



What's New in HIV Guidelines 2019?

Sasisopin Kiertiburanakul, MD, MHS

Professor

Department of Medicine,

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital,

Mahidol University

Disclosure

- Speakers Bureau

- Pfizer, Astellas, MSD, Janssen, AztraZeneca, GSK, DKSH, BMS, AbbVie, Meiji, Siam, Daiichi, Takeda, Sanofi, Mylan, DCH Auriga, Biopharm, BLHua, Roche, Berlin, Zuellig Pharma

- Congress Travel

- Astellas, Pfizer, MSD, Janssen, BMS, AbbVie, Siam, Daiichi, Takeda, DKSH

- Research Grant

- Gilead, MSD, BMS, Daiichi, Biopharm, Medicago

Antiretroviral Agents 2019

NRTI	NNRTI	PI
abacavir (ABC)	doravirine (DOR)	atazanavir (ATV)
didanosine (ddI)	efavirenz (EFV)	darunavir (DRV)
emtricitabine (FTC)	etravirine (ETR)	fosamprenavir (FPV)
lamivudine (3TC)	nevirapine (NVP)	indinavir (IDV)
stavudine (d4T)	rilpivirine (RPV)	lopinavir/r (LPV/r)
tenofovir (TDF)	Fusion Inhibitor	nelfinavir (NFV)
tenofovir alafenamide (TAF)	enfuvirtide (T20)	ritonavir (RTV)
zidovudine (ZDV)	Integrase Inhibitors	saquinavir (SQV)
CCR5 Antagonists	raltegravir (RAL)	tipranavir (TPV)
maraviroc (MVC)	elvitegravir (EVG)	
Post-Attachment Inhibitors	dolutegravir (DTG)	
ibalizumab (IBA)	bictegravir (BIC)	

U.S. FDA Approval HIV Medicines

1981: First AIDS cases are reported in the United States.

'85-'89	1987 Zidovudine (NRTI)				
'90-'94	1991 Didanosine (NRTI)	1992 Zalcitabine (NRTI)	1994 Stavudine (NRTI)		
'95-'99	1995 Lamivudine (NRTI) Saquinavir (PI)	1996 Indinavir (PI) Nevirapine (NNRTI) Ritonavir (PI)	1997 Combivir (FDC) Delavirdine (NNRTI) Nelfinavir (PI)	1998 Abacavir (NRTI) Efavirenz (NNRTI)	1999 Amprenavir (PI)
'00-'04	2000 Didanosine EC (NRTI) Kaletra (FDC) Trizivir (FDC)	2001 Tenofovir DF (NRTI)	2003 Atazanavir (PI) Emtricitabine (NRTI) Enfuvirtide (FI) Fosamprenavir (PI)	2004 Epzicom (FDC) Truvada (FDC)	

'05-'09	2005 Tipranavir (PI)	2006 Atripla (FDC) Darunavir (PI)	2007 Maraviroc (CA) Raltegravir (INSTI)	2008 Etravirine (NNRTI)
'10-'14	2011 Complera (FDC) Nevirapine XR (NNRTI) Rilpivirine (NNRTI)	2012 Stribild (FDC)	2013 Dolutegravir (INSTI)	2014 Cobicistat (PE) Elvitegravir (INSTI) Triumeq (FDC)
'15-'19	2015 Evotaz (FDC) Genvoya (FDC) Prezcobix (FDC)	2016 Descovy (FDC) Odefsey (FDC)	2017 Juluca (FDC)	2018 Biktarvy (FDC) Cimduo (FDC) Delstrigo (FDC) Doravirine (NNRTI) Ibalizumab-uiyk (PAI) Symfi (FDC) Symfi Lo (FDC) Symtuza (FDC) Temixys (FDC) 2019 Dovato (FDC)

Drug Class Abbreviations:

CA: CCR5 Antagonist; **FDC:** Fixed-Dose Combination; **FI:** Fusion Inhibitor; **INSTI:** Integrase Inhibitor; **NNRTI:** Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; **NRTI:** Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor; **PE:** Pharmacokinetic Enhancer; **PI:** Protease Inhibitor; **PAI:** Post-Attachment Inhibitor

Note: Drugs in gray are no longer available and/or are no longer recommended for use in the United States by the HHS HIV/AIDS medical practice guidelines. These drugs may still be used in fixed-dose combination formulations.



