

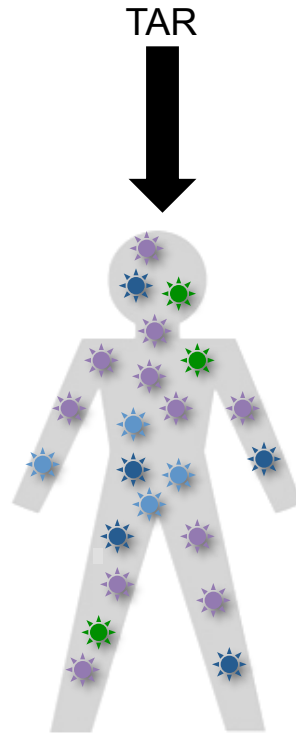


XIX Simposio Internacional sobre VIH / SIDA

Ciudad de México,
24 - 26 de agosto 2017
Hotel Crowne Plaza WTC

**Resultados de la encuesta
de resistencia pre-TAR de
VIH en México**

Dr. Santiago Avila Ríos
santiago.avila@cieni.org.mx



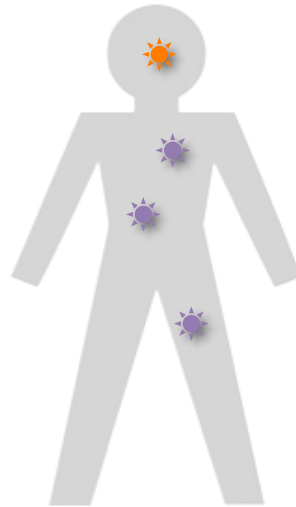
Alta Diversidad
Genética viral



TAR



- Baja adherencia
- Combinación inadecuada de fármacos
- Potencia del fármaco insuficiente



TAR

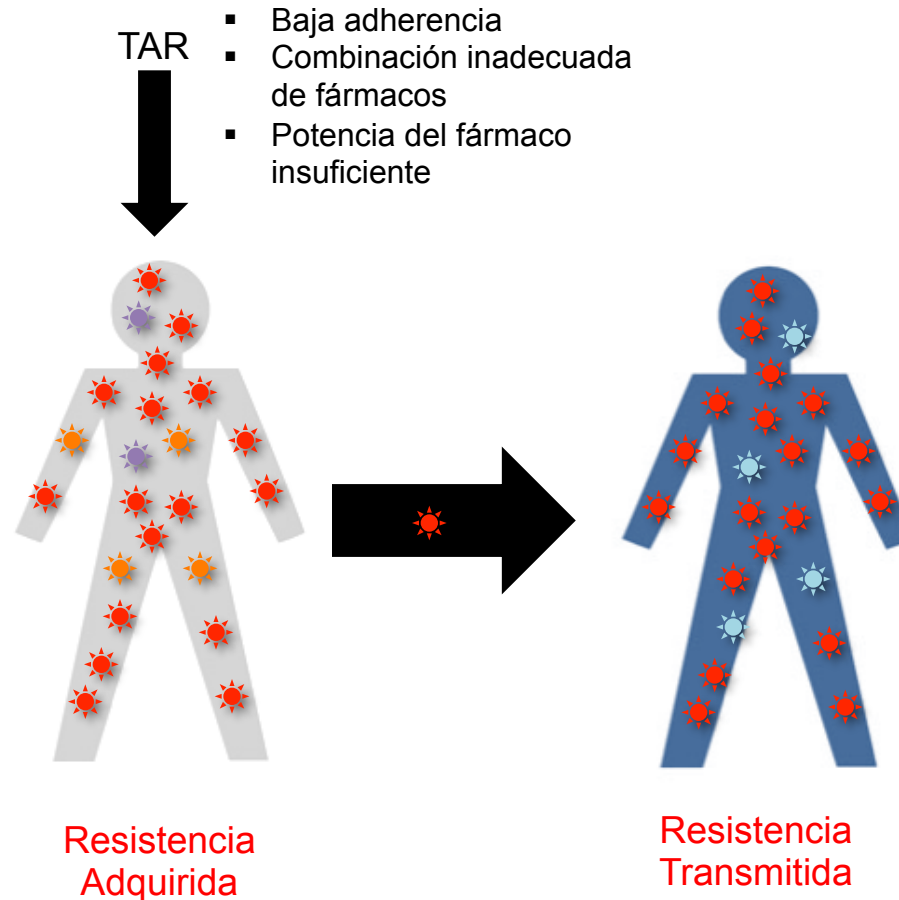


- Baja adherencia
- Combinación inadecuada de fármacos
- Potencia del fármaco insuficiente

