



## Session 2 | Special Groups on ARV Treatment

# INSTIs Use in Tuberculosis Co-Infection



**Valéria Cavalcanti Rolla, MD, PhD**

Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz)

Rio de Janeiro

Brazil

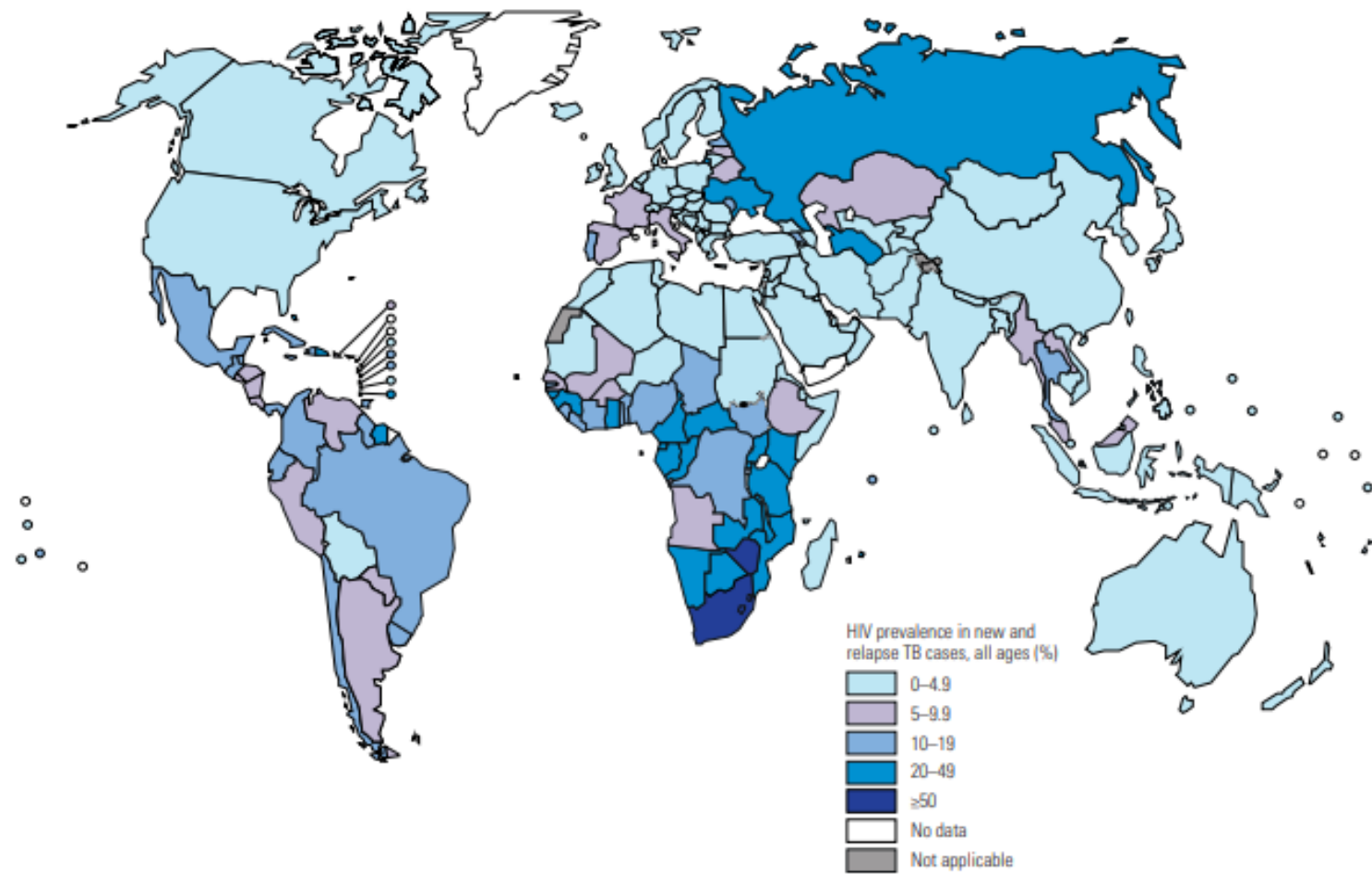
# Uso de Inibidores da integrase na coinfeccção TB/HIV

Valeria Rolla

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) - Fiocruz

**FIG. 4.5**

**Estimated HIV prevalence in new and relapse TB cases, 2019**





**World Health  
Organization**

**WHO GLOBAL TB REPORT 2019**

2018

**TB INCIDENCE**

**95 000 FELL ILL WITH TB**  
(81 000 - 110 000)



**6700 TB DEATHS**

(6100 - 7200)

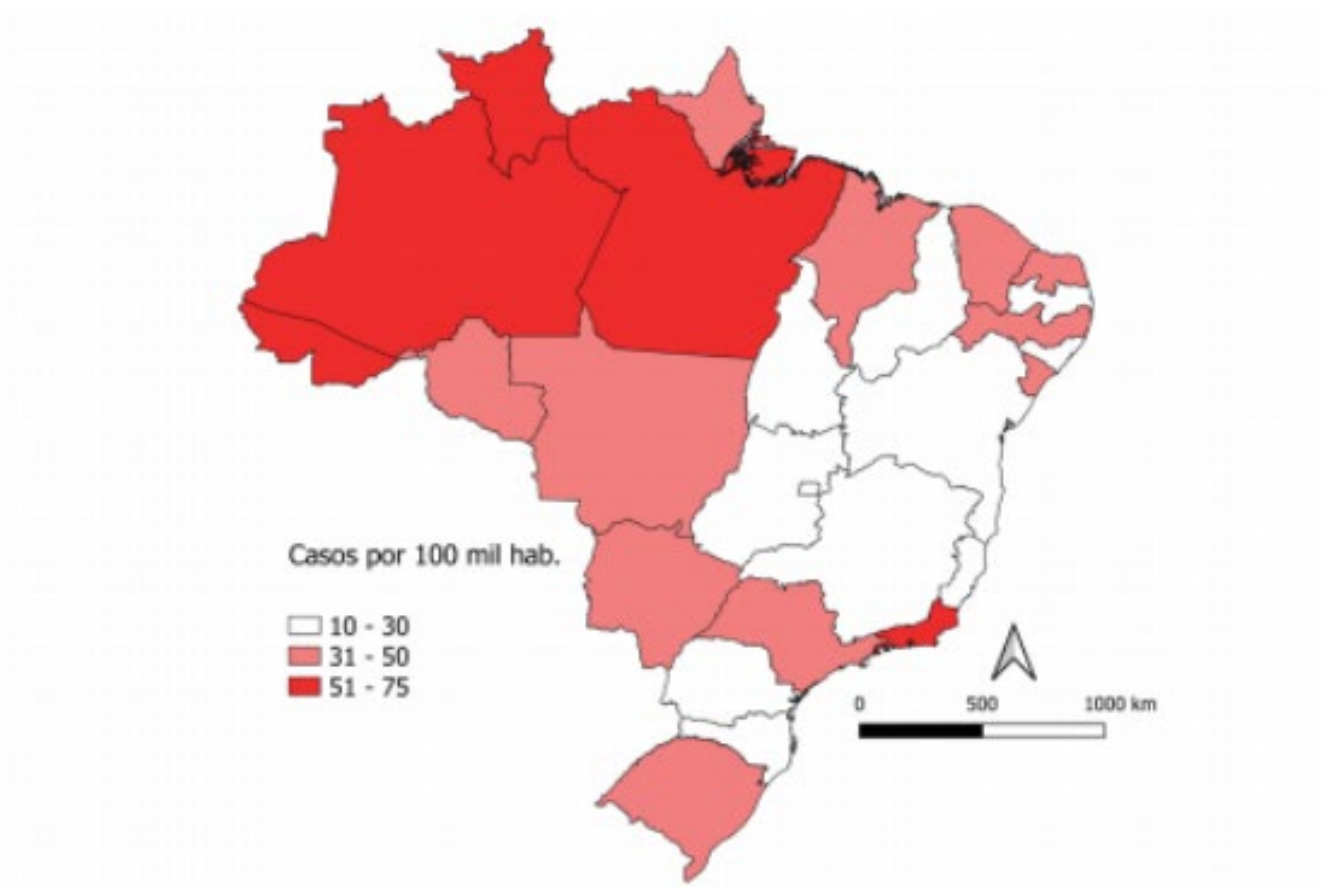
including **1900 deaths** among  
people with HIV



