

INSTI & pediatrics

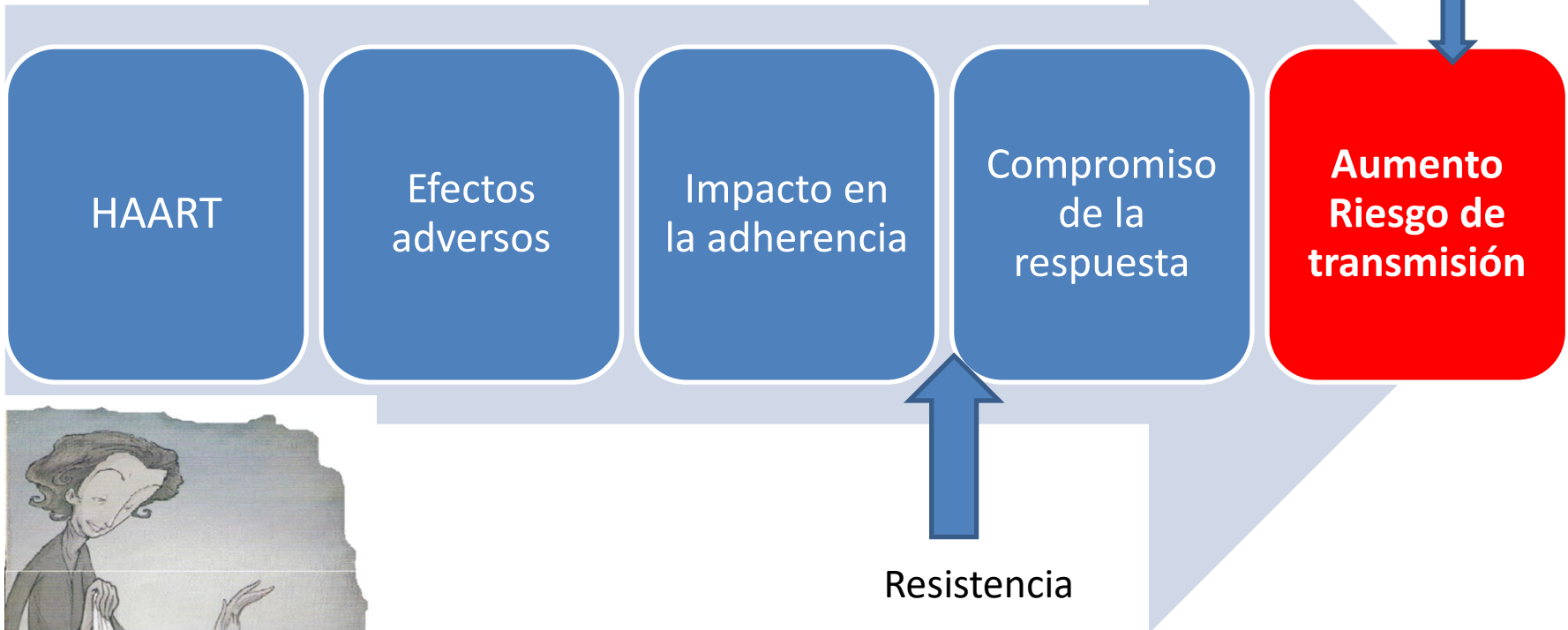
Dra Alejandra Compagnucci
France



Sin conflicto de interés

Contexto

- En 2019 :1.8 millones de niños que viven con HIV
- 95,000 niños de < 15 años de edad murieron por SIDA.
- Tasas más bajas de replicación viral que los adultos (menos disponibilidad de formulaciones óptimas)
- La brecha persiste aún en el acceso al tratamiento



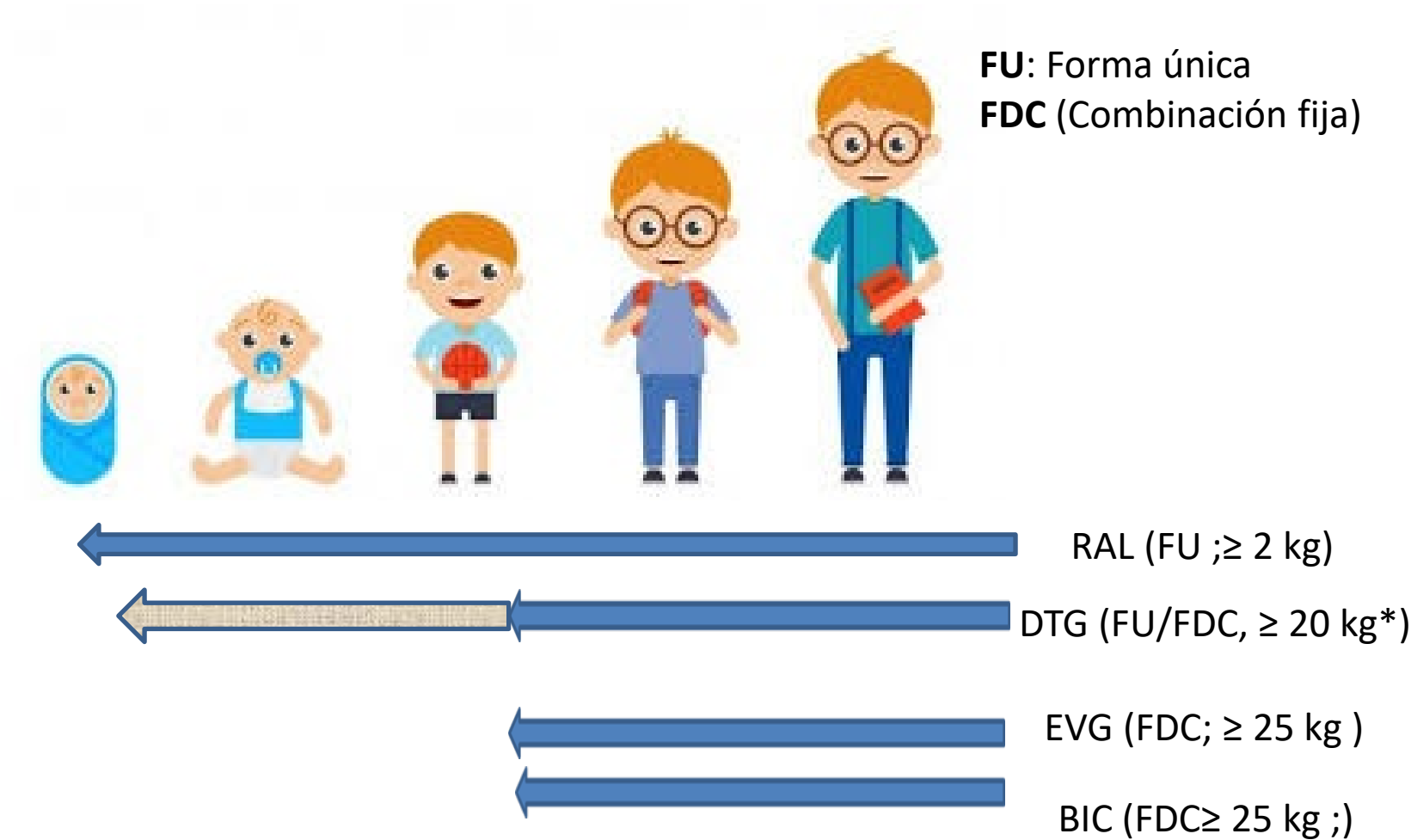
Los niños comienzan muy temprano..... Y *por largo tiempo* ...