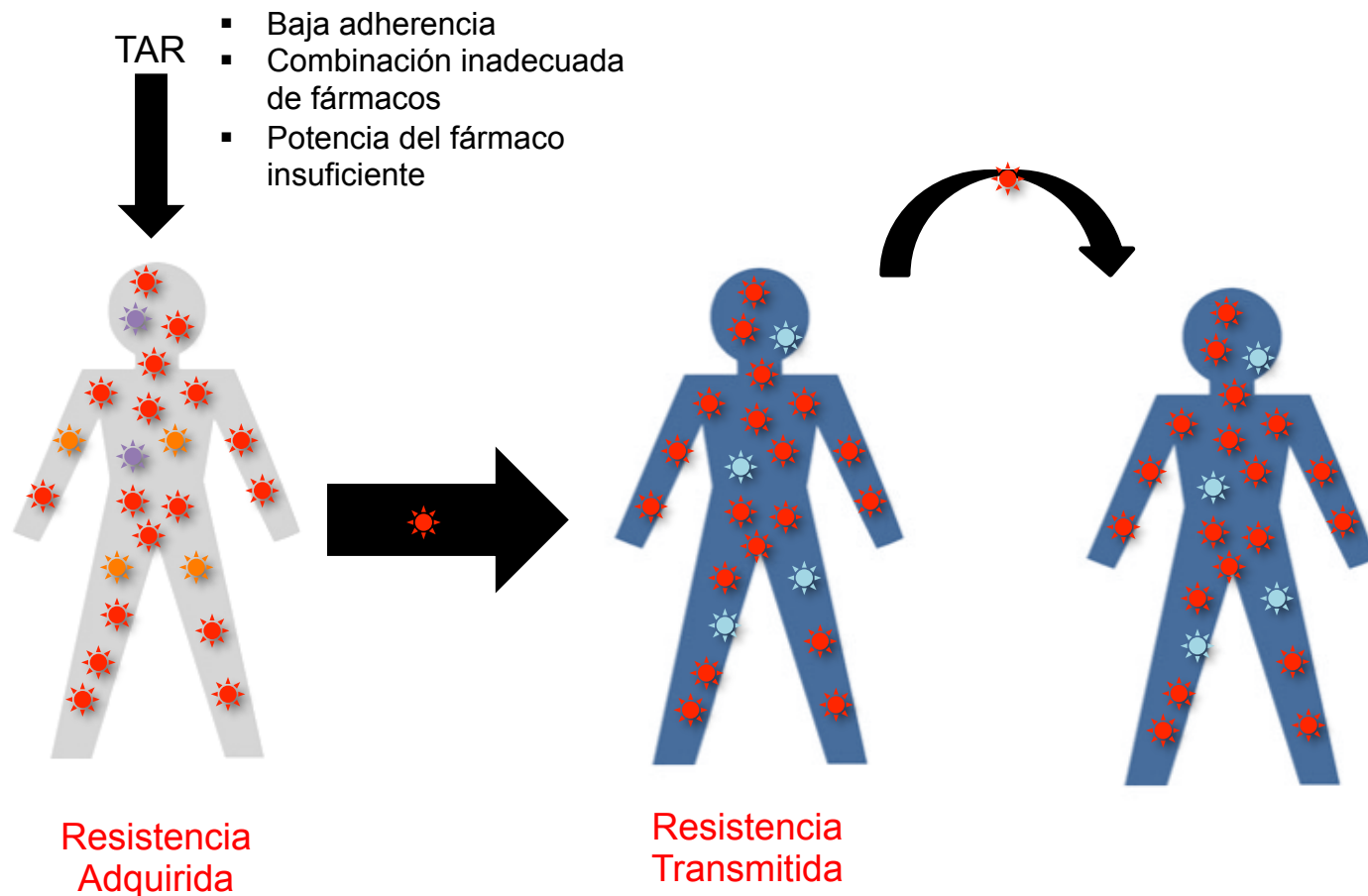


Resistencia
Adquirida

 Variante con resistencia

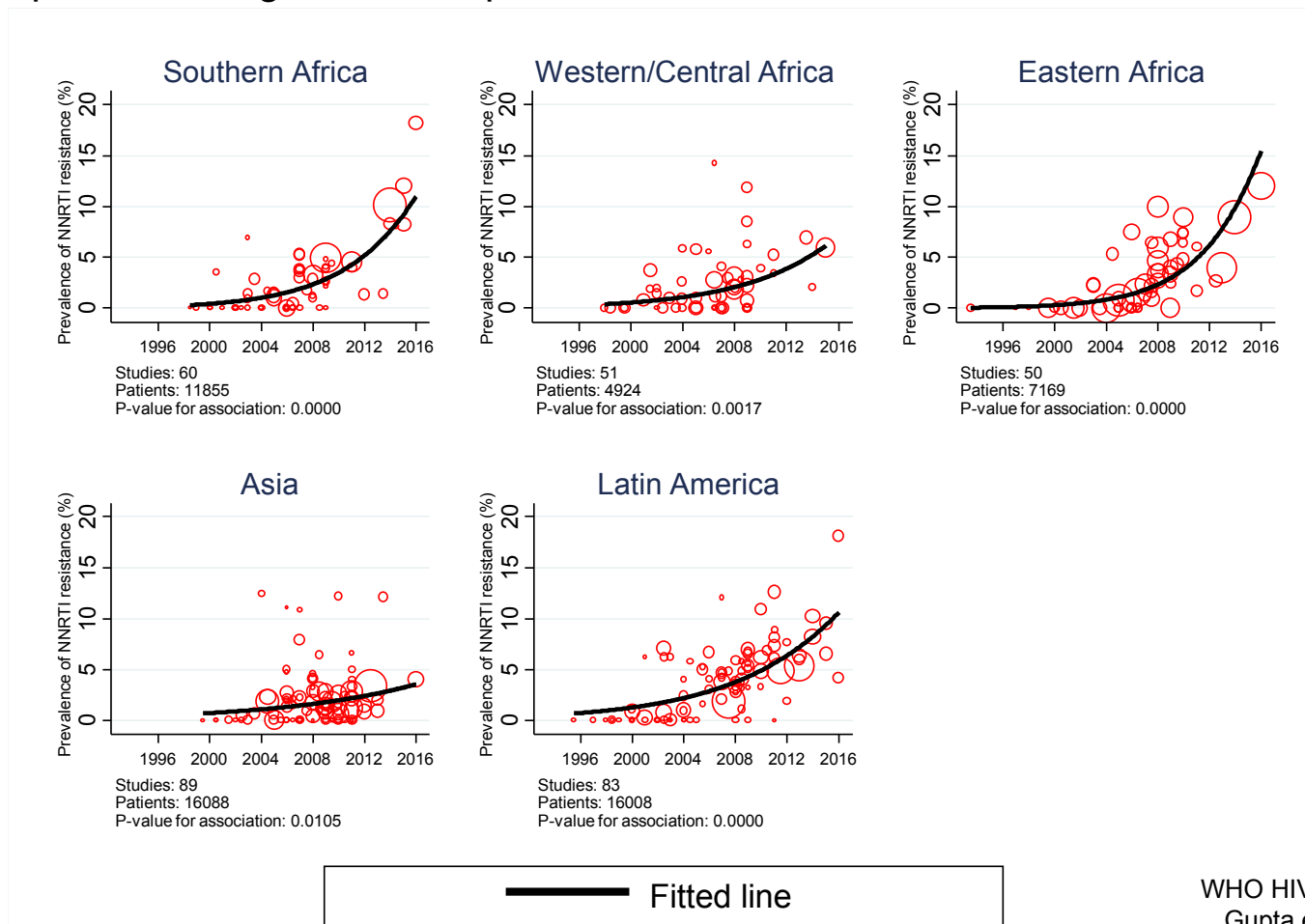


 Variante con resistencia