**TB/HIV**

**11 000**  
(9300 - 13 000)

people living with **HIV**  
fell ill with **TB**



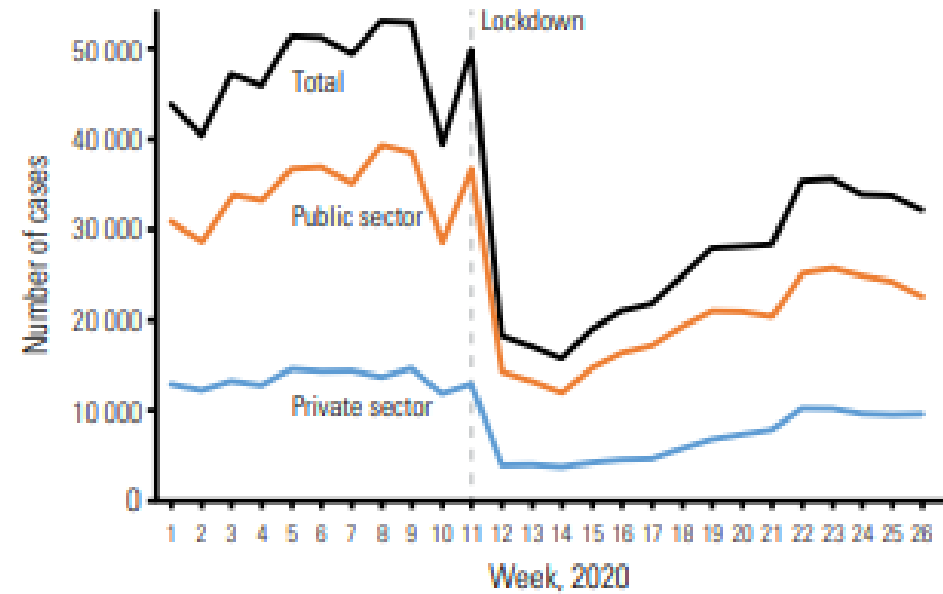
Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

**FIGURA 2** Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100 mil hab.). Unidade Federada, 2019\*

\* Dados preliminares, sujeitos a alteração.

**FIG. 3.2**

**Trends in weekly TB case notifications in India in 2020, before and after lockdown**



Source: <https://reports.nikshay.in/Reports/TBNotification>, accessed 31 July 2020

# Introdução

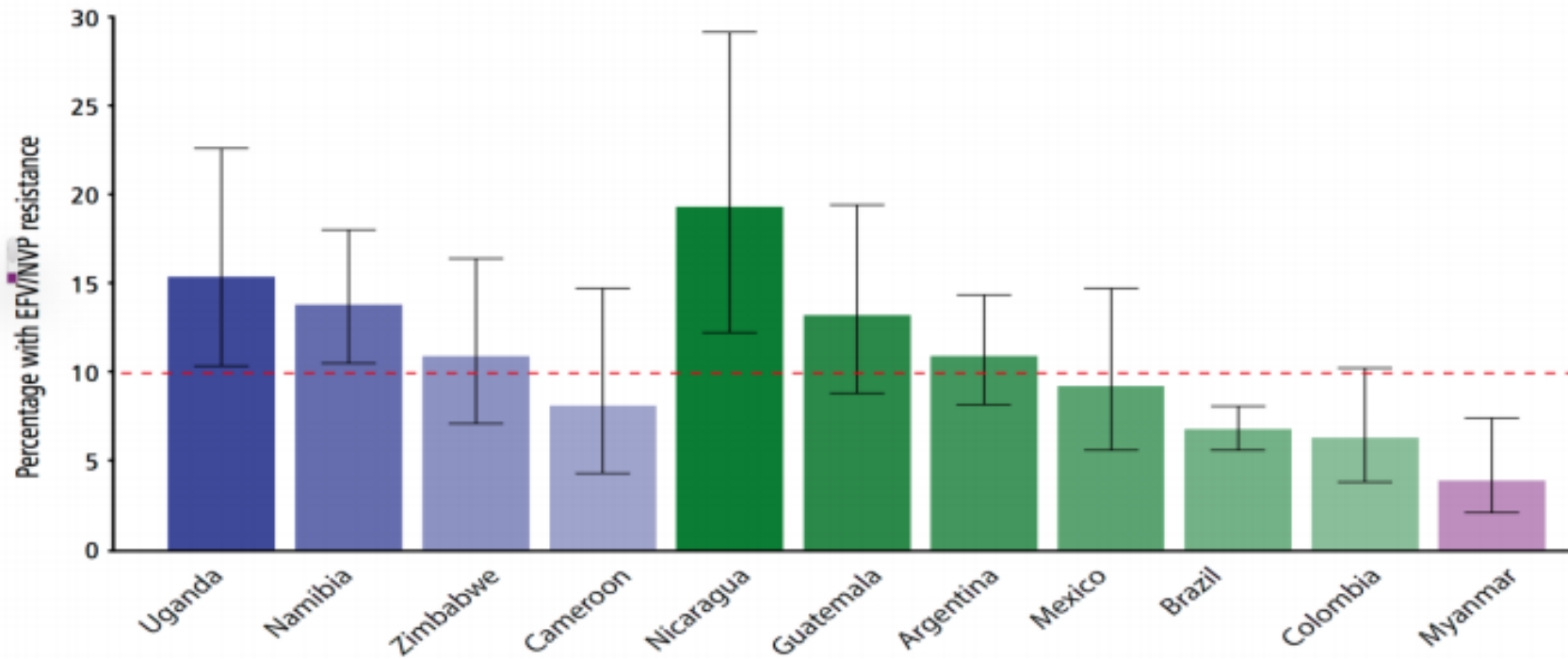
- A tuberculose é uma doença infecciosa que comumente comete pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA). É a maior causa de morte em PVHA no mundo e não existe uma vacina eficaz para prevenção de tuberculose disponível.
- Mesmo em crianças a BCG previne apenas casos graves de tuberculose tais como a meníngea e a tuberculose disseminada
- A tuberculose é tratada com um regime de 4 fármacos em dose fixa combinada incluindo rifampicina isoniazida pirazinamida e etambutol e doses definidas pelo peso corporal
- A Rifampicina antagoniza os anticoncepcionais a base de estrogênio

