

TEMAS ÖNCESİ PROFLAKSİ (PrEP)



Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanođlu
Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniđi

Sunum Planı



- Tanımlar
- Klinik Çalışmalar
- Rehberlerdeki yeri
- Son gelişmeler

Global HIV/AIDS Pandemisi: Son Veriler

- 36.7 milyon HIV ile yaşayan birey (2015 sonu)
- 1.1 milyon AIDS ilişkili ölüm (2015 sonu)
 - 2003'ten bu yana %43 azalma
- 2015'te 2.1 milyon yeni HIV enfeksiyonu

Source: UNAIDS, 5/2016



Son 10 yılda HIV insidansında %35 azalma

HIV Glasgow, 23-2



The
New England
Journal of Medicine

VOLUME 373 DECEMBER 3, 2015 NUMBER 23

**Ending the HIV-AIDS Pandemic —
Follow the Science**

AS Fauci & HD Marston

The Washington Post

January 10, 2016

Opinions

**No More Excuses.
We Have the Tools to End
the HIV/AIDS Pandemic.**

Anthony S. Fauci



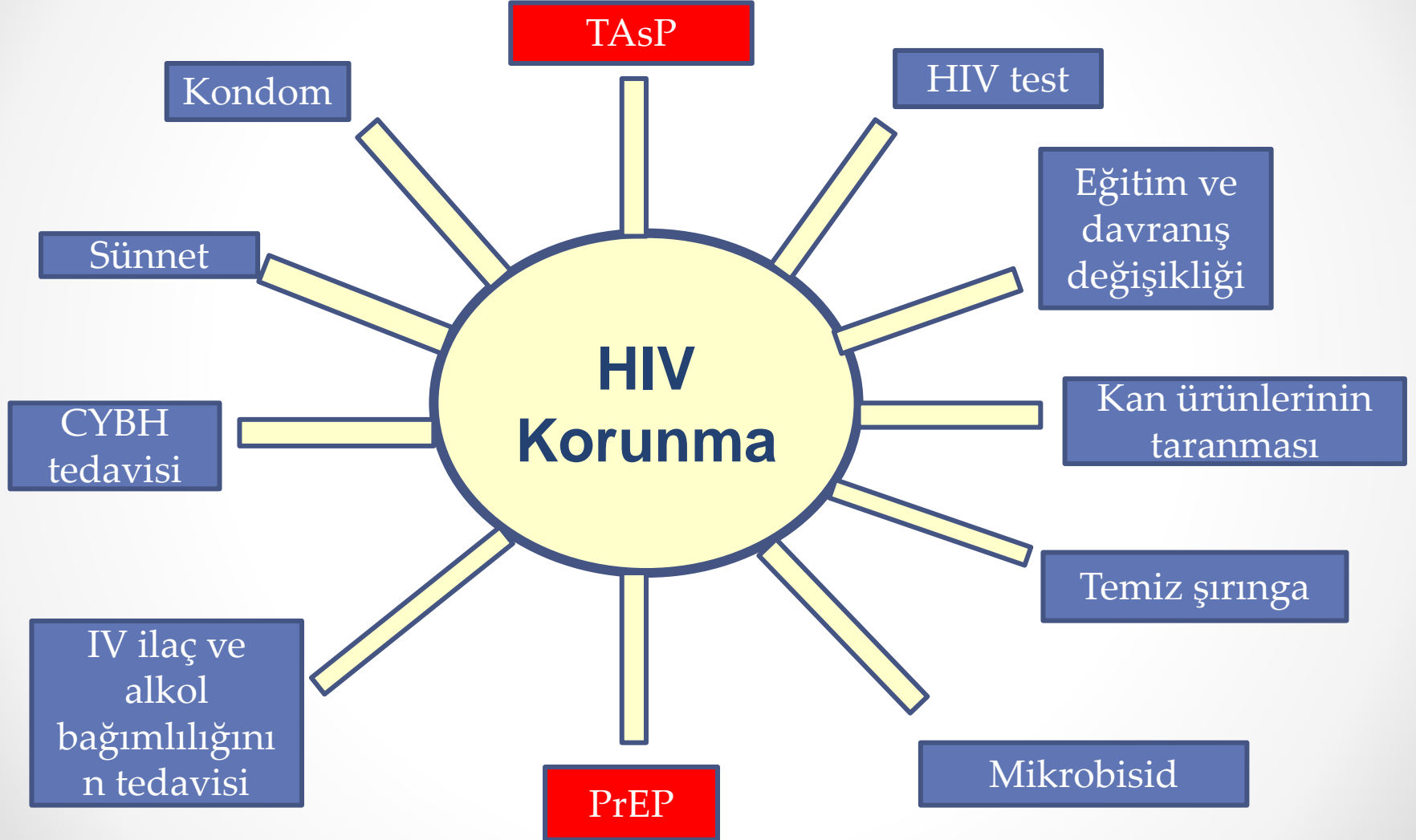
Anthony S Fauci

National Institute of Allergy and Infectious Diseases
(NIAID)/National Institutes of Health (NIH), Bethesda,
USA

Joep Lange and
Jacqueline van Tongeren
Memorial Lecture

Ending the HIV/AIDS pandemic: follow
the science

HIV Önleme Paketi



PrEP Nedir?

- ❑ HIV enfeksiyonu açısından yüksek riskli bireyler için farmakolojik bir koruma müdahalesi
- ❑ Enfekte olmayan bireylerin potansiyel HIV teması öncesi ve sonrası ARV ajan(lar) kullanması



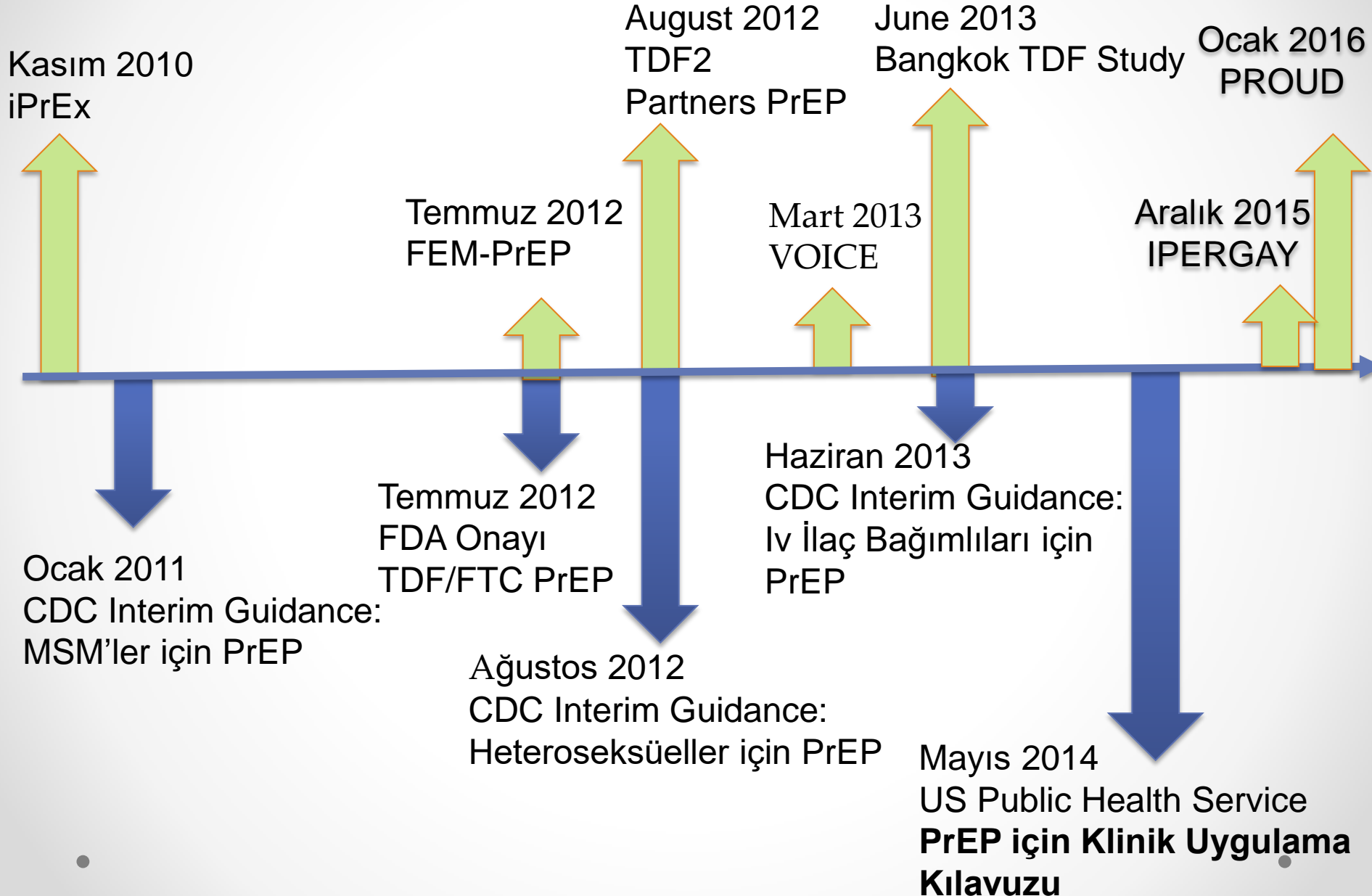
PrEP için ARV seçimi?

- İki NRTI; Tenofovir disiproxil fumarate (TDF) ve emtricitabine (FTC)
- Klinik çalışmalarda;
Oral TDF, Oral TDF/FTC, TDF vajinal jel



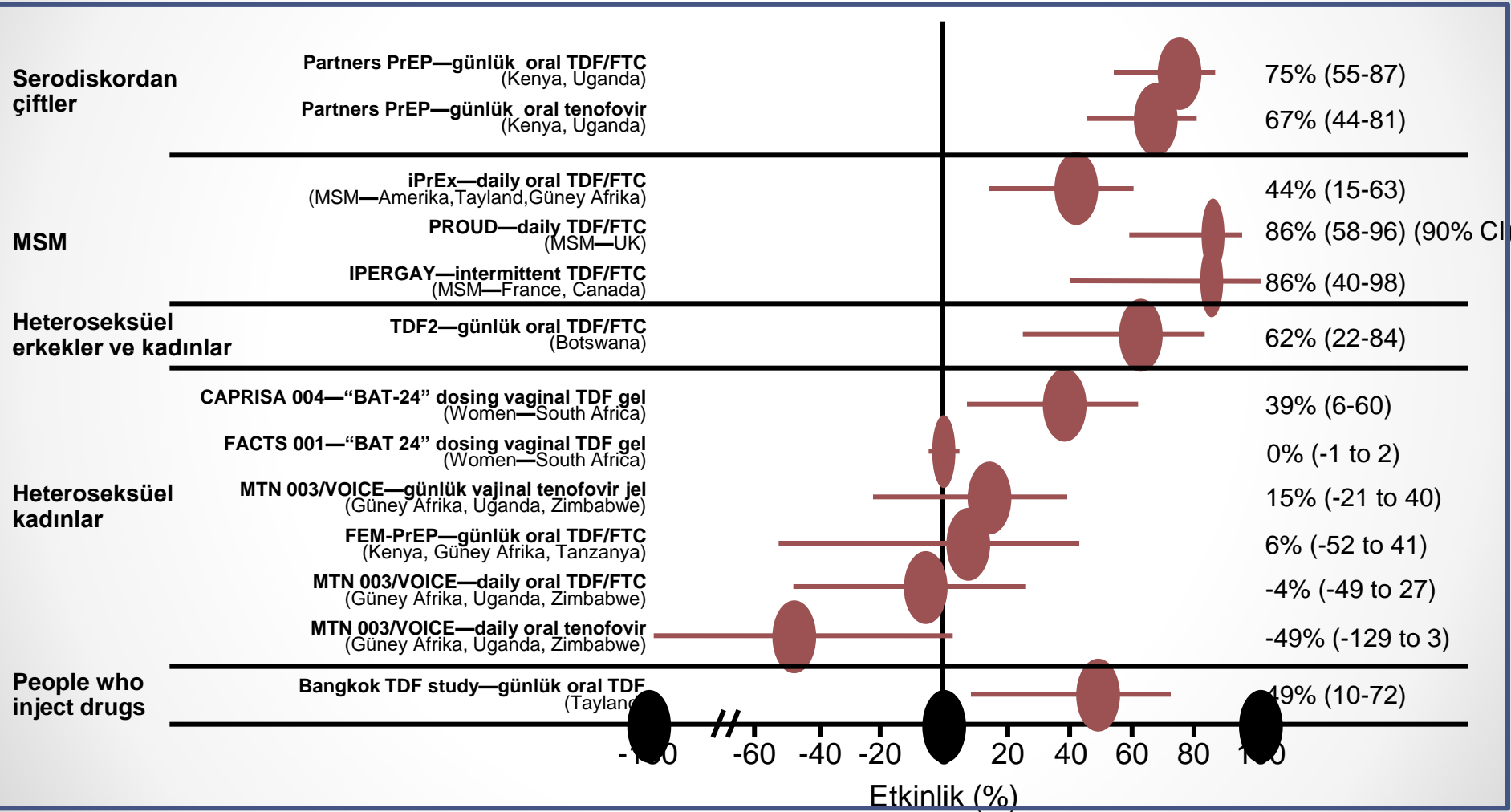
- ✓ Güvenli, potent, iyi tolere edilen
- ✓ Tek tablet (TDF/FTC)
- ✓ Her ikisi için uzun plazma yarılanma ömrü (10-17 saat)
- ✓ Vajinal ve rektal dokulara yüksek penetrasyon