Qué debemos tener en cuenta?

- Rápida y durable supresión virológica
- La toxicidad a corto y a largo plazo
- Formulaciones
- Palatabilidad
- A Los INSTI : clase “prometedora” en
- F los esquemas para niños
- Disponibilidad de “combinaciones fijas” en niños pequeños
- Las interacciones medicamentosas



INSTI disponibles en población pediátrica



*Datos recientes a partir 3kg

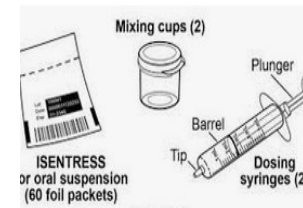
Raltegravir

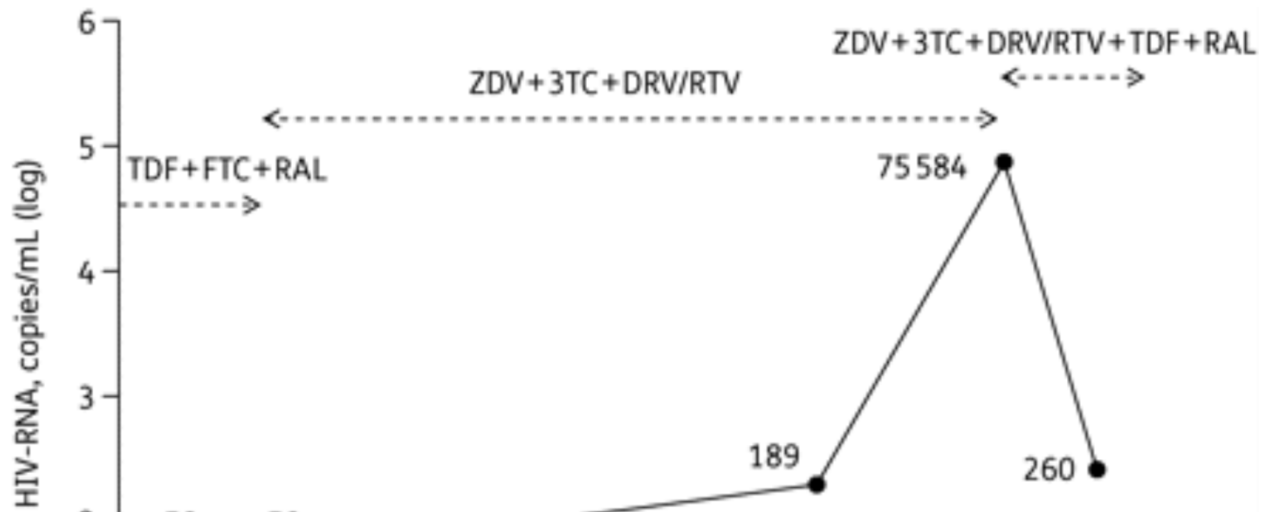
- Larga experiencia (IMPAACT P1066)
- Puede ser utilizado desde el nacimiento (2017)
- Comprimidos recubiertos, masticables, gránulos
- No necesita “boost”
- Buena tolerancia a corto y a largo plazo
- *Dos veces por día*
- *Baja barrera genética*
- *Complejidad de administración*



Comp masticables

XVII Simposio Científico Fundación Huésped
28 Septiembre 2020





anales de pediatría

AHEAD OF PRINT

NÚMERO ACTUAL

ARCHIVO

SUPLEMENTOS

← Artículo anterior | Vol 76. Núm 5. Mayo 2012 | Artículo siguiente →

An Pediatr (Barc) 2012;76:296-7 - Vol. 76 Núm.5 DOI: 10.1016/j.anpe

Carta al Editor

Carga viral indetectable tras la adición de raltegravir al tratamiento de una adolescente con virus de la inmunodeficiencia humana embarazada de 36 semanas y en fracaso virológico

Undetectable viral load after the addition of raltegravir in a 36 week pregnant adolescent with high-level HIV viraemia

