- Persons sexually active **within a high prevalence area or social network** and has ≥ 1 of the following risks:
 - No / inconsistent condom use
 - Exchange of sex for money, food, shelter, or drugs
 - Incarceration
 - STI diagnosis
 - Use of illicit drugs or alcohol dependence
 - Partner(s) of unknown HIV-1 status

CDC Guidelines³:

Any male sex partners in past 6 months

Not in a monogamous partnership with a recently tested, HIV- negative man & at least one of the following:

- Any anal sex without condoms (receptive or insertive)
- Any STI diagnosed or reported in past 6 months
- in an ongoing sexual relationship with an HIV-positive male partner

1. TRUVADA Prescribing Information. Gilead Sciences, Inc. 2016.

2. USPHS. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States–2014. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPguidelines2014.pdf>.



Identificación de Individuos con Riesgo para uso PrEP

| HIRI-MSM Risk Index ¹ | | | |
|---|---|---------------------|----------|
| 1. | How old are you today (years)? | <18 years | Score 0 |
| | | 18-28 years | Score 8 |
| | | 29-40 years | Score 5 |
| | | 41-48 years | Score 2 |
| | | ≥ 49 years | Score 0 |
| 2. | How many men have you had sex with in the last 6 months? | > 10 male partners | Score 7 |
| | | 6-10 male partners | Score 4 |
| | | 0-5 male partners | Score 0 |
| 3. | In the last 6 months, how many times did you have receptive anal sex without a condom (you were are the bottom) with a man? | 1 or more times | Score 10 |
| | | 0 times | Score 0 |
| 4. | How many of your male sex partners were HIV positive? | >1 positive partner | Score 8 |
| | | 1 positive partner | Score 4 |
| | | <1 positive partner | Score 0 |
| 5. | In the last 6 months, how many times did you have un protected insertive anal sex (you were the top) with a man who was HIV positive? | 5 or more times | Score 6 |
| | | 0-4 times | Score 0 |
| 6. | In the last 6 months, have you used methamphetamines such as crystal or speed? | Yes | Score 5 |
| | | No | Score 0 |
| 7. | In the last 6 months, have you used poppers (amyl nitrate)? | Yes | Score 3 |
| | | No | Score 0 |
| Add down entries in right column to calculate total score | | Total Score | |

Un score ≥ 10 tuvo sensibilidad de 84% y especificidad de 45%

Entrega PrEP en Chile?

- ✓ Receta entregada:
 - Dosificación
 - Tiempo
 - Costo
- ✓ Controles posteriores
 - Exámenes
 - Consejerías
 - Repetición de receta

Entrega PrEP en Chile?

- ✓ Establecer a quién se indicará:
 - Individuos alto riesgo
 - Serodiscordantes
 - Consulta espontanea
- ✓ Protocolizar la consulta:
 - VIH-VHB-ETS
 - Consejería
 - Menores 18 años
 - Confidencialidad

CONOCIMIENTOS Y SEGUIMIENTO DE INDIVIDUOS QUE SOLICITAN PROFILAXIS PRE-EXPOSICION

Michel Serri¹⁻²⁻³. Leonardo Chanqueo²

1.- Hospital FACH. 2.- Hospital San Juan de Dios. 3.- Clínica RedSalud Vitacura

| DATO | N | % |
|--------------------------------------|----|------|
| Nº ESTUDIADO | 19 | |
| DEMOGRAFICO | | |
| MSM | 16 | 84 |
| N. Educacional Superior | 19 | 100 |
| VIH previo > 1 año | 8 | 42,1 |
| Nunca VIH | 5 | 26 |
| CONSULTA SERO-ESTATUS | | |
| Siempre | 1 | 6 |
| Ocasional | 9 | 47 |
| Nunca | 9 | 47 |
| Pareja VIH + | 5 | 26 |
| ACTIVIDAD SEXUAL < 6 MESES | | |
| Sin pareja estable | 12 | 63 |
| 2 a 4 parejas sexuales | 10 | 53 |
| Uso ocasional condon | 11 | 58 |
| Sexo anal | 17 | 89 |
| Sexo anal sin condon 1 vez/sem | 7 | 38 |
| Sexo anal varias veces semana | 7 | 37 |
| Uso drogas con sexo | 10 | 52 |
| Uso de marihuana | 17 | 90 |
| Uso Chem-Sex | 11 | 60 |
| Sexo sin condon en fiestas | 8 | 42 |
| ETS | | |
| Alguna ETS | 17 | 89 |
| Alguna ETS ultimo año | 10 | 53 |
| Alguna ETS ultimo 6 meses | 6 | 32 |
| Anticore VHB + AgS VHB (-) | 9 | 47 |
| VDRL reactivo >1:4 | 1 | 5 |
| herpes genital (VHS 2) | 2 | 11 |
| Condilomas genitales | 5 | 26 |