PrEP Gelişim Süreci



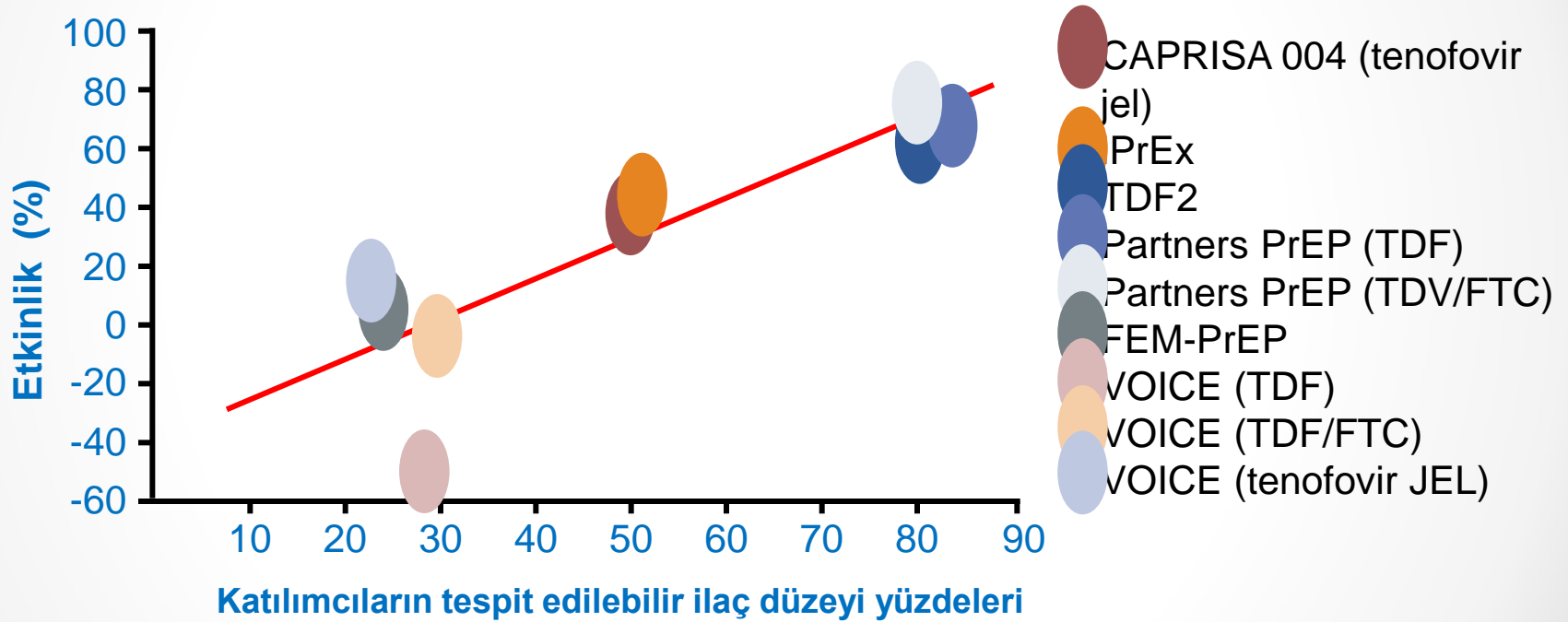
ORAL VE TOPIKAL TDF BAZLI PrEP

KLİNİK ÇALIŞMALAR



Klinik Çalışmalarda PrEP

Etkinlik ve Uyum

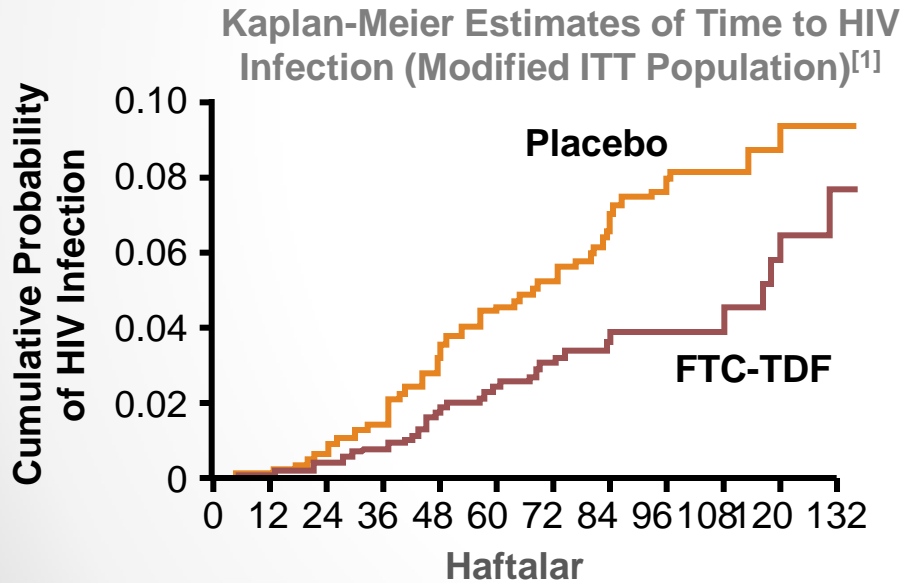


- Etkin korunma yüksek uyum ile ilişkili

iPrEX:

MSM'ler için Günlük Oral TDF/FTC PrEP

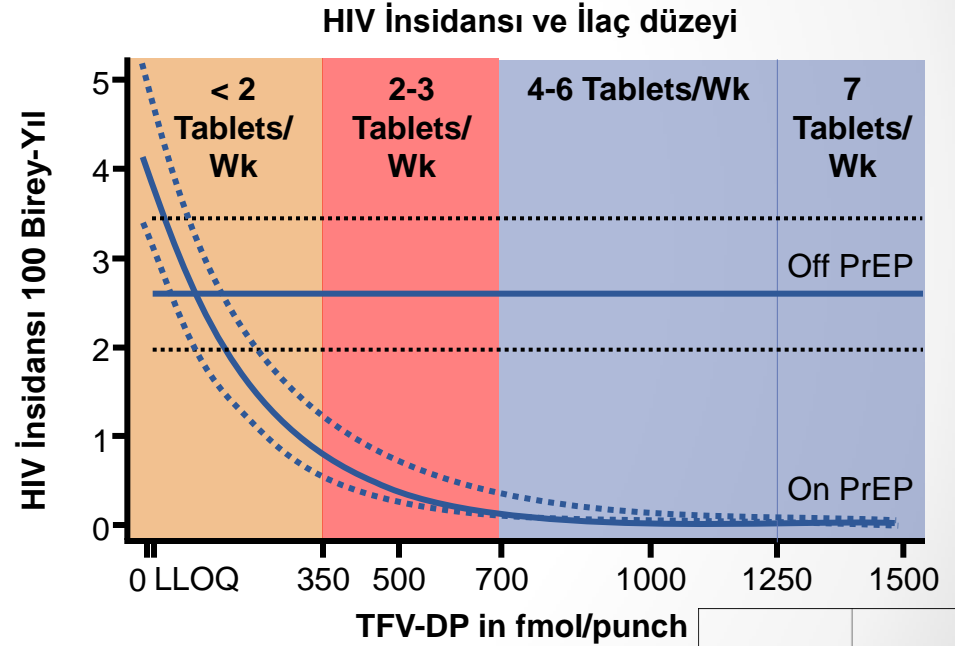
- Çift kör, randomize , kontrollü
- Oral günlük TDF/FTC PrEP vs PBO
- Yüksek riskli HIV-negatif MSM'ler (N = 2499)
- Kümülatif HIV enfeksiyon riskinde rölatif azalma: **% 44** (TDF/FTC ile PBO'ya oranla) ($P = .005$)^[1]
- Her iki kolda seksüel aktiviteler, yüksek riskli davranışlar, CYBH'lar açısından fark yok ^[1]
- TDF/FTC 1-4 haftada yüksek oranda bulantı ($P < .001$)^[1]
- 48. haftada direnç yok



iPreX OLE:

İlaç Uyumu ile HIV insidansında anlamlı azalma

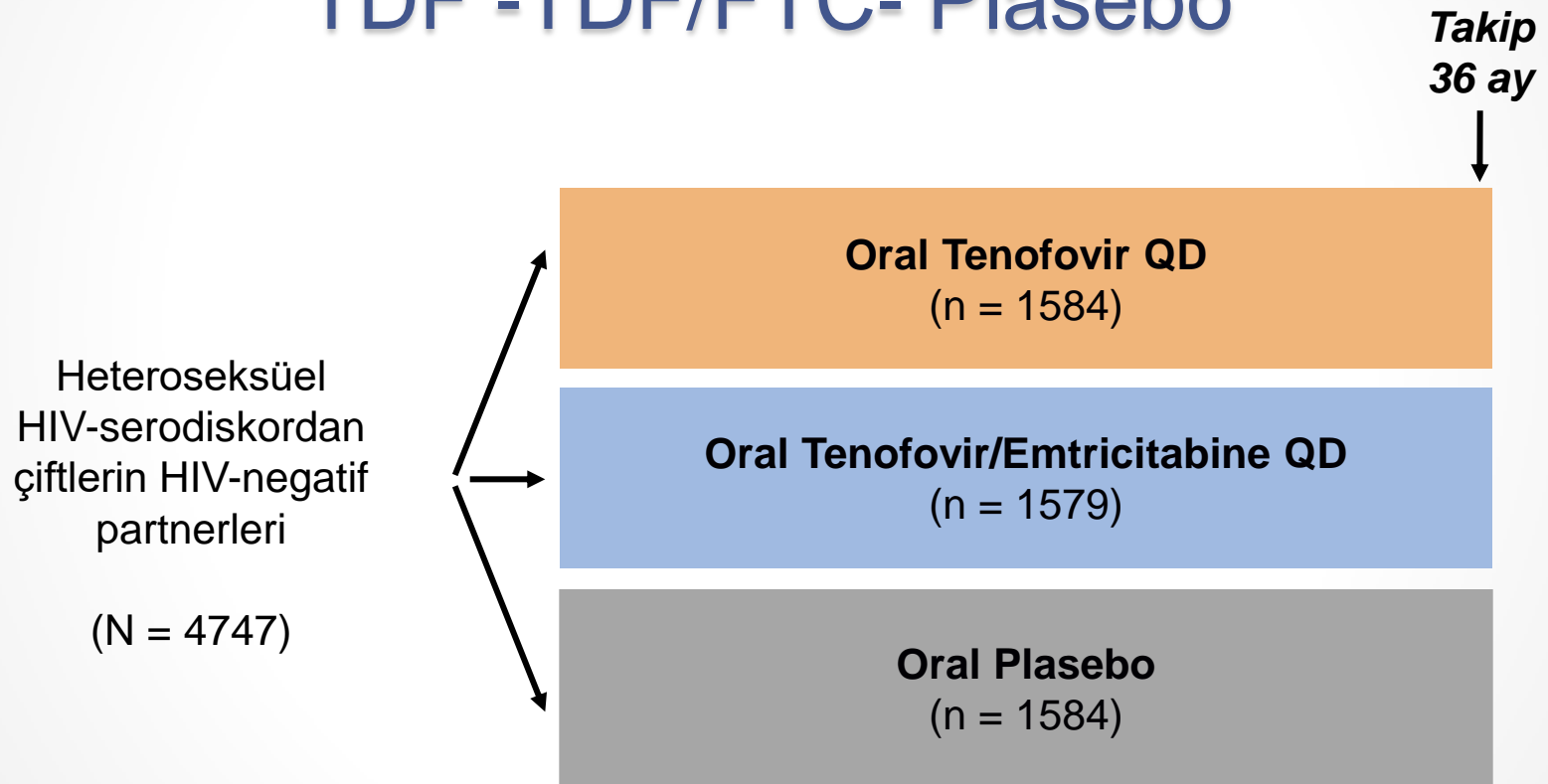
- iPreX OLE: açık etiketli
- Günlük oral TDF/FTC
- 72 hafta,
(MSM and TGW) (N = 1603)
 - 4-6 tablet/hafta ile 7 tablet/hafta kullanımında benzer (>%90)
 - 2-3 tablet/hafta kullanım HIV risk artışı ile ilişkili
 - Bazalde seksüel riski daha yüksek olanlarda ilaç uyumu daha fazla