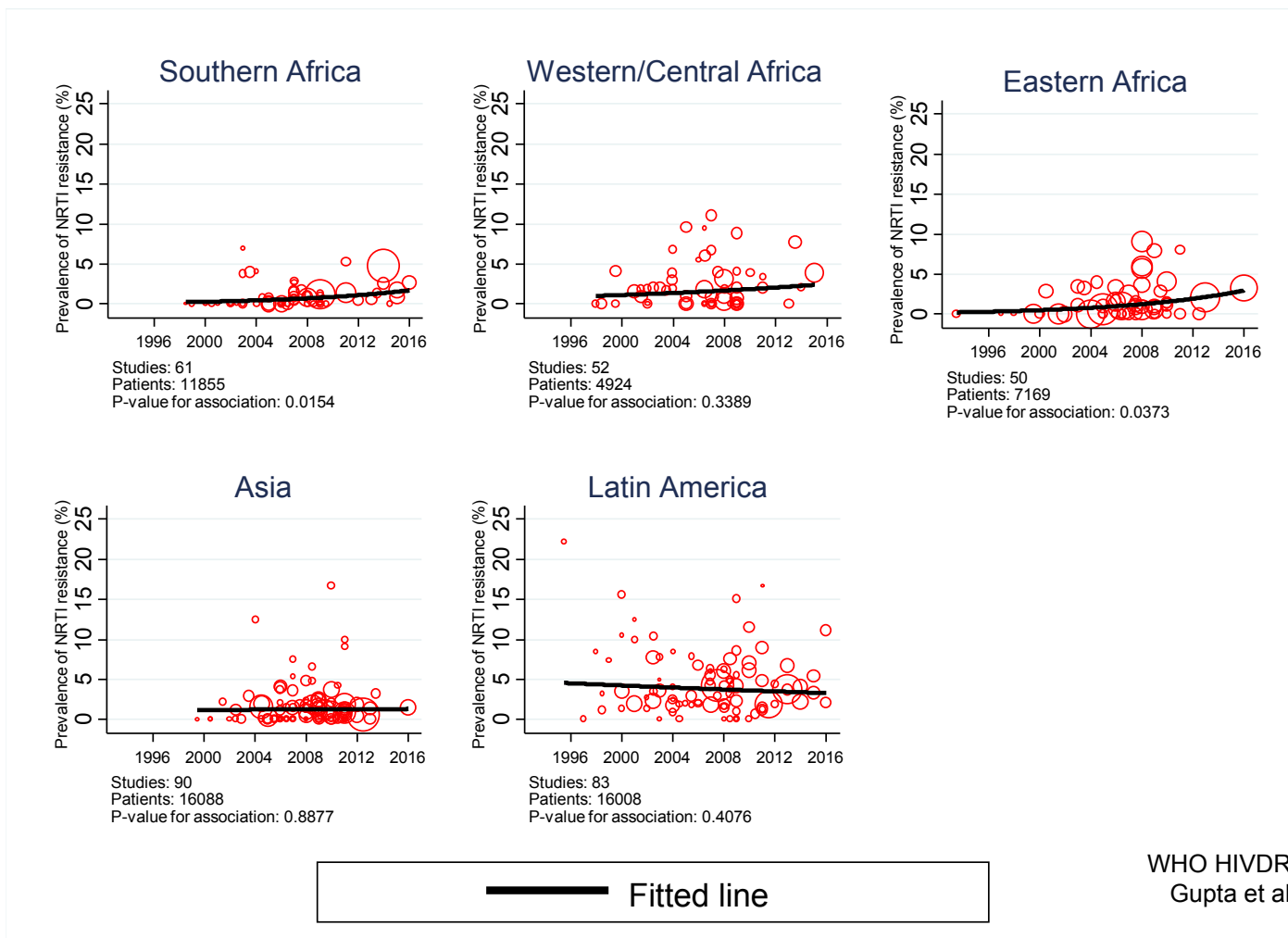
 Variante con resistencia

- La resistencia pre-TAR está incrementándose en partes del mundo donde se usan ampliamente regímenes de primera línea basados en NNRTI.



WHO HIVDR Report 2017;
Gupta et al., submitted

- El incremento de la resistencia pre-TAR a NRTI no es evidente como a NNRTI.