DHHS Guidelines: Recommended Initial Regimens for Treatment-naïve Patients

Recommended Initial Regimen in Most Patients

2 NRTIs plus INSTI

- BIC/TAF/FTC (**AI**)
- DTG/ABC/3TC— if HLA-B*5701 negative (**AI**)
- DTG + tenofovir/FTC (**AI**)
- RAL + tenofovir/FTC (**BI/BII**)
400 mg BID or
1200 mg (2, 600-mg tablets) once daily

- 3TC may be substituted for FTC, or vice versa. ABC/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC and TAF/FTC are available as coformulated, two-NRTI tablets, and they are also available as part of various STRs. Cost, access and availability of STR formulations are among the factors to consider when choosing between 3TC and FTC.
- TAF and TDF are two forms of tenofovir approved by the FDA. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

Selecting INSTI Regimens for First-line Therapy: Special Considerations

Agent(s)	Backbone	STR?	Use When CrCl	Barrier to Resistance	May Be Suboptimal for Patients With
BIC ^{1,2}	FTC/TAF	✓	≥30 mL/min	High	
DTG ^{1,3-6}	ABC/3TC	✓	≥50 mL/min	High	High CVD risk, contraindicated with HLA-B*5701 positivity
	FTC/TAF	TLD	≥30 mL/min	High	
	FTC/TDF		≥50 mL/min*	High	Osteoporosis
RAL ^{1,5,6,7}	FTC/TAF		≥30 mL/min	Low/moderate	
	FTC/TDF		≥50 mL/min*	Low/moderate	Osteoporosis

*In patients with CrCl 30-49 mL/min, recommended dose adjustment from 1 tablet of FTC/TDF QD to q48h

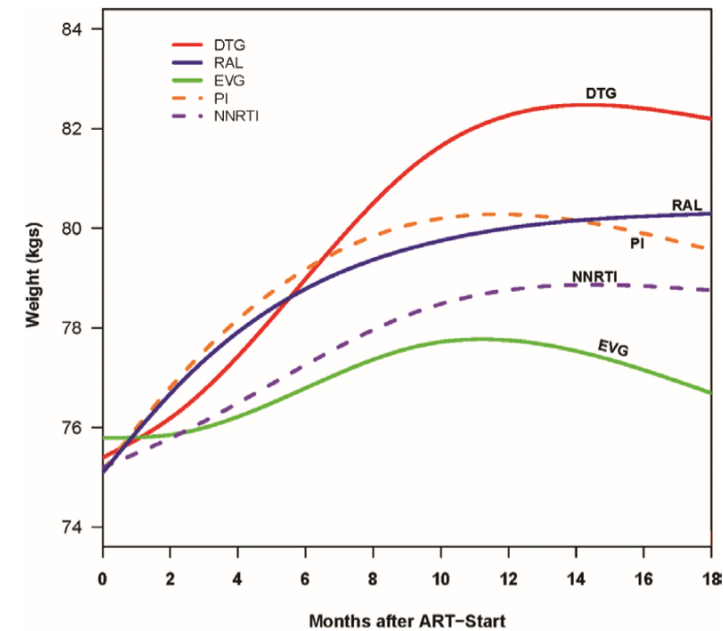
- Greater 5-year weight gain possible with INSTI-based vs PI-based or NNRTI-based first-line ART⁸

1. DHHS Guidelines. October 2018. 2. BIC/FTC/TAF PI. 3. DTG PI. 4. DTG/3TC/ABC PI. 5. FTC/TAF PI. 6. FTC/TDF PI. 7. RAL PI.