Partners PrEP:

HIV-Serodiskordan Çiftlerde PrEP

TDF -TDF/FTC- Plasebo



Partners PrEP:

Her iki PrEP stratejisi HIV bulaşını anlamlı düzeyde azaltıyor

| Primer Etkinlik, mITT Analizi | TDF (n = 1584) | TDF/FTC (n = 1579) | Plasebo (n = 1584) |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| HIV bulaşı, n | 17 | 13 | 52 |
| HIV insidansı/100 HY | 0.65 | 0.50 | 1.99 |
| Etkinlik vs plasebo, % (% 95 CI) | 67 (44-81) | 75 (55-87) | -- |
| ▪ <i>P</i> değeri | < .0001 | < .0001 | -- |

- Her iki PrEP Stratejisinde HIV bulaşında hem erkekler hem kadınlarda anlamlı azalma
- TDF etkinliği: **kadınlarda %71, erkeklerde %63**
- TDF/FTC etkinliği: **kadınlarda %66, erkeklerde %84**

Partners Demo Projesi: Yüksek riskli Serodiskordan Çiftlerde PrEP + ART

- Serodiskordan Afrika'lı çiftlerden HIV-enfekte olmayana günlük TDF/FTC PrEP (Enfekte olan ART başladıktan sonra 6 ay süreyle)
(N = 1013 couples)
 - 24 ay takip
 - HIV enfekte olamayanların %97'si PrEP alıyor
 - HIV-enfekte olanların %91'ine ART başlanıyor; bunların, > %90 viral supresyon gerçekleşiyor

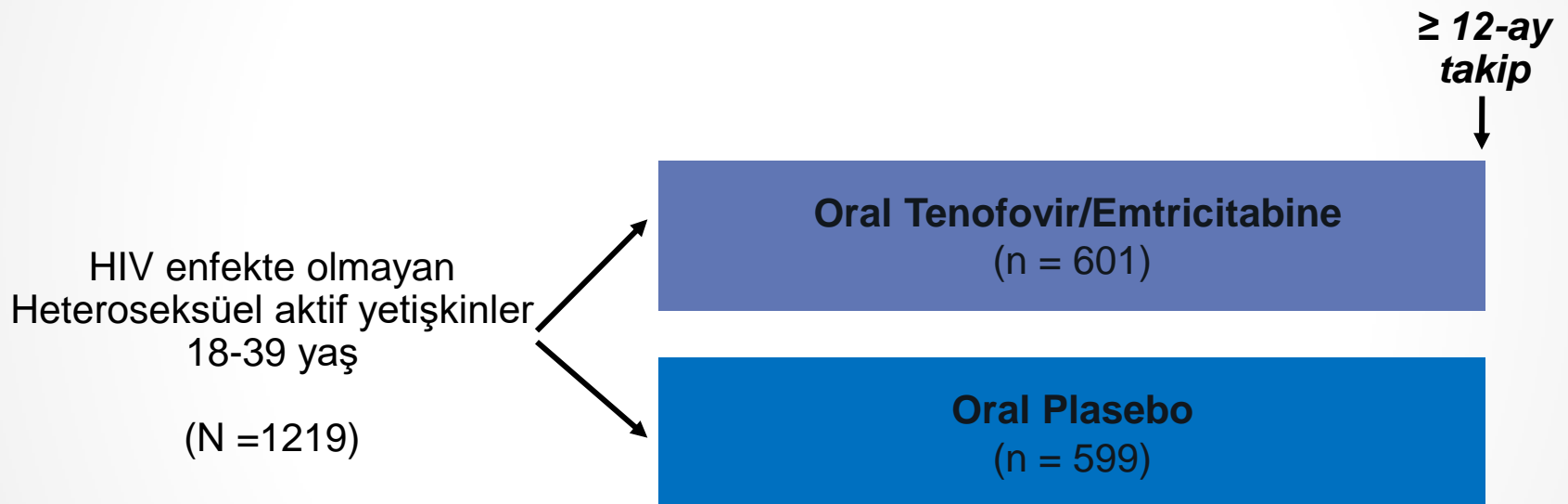
• HIV riski nde **%95 azalma** ($P < .0001$)

- Serokonversiyon olan olgularda aynı zamanda TDF saptanamaz düzeyde veya PrEP'i bırakmış

TDF2:

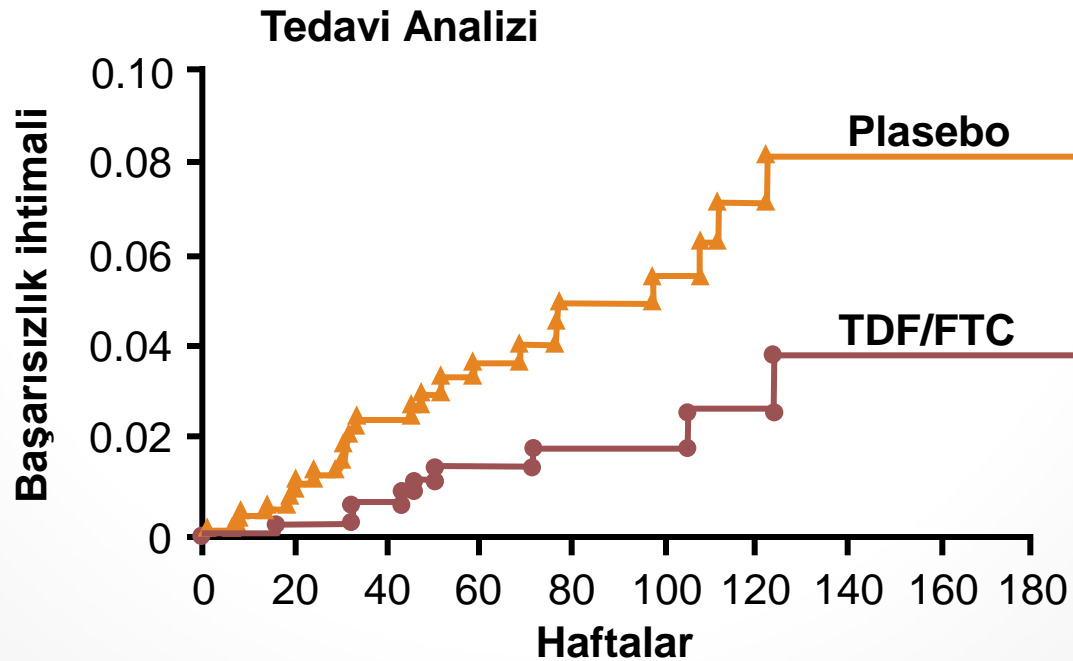
HIV-negatif Heteroseksüellerde TDF/FTC ile PrEP

Botswana



TDF2: TDF/FTC ile PrEP HIV bulaşını anlamlı düzeyde azaltıyor

- TDF/FTC ile koruyucu etkinlik: **%62.2** (%95 CI: 21.5-83.4; P = 0.03)
- TDF/FTC ile hem kadın hem erkeklerde HIV bulaşı azalıyor



FEM-PrEP ve VOICE

Hayal kırıklığı ile sonuçlanan Kadın PrEP Çalışmaları

- **FEM-PrEP:** randomize, kontrollü Oral TDF/FTC Afrika'lı 3900 yüksek riskli kadın Çalışma erken sonlandırılıyor (Etkinlik %6)
 - Her iki kolda yeni HIV enfeksiyonu(35 vs 33) [1]
 - TDF kan düzeyleri uyumun çok düşük olduğunu gösteriyor(< 40%)
- **VOICE:** Faz IIB plasebo-kontrollü > 5000 kadın, Güney Afrika, Uganda, and Zimbabwe^[2]
 - Günlük oral TDF; günlük oral TDF/FTC; günlük vajinal TFV 1% jel
 - Günlük oral TDF ve günlük vajinal kollarında çalışma erken sonlandırılıyor (etkinlik olmadığından)
 - Günlük oral TDF/FTC kolunda devam ediyor ancak yetersiz ilaç uyumu nedeniyle etkinlik çok düşük

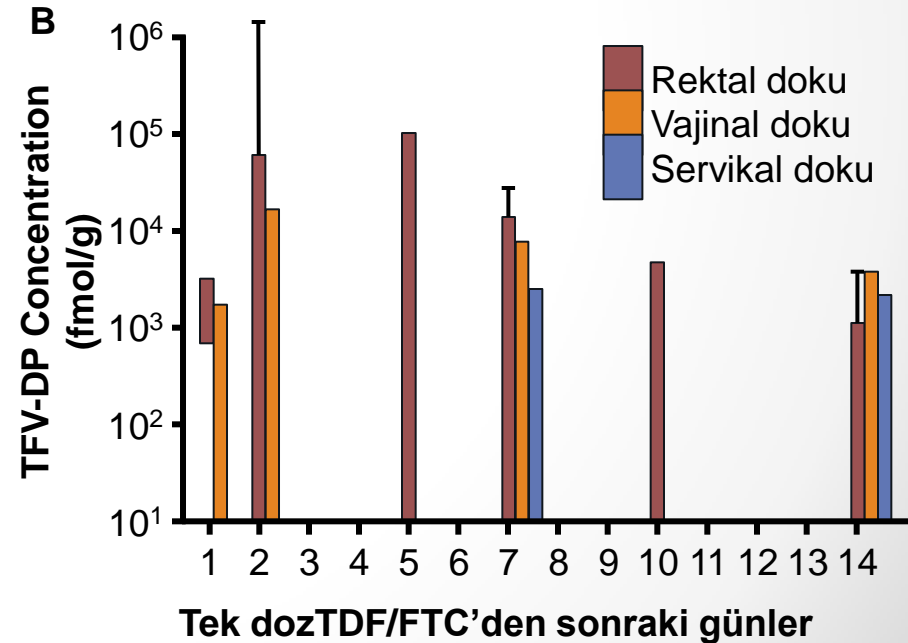
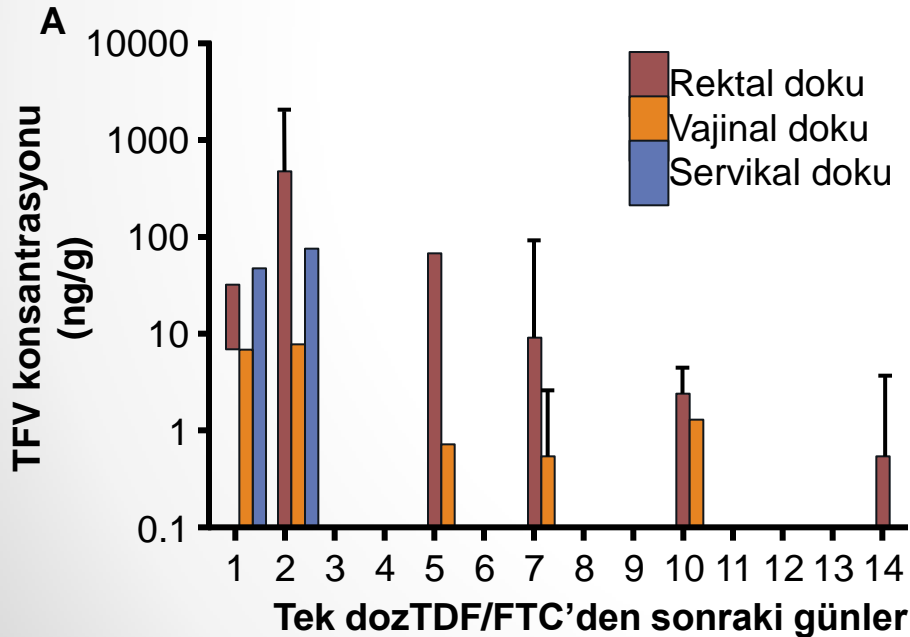
1. Van Damme L, et al N Engl J Med. 2012 Jul 11. [Epub ahead of print].

2. ● Marrazzo J, et al. CROI 2013. Abstract 26LB.