E. López-Varela ^{??}, P. Rojo-Conejo, D. Blázquez-Gamero, L. Gonzalez-Granado

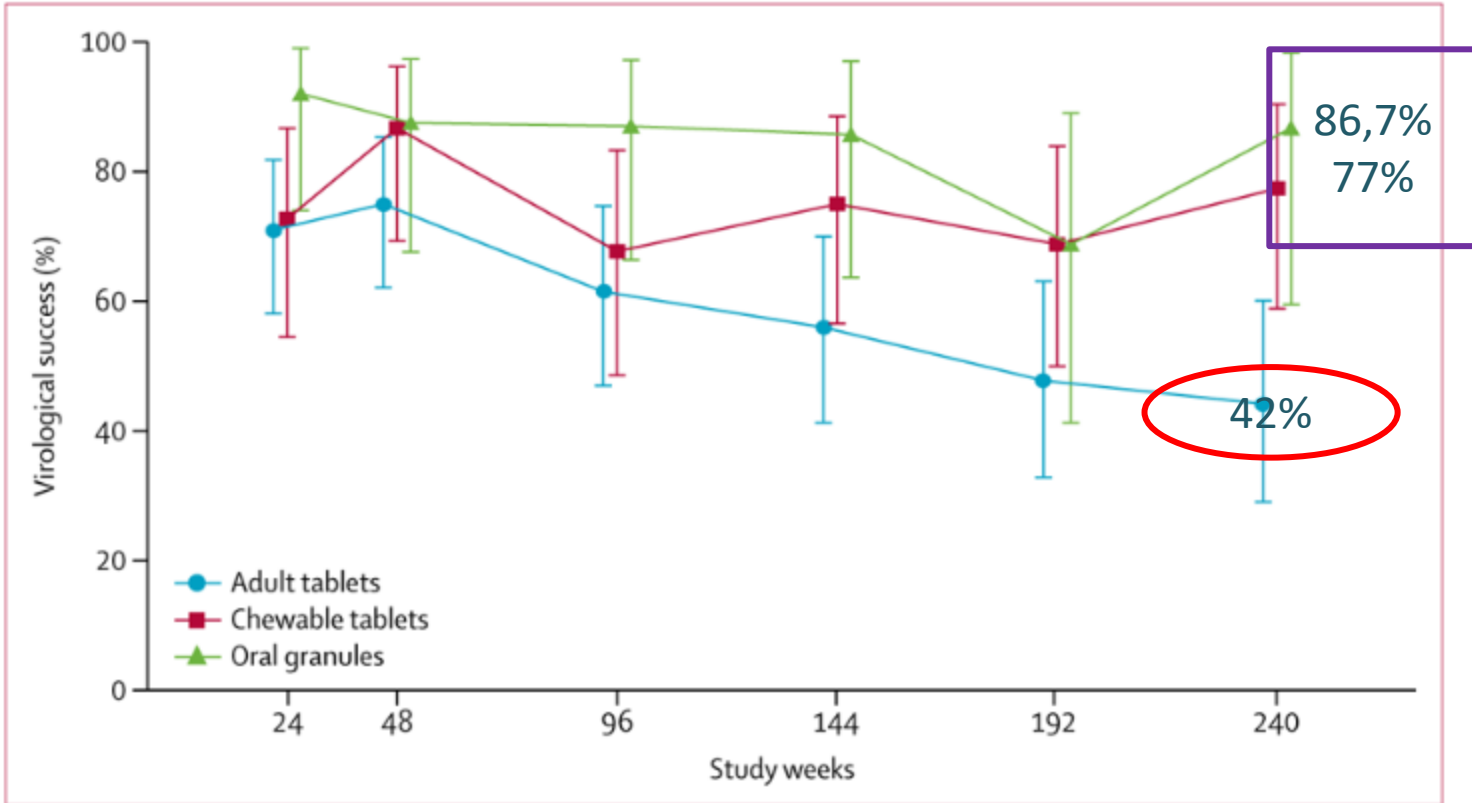
Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

g highly active
of pregnancy

British Society for
ns@oxfordjournals.org 8

Frc
ant
J Ai
J Ai
Ant

Experiencia a Largo Plazo



Evaluación a S 240 (Nachman S et al *Lancet HIV*. 2018; 5: e715-e722)

122 niños 4 semanas-<18 años en 5 cohortes
2007-2012

Dolutegravir

- Inhibidor de integrasa »sin boost «
- Respuesta virológica rápida durable
- Alta barrera genética
- Baja toxicidad
- Una vez por día
- Pocas interacciones medicamentosas
- Aprobado en Europa > 6 años
- “FDC” (DTG+ABC+3TC) aprobada en Europa a partir de 12 años



Comprimidos 50mg ,
25mg , 10 mg



ODYSSEY/PENTA 20



**<18 years old,
Starting 1st line or switching to 2nd line
N = 700**

**A: First-line ART
N=310**

**B: Second-line ART
N=390**

**Randomisation 1:1
Stratified by
3rd agent in SOC, NRTI,
availability of resistance testing**

**Randomisation 1:1
Stratified by
3rd agent in SOC, NRTI,
availability of resistance testing**

DTG ARM
Dolutegravir + 2NRTI
155 patients

SOC ARM
bPI/NNRTI/INSTI +
2/3NRTIs
155 patients

DTG ARM
Dolutegravir + 2NRTI
195 patients

SOC ARM
bPI/NNRTI/INSTI +
2NRTIs
195 patients

Follow up: until last patient reaches 96 weeks. Endpoint: virological and clinical failure

**Under protocol v4.0 we opened the trial for children ≥ 28 days and 3 to < 14 kg
N ≥ 60 children with follow-up to 96 weeks**

Dosis de DTG según peso

Peso corporal (kg)	Dosis
15 < 20	20 mg 1 vez por día (2 comp 10 mg)
20 < 30	25 mg 1 vez por día
30 < 40	35 mg 1 vez por día (1comp 25mg+1 comp 10mg)
>40	50 mg 1 vez por día

?