8. Lake JE, et al. International Comorbidities WS 2018. Abstract O24.

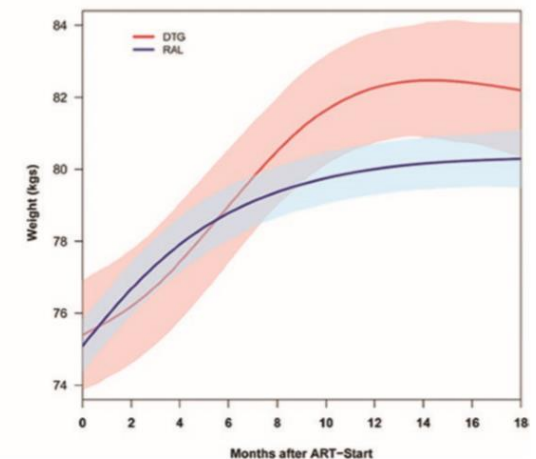
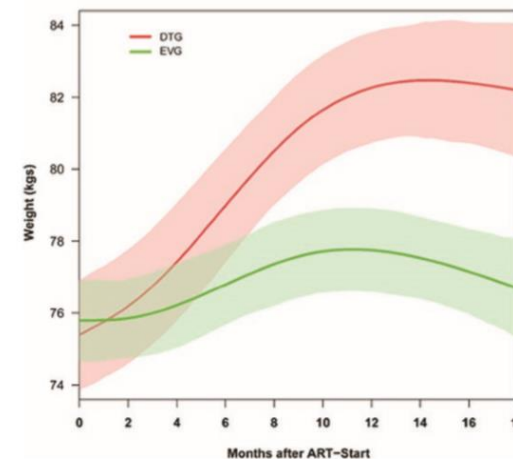
Greater Weight Gain and DTG-based ART

- Adult treatment-naïve PLWH cohort
- Changes in weight within 18 months of treatment initiation
- PLWH on DTG gained **6.0 kg**, compared to **2.6 kg** for NNRTI ($p < 0.05$) and **0.5 kg** for EVG ($p < 0.05$)
- PLWH starting DTG also gained more weight compared to RAL (3.4 kg) and PI (4.1 kg)
 - These differences were not statistically significant

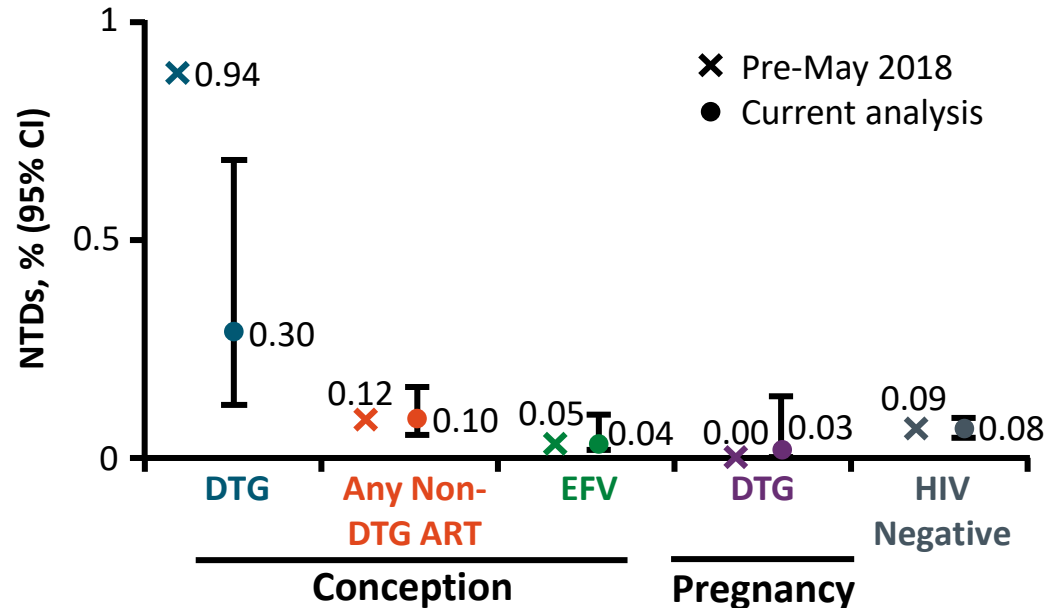


Panel A

Panel B



Tsepamo: NTD Prevalence by ARV Exposure



- As of March 2019, rate of NTDs with DTG at conception lower than initially signaled^{1,2}
- No significant difference in major external structural malformations with DTG vs non-DTG ART^{1,2}
- WHO released updated recommendations reconfirming use of DTG-based ART as preferred first-line and second-line therapy³