Tenofovir'in Mukosal Dokulara Penetrasyonu

- TFV, TFV-DP, FTC, FTC-TP farklı mukozal dokularda penetrasyonu
- Kadınlarda MSM'lere göre ilaç uyumu daha fazla gerekli

Concentrations of TFV (A) and TFV-DP (B) in Rectal, Vaginal, and Cervical Tissues After a Single Dose of TDF/FTC

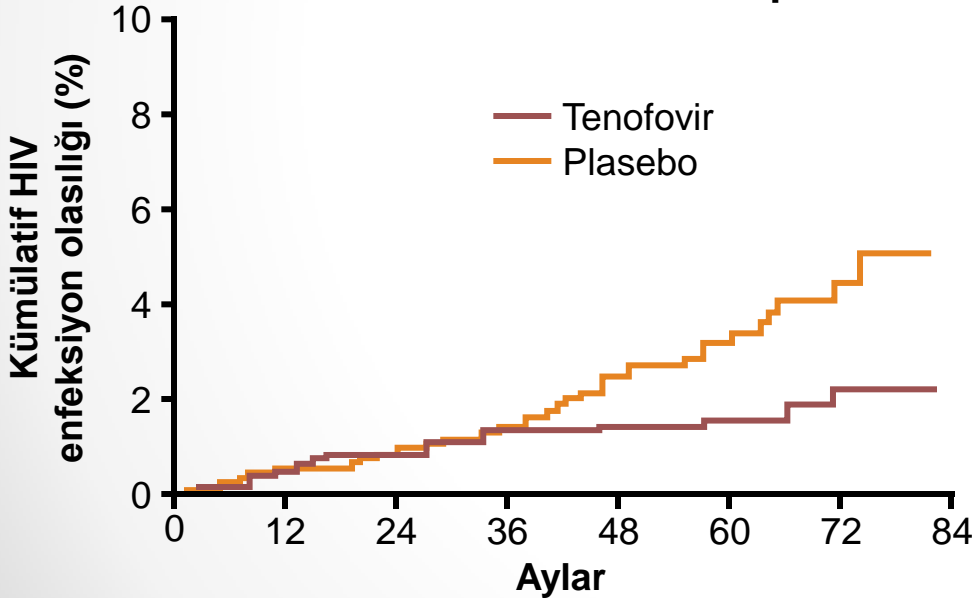


Bangkok Tenofovir Study:

IV ilaç bağımlılarında PrEP etkinliği

- HIV-negatif IV ilaç bağımlısı 20-60 yaş arası yetişkinler
- Randomizasyon: TDF QD (n = 1204) ve PBO (n = 1209)
- Hastaların tercihine göre DOT veya aylık ziyaret

Kaplan-Meier Estimates of Time to HIV Infection in Modified ITT Population




- TDF PrEP kolunda HIV riskinde anlamlı azalma (**%48.9**; $P = .01$)
- Enfekte olan hastalarda uyum kriterleri: (İlacı toplam günün %71'inde kullanma ve ardışık günlerde kullanmamanın < 2 olması, n = 17), TDF PrEP ile risk %55.9 (-%18.8 to %86.0; $P = 0.11$)
- Saptanabilir TDF düzeyi hastaların %73.5 (%16.6 - %94.0; $P = .03$)

PROUD: “Real World”

PrEP kullanımında yüksek etkinlik

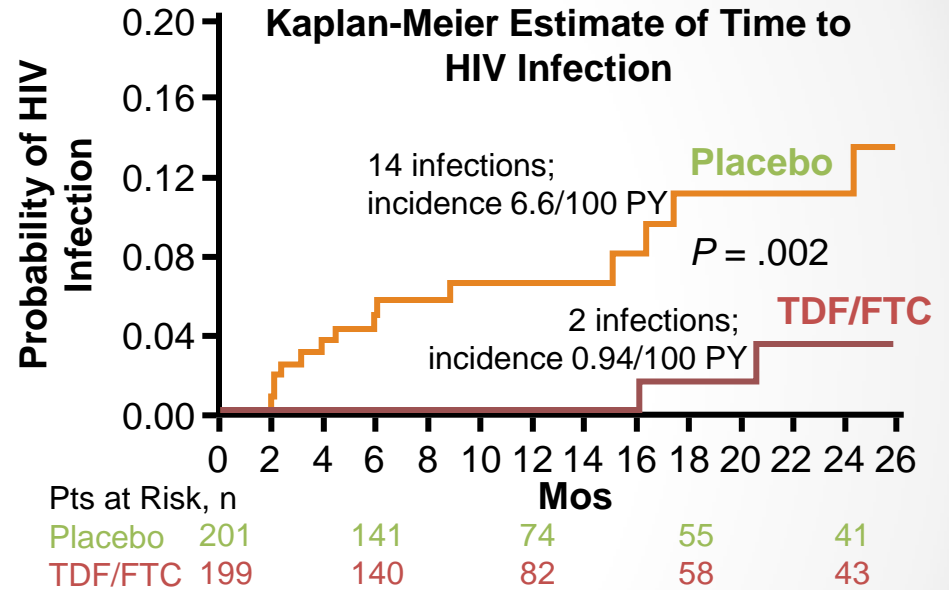
- Randomize, açık uçlu
- HIV-MSM’lerde günlük oral TDF/FTC
- Çok merkezli (Londra’da 13 Klinik)
 - Erken (n = 267) vs
 - 12 ay ertelenmiş (n = 256)
- Primer sonlanım noktası: İlk 12 ayda HIV enfeksiyonu
- Erken PrEP ile 60 haftada **%86 risk azalması** (90% CI: 58% to 96%, $P = .0002$)
- Erken kolda enfekte olanların 2/3’sinde serokonversiyon çalışmanın başında veya PrEP ilk dozundan sonra
- Seroversiyon olan hastaların 3/6’sında M184V/I
- K65R mutasyonu yok
- Her iki kolda CYBH oranı benzer

12. Ayda erken kolda kondomsuz anal ilişki sayısında anlamlı artış! 

Ipergay: “On-Demand”

Yüksek riskli MSM’lerde oral PrEP

- Randomize, çift kör
- Oral TDF/FTC* (n = 199)
- Plasebo (n = 201)
 - Temastan 2-24 sa önce 2 tablet
 - Temastan 24 sa sonra 1 tablet
 - İlk dozdan 48 sa sonra 1 tablet
- Primer sonlanım noktası: HIV serokonversiyonu
- PrEP kolunda **%86 risk azalması** (%95 CI: %40-% 99, $P = .002$)
- Her iki kol aylık ortalama 16 tablet almış



- Enfekte olan olgularda son 2 vizitte serumda tenofovir saptanamaz düzeyde
- Laboratuvar anormallikleri saptanan 4 olguda akut HCV saptanmış

*On-demand PrEP stratejisinin FDA onayı yok

PrEP'in etkili olabilmesi için uyum çok önemli!

| Study | Total etkinlik, % | TDF kan düzeyi saptanabilir olanlar, % | TDF düzeyi saptanabilir olanlarda etkinlik, % |
|---------------------------------|--------------------------|--|---|
| iPrEx ^[1] | 44 | 51 | 92 |
| iPrEx OLE ^[2] | 49 | 71 | NR |
| Partners PrEP ^[3] | 67 (TDF) 75 (TDF/FTC) | 81 | 86 (TDF) 90 (TDF/FTC) |
| TDF2 ^[4] | 62 | 80 | 85 |
| Thai IDU ^[5] | 49 | 67 | 74 |
| Fem-PrEP ^[6] | No efficacy | < 30 | NR |
| VOICE ^[7] | No efficacy | < 30 | NR |

PrEP (TDF kan düzeyi saptanabilir olanlarda) etkinliği 74-92%!

1. Grant RM, et al. N Engl J Med. 2010;363:2587-2599. 2. Grant RM, et al. Lancet Infect Dis. 2014; 14:820-829. 3. Baeten JM, et al. N Engl J Med. 2012;367:399-410. 4. Thigpen MC, et al. N Engl J Med. 2012;367:423-434. 5. Choopanya K, et al. Lancet. 2013;381:2083-2090. 6. Van Damme L, et al. N Engl J Med. 2012;367:411-422. 7. Marrazzo J, et al. CROI 2013. Abstract 26LB.

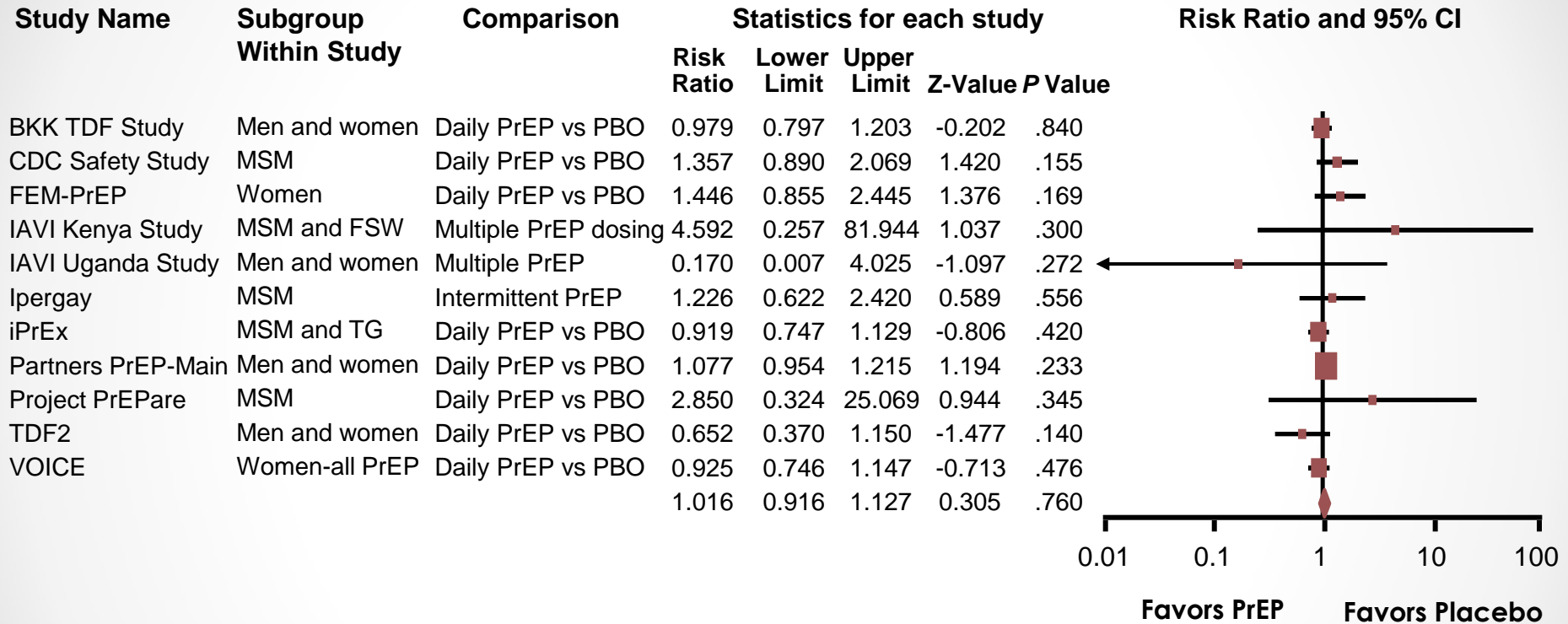
PrEP ve HIV Direnci

- PrEP klinik çalışmalarında başlangıçta akut HIV enfeksiyonu olanlar hariç **direnç çok nadir**
- Direnç mutasyonları: K65R (TDF) veya M184V/I (FTC)

| PrEP Kolunda HIV Direnci gelişen HIV (+)'lerin sayısı | | |
|---|---|---|
| Çalışma | Çalışmaya alındıktan sonra enfekte olanlar, n/N | Çalışmanın başında seronegatif olup akut HIV enfeksiyonu olanlar, n/N |
| iPrEx ^[1,2] | 0/36 | 2/2 |
| Partners PrEP ^[3] | 0/30 | 2/8 |
| TDF2 ^[4] | 0/10 | 1/1 |

1. Liegler T, et al. CROI 2011. Abstract 97LB. 2. Grant RM, et al. N Engl J Med. 2010;363:2587-2599.
3. Baeten JM, et al. N Engl J Med. 2012;[Epub ahead of print] (supplementary appendix).
4. Thigpen MC, et al. N Engl J Med. 2012;[Epub ahead of print] (supplementary appendix).