Fuente :RCP 27/8/2020



Comprimidos 50mg ,
25mg , 10 mg

Dolutegravir: simplificación de la dosis

> 20 kg de peso

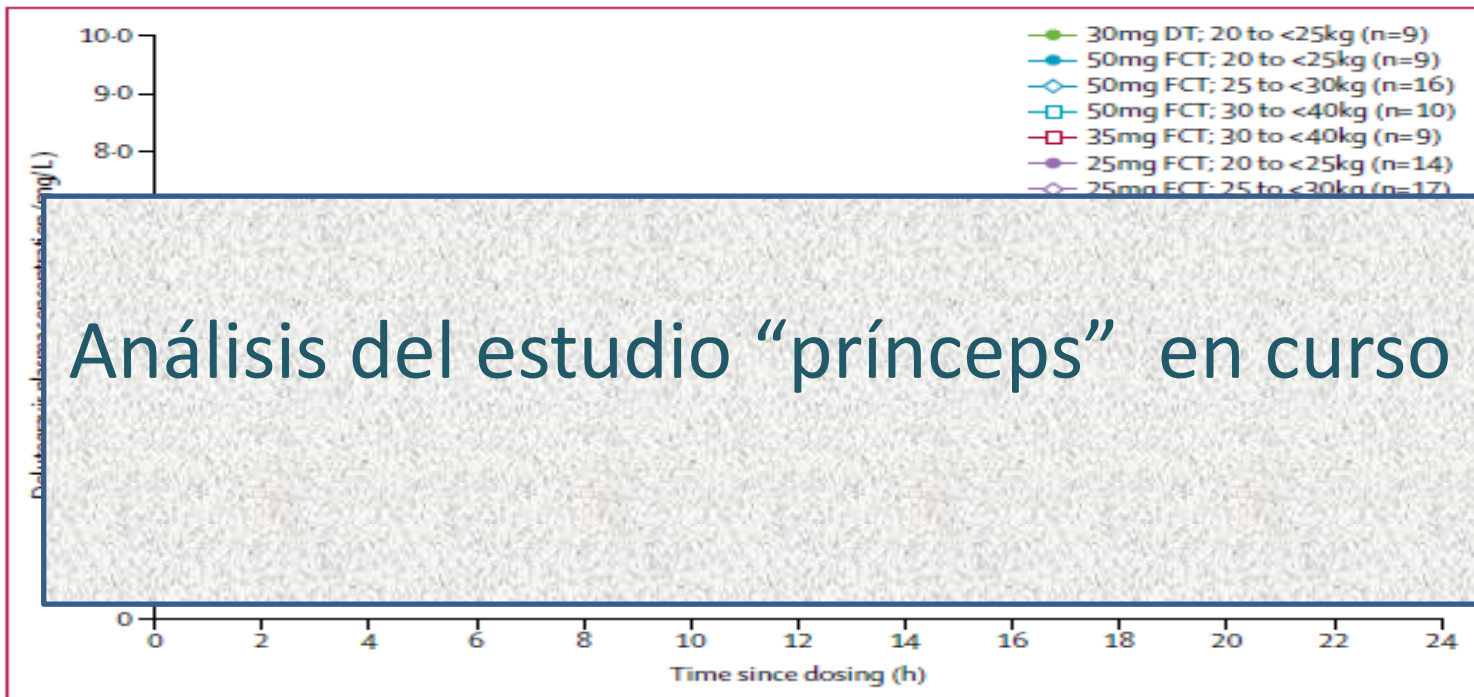


Figure 3: Dolutegravir mean plasma concentration versus time profiles by weight band and dose
30 mg dispersible tablet was given as six 5 mg DTs. 50 mg was a single film-coated tablet. 35 mg FCT was given as one 25 mg FCT plus one 10 mg FCT. 25 mg was given as a single film-coated tablet. Adult reference lines (grey) indicate published geometric mean trough concentrations for 50 mg once daily or twice daily. Orange horizontal line expresses the in vivo EC90 (0.32 mg/L). FCT=film-coated tablets. DT=dispersible tablets. EC90=effective concentration at which 90% of maximal viral inhibition is achieved.



Buenas noticias: junio 2020

WHO welcomes FDA approval of new formulation of dolutegravir for young children living with HIV

18 June 2020 | Departmental news

WHO welcomes the recent decision by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) to approve a dispersible 5 mg formulation of dolutegravir (DTG) for use in infants and children living with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). The tablet, taken orally, has been approved for use in paediatric patients from four weeks of age weighing at least 3 kg in combination with other antiretroviral treatments.

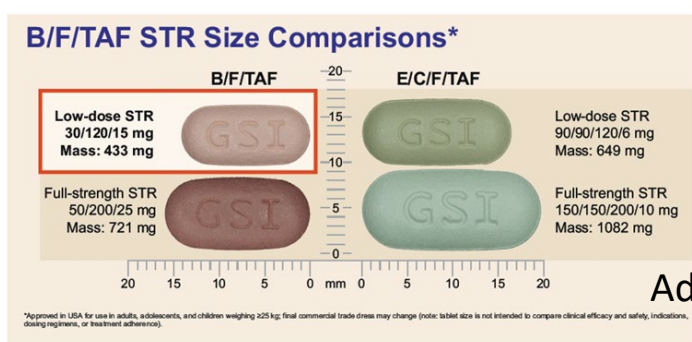


Comprimidos dispersibles

Autorización a partir de 4 meses Y \geq 3 kg
Datos de ODYSSEY e IMPAACT 1093

Bictegravir

- « FDC » BIC 50/FTC 200/TAF 25
- Autorización adultos 2018
- Autorización 2019 niños y adolescentes ≥ 25 kg*
- Datos recientes a partir de 2 años , 14 kg