Outcome	At Conception			DTG in Pregnancy (n = 3840)	HIV Negative (n = 89,372)
	DTG (n = 1683)	Non-DTG (n = 14,792)	EFV (n = 7959)		
NTDs per exposures, n/N	5/1683	15/14792	3/7959	1/3840	70/89372
▪ Prevalence difference, % (95% CI)	Reference	0.20 (0.01-0.59)	0.26 (0.07-0.66)	0.27 (0.06-0.67)	0.22 (0.05-0.62)
NTDs per exposures since May 2018, n/N	1/1275	1/3492	0/2172	1/1028	9/23,315

DHHS Guidelines: Recommended Initial Regimens for Treatment-naïve Patients

Recommended Initial Regimen in *Certain Clinical Scenarios**

2 NRTIs plus NNRTI

- DOR/TDF/3TC **(BI)** or DOR plus TAF/FTC **(BIII)**
- EFV + TDF/FTC **(BI)** for EFV 600 mg/TDF/FTC or EFV 600 mg/TDF/3TC, **BII** for EFV 600 mg + TAF/FTC)
- RPV/tenofovir/FTC **(BI)**—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 count >200 cells/mm³

2 NRTIs plus boosted-PI

boosted with ritonavir or cobicistat

- (DRV/c or DRV/r) + tenofovir/FTC **(AI)**
- (ATV/c or ATV/r) + tenofovir/FTC **(BI)**
- (DRV/c or DRV/r) + ABC/3TC —if HLA-B*5701 negative **(BII)**

2 NRTIs plus INSTI

- EVG/c/tenofovir/FTC **(BI)**
- RAL + ABC/3TC—if HLA-B*5701 negative, HIV RNA <100,000 copies/mL **(CII)**

When ABC, TAF and TDF Cannot be Used or Are Not Optimal

- DTG + 3TC **(BI)**
- DRV/r + RAL BID **(CI)**—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 count >200 cells/mm³
- DRV/r once daily + 3TC **(CI)**

*These regimens are effective for initial therapy but have disadvantages including greater toxicity, higher pill burden, less supporting data from large comparative clinical trials or limitations for use in certain patient populations.

WHO 2019: Preferred and Alternative First-line ART Regimens

Population	Preferred First-line Regimen	Alternative First-line Regimen	Special Circumstances
Adults and adolescents	TDF + 3TC (or FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 mg ^b	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600 mg ^b AZT + 3TC + EFV 600 mg ^b TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b TDF + 3TC (or FTC) + RAL TAF + 3TC (or FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG
Children	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^e TAF + 3TC (or FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ

^aEffective contraception should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. DTG can be prescribed for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and until the end of the first trimester). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy.

^bEFV-based ART should not be used in settings with national estimates of pretreatment resistance to EFV of 10% or higher. DTG-based ART is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted PI-based regimen should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.

^cTAF may be considered for people with established osteoporosis and/or impaired kidney function.

^dFor age and weight groups with approved DTG dosing.

^eRAL should be used as an alternative regimen only if LPV/r solid formulations are not available.