PrEP iyi tolere ediliyor; Advers olaylara bağlı tedaviyi sonlandırma nadir



- Ciddi advers olaylarda plasebo ile arasında anlamlı fark yok (RR: 1.01; %95 CI: 0.99-1.03, P = .27)
- Çoğu çalışmada saptanan renal fonksiyon ve BMD azalması klinik olarak anlamlı değil

Çalışmaları süren PrEP stratejileri

Pharmacologic agents undergoing evaluation for use as HIV antiretroviral pre-exposure prophylaxis.

| Drug Name | Mechanism of Action | Formulation(s) being Evaluated | Status of Trials ^a |
|-------------------------------------|--|---|--|
| Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) | Nucleotide reverse transcriptase inhibitor | Oral, topical gel, drug-eluting ring | <ul style="list-style-type: none"> • Daily oral TDF-FTC: FDA-approved based on preponderant evidence from efficacy studies • iPrEx OLE: open label use of daily oral TDF-FTC, completed • Multiple demonstration projects with daily oral TDF-FTC, underway • Ipergay: episodic dosing oral TDF-FTC, Phase III efficacy study underway • ADAPT: fixed-interval plus post-exposure dosing oral TDF-FTC, Phase II safety and acceptability study, underway • CAPRISA-004: pericoital intravaginal gel, completed; demonstrated efficacy • VOICE: daily intravaginal gel, completed; did not demonstrate efficacy • FACTS-001: pericoital intravaginal gel, Phase III efficacy study underway • Intravaginal rings: Phase I studies, ongoing |
| Emtricitabine (FTC) | Nucleoside reverse transcriptase inhibitor | Oral | <ul style="list-style-type: none"> • See above for trials with TDF-FTC |
| Dapivirine | Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor | Drug-eluting ring, rapidly dissolving film, gel | <ul style="list-style-type: none"> • ASPIRE: intravaginal ring, Phase III efficacy study, ongoing • The Ring Study: intravaginal ring, Phase III efficacy study, ongoing • Intravaginal ring, films, gel: Phase I-II studies, completed or ongoing |
| Rilpivirine | Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor | Long-acting injection | <ul style="list-style-type: none"> • Phase I-II, completed and ongoing |
| Cabotegravir | Integrase strand transfer inhibitor | Long-acting injection | <ul style="list-style-type: none"> • Phase I-II, completed and ongoing |
| Maraviroc | CC chemokine receptor inhibitor | Oral, drug-eluting ring | <ul style="list-style-type: none"> • NEXT-PrEP: Phase II safety and acceptability study, oral (with or without TDF or FTC), underway • Intravaginal ring: Phase I completed |
| Darunavir | Protease inhibitor | Drug-eluting ring | <ul style="list-style-type: none"> • Intravaginal ring (with or without dapivirine): preclinical, completed |

^aTrial stage information adapted from [75]



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

US Public Health Service

PREEXPOSURE PROPHYLAXIS
FOR THE PREVENTION OF HIV
INFECTION IN THE UNITED
STATES - 2014

A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Table 2: Evidence Summary—Overall Evidence Quality (per GRADE Criteria²⁸)

| Study | Design ^a | Participants | | Limitations | Quality of Evidence (See Table 14, Appendix 2) |
|--|---------------------|--------------------------------------|--------------------|--|---|
| | | Agent | Control | | |
| Among Men Who have Sex with Men | | | | | |
| iPrEx Trial | Phase 3 | TDF/FTC (n = 1251) | Placebo (n = 1248) | Adherence | High |
| iPrEX sonuçlarına göre HIV bulaş riski yüksek olan cinsel aktif MSM'lerde TDF/FTC ile PrEP özellikle uyum yüksek olduğunda güvenli ve etkili (IA) | | | | | |
| Partners PrEP | Phase 3 | TDF (n = 1589) TDF/FTC (n = 1583) | Placebo (n = 1586) | Minimal | High |
| TDF2 | Phase 2 | TDF/FTC (n = 611) | Placebo (n = 608) | High loss to follow-up; modest sample size | Moderate |
| Partners PrEP ve TDF2 çalışma sonuçlarına göre HIV bulaş riski yüksek olan cinsel aktif heteroseksüel kadın ve erkeklerde TDF/FTC ile PrEP özellikle uyum yüksek olduğunda güvenli ve etkili olduğundan bir korunma alternatifi olarak öneriliyor (IA) | | | | | |
| | | TDF/FTC (n = 1003) | | low adherence to drug regimen in both TDF and TDF/FTC arms | Low |
| Among Injection Drug Users | | | | | |
| BTS | Phase 3 | TDF (n = 1204) | Placebo (n = 1207) | Minimal | High |

BTS5 çalışma sonuçlarına göre HIV bulaş riski yüksek olan DİB'lerinde TDF/FTC (veya TDF) ile PrEP özellikle uyum yüksek olduğunda güvenli ve etkili olduğundan bir korunma alternatifi olarak öneriliyor (IA)

| | MSM | Heteroseksüel erkek ve kadınlar | Damar içi bağımlıları |
|---------------------------------------|--|---|--|
| HIV enfeksiyonu bulaş ihtimali | <ul style="list-style-type: none"> •HIV(+) cinsel partner •Bakteriyel cinsel yolla bulaşan enfeksiyon öyküsü •Fazla sayıda partner •Düzensiz kondom kullanımı ya da kondom kullanılmaması •Seks çalışanı | <ul style="list-style-type: none"> •HIV(+) cinsel partner •Bakteriyel CYBE öyküsü •Fazla sayıda partner •Düzensiz kondom kullanımı ya da kondom kullanılmaması •Seks çalışanı <p>Prevalansın yüksek olduğu bölge</p> | <ul style="list-style-type: none"> •HIV(+) bağımlı partner •Enjektör paylaşımı •Tedavi öyküsü (ancak halihazırda damar içi bağımlılığı) |
| Klinik uygunluk | <ul style="list-style-type: none"> •PrEP öncesi belgelenmiş negatif HIV test sonucu •Akut HIV enfeksiyonuna ait semptom ve bulgu olmaması •Renal fonksiyonların normal olması, ilaç kullanımına dair kontrendikasyon olmaması •Bulgelenmiş hepatit B virus enfeksiyonu ve aşı durumu | | |
| Reçeteleme | TDF/FTC/gün ≤ 90 gün | | |
| Diğer öneriler | <p>3 aylık takipler:</p> <ul style="list-style-type: none"> •HIV testi, ilaç uyum desteği, davranışsal riski azaltmaya yönelik destek, yan etki açısından değerlendirme, CYBE açısından semptom değerlendirilmesi •Başlangıçta 3. ay ve sonrasında 6 aylık dönemlerde renal fonksiyonların değerlendirilmesi •6 ayda bir bakteriyel CYBE ile ilişkili tarama testlerin yapılması | | |
| | Oral/rektal CYBE tarama testleri | <ul style="list-style-type: none"> •Gebelik eğiliminin değerlendirilmesi •3 aylık gebelik testi | <ul style="list-style-type: none"> •Steril enjektöre ve tedavi hizmetlerine ulaşımın sağlanması |

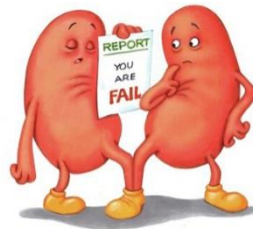
PrEP

| | MSM | Heteroseksüel aktif erkek veya kadın | DİB |
|-----------------|------------|---|------------|
| Önerilen PrEP | TDF/FTC | TDF/FTC | TDF/FTC |
| Alternatif PrEP | | TDF | TDF |

Özel durumlar

Kronik böbrek yetmezliği

- Klinik çalışmalarda güvenilirliği değerlendirilmediğinden **eKrKI <60 ml** olan hastalara TDF/FTC ile PrEP uygulanmamalı



Özel durumlar

Adolesanlar

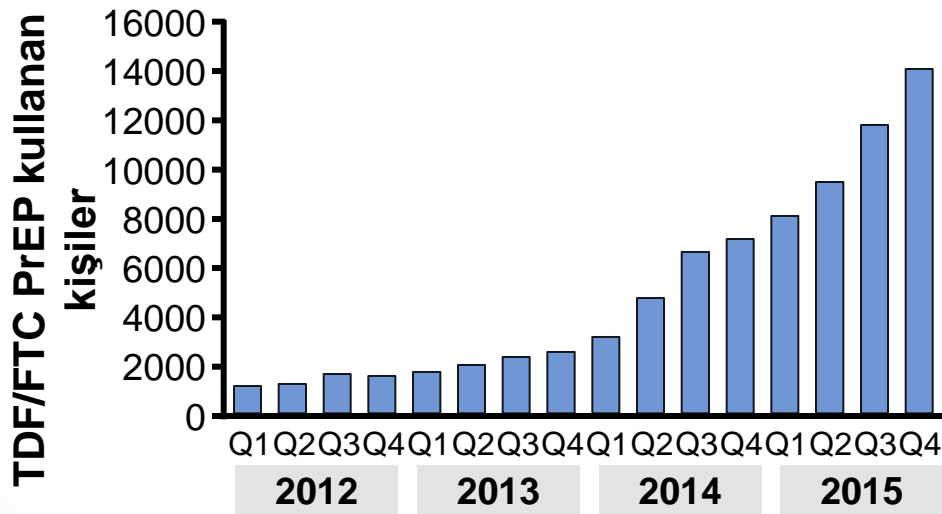
- 18 yaş altı bireylerde PrEP'in etkinliği ve güvenilirliği çalışılmadığından önerilmemektedir.



2012-2015 US TDF/FTC PrEP Kullanımı

- 2012'den 2015'e PrEP kullanımında %738 artış

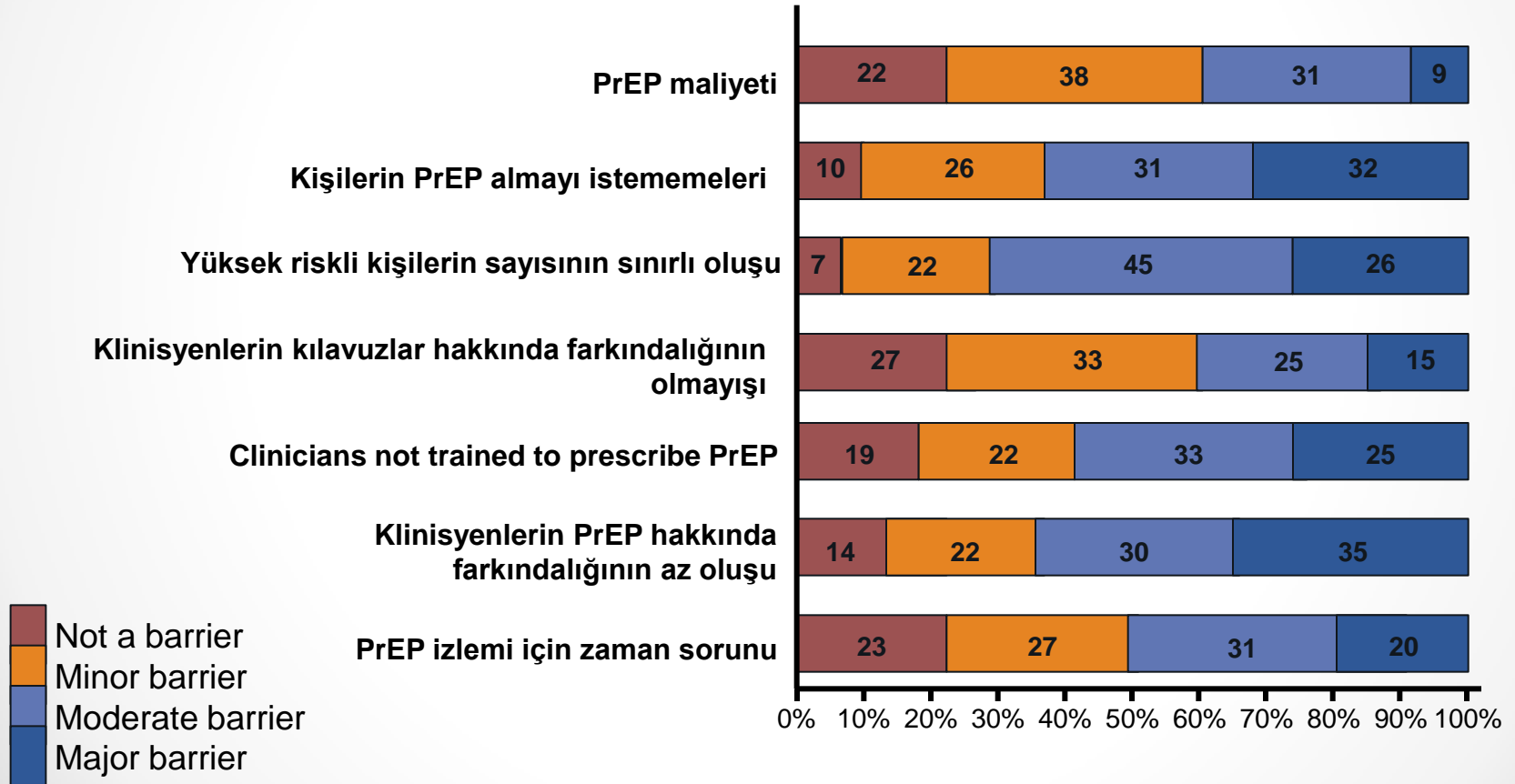
TDF/FTC PrEP kullanan kişiler, 2012-2015 (N = 79,684)



- 2012'de %44'ü, 2015'te ise %17'si kadın
- 2015'te PrEP kullananlarda ortalama yaş: 36.2

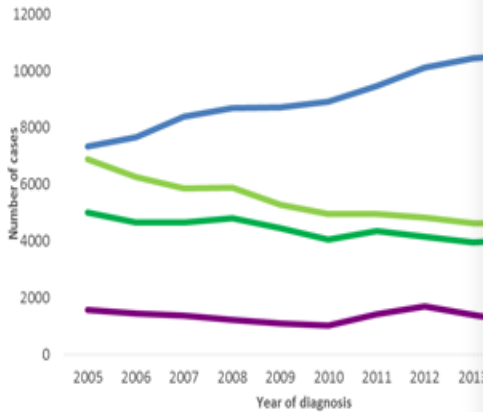
Birleşik Devletler'de klinisyenlerin PrEP reçetelemenin önünde gördüğü engeller

Klinisyenler (N = 155)



PROUD ve IPERGAY çalışmalarının sonuçları ile 2015'te Avrupa'da PrEP kabul görmeye başladı

HIV diagnoses, by mode of transmission, 2005-2014, EU/EEA



Data is adjusted for reporting delay. Cases from Estonia and Poland excluded due to incomplete reporting or period; cases from Italy and Spain excluded due to increasing national coverage over the period.