# Tratamento da TB associada ao HIV

- Os fármacos antituberculose são em sua maioria hepatotóxicos com exceção do etambutol.
- A rifampicina, responsável pelo encurtamento do tempo de tratamento de 9 para 6 meses, tem interações significativas com os antiretrovirais (ARV) mais potentes tais como os inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN) e inibidores da protease (IP)
- O uso de efavirenz em dose fixa combinada para compor um regime ARV tem sido usado no mundo todo para o tratamento de casos novos de TB/HIV mas seu **perfil genético e reações adversas neuropsiquiátricas** limitam em alguns casos seu uso








## Pre-treatment NNRTI resistance in 11 LMICs



Source: WHO HIV Drug Resistance Report 2017

## Predictors of early mortality and effectiveness of antiretroviral therapy in TB-HIV patients from Brazil

Fernanda O. Demitto , Carolina A. S. Schmaltz, Flávia M. Sant'Anna, María B. Arriaga , Bruno B. Andrade  , Valeria C. Rolla 

Published: June 6, 2019 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217014>

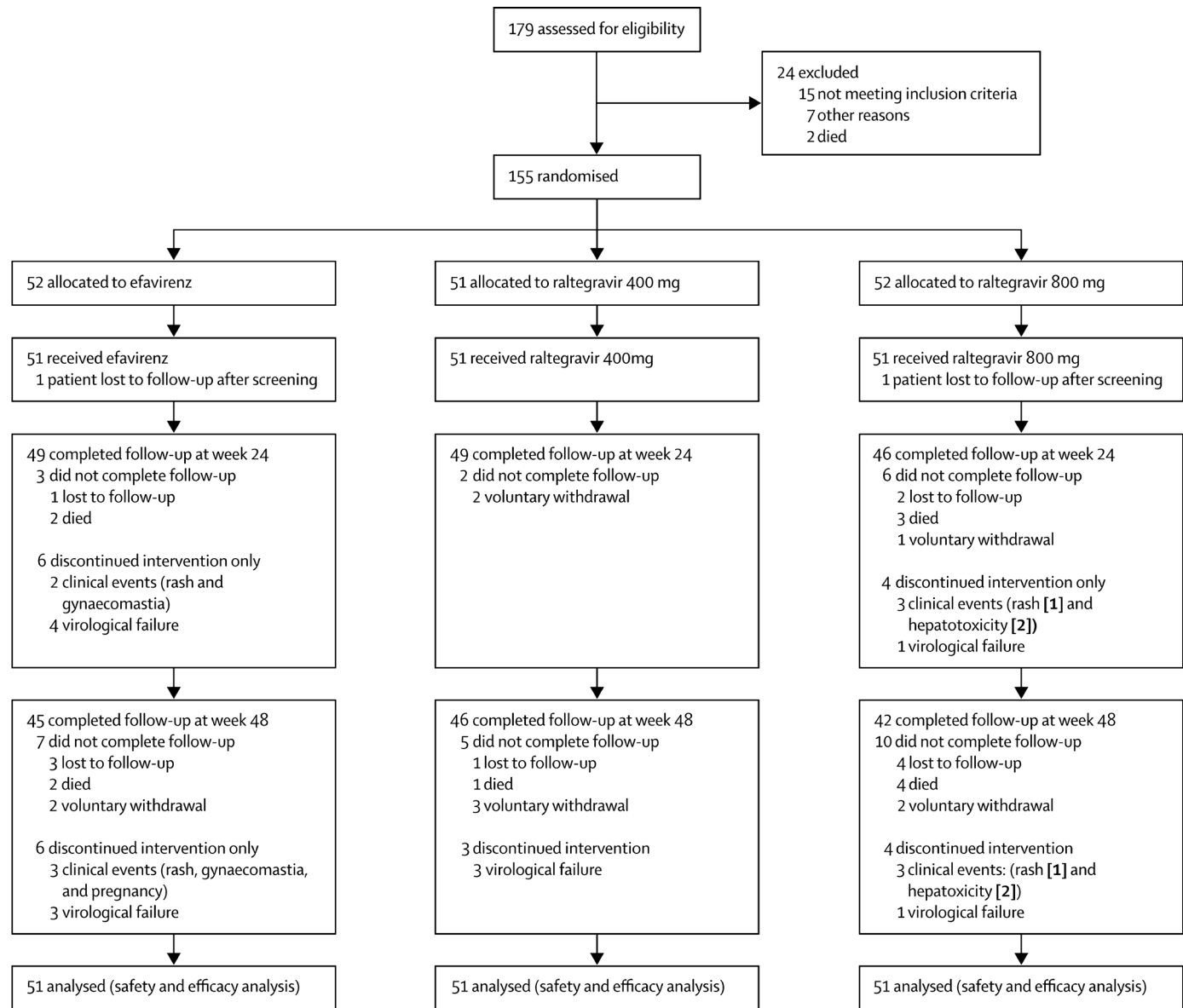
**Table 5. Factors associated with ARV failure for ARV-experienced patients**

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p-value	OR adjusted	95% CI	p-value
Baseline HIV VL (log10)	1.6	(1.1-2.2)	0.009	1.5	(1.0-2.1)	0.03
Protease Inhibitor based regimens	4.9	(1.7-13.8)	0.003	3.6	(1.1-11.1)	0.03