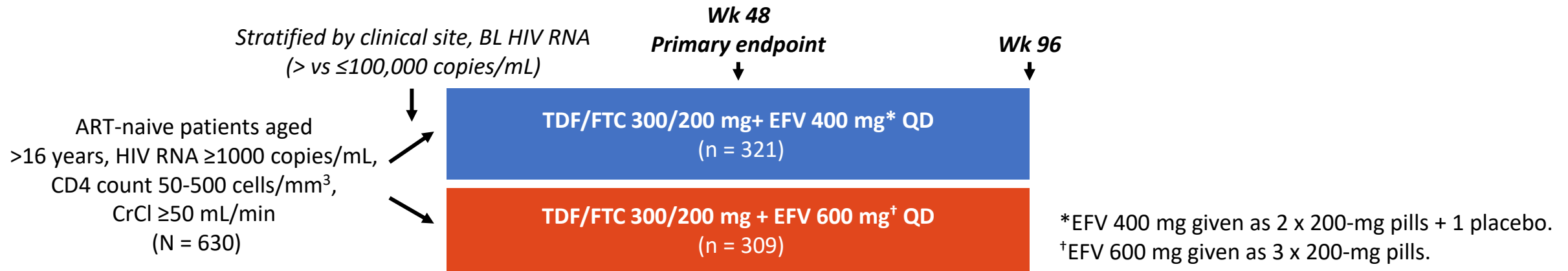
^fFor age and weight groups with approved TAF dosing.

^gEFV should not be used for children younger than three years of age.

^hNeonates starting ART with an RAL-based regimen should transition to an LPV/r solid formulation as soon as possible.

ⁱLPV/r syrup or granules can be used if starting after two weeks of age.

ENCORE 1: TDF/FTC + EFV 400 mg Noninferior to TDF/FTC + EFV 600 mg in ART-naïve Patients



- EFV400 noninferior to EFV600
- Proportion with HIV RNA <200 copies/mL with EFV400 vs EFV600
 - Wk 48 : 94.1% vs 92.2% (difference 1.85; 95% CI -2.1 to 5.79)
 - Wk 96 : 90.0% vs 90.6% (difference -0.6; 95% CI -5.2 to 4.0)

AEs Definitely/Probably Related to Study Drug

Outcome, n (%)	EFV400	EFV600	Difference (95% CI)	P-value
Study drug-related AE	118 (36.8)	146 (47.2)	-10.5% (-18.2 to -2.8)	0.01
Discontinued due to drug-related AE	6 (1.9)	18 (5.8)	-3.96 (-6.96 to -0.95)	0.01

WHO 2019: Preferred and Alternative First-line ART Regimens

- ^a**Effective contraception** should be offered to adult women and adolescent girls of childbearing age or potential. **DTG can be prescribed** for adult women and adolescent girls of childbearing age or potential who wish to become pregnant or who are not otherwise using or accessing consistent and effective contraception if they have **been fully informed of the potential increase in the risk of neural tube defects** (at conception and **until the end of the first trimester**). If women identify pregnancy after the first trimester, DTG should be initiated or continued for the duration of the pregnancy.
- ^b**EFV-based ART** should **not be used** in settings with national estimates of pretreatment **resistance to EFV of 10% or higher**. **DTG-based ART** is preferred, and if DTG is unavailable, a boosted **PI-based regimen** should be used. The choice of PI/r depends on programmatic characteristics.



What's New in HIV Guidelines 2019?

Thai Guidelines (draft)

คำแนะนำที่สำคัญ

- เริ่มการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีที่ทุกจำนวน CD4
- การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี CD4 สูง มีประโยชน์ในการลดโรคที่เป็น **serious AIDS-related** และ **non-serious AIDS-related** มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รอจนจำนวน CD4 ต่ำลง โดยเฉพาะการลดลงของการป่วยเป็นวัณโรค **Kaposi sarcoma** และ **malignant lymphoma**
- การรักษายังป้องกันการแพร่กระจายเชื้อทางเพศสัมพันธ์ (undetectable = untransmittable)

สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำปีพ.ศ. 2560

NRTI backbone		ยาตัวที่ 2 หรือ 3		ยาตัวที่สามอื่น ๆ
แนะนำ		แนะนำ		แนะนำ
TDF/FTC*		EFV or RPV		LPV/r
TDF + 3TC*				หรือ
หรือทางเลือก	+	หรือ		ATV/r
ABC + 3TC AZT + 3TC		NVP	→ ในกรณีที่ไม่สามารถ รับประทาน NNRTIs ได้	หรือทางเลือก
				RAL หรือ EVG/c/TDF/FTC หรือ DTG