Source: ECDC/WHO (2015). HIV/AIDS Surveillance in Europe, 2014

European Centre for Disease Prevention and Control network

Contact | Stempel | Social media

European Centre for Disease Prevention and Control

Go to Extranet | Search | Advanced Search

Publications | Data & Tools | Activities | About Us | News & Media

Pre-exposure prophylaxis to prevent HIV among MSM in Europe

30 Apr 2015

Evidence suggests that the use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) for men who have sex with men (MSM) is an effective HIV prevention tool for Europe.

Pre-exposure prophylaxis (PrEP) is an antiretroviral therapy-based HIV prevention strategy to prevent or at least reduce the risk of HIV infection in adults who have not been infected with the virus but are at high risk of infection.

The results of two clinical studies assessing the effectiveness of PrEP among MSM in the EU/EEA were released at the annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015) in Seattle: the Pragmatic Open-Label Randomised Trial of Pre-exposure Prophylaxis (PROUD) conducted in the United Kingdom, and the double-blind placebo controlled trial Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les hommes Gays (IPERGAY) conducted in France and Canada, accompanied by press releases by Public Health England (PHE) and Recherche Nord & Sud Sida-HIV et Hépatites (ANRS). This came after early evidence of effectiveness led to the interruption of the non-treatment arm in both studies in October 2014.

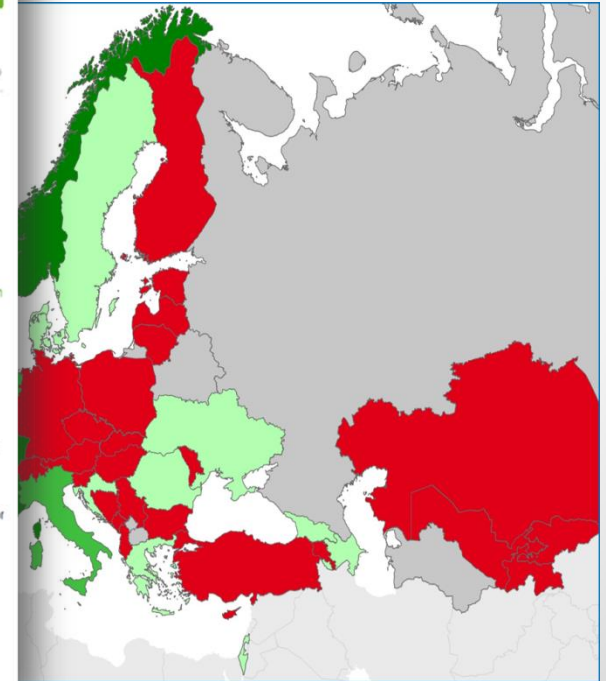
The PROUD and IPERGAY study participants were MSM at high risk of acquiring HIV. During the course of the study, a high incidence of HIV (8.9 and 6.6 per 100 person year, respectively) was observed among those men not assigned to the treatment arm. In both studies PrEP was incorporated into the existing risk reduction package, with either daily recommended administration (PROUD) or following an exposure/event-driven schedule (IPERGAY). Overall, PrEP was shown to have a high level of protection among the treated participants, reducing the risk of infection by 86% in both studies. There was no difference in the number of men diagnosed with other STIs between those taking PrEP and those not on PrEP, nor appreciable changes in condom use or sexual behaviour during the study period.

These results add to the growing body of evidence that PrEP should be considered as an additional prevention option for persons at high risk of HIV infection. Currently, PrEP is recommended as an additional prevention choice within a comprehensive HIV prevention package for MSM by the World Health Organization and for MSM and other high-risk groups by the Centers for Disease Control and Prevention.

ECDC comment on PrEP in Europe

The promising results of the PROUD and IPERGAY studies are of particular importance in the EU/EEA where the HIV epidemic is largely concentrated among MSM, and newly diagnosed infections in this group have increased by more than 30% during the past decade.

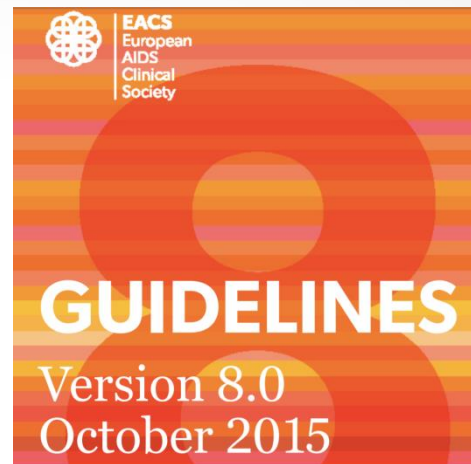
On the basis of the new evidence, EU Member States should give consideration to integrating PrEP into their existing HIV prevention package for those most at-risk of HIV infection, starting with MSM. Issues related to large-scale PrEP implementation, such as cost-effectiveness, appropriate models of care and access points, provider training, routine monitoring of patients, including adherence to



Timeframe and setting of PrEP implementation



| COUNTRY | STATUS OF PrEP | TIMEFRAME | SETTING |
|----------------|---------------------------------|-------------|------------------------------------|
| FRANCE | Implemented/reimbursed | 2016 | Health care setting |
| NORWAY | Implemented/reimbursed | 2016 | Health care setting |
| BELGIUM | Ongoing demonstration project | (2015-2018) | Health care setting |
| NETHERLANDS | Ongoing demonstration project | (2015-2018) | Health care setting |
| ITALY | Ongoing demonstration project | | Health care setting |
| UNITED KINGDOM | Completed demonstration project | (2012-2016) | Health care setting |
| CROATIA | Planned demonstration project | (2016-?) | Health care setting |
| DENMARK | Planned demonstration project | (2017-2018) | Community-based setting |
| GREECE | Planned demonstration project | (2016-2017) | Health care setting |
| IRELAND | Planned demonstration project | (2016-2017) | Health care & community setting |
| LUXEMBOURG | Planned demonstration project | (2016-2017) | Health care setting |
| MALTA | Planned demonstration project | -- | TBD |
| PORTUGAL | Planned demonstration project | (2016-2017) | Community-based setting |
| ROMANIA | Planned demonstration project | -- | TBD |
| SPAIN | Planned demonstration project | (2016-2017) | Community-based setting/STI clinic |
| SWEDEN | Planned demonstration project | (2016-2017) | Health care setting |
| AZERBAIJAN | Planned demonstration project | (TBD) | TBD |
| GEORGIA | Planned demonstration project | (2017-2018) | TBD |
| ISRAEL | Planned demonstration project | (2017-2018) | Health care setting |
| UKRAINE | Planned demonstration project | (2017-2018) | Community-based setting |



Pre-exposure Prophylaxis (PrEP)

1. PrEP can be used in adults at high-risk of acquiring HIV infection.

- Recommended in HIV-negative men who have sex with men (MSM) and transgender individuals who are inconsistent in their use of condoms with casual partners or with HIV-positive partners who are not on treatment. A recent STD or use of post-exposure prophylaxis may be markers of increased risk for HIV acquisition.
- May be considered in HIV-negative heterosexual women and men who are inconsistent in their use of condoms and likely to have HIV positive partners who are not on treatment.

2. PrEP is a medical intervention that may not provide full protection against acquiring HIV, does not protect against other STDs and should be used in combination with other preventive interventions, including the use of condoms. PrEP should be supervised by a doctor, experienced with sexual health and use of HIV medicines, possibly as part of a shared care arrangement.

The following procedures are recommended:

- Documented negative fourth generation HIV test prior to starting PrEP. During PrEP, this test should be repeated every 3 months, and PrEP should be stopped immediately in case of early clinical signs of HIV seroconversion or a positive HIV diagnostic test and the person referred for evaluation to an HIV unit.

- Before PrEP is initiated, HBV serology status should be documented. If HBsAg positive see [Clinical Management and Treatment of HBV and HCV Co-infection in HIV-positive Persons](#).
- Counsel that PrEP does not prevent other types of STD; screen for STD (including HCV) when starting PrEP and regularly during use of PrEP.
- Counsel that PrEP may impact renal and bone health (see page 45 and 41). Check renal function and bone mineral density according to guidelines on TDF use.
- Counsel that PrEP, like other prevention methods, only works when it is taken. Adherence counselling is recommended.
- Counsel that PrEP can be prescribed long term but that each consecutive PrEP prescription should be for a period of maximum 3 months (90 tablets) to ensure appropriate monitoring.

3. PrEP regimen

TDF/FTC 300*/200 mg 1 tablet qd. For MSM with high-risk sexual behavior PrEP may be dosed 'on demand' (double dose of drug 2-24 hours before each sexual intercourse, followed by two single doses of drug, 24 and 48 hours after the first drug intake). If dosed 'on demand', the total dose per week should not exceed 7 tablets.

* In certain countries TDF is labelled as 245 mg rather than 300 mg to reflect the concentration of the active metabolite (tenofovir alafenamide).

BHIVA/BASHH guidelines on the use of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP)

2017

5.6 Prescribing PrEP: recommendations

30. We recommend that tenofovir/emtricitabine (TDF-FTC) fixed-dose combination, dosed appropriately, is used for HIV pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men (MSM), transgender women (TGW) and heterosexual men and women who are at high risk of HIV acquisition. (1A)
31. We recommend that for heterosexual men and women only, tenofovir alone may be considered. (1A)
32. We recommend the following lead in periods:
 - For event-based or daily dosing in anal sex, the time to clinical protection in rectal tissues is estimated as 2–24 hours following a double dose of TDF-FTC. (1A)
 - For daily dosing (with single dose TDF-FTC), the time to protection for vaginal sex is estimated as 7 days. (1B)
33. Frequency of dosing:
 - We recommend daily PrEP can be offered to MSM, trans men, trans women and heterosexual men and women at high risk of HIV. (1A)
 - MSM and TGW should be advised that minimal benefit from daily dosing will not be attained if fewer than four doses are taken per week. There is no evidence in other populations that four doses instead of seven per week is adequate. (1B)
 - We recommend that event-based PrEP can be discussed and offered to MSM. A loading dose of two tablets of TDF-FTC taken 2–24 hours before sex, followed by a third (single) tablet 24 hours and a fourth (single) tablet 48 hours later is advised. Where potential exposure is sustained over more than a 24-hour period, one pill per day should be taken until the last sexual intercourse and then to take the two post exposure pills. (1A)
 - In the absence of data, we do not recommend event-based dosing in heterosexual men and women, trans men or trans women.