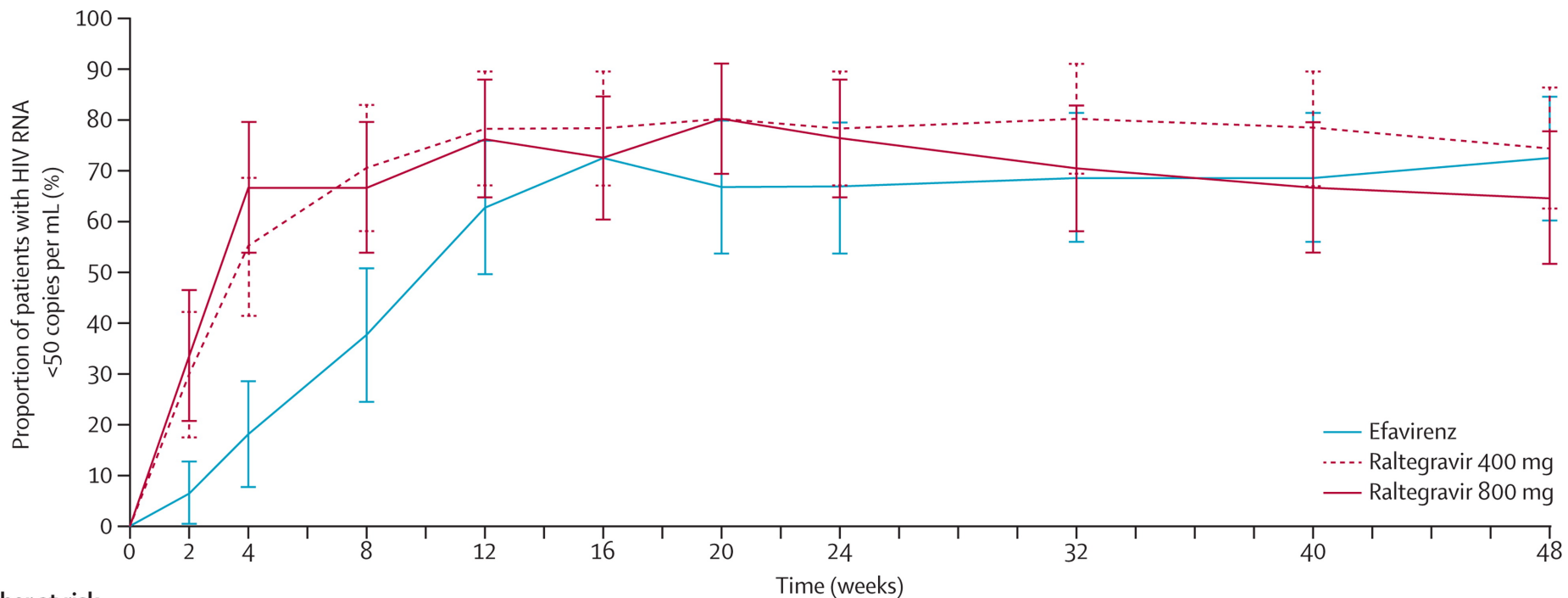
OR=Odds ratio; CI=confidence intervals; VL= viral load

## (ANRS) 12180 Reflate TB trial 2014

- Estudo multicentrico randomizado, de fase II em 48 semanas e grupos paralelos (não comparativo) realizado em 8 centros sendo 6 no Brasil e 2 na França
- O desfecho primário foi a supressão virológica em 24 semanas (HIV RNA <50 copias/mL)
- Todos os pacientes que receberam ao menos 1 dose dos medicamentos do estudo (intensão de tratar modificada) foram analisados. **Morte, descontinuação dos medicamentos do estudo e perda de acompanhamento** foram consideradas falhas de tratamento



## Raltegravir 400 and 800 mg X efavirenz for TB/HIV coinfection



### Number at risk

Efavirenz	0	3	9	19	32	37	34	34	35	35	37
Raltegravir 400 mg	0	15	28	36	40	40	40	41	41	40	38
Raltegravir 800 mg	0	17	34	34	39	37	39	41	36	34	33

## Reflat 2 (IAS 2019)

- O estudo de fase III aberto REFLATE TB2 randomizou **460 pessoas** tratadas com regimes para TB a base de rifampicina para receberem 400 mg de raltegravir duas vezes ao dia ou 600 mg de efavirenz uma vez ao dia associados a TDF/3TC uma vez ao dia)
- O desfecho primário foi CV<50 copias em 48 semanas. A margem de **não inferioridade foi definida em 12%**.
- Participantes foram recrutados no Brasil, Costa do Marfim, França, Moçambique e Vietnam
- O estudo recrutou adultos, virgens de TARV com diagnóstico de TB confirmado ou provável