*ควรใช้ยารวมเม็ดเป็นสำคัญ จะดีกว่าการใช้ยาแยกเม็ด

สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำปีพ.ศ. 2562

Backbone	+	ยาตัวที่สาม
แนะนำ		แนะนำ
TXF/XTC		DTG หรือ EFV หรือ RPV
หรือทางเลือก		
ABC + 3TC AZT + 3TC		

TXF; TDF หรือ TAF, XTC; 3TC หรือ FTC

ควรใช้ยารวมเม็ด

การเริ่มยาต้านเอชไอวี

ลักษณะของผู้ติดเชื้อเอชไอวี	คำแนะนำ
คำแนะนำในการใช้ DTG ในหญิงวัยเจริญพันธุ์	หญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ใช้ DTG ควรใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากยังมีข้อมูลการเกิด neural tube defect ในหญิงที่ใช้ DTG
ผู้ที่ได้รับ TDF	ควรปรับลดขนาดยาเมื่อ CrCl <60 มล./นาที
ถ้าไม่สามารถเริ่มยาต้านเอชไอวีตามสูตรที่แนะนำสูตรแรกได้เนื่องจากมีข้อห้ามหรือทน TDF ไม่ได้	ให้พิจารณา NRTIs ทางเลือกคือ ABC + 3TC หรือ AZT + 3TC โดยสูตรที่มี ABC ควรพิจารณาให้ผู้ที่ก่อนเริ่มการรักษา มีระดับ VL <100,000 copies/mL (ยกเว้นให้ร่วมกับ DTG)

การเริ่มยาต้านเอชไอวี

ลักษณะของผู้ติดเชื้อเอชไอวี	คำแนะนำ
ถ้ามีผลข้างเคียงทางระบบประสาทจาก EFV	<p>ให้พิจารณายาทางเลือก ได้แก่</p> <ul style="list-style-type: none">• ลดขนาด EFV จาก 600 มก./วัน เป็น 400 มก./วัน (ไม่สามารถใช้ EFV 400 มก. ในหญิงตั้งครรภ์)• เปลี่ยนเป็น NNRTIs อื่น ได้แก่ RPV
การเริ่ม RPV เป็นยาสูตรแรก	<ul style="list-style-type: none">• ควรตรวจปริมาณ HIV VL ก่อนเริ่ม RPV ถ้า VL >500,000 copies/mL ไม่ควรใช้เนื่องจากจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดการรักษาล้มเหลว• ถ้าไม่สามารถตรวจ HIV VL ก่อนเริ่ม RPV ได้ อาจพิจารณาใช้ในผู้ที่มี CD4 count >350 cells/mm³

คำแนะนำที่สำคัญ

- การเริ่มยาต้านเอชไอวีควรเริ่มเมื่อผู้ติดเชื้อพร้อม ในกรณีที่สถานบริการมีความพร้อมและแพทย์ผู้ทำการรักษาพิจารณาแล้ว อาจสามารถเริ่มเร็ว (rapid ART หรือ same-day ART) ในผู้ป่วยที่การตรวจคัดกรองเบื้องต้นไม่พบว่ามีหลักฐานของโรคติดเชื้อฉวยโอกาส
- ผู้ที่ได้ TDF ควรติดตามการทำงานของไต โดยติดตาม eGFR ทุก 6 เดือนและ UA ปีละ 1 ครั้ง แต่ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงเช่น อายุมาก เป็นเบาหวาน มีความดันโลหิตสูง หรือได้รับยาที่มีผลต่อไต เช่น NSIADs ระยะยาว แนะนำให้คัดกรอง UA ทุก 6 เดือน
- กรณีที่ HIV VL อยู่ในระดับ undetectable หลังจากกินยาต้านเอชไอวีนานติดต่อกันอย่างน้อย 2 ปี ไม่จำเป็นต้องตรวจ CD4
- ในผู้ที่รับยาต้านเอชไอวีแล้วมีอาการคงที่ มี adherence ที่ดี ไม่จำเป็นต้องนัดบ่อย แนะนำให้ติดตามทุก 3-6 เดือน