CONOCIMIENTOS Y SEGUIMIENTO DE INDIVIDUOS QUE SOLICITAN PROFILAXIS PRE-EXPOSICION

Michel Serri¹⁻²⁻³. Leonardo Chanqueo²

1.- Hospital FACH. 2.- Hospital San Juan de Dios. 3.- Clínica RedSalud Vitacura

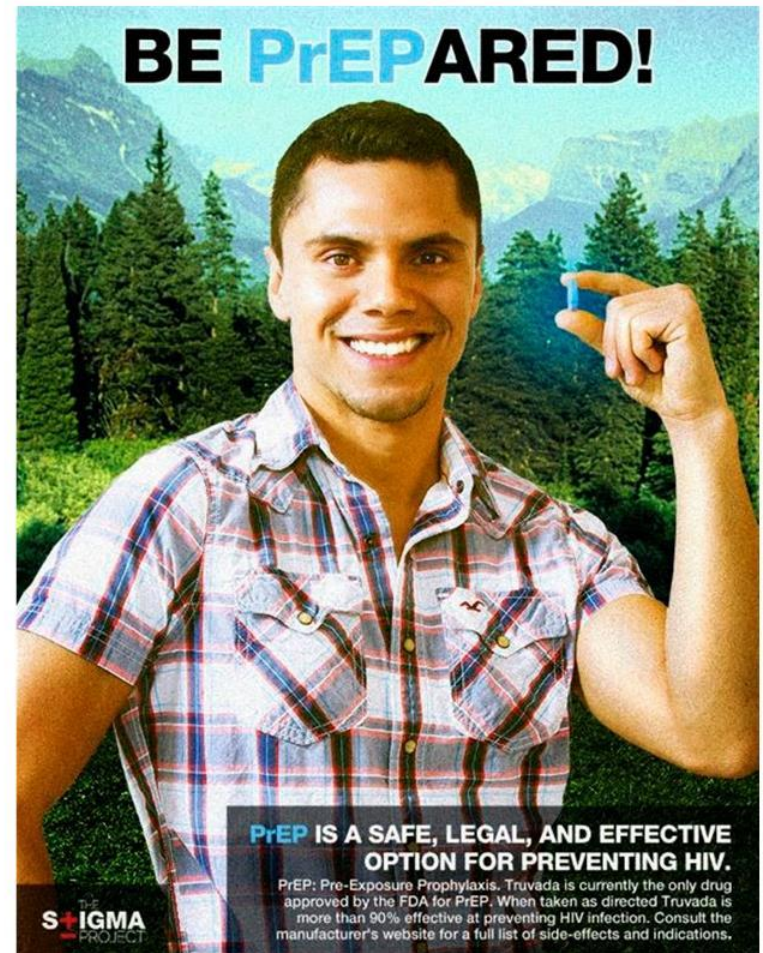
| CONOCIMIENTO PrEP | | |
|-------------------------------------|------|--------|
| Información redes sociales | 11,0 | 58 |
| Uso diario de PrEP | 13,9 | 73 |
| Sólo uso en relacion a sexo | 11,0 | 58 |
| Valor de PrEP | 11,0 | 58 |
| Estatus VIH negativo previo | 11,0 | 58 |
| PrEP es parte TAR | 11,0 | 58 |
| Tiene efectos adversos | 6 | 32 |
| SEGUIMIENTO | | |
| Sin pareja estable | 7 | 78 |
| > 3 parejas sexuales al mes | 6 | 75 |
| Uso condon ocasional | 5 | 63 |
| Prom RS sin condon | 6 | 70 |
| Uso diario PrEP | 6 | 75 |
| 4-6 pastillas semanales | 2 | 25 |
| Variación creatinina al año (mg/dl) | 0,03 | 0-0,04 |
| Variación VIT D al año (ng/dl) | 5 | 0-8 |

PrEP: Conclusiones

- La evidencia científica muestra que con alta adherencia la eficacia es muy alta en HSH, y algo menor en mujeres
- PrEP a demanda es una estrategia aún en estudio
- Compensación de riesgos: incremento de sexo no protegido
- Toxicidad a largo plazo: seguimiento de programas a nivel comunitario
- Desarrollo de resistencia: ha sido excepcional, evaluación en programas comunitarios
- Implementación (desarrollo de programas/costos/identificación de sujetos en alto riesgo/pagadores)

Qué falta resolver...

- PrEP permanente o demanda
- PrEP con esquema urgente?
- Pareja indetectable ... no PrEP? U=U
- Embarazo ?
- No más condones?



Gracias.....