2017 CROI VE IAS PreP Çalışmalarından Seçmeler



IAS 2017
9TH IAS CONFERENCE ON HIV SCIENCE
PARIS, FRANCE - 23-26 JULY 2017



Public Health
England



MRC

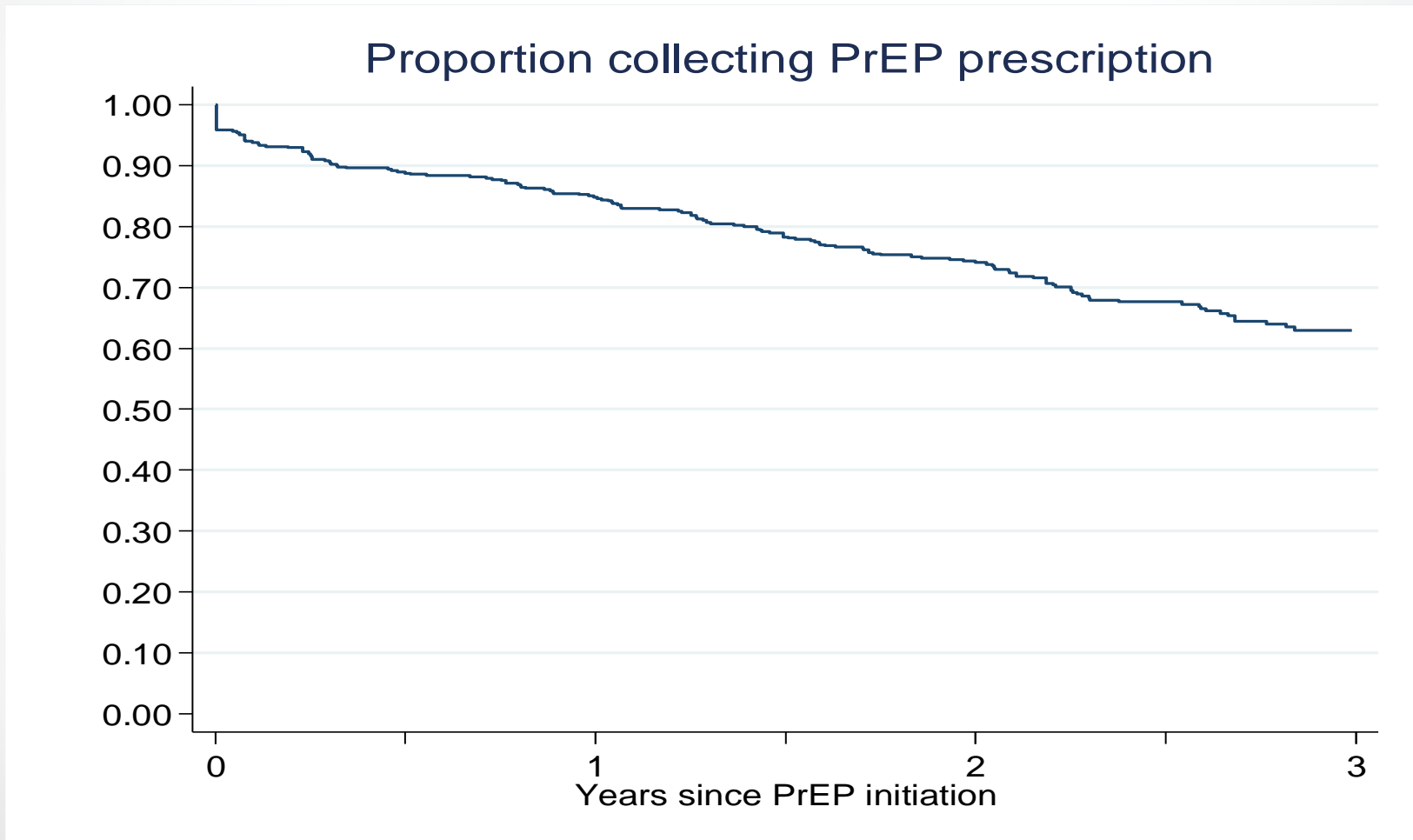
Clinical
Trials
Unit

Long term follow up of PROUD

Evidence for high continued HIV exposure and durable effectiveness of PrEP

E.White, D.Dunn, R.Gilson, A.Sullivan, A.Clarke, I.Reeves,
G.Schembri, N.Mackie, C.Dewsnapp, C.Lacey, V.Apea, M.Brady, J.Fox,
S.Taylor, J.Rooney, M.Gafos, N.Gill, S.McCormack,
and the PROUD study group

Başlangıçtan itibaren 3 yıl süreyle PreP'e devam eden katılımcılar



*Defined as any prescription since 31/05/2016

Geç faz ve geç faz sonrası

HIV İnsidansı

| | Geç faz | | Geç faz sonrası | |
|----------------------------------|---------------------|-----|------------------------|-----|
| | EBK | GBK | EBK | GBK |
| HIV infeksiyonları (N) | 4 | 21 | 5 | 1 |
| Total kişi yıllık (PY) | 254 | 223 | 424 | 356 |
| İnsidans oranları (per 100PY) | 1.6 | 9.4 | 1.2 | 0.3 |
| Hız oranı (90% CI) | 6.0 (2.5 – 16.2) | | 0.2 (0.02 - 1.3) | |
| Hız farkı (90% CI) | 7.9 (4.2 - 11.5) | | -0.9 (-1.9 - +0.08) | |

Geç faz ve geç faz sonrası CYBH İnsidansı

| Hız (N/100 pyrs) | Geç Faz | | Geç Faz Sonrası | |
|---------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| | EBK | GBK | EBK | GBK |
| Rektal GC | 35.3 (81/229) | 33.0 (67/203) | 31.4 (129/411) | 32.6 (116/356) |
| Rektal CT | 33.6 (77/229) | 21.7 (44/203) | 33.1 (136/411) | 29.8 (106/356) |
| Sifiliz | 19.4 (46/237) | 13.2 (28/212) | 31.1 (132/424) | 25.9 (93/359) |

Sonuçlar

- PrEP başlandıktan 3 yıl sonra, %60'ı halen kullanmaya devam ediyor
- CYBH yüksek oranda devam etmekte
- Yüksek uyum gösteren bu grupta HIV insidansında azalma ve PreP etkinliği devam etmekte
- HIV enfeksiyonu görülenlerde en sık gözlenen sebep riskli temas olan zamanda doz atlanması

On-Demand Oral TDF/FTC PrEP

Daha az sıklıkta cinsel teması olan yüksek riskli MSM'ler

- IPERGAY subgrup analizi: Daha az sıklıkta cinsel teması olanlarda PrEP etkinliğinin değerlendirilmesi (daha az sıklıkta kullanım ortalama <15 tablet/ay) PrEP rejimine uyumlu olanlar (N = 269; 134 takipli olgu)
- HIV insidans oranı /100 PY:
 - TDF/FTC PrEP vs plasebo: **0 vs 9.3** ($P = .013$)
 - Daha az sıklıkta cinsel teması olanlarda yüksek etkinlik

Uzun-etkili Cabotegravir ile PreP

- **Cabotegravir:** INSTI oral tablet ve uzun etkili IM enjeksiyon

CAB Çalışmaları

Dizayn ve Bulgular

ECLAIR^[1]

- Phase IIa (N = 127)

- **CAB LA IM (12 hafta aralarla)** vs PBO IM düşük riskli erkekler

HPTN 077^[2]

- Phase III (N = 199)

- **CAB LA IM (8 veya 12 hafta aralarla)** vs PBO IM düşük riskli kadın ve erkekler

HPTN 083/084^[3,4]

- Phase IIb/III (N = 4500/3200)

- **CAB LA IM (8 hafta ara ile 2 enjeksiyon sonrası 4 hafta ara vs TDF/FTC PO günlük MSM/TGW (083) veya kadınlar (084) yüksek riskli trial -2022**

■ Amaç: Günlük tablet kullanımını önlemek ve uyum sorununu çözmek

1. Markowitz M, et al. Lancet HIV. 2017;4:e331-e340.
2. Landovitz R, et al. IAS 2017. Abstract TUAC0106LB.
3. ClinicalTrials.gov. NCT02720094.
4. ClinicalTrials.gov. NCT03164564.

Cabotegravir insan alışması

• HPTN 077 alışması

- Faz 3 alıřma
- Brezilya, United States, Malawi ve Güney Afrika.
- 199 kadın ve erkek hasta HIV için düşük riske sahip

- Uzun etkili Cabotegravirin etkinlik, güvenirlik, uyum ve farmakokinetiėi
 - 600 mg(3 ml tek enj) 8 hafta arayla 2 doz sonra 1 ay ara ile total 5 doz řeklinde veya
 - 800 mg (2 ml çift enj) 12 haftada bir toplam 3 doz řeklinde

- İlk analizler 41.hafatada yapıldı:600 mg lık kolda kan düzeyleri ve tolerasyon oldukça iyi bulundu

- Çalışma takip süresiyle Temmuz 2018'e kadar devam edecek

Nötralizan Antikorlar (bNAbs) ile PreP

- **VRC01**: HIV-1 CD4 bağlanma gölgesine direk etkili monoklonal antikor^[1]
 - PK çalışmada terminal yarılanma ömrü: ~ 15 gün
:HIV-infekte hastalarda antiviral etkisi gösterilmiş^[1,2]
 - Randomized faz II PreP çalışmaları ^[3,4]
 - Düşük doz/yüksek doz IV VRC01 or plasebo 8 hafta aralarla yüksek riskli bireyler
 - MSM/TGW (Kuzey-Güney Amerika) and kadınlar (Sahra-altı Afrika); N = 4200
- Diğer bNAbs çalışmaları: **3BNC117, 10-1074**^[5,6]

VRC01'in etkinliđini deęerlendiren

Faz 2b alışma: AMP alışması

- 47 merkez
- HIV Vaccine Trials Network and the HIV Prevention Trials Network tarafından organize edilmiř



HVTN 703/HPTN 081

- Sahra altı Afrika
- 21 merkez, 7 ülke
- 1500 heteroseksüel kadın
- 18- 40 yaş
- Başlangıç Mayıs 2016

HVTN 704/HPTN 085

- Amerika, Avrupa
- 26 merkez
- 2700 MSM ve TG
- 18 - 45 yaş
- Bařlangıç Nisan 2016

AMP çalışması hasta kolları

| Cohort | IV Treatment | n= | Schedule |
|--|-----------------|-----|---|
| North + South American MSM (2700) HVTN 704 / HPTN 085 | VRC01 10 mg/kg | 900 | Every 8 wks x 10 doses over 22 months |
| | VRC01 30 mg/kg | 900 | |
| | Placebo Control | 900 | |
| sub-Saharan African women (1500) HVTN 703 / HPTN 081 | VRC01 10 mg/kg | 500 | Every 8 wks x 10 doses over 22 months |
| | VRC01 30 mg/kg | 500 | |
| | Placebo Control | 500 | |

%60 gibi koruma, düşük doz dahi koruma sağlayabilmekte

Dapivirine Vajinal Ring ile PreP

- Dapivirine ring: NNRTI dapivirine içeren silikon elastomer vajinal ring
- ASPIRE/MTN-020 and IPM 027/Ring: çok merkezli, randomize, çift kör faz III
- Dapivirine ring PrEP vs plasebo HIV-negatif Afrikalı kadınlar
- 21 yaş altında uyum çok düşük

| HIV Korunma etkinlik vs Plasebo, % | ASPIRE/MTN-020 ^[1] (N = 2629) | IPM 027/Ring ^[2] (N = 1959) |
|------------------------------------|---|---|
| Tüm olgular | 27 (95% CI: 1-46; <i>P</i> = .05) | 30.7 (95% CI: 0.90-51.5; <i>P</i> = .04) |
| Age > 21 yaş | 56 (95% CI: 31-71; <i>P</i> < .001) | 37.5 (95% CI: 3.49-59.5) |

- HOPE (ASPIRE) and DREAM (IPM 027/Ring) dapivirine açık etiketli ring çalışmaları uygulamada