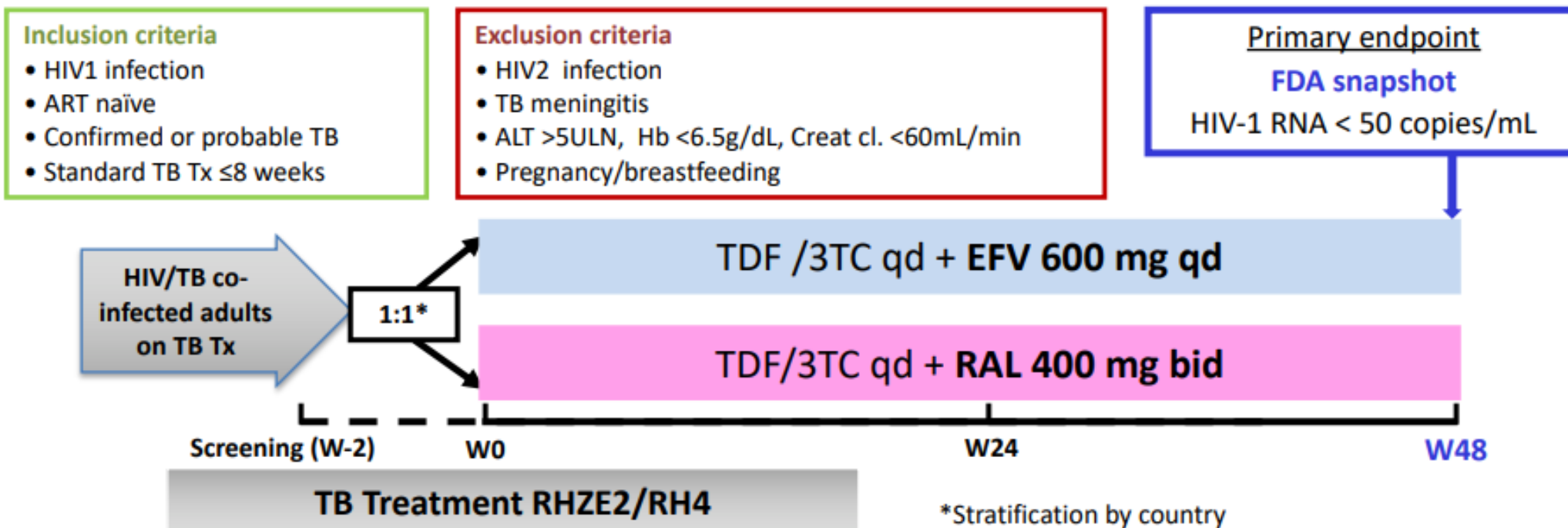
# Study design

## Reflat 2 (IAS 2019)

Phase III open label randomized non-inferiority multicenter trial

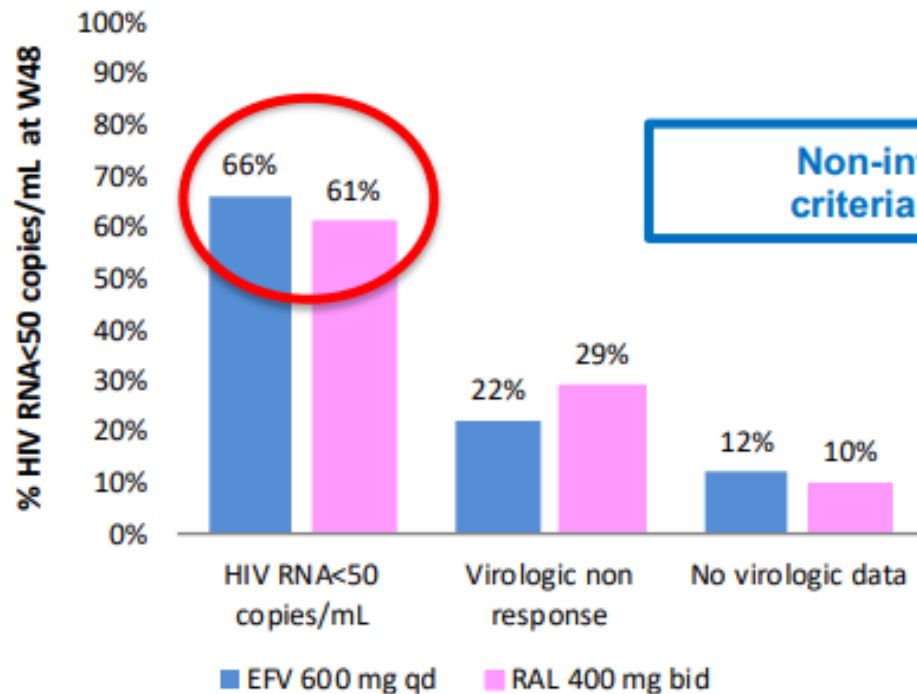
Brazil, Côte d'Ivoire, France, Mozambique, Vietnam

230 patients/arm (80% power, non-inf. margin -12%, one-sided  $\alpha=2.5\%$ )

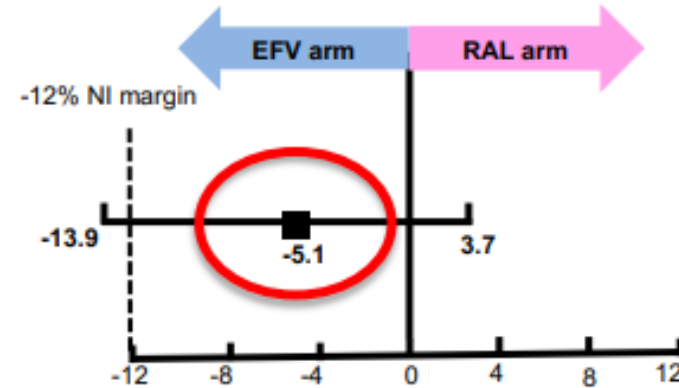


# Efficacy outcome – W48

Primary endpoint ITT :  
HIV RNA < 50 copies/mL at W48 (FDA snapshot)



Treatment Difference (95% CI): RAL - EFV



	EFV arm (n=227)	RAL arm (n=228)
<b>Virologic success (HIV-1 RNA &lt; 50 c/mL)</b>	150 (66%)	139 (61%)
<b>Virologic failure</b>	50 (22%)	66 (29%)
HIV-1 RNA ≥ 50 copies per mL in the window	31	45
Discontinued Due to Lack of Efficacy	9	13
Discontinued Due to Other Reasons and Last HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL	10	8
<b>No data in the W48 window</b>	27 (12%)	23 (10%)
Discontinued study/study drug due to AE or death*	18	12
Discontinued study/study drug for other reasons	7	11
On study but missing data in window	2	0



Share your thoughts using #IAS2019  
Find this presentation on [www.ias2019.org](http://www.ias2019.org)

De Castro et al. 10th IAS conference. Mexico. Slides MOAB0101



## Conclusion

- This study is the first large phase III randomized trial comparing efavirenz to INSTI-based ART in the context of HIV-TB co-infection
- Despite promising virological and PK data from our previous phase II study we failed to demonstrate the non-inferiority of raltegravir 400 mg bid when compared to efavirenz 600mg qd at W48
- Risk factors for virological failure are being analyzed
- Based on these results, efavirenz should still be considered as the preferred first line therapy for HIV/TB co-infected patients
- Raltegravir 400 mg bid may represent an alternative in selected patients



# Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Patients Coinfected With Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial

**Kelly E. Dooley,<sup>1</sup> Richard Kaplan,<sup>2</sup> Noluthando Mwelase,<sup>3</sup> Beatriz Grinsztejn,<sup>4</sup> Eduardo Ticona,<sup>5</sup> Marcus Lacerda,<sup>6</sup> Omar Sued,<sup>7</sup> Elena Belonosova,<sup>8</sup> Mounir Ait-Khaled,<sup>9</sup> Konstantinos Angelis,<sup>10</sup> Danae Brown,<sup>11</sup> Rajendra Singh,<sup>12</sup> Christine L. Talarico,<sup>13</sup> Allan R. Tenorio,<sup>13</sup> Michael R. Keegan,<sup>9</sup> and Michael Aboud<sup>9</sup>; for the International Study of Patients with HIV on Rifampicin ING study group**