Adaptado de Rodriguez y col _CROI 2020_Poster 840

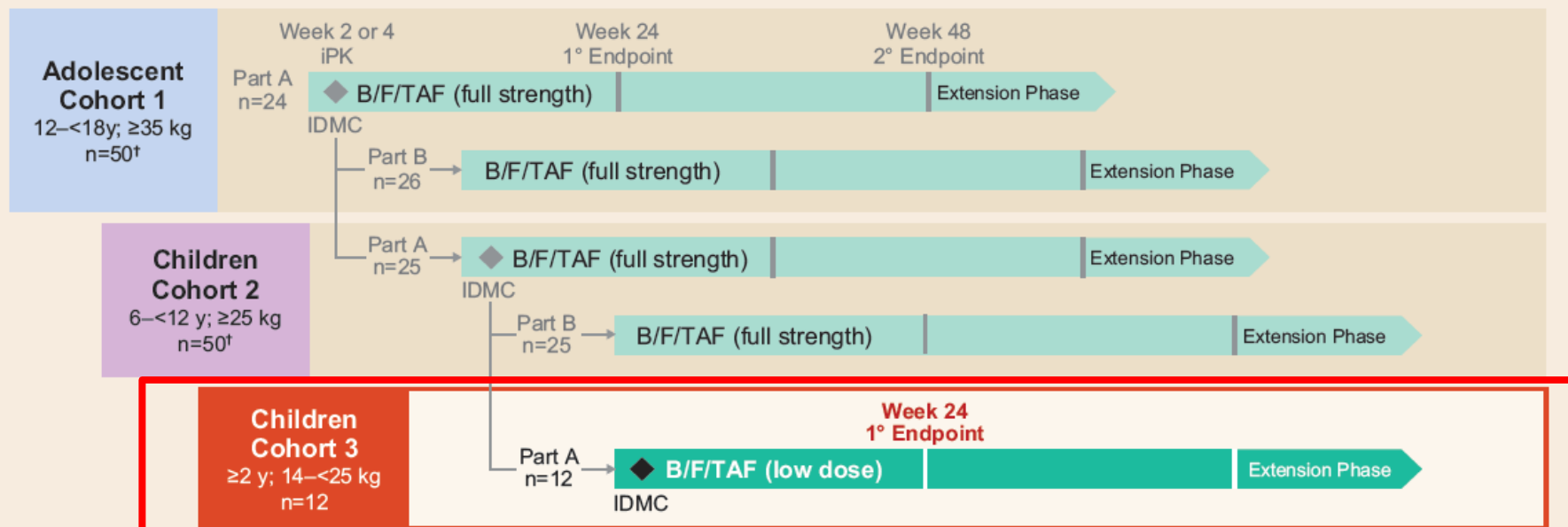
FDC B/F/TAF en niños ≥ 2 años

Study Design

Eligibility Criteria

- HIV-1 RNA <50 copies/mL for ≥ 6 mo
- CD4 count ≥ 200 cells/ μ L
- eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m² (Schwartz)

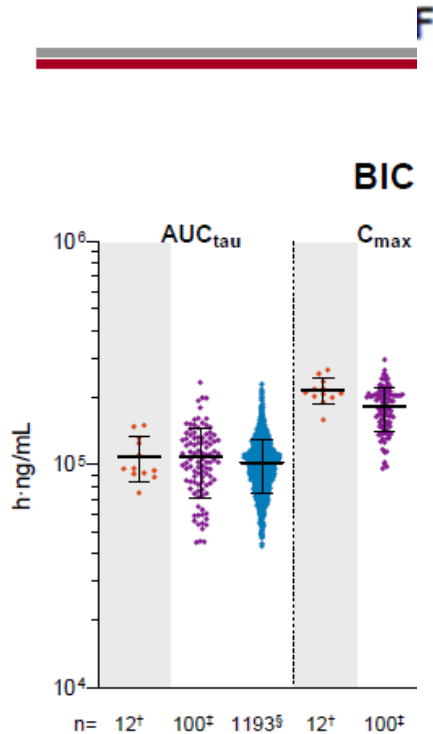
- ◆ Phase 2/3, open-label, multicenter, multicohort, single-arm study (NCT02881320)
 - Part A: iP-K was assessed to confirm dose of B/F/TAF
 - Part B: following dose confirmation and IDMC review* of short-term safety from Part A, additional participants were enrolled to complete the cohort and initiate enrollment into the next younger cohort



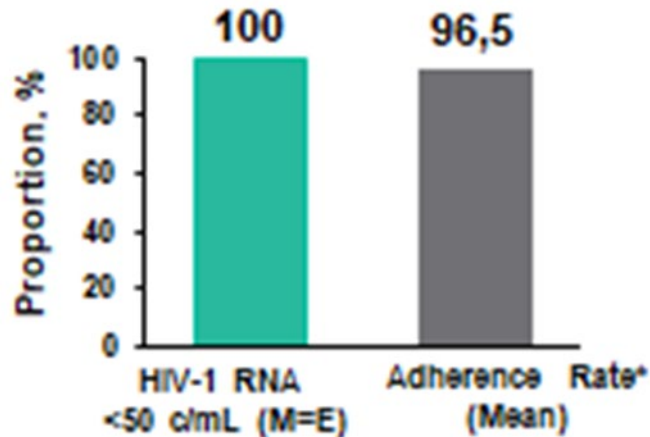
*Independent data monitoring committee (IDMC) review occurred when 50% of participants reached week 12 and all completed intensive PK (iP-K) visit. [†]Previously reported. [‡]CD4, cluster of differentiation-4; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