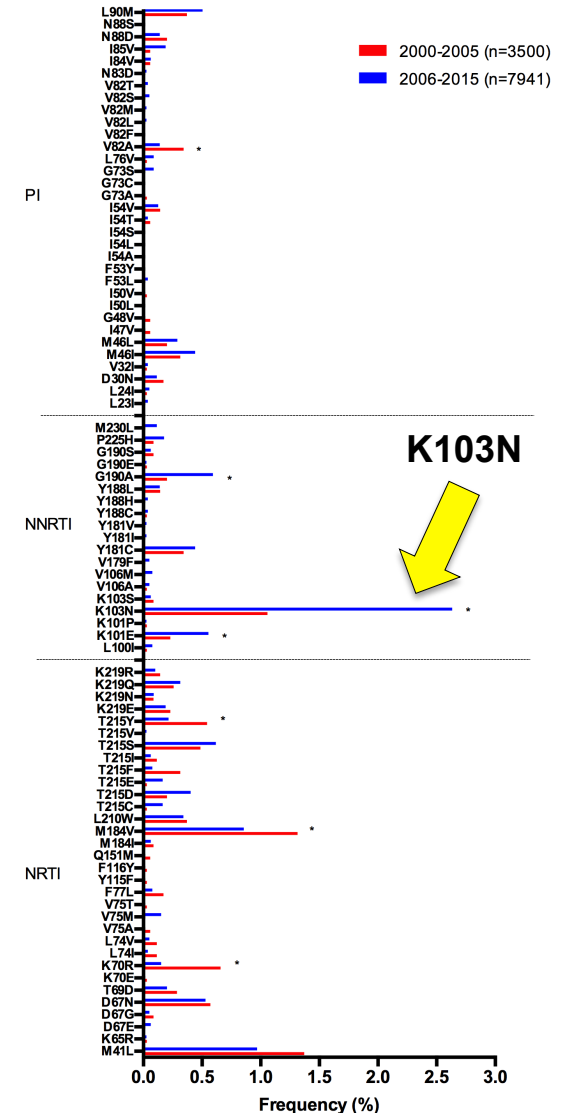


WHO HIVDR Report 2017;
Gupta et al., submitted

Tendencia de aumento de la resistencia transmitida a NNRTI en Latinoamérica

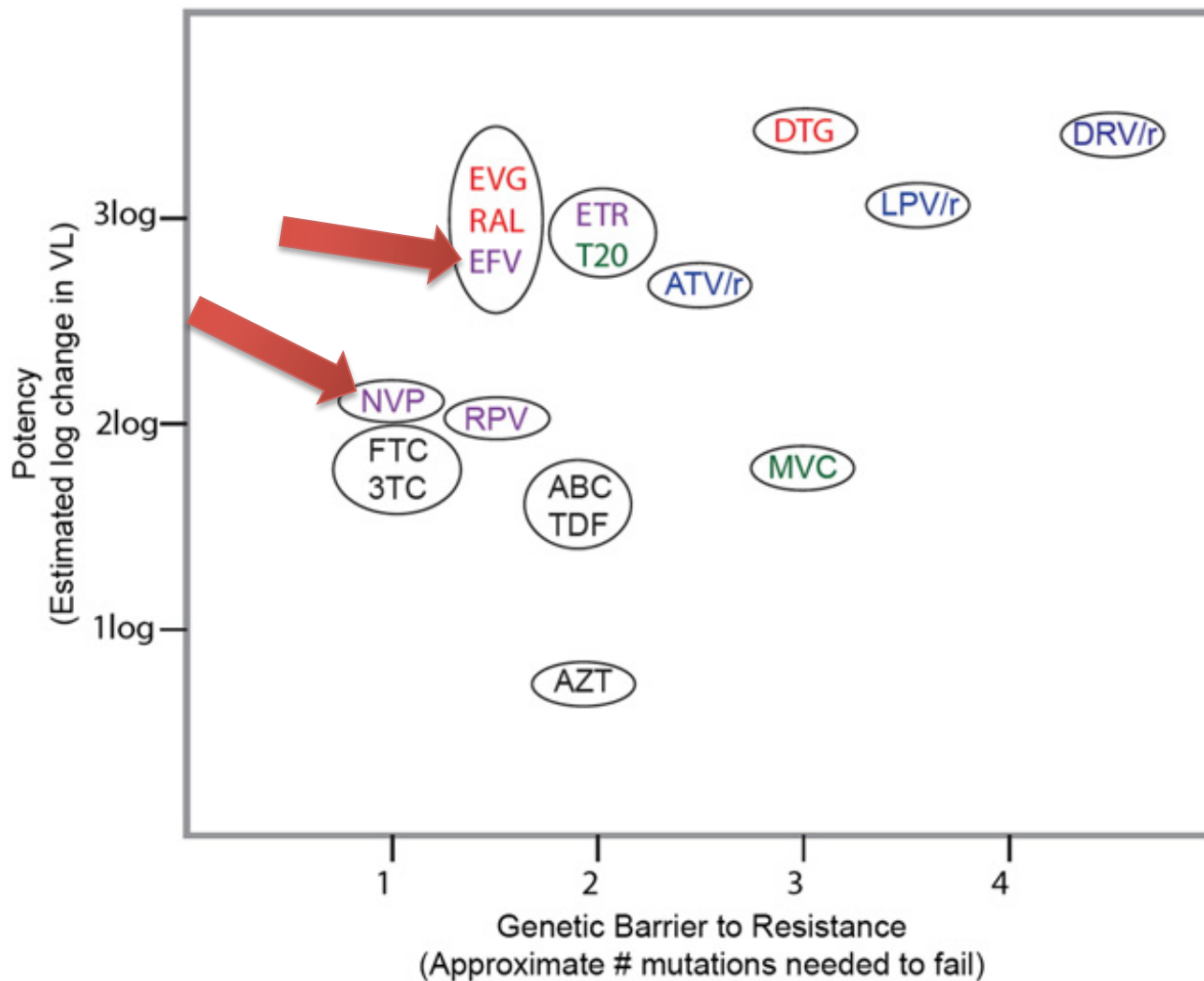
	Complete cohort		2000–2005		2006–2015		p value ^a
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
Caribbean	n = 1,004		n = 415		n = 589		
Any ARV Drug	8.5	(6.8, 10.4)	3.6	(2.0, 5.9)	11.9	(9.3, 14.8)	<0.0001
NRTI	5.4	(4.1, 7.0)	3.4	(1.9, 5.6)	6.8	(4.9, 9.1)	0.0223
NNRTI	4.9	(3.6, 6.4)	0.2	(0.0, 1.3)	8.1	(6.1, 10.7)	<0.0001
PI	0.8	(0.3, 1.6)	0.0	(0.0, 0.9)	1.4	(0.6, 2.7)	0.0240
Mesoamerica	n = 3,663		n = 560		n = 3,103		
Any ARV Drug	7.3	(6.5, 8.2)	9.3	(7.0, 12.0)	7.0	(6.1, 7.9)	NS
NRTI	3.8	(3.2, 4.5)	7.9	(5.8, 10.4)	3.1	(2.5, 3.8)	<0.0001
NNRTI	3.5	(3.0, 4.2)	5.0	(3.3, 7.1)	3.3	(2.7, 4.0)	NS
PI	1.4	(1.1, 1.9)	1.6	(0.7, 3.0)	1.4	(1.0, 1.9)	NS
Andean	n = 677		n = 410		n = 267		