<sup>1</sup>Center for Tuberculosis Research, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; <sup>2</sup>Desmond Tutu Human Immunodeficiency Virus (HIV) Foundation, Cape Town, and <sup>3</sup>Clinical HIV Research Unit, Johannesburg, South Africa; <sup>4</sup>Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brazil; <sup>5</sup>Hospital Nacional Dos de Mayo, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru; <sup>6</sup>Instituto Leônidas & Maria Deane (Fiocruz)/Tropical Medicine Foundation Dr Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil; <sup>7</sup>Fundación Huésped, Buenos Aires, Argentina; <sup>8</sup>Regional Center For Prevention and Treatment of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Infectious Diseases, Orel, Russia; <sup>9</sup>ViiV Healthcare Ltd., Brentford, and <sup>10</sup>GlaxoSmithKline, Uxbridge, United Kingdom; <sup>11</sup>ViiV Healthcare Ltd., Melbourne, Victoria, Australia; <sup>12</sup>GlaxoSmithKline, Collegeville, Pennsylvania; and <sup>13</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, North Carolina

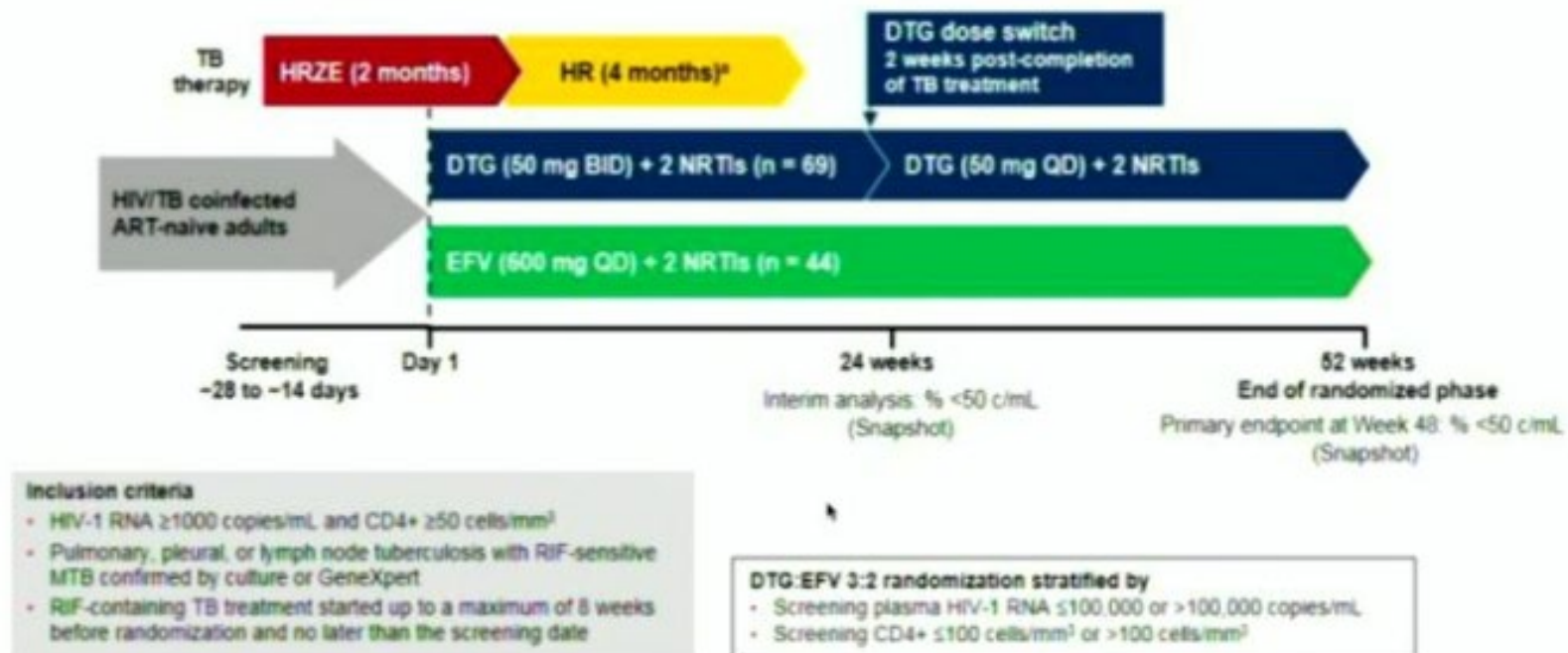
# International Study of Patients with HIV on Rifampicin ING (INSPIRING) (NCT02178592)

- E um estudo não comparativo, controlado, randomizado, aberto em participantes infectados por HIV-1, virgem de TARV sensíveis aos medicamentos anti-TB e CD4+  $\geq 50$  cells/mm<sup>3</sup>
- O desfecho primário foi a proporção de participantes com CV <50 cópias na semana 48
- O desfecho secundario foi CV <50 cópias na semana 24