1. Baeten JM, et al. N Engl J Med. 2016;375:2121-2132.

2. Nel A, et al. N Engl J Med. 2016;375:2133-2143.

POSTER BİLDİRİLER/1

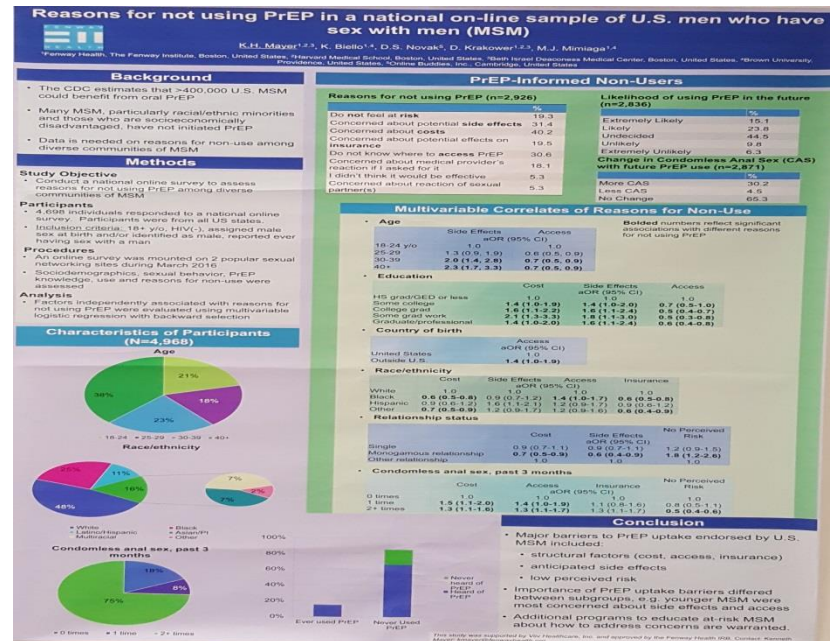
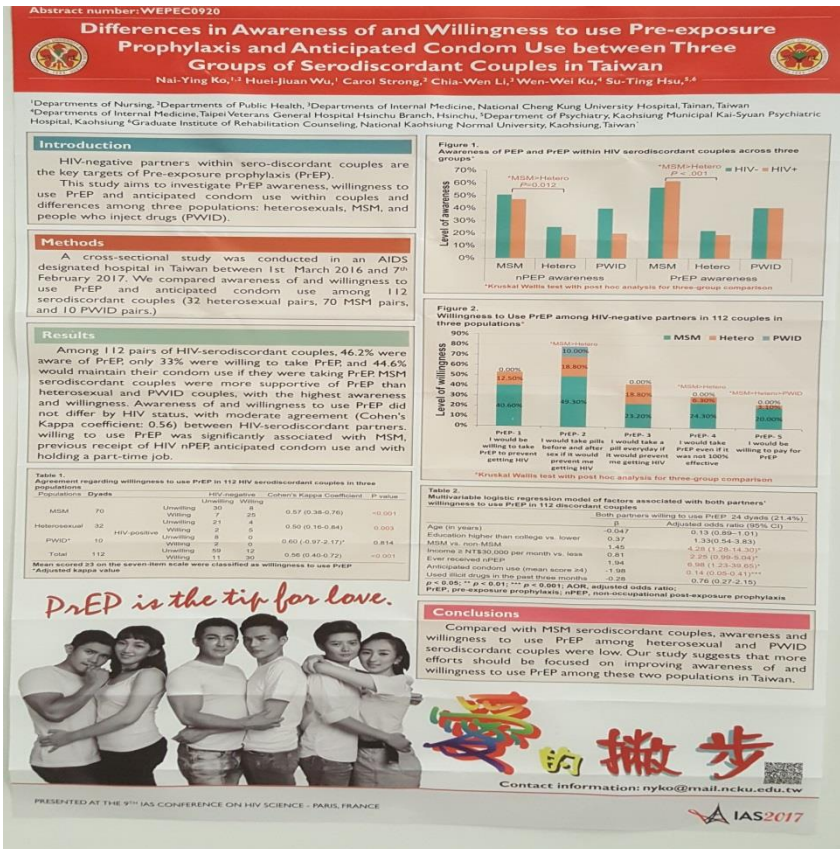
TAIWAN ÇALIŞMASI

MSM'lere göre heteroseksüel
IVDU'da PrEP uyumu daha düşük

USA ÇALIŞMASI

MSM'lerde uyumsuzluk nedenleri:

Strüktürel (fiyat, ulaşılabilirlik, sigorta sorunu)
Ön görülen yan etkiler
Düşük risk algısı



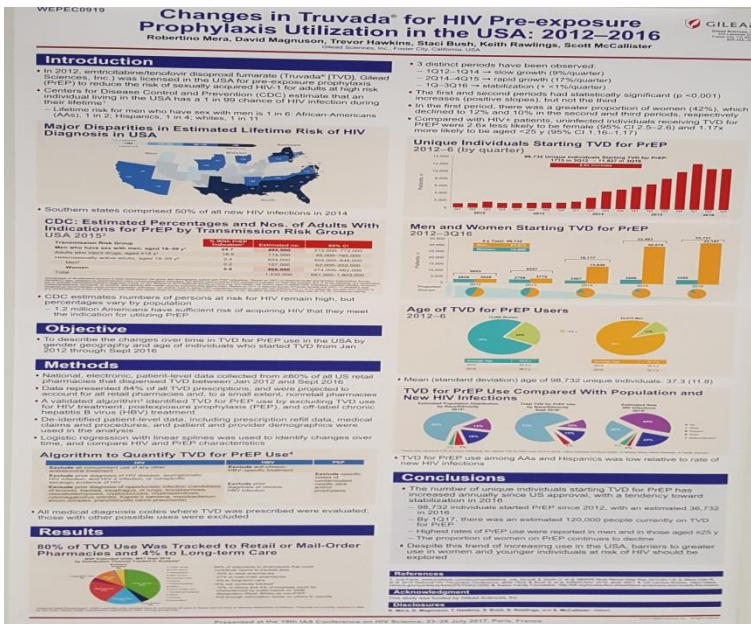
POSTER BİLDİRİLER/2

USA ÇALIŞMASI

PrEP kullanımını artırıyor:

2012'ye kadar : 98732 kişi
2016'da :36732 kişi

Ancak: Bayan ve genç yaş (<25) kullanımında direnç var

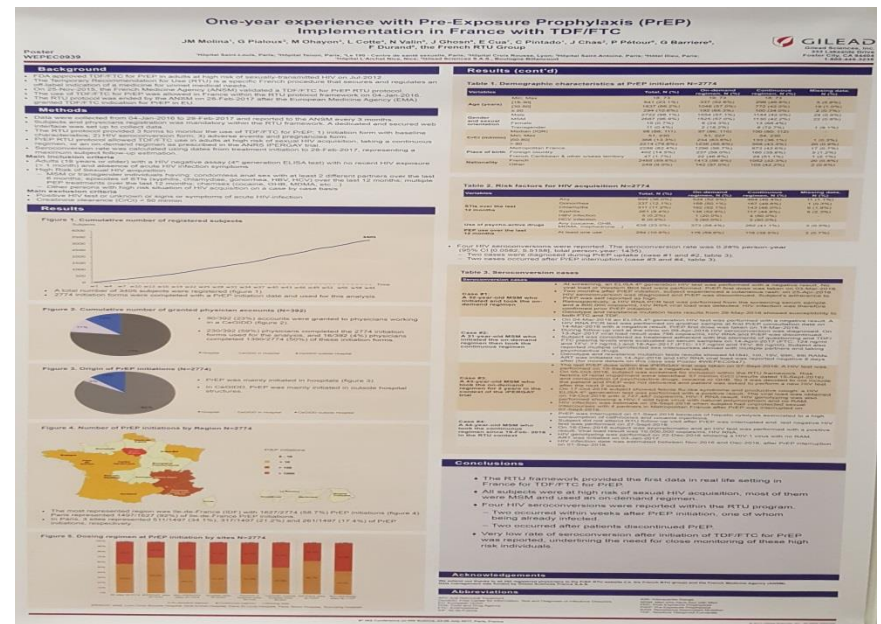


FRANSIZ ÇALIŞMASI

2016-2017 PrEP alan yüksek riskli 2774 MSM, transgender olgu, çoğu on demand prof aldı

4 HIV serokonv gelişti: 2 si tedavinin ilk birkaç haftası, 2'si PrEP kesildikten sonra

Çok düşük serokonv. oranına rağmen yüksek riskli hastalar yakın takip edilmeli



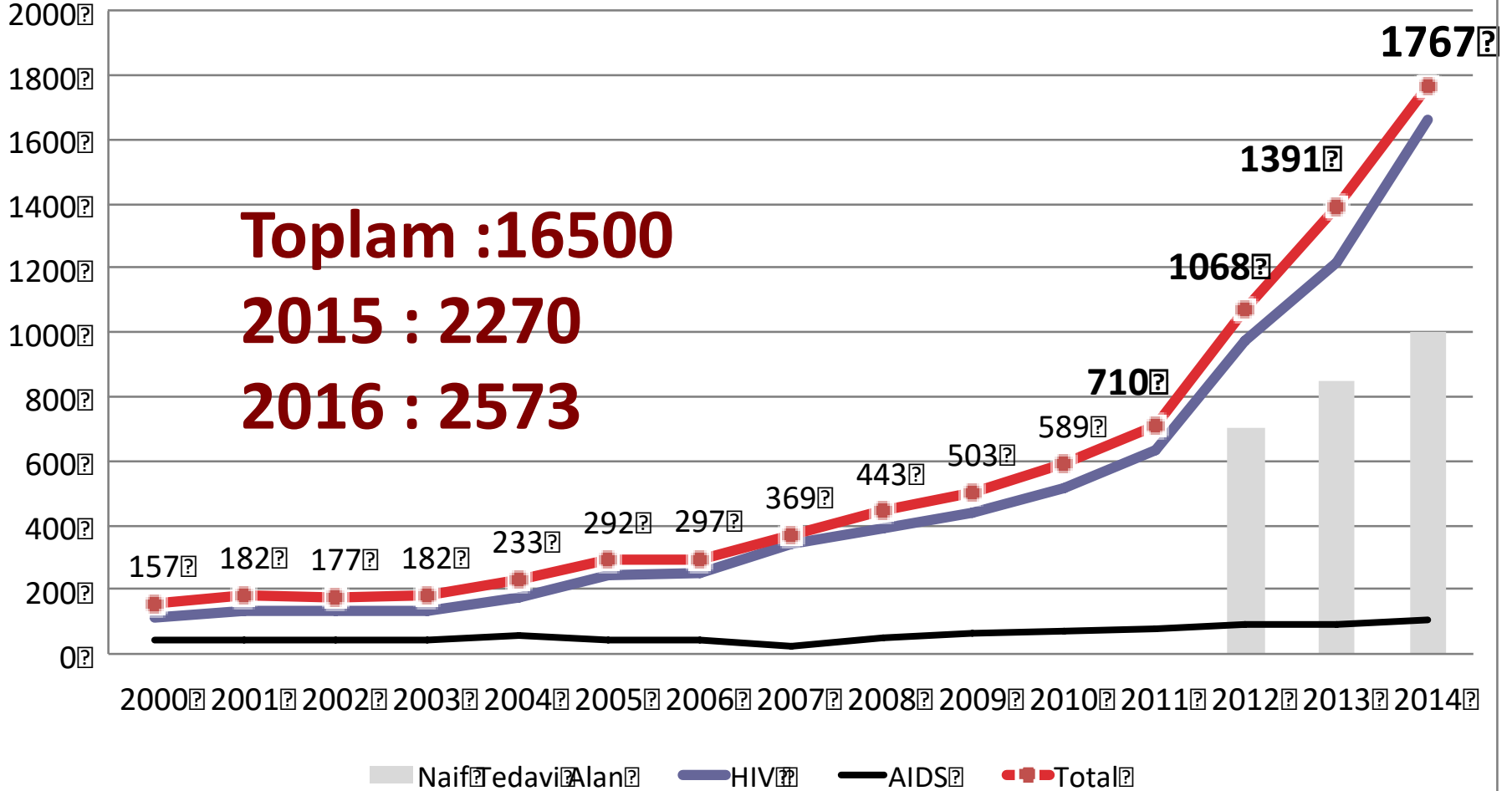
2017 PreP Özeti

- Halen önerilen tek PreP Stratejisi Günlük TDF/FTC
- PreP kullanıcıları için yeni stratejiler netlik kazanmadı
- İleride yeni seçenekler olarak karşımıza çıkabilecekler;
 - On-demand PrEP
 - TAF/FTC
 - Uzun-etkili ajanlar
 - bNAbs
 - Vajinal ringler

Türkiye için PrEP



Yeni Tanı Koyulan HIV/AIDS Hastaları-Türkiye



MALİYET

Geri ödeme?
Kime?
SUT?
.....

UYUM

HIV + lerde uyum?
Genel popülasyon?

İZLEM

Zaman?
Kim?
Poliklinikler?
Merkezler?

SOSYOKÜLTÜREL DURUM

Tabular?
MSM?
Çok partner?
.....

DİĞER ÖNLEME STRATEJİLERİ

Kondom?
HIV test?
Farkındalık?
Eğitim?
.....

Sonuç olarak;



- ✓ PrEP HIV riskini azaltmada etkili!
- ✓ PrEP'in etkili olabilmesi için yüksek uyum gerekli!
- ✓ Uyumlu PrEP kullanıcılarında direnç önemli bir sorun değil!
- ✓ Kısa dönemde 'bulantı'dışında anlamlı yan etki yok
- ✓ Halen soru işaretleri var
- ✓ (uzun vadede yan etkiler? CYBH? Maliyet?...)
- ✓ Amerika'da yaygın şekilde kullanılmakta
- ✓ Bir çok ülkede devam eden PrEP projeleri var
- ✓ Türkiye'de kısa vadede gündeme gelmesi güç

What's in your HIV prevention



Teşekkür ederim...