FC-Eficacia-adherencia

Phase 2/3: B/F

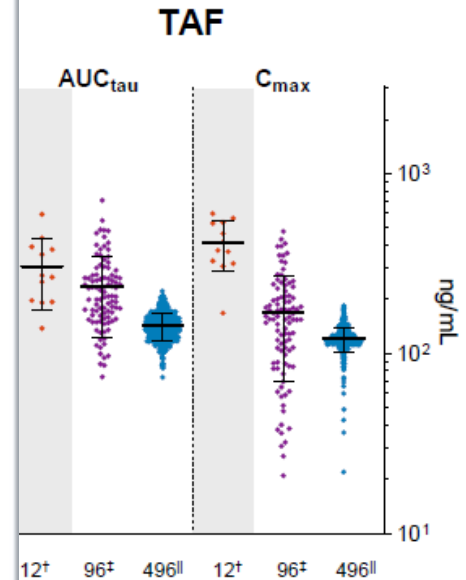


Efficacy and Adherence*



- No participants met resistance analysis criteria
- Acceptable small tablet size, taste, and shape
- Good swallowability with 6/12 splitting the tablet then swallowing both halves

with HIV*



*AUC_{tau} units: h·ng/mL (left axes); C_{max} and C_{tau} units: ng/mL (right axes).

†Intensive PK analysis: Study GS-US-380-1474 (Cohort 3); ‡Population PK analysis (BIC and TAF) and intensive PK analysis (FTC): Study GS-US-380-1474 (Cohorts 1 and 2); §Population PK analysis (BIC) and intensive PK analysis (FTC): Studies GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, and GS-US-380-1878; ||Population PK analysis (Studies GS-US-380-1489 and GS-US-380-1490).

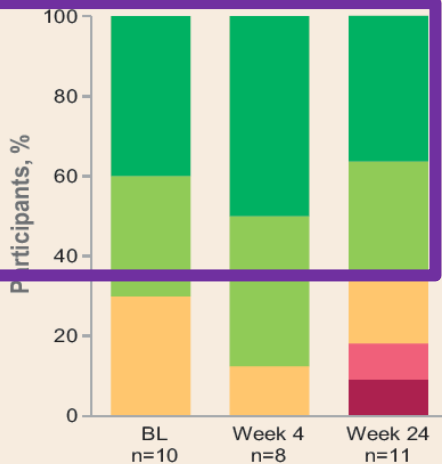
Majeed S CROI 2020, Abstract 841

Aceptabilidad

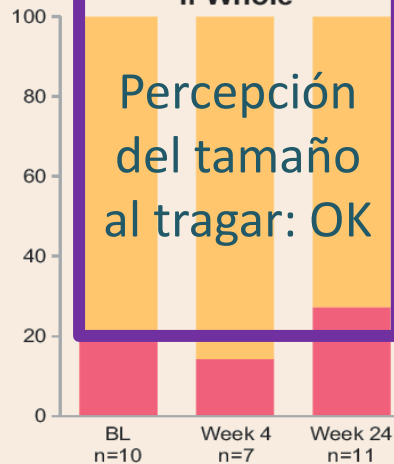
Palatability and Acceptability

Súper fácil
o fácil para tragar

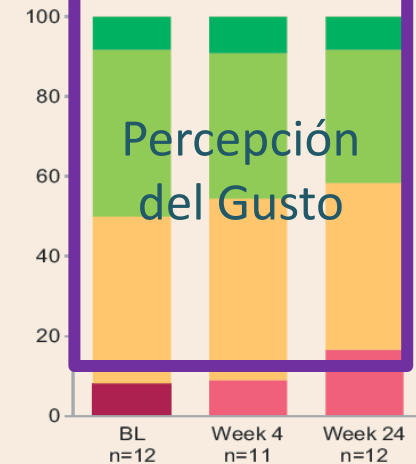
Ease of Swallowing
If Whole



Perceived Size
When Swallowing
If Whole



Perceived Taste
If Whole or Split



Ease of swallowing Super hard



Hard



Maybe easy, maybe hard



Easy



Super easy

Perceived size when swallowing

Too big

Okay

Perceived taste Super bad














Bad

Maybe good or maybe bad/
could not taste it

Good

Super good

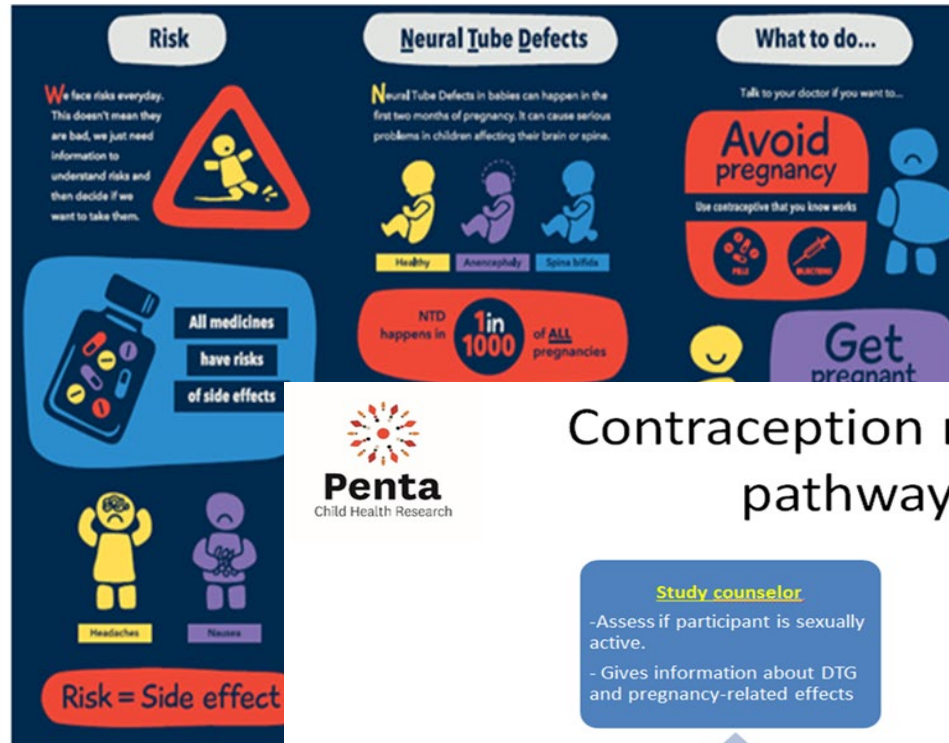
Y las interacciones?