# Co-Treatment of HIV and TB

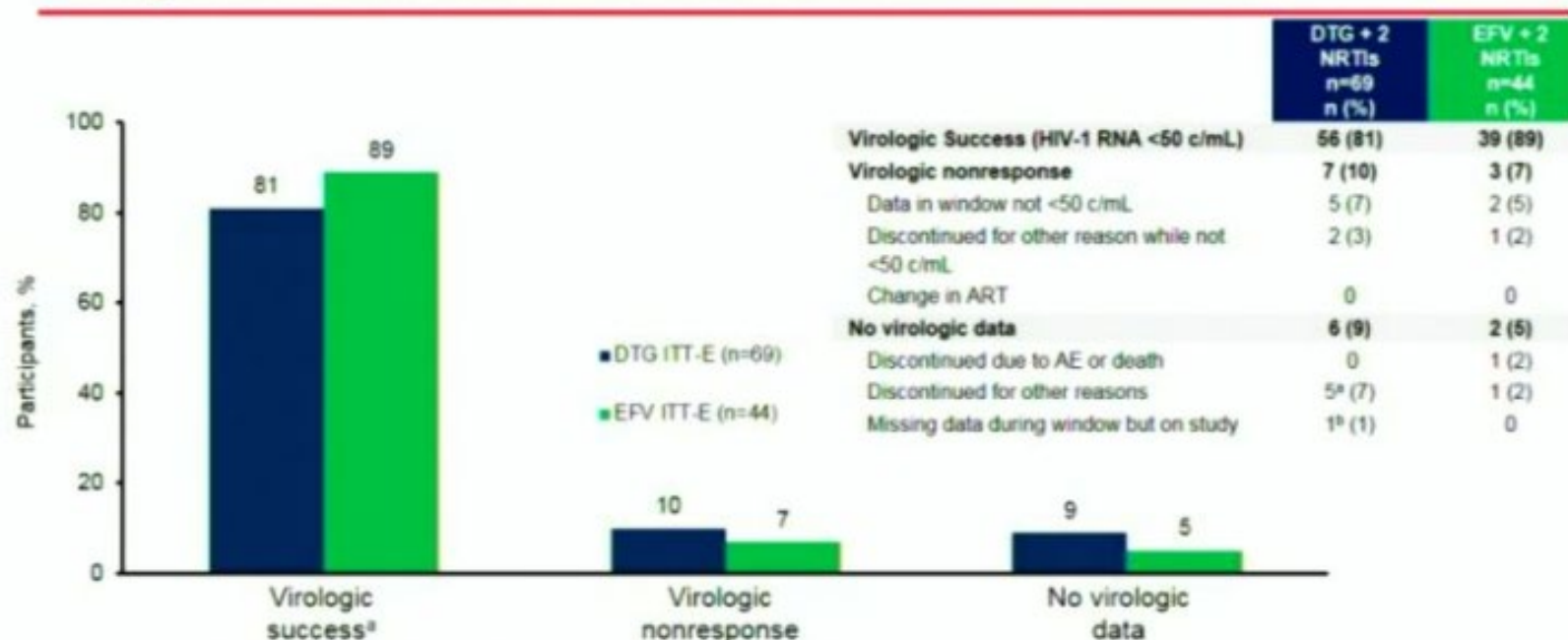
## INSPIRING: Phase IIIb Study Design

Phase IIIb, randomized, multicenter, open-label, non-comparative, active-control parallel-group study



# Virologic Outcomes at Week 24

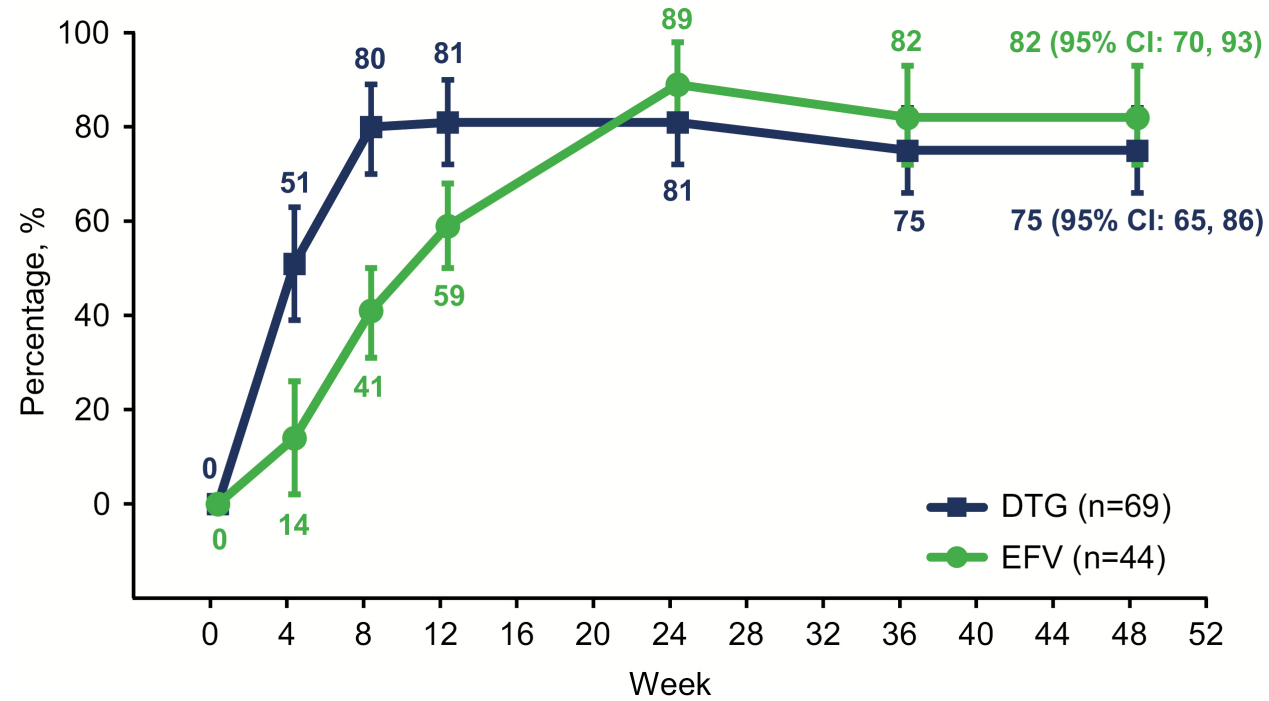
## Snapshot Outcomes at Week 24



<sup>a</sup>Discontinued for other reasons: 4 lost to follow-up (days 25, 80, 177, 181); 1 withdrawal of consent (day 116)

<sup>b</sup><40 c/mL at Wk 12.

**Figure 2.** Proportion of participants in the ITT-E population with Snapshot HIV-1 RNA  $\leq 50$  copies/mL, by week following ...



# INSPIRING Resultados da semana 48

- A não resposta ao DTG foi causada por descontinuação de 10 participantes não relacionadas a TARV (n = 10)
- Ocorreram **3 falhas virológicas** (2 DTG, sem resistência adquirida; 1 EFV, com resistência adquirida a NNRTI e NRTI)
- A taxa de sucesso do tratamento foi alta e a ocorrência de IRIS foi incomum (4/arm), sem descontinuações do tratamento devido à IRIS.



**Table 5. Number (%) of Participants With Adverse Events, by Arm**

n (%)	DTG (n = 69)	EFV (n = 44)
Any AE	52 (75)	40 (91)
AEs occurring in ≥10% of participants in either group		
Headache	9 (13)	6 (14)
Upper respiratory tract infection	5 (7)	8 (18)
Diarrhea	3 (4)	10 (23)
Vomiting	5 (7)	3 (7)
Dizziness	3 (4)	6 (14)
Arthralgia	7 (10)	0
Gastroenteritis	1 (1)	5 (11)
Any SAE <sup>a</sup>	5 (7)	5 (11)
Drug-related SAEs <sup>b</sup>	2 (3)	1 (2)
Any drug-related AE	19 (28)	14 (32)
Grades 1–2	16 (23)	12 (27)
Grade 3	2 (3)	1 (2)
Grade 4	1 (1)	1 (2)
AEs leading to withdrawal	0	2 (5) <sup>c</sup>
Any psychiatric AE	5 (7)	6 (14)
Grades 1–2	5 (7)	6 (14)
Grades 3–4	0	0
SAE	0	1 (2) <sup>d</sup>

Dolutegravir in HIV/TB

- CID 2020:70



**Quadro 2.** Custos dos tratamentos da coinfeção HIV-TB.

<b>Medicamento</b>	<b>Apresentação farmacêutica</b>	<b>Preço Unitário</b>	<b>Doses diárias</b>	<b>Nº de unidades por tratamento<sup>3</sup></b>	<b>Custo do tratamento<sup>3</sup></b>
Raltegravir	Comprimido 400 mg	R\$ 14,008 <sup>1</sup>	2	364	R\$ 5.098,91
Dolutegravir	Comprimido 50 mg	R\$ 4,3355 <sup>2</sup>	2	364	R\$ 1.578,12

<sup>1</sup> Valor referente ao contrato nº 99/2009, constante no processo 25000.003023/2019-15.