Switching Regimens

- การเปลี่ยนสูตรยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาจนมีระดับไวรัสต่ำจนตรวจพบเป็นเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน
- ข้อบ่งชี้ของการเปลี่ยนสูตรยา
 - เกิดภาวะข้างเคียงจากยา
 - ป้องกันการเกิดผลข้างเคียงระยะยาว
 - Drug-drug interaction
 - กรณีตั้งครรภ์หรือวางแผนที่จะมีบุตร
 - เพื่อให้กินยาได้ง่ายขึ้นเช่น จากสูตรยาที่มีหลายเม็ด หรือสูตรยาที่กินหลายครั้งต่อวัน

How to Switch the Regimen

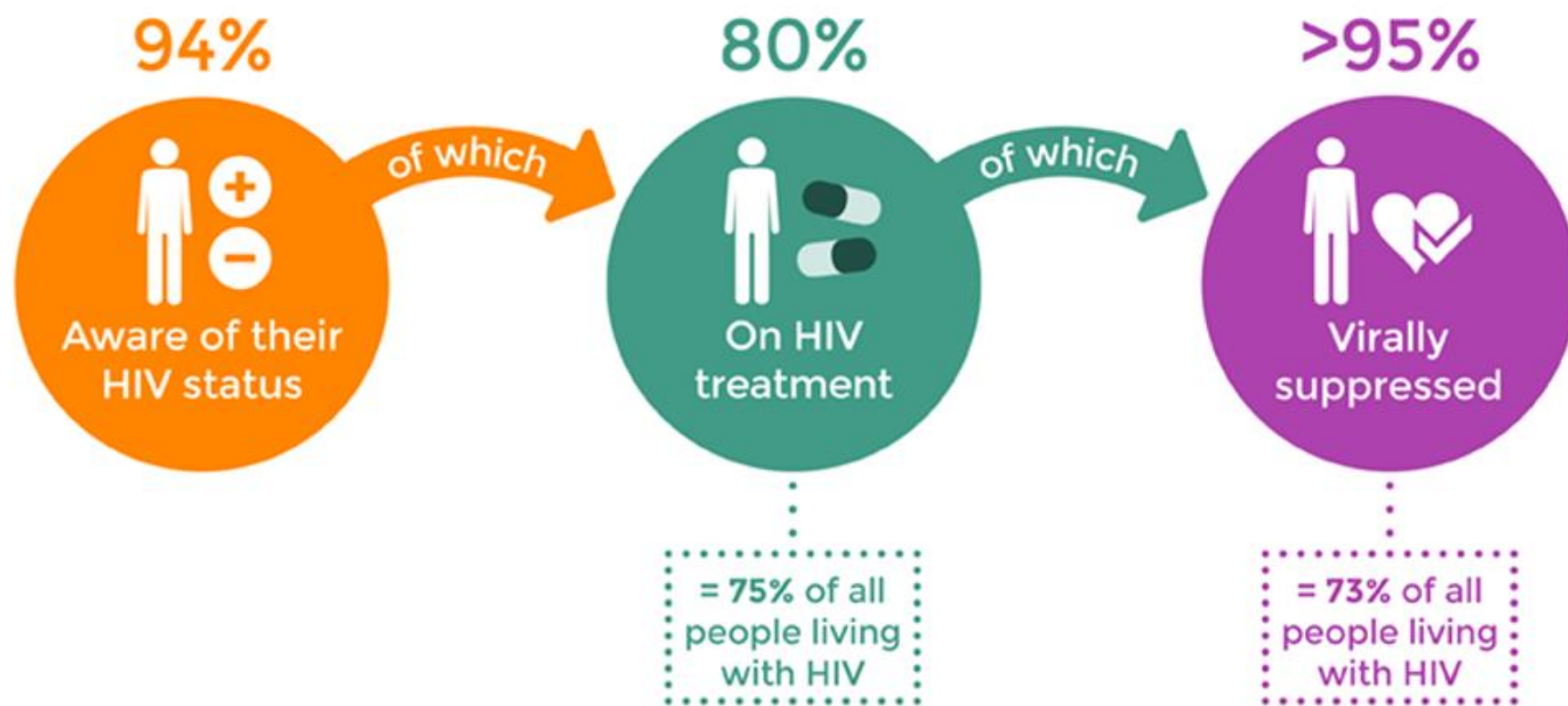
- ควรมีผลการตรวจระดับไวรัสภายใน 6 เดือน และมีการกินยาต่อเนื่องอย่างสม่ำเสมอ
- ควรทบทวนประวัติการรักษาในอดีต ผลข้างเคียงของยา การดื้อยาและผลการตรวจยีนดื้อยาในอดีต
- ผู้ป่วยมีประวัติการรักษาล้มเหลวมาก่อน การเลือกสูตรยาใหม่ควรทำด้วยความระมัดระวัง และหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนสูตรยาไปเป็นสูตรที่มีจำนวนยาต้านเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพในการกดไวรัสต่ำกว่า พิจารณาจากการดื้อยาและผลการตรวจยีนดื้อยาในอดีต
- ควรทบทวนผลข้างเคียงและ **drug-drug interaction** ก่อนที่จะเริ่มสูตรยาใหม่
- ผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ควรเปลี่ยนสูตรยาด้วยความระมัดระวัง หากจำเป็นต้องมีการหยุดยา **TDF, TAF, FTC** หรือ **3TC** ผู้ติดเชื้อควรได้รับยาอื่นที่มีผลในการกดไวรัสตับอักเสบบีแทนยาเดิม หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