	RIFAMPICINA	ALIMENTO	CONTRACEPCION
RAL	Puede disminuir niveles de RAL *	 (indiferente)	
DTG	Duplicar la dosis (X2)	 (indiferente)	
EVG (FDC)	  concentración EVG/c, TAF (substrato de la PgP)		 Éthinylestradiol #  AUC 25% norgestimate 125%
BIC	  bicitegravir Cmax y AUC by 28% and 75%.	 (indiferente)	

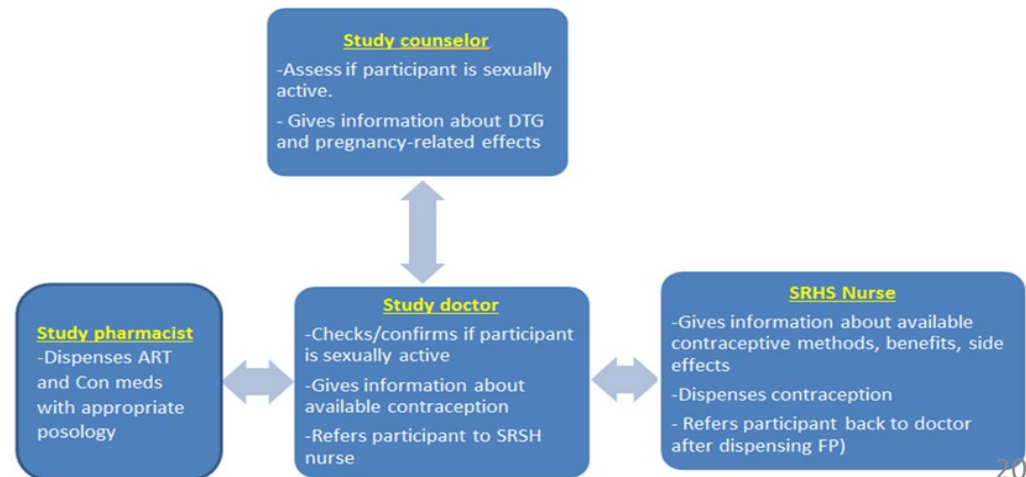
*Lancet Infect Dis 2014;14:459-6 'étude ANRS12180-Reflate TB

Utilizar método complementario

La información en los estudios clínicos: responsabilizar a las adolescentes



Contraception referral pathway



Guías USA: Régimen preferencial / edad, peso y Clase

	Nacimiento a <14 días de vida	≥14 días to <3 años	≥3 años y <25kg	≥3 años y ≥25kg	Adolescentes ≥12 años y ≥25kg
INSTI-Based Regimens	2 NRTIs + RAL				
					2 NRTIs + BIC
				2 NRTIs + DTG	
				2 NRTIs + EVG/C	
NNRTI-Based Regimens	2 NRTIs + NVP				
PI-Based Regimens		2 NRTIs + LPV/r			
			2 NRTIs + ATV/r		
			2 NRTIs + DRV/r		

Guías PENTA: 2019

Age	3er Agente (orden alfabético)		« Backbone »	
	Preferred	Alternative	Preferred	Alternative
0-2 weeks	NVP***	RAL	AZT+3TC	-
2 weeks - 3 years	DTG#	NVP	ABC+3TC	AZT+3TC
	LPV/r	RAL		TDF+3TC (from 2y)
3-6 years	ATV/r	EFV	ABC+3TC	TDF+XTC
	DRV/r	LPV/r		AZT+XTC
	DTG#	NVP		
6 - 12 years	DTG	RAL	ABC+3TC TAF+XTC	TDF+XTC
		ATV/r		
		DRV/r		
		EFV		
		EVG/r		
>12 years	DTG	RAL	ABC+3TC TAF+XTC	TDF+XTC
		ATV/r/c		
		EFV		
		EVG/c		
		RPV		