<sup>2</sup> Valor referente ao contrato nº 3/2019, constante no processo 25000.470246/2017.

<sup>3</sup> Tratamento com duração de seis meses (182 dias).

# Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana

.H., Denise L. Jacobson, Ph.D., M.P.H., Sean Brummel, Ph.D., Gloria Mayondi, B.Sc., Arielle Mompoti Mmalane, M.D., Tendani Gaolathe, M.D., M. Essex, D.V.M., Ph.D., et al.



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

August 29, 2019

Estudos iniciais destacaram uma possível ligação entre o **DTG e defeitos do tubo neural (defeitos congênitos do cérebro e da medula espinhal que causam doenças como a espinha bífida)**, em bebês nascidos de mulheres que usavam Dolutegravir no momento da concepção.

Esse potencial problema de segurança foi relatado em **maio de 2018, a partir de um estudo em Botswana** que encontrou quatro casos de defeitos do tubo neural em 426 mulheres que engravidaram enquanto tomavam DTG.

Com base nesses resultados preliminares, muitos países aconselharam mulheres grávidas e mulheres com potencial para engravidar a tomar o efavirenz (EFV).

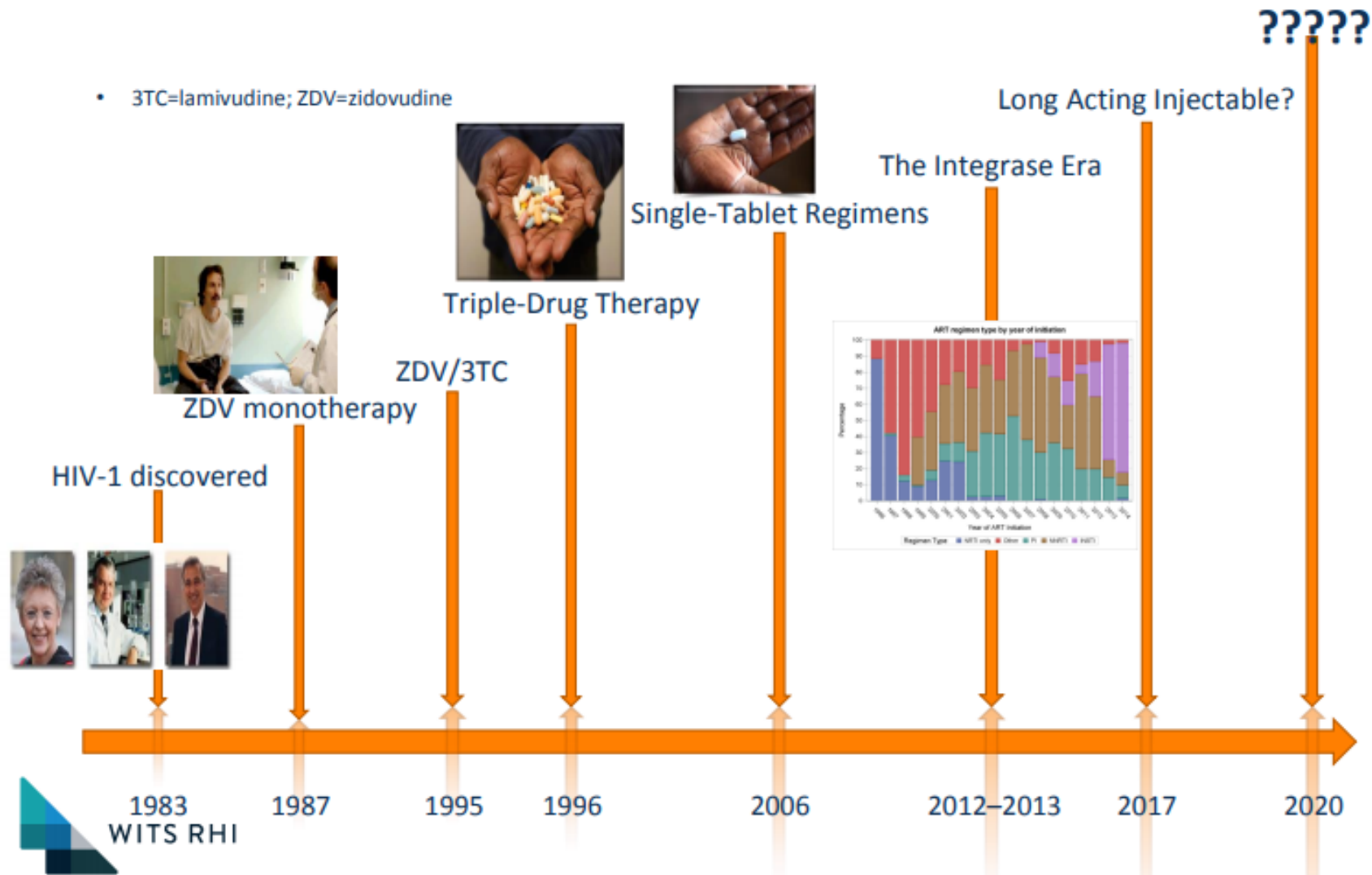
De maio de 2018 a março de 2019, houve um total acumulado de cinco defeitos no tubo neural entre 1.683 mulheres que estavam em uso de dolutegravir na concepção, **diminuindo a taxa para 0,30%**.

**Nos grupos comparativos a prevalência foi de 0,1%**

# Recomendações sobre uso de TARV no Brasil

- Primeira escolha regimes com base em Efavirenz: devido a DFC, segurança durante a concepção (efeito rifampicina). Necessário conseguir uma genotipagem rapidamente para afastar resistência primária
- Segunda escolha regimes com base em Dolutegravir: devido a grande barreira genética. O fato de não ser dose única foi considerado bem como os efeitos na gravidez
- Terceira escolha Raltegravir: por sua inferioridade aos regimes com efavirenz e por seu preço consideravelmente maior que Dolutegravir

# The Evolving HIV Treatment Paradigm



# conclusões

- Os inibidores da integrase e especialmente o Dolutegravir surgem como uma luz ao final do túnel para o tratamento de TB/HIV
- Com uma tolerância muito boa esse fármaco pode revolucionar o tratamento da TB em PVHA
- Coloco como perspectiva futura um ARV injetável de longa duração e boa tolerância para permitir uma adesão 100% durante os 6 meses de tratamento da tuberculose