Choices of ART In Drug Resistant HIV

ยาสูตรแรก	Mutation ที่คาดว่าจะเกิดขึ้น	ยาสูตรที่ 2 ที่แนะนำ
DTG + NRTIs	NRTI-associated mutation	<ul style="list-style-type: none"> • Boosted PI + DTG หรือ • NRTIs ที่ยังใช้ได้ + DTG
NNRTIs + NRTIs	<ul style="list-style-type: none"> • NNRTIs-associated mutation \pm M184V \pm NRTIs-associated mutation • กรณีที่ใช้ RPV อาจตรวจพบ E138K \pm M184V \pm NRTIs-associated mutation 	<ul style="list-style-type: none"> • กรณีใช้ AZT เป็นยาสูตรแรก พิจารณาใช้ TDF + 3TC (FTC) + boosted PIs • กรณีใช้ TDF เป็นยาสูตรแรก พิจารณาใช้ AZT + 3TC (FTC) + boosted PIs • Boosted PIs + DTG

Choices of ART In Drug Resistant HIV

ยาสูตรแรก	Mutation ที่คาดว่าจะเกิดขึ้น	ยาสูตรที่ 2 ที่แนะนำ
Boosted PIs + NRTIs	M184V โดยไม่พบ PIs resistance mutation	<ul style="list-style-type: none"> • ดูเรื่อง adherence และ/หรือ ปัญหา drug interaction • ใช้ยาสูตรเดิมร่วมกับเน้นเรื่อง adherence • เปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่มีผลข้างเคียงน้อย เพื่อเพิ่ม adherence
	M184V + NRTIs mutation โดยไม่พบ PIs resistance mutation	<ul style="list-style-type: none"> • กรณีใช้ AZT เป็นยาสูตรแรก พิจารณาใช้ TDF + 3TC (FTC) + boosted PIs หรือ DTG • กรณีใช้ TDF เป็นยาสูตรแรก พิจารณาใช้ AZT + 3TC (FTC) + boosted PIs หรือ DTG • ?????
	M184V + PIs resistance mutation	<ul style="list-style-type: none"> • เลือกสูตรยาโดยใช้ผลการตรวจ genotypic resistance หรือ • พิจารณาปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อปรับสูตรยา



Source: UNAIDS Data 2019