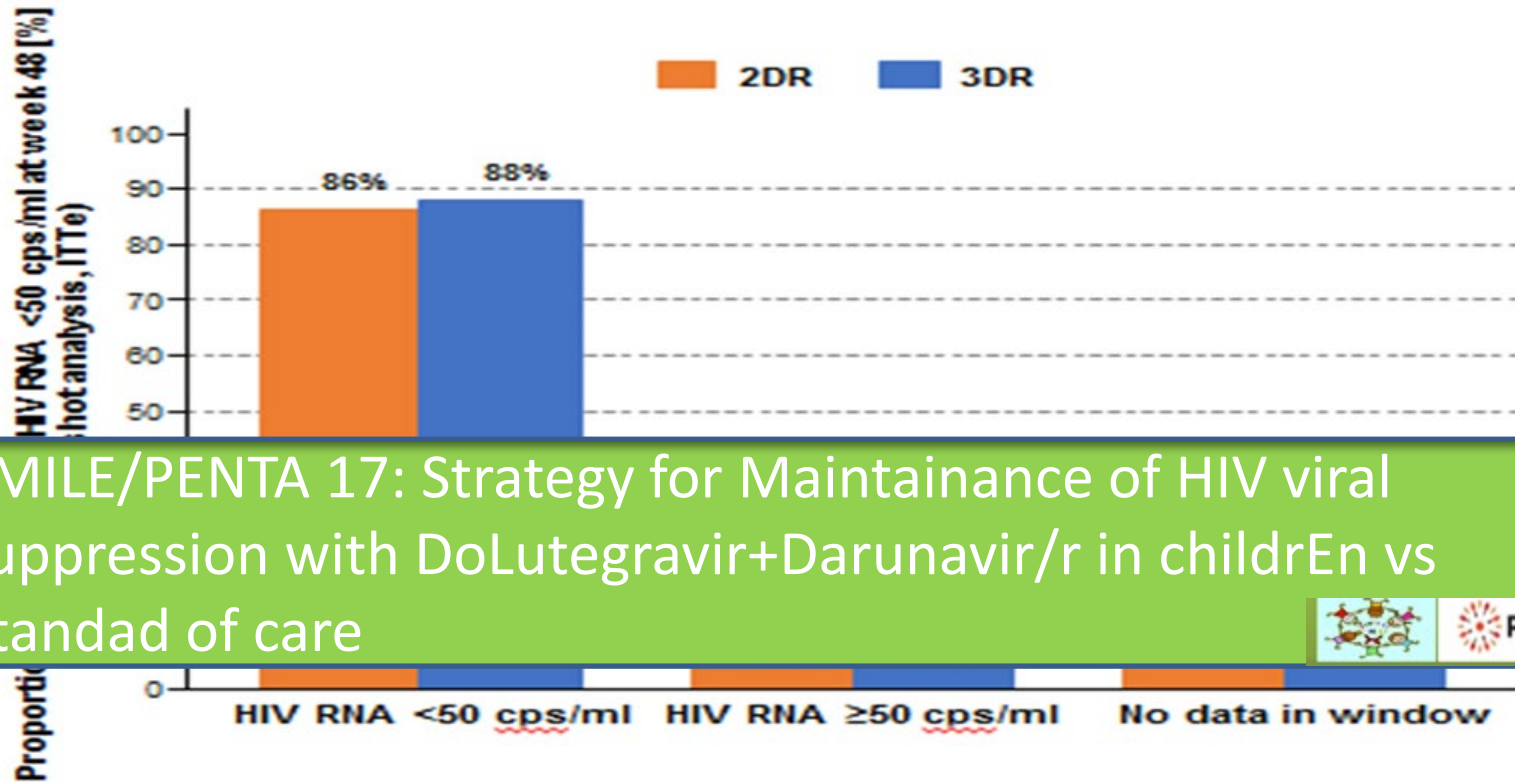
Consideraciones para el futuro

- Los INSTI...sólo en Terapia Triple?
- Desarrollar FDC según lista “prioritaria” de la OMS-tratamiento Universal

Los INSTI...sólo en Terapia Triple?

- Estrategia de « ahorro de nucleósidos » en pacientes con supresión virológica (Ej DTG+DRV/r)
- Estrategia 2R con NRTI (Ej DTG+3TC)
- Estrategia 2R con NNRTI (Ej DTG+RPV)

Estudio DUALIS: DTG+DRV/r (2DR) vs 3DR



SMILE/PENTA 17: Strategy for Maintenance of HIV viral suppression with DoLutegravir+Darunavir/r in childrEn vs Standad of care



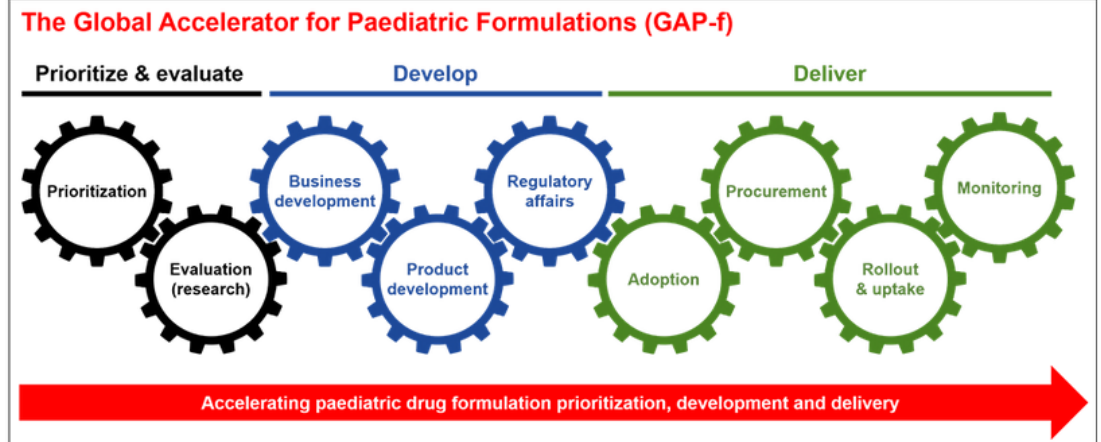
Spinner et al-Open Forum Infectious Diseases 10 August 2020

Desarrollar FDC según lista “prioritaria” de la OMS-tratamiento Universal

PADO-HIV-4

- DTG single
- DRV/r
- ABC/3TC/DTG
- F/TAF
- TAF/XTC/DTG

- Plus “watch list”:
 - Doravirine,
 - MK8591,
 - Long Acting and innovative delivery



Red de la OMS para asegurar el rápido desarrollo de formulaciones en pediatría- (PENTA estudio “UNIVERSAL”)

Conclusión

- Lugar de privilegio en la estrategia terapéutica de los niños
- Permiten construir nuevas estrategias terapéuticas (ej en reducción de número de drogas o en tratamientos de tercer línea)
- Incentivar el desarrollo de formulaciones aún más sencillas y que permitan alinearse con los tratamientos ARV de los adultos especialmente en “LMIC”

MUCHAS GRACIAS

A los niños y a las familias

A las CTUs

A ustedes por su atención



alexandra.compagnucci@inserm.fr

PENTA-ID <https://penta-id.org>