Any ARV Drug	5.7	(4.1, 7.7)	3.9	(2.2, 6.3)	8.2	(5.2, 12.2)	0.0251
NRTI	3.0	(1.8, 4.6)	2.4	(1.2, 4.4)	3.7	(1.8, 6.8)	NS
NNRTI	2.1	(1.2, 3.5)	1.0	(0.3, 2.5)	3.7	(1.8, 6.8)	0.0233
PI	2.2	(1.3, 3.7)	2.0	(0.8, 3.8)	2.6	(1.1, 5.3)	NS
Brazil	n = 4,954		n = 1,548		n = 3,406		
Any ARV Drug	8.4	(7.7, 9.2)	6.7	(5.5, 8.1)	9.1	(8.2, 10.2)	0.0044
NRTI	4.4	(3.8, 5.0)	4.8	(3.8, 6.0)	4.2	(3.2, 4.9)	NS
NNRTI	3.5	(3.0, 4.0)	1.2	(0.7, 1.9)	4.5	(3.8, 5.2)	<0.0001
PI	2.1	(1.7, 2.6)	1.8	(1.2, 2.6)	2.3	(1.8, 2.9)	NS
Southern Cone	n = 1,143		n = 567		n = 576		
Any ARV Drug	6.2	(4.9, 7.8)	4.2	(2.7, 6.2)	8.1	(6.1, 10.7)	0.0068
NRTI	2.7	(1.9, 3.8)	2.5	(1.4, 4.1)	3.0	(1.7, 4.7)	NS
NNRTI	3.7	(2.7, 4.9)	1.8	(0.8, 3.2)	5.6	(3.8, 7.8)	0.0008
PI	1.4	(0.8, 2.3)	0.7	(0.2, 1.8)	2.1	(1.1, 3.6)	NS
Complete Region	n = 11,441		n = 3,500		n = 7,941		
Any ARV Drug	7.7	(7.2, 8.2)	6.0	(5.3, 6.9)	8.2	(7.7, 8.9)	<0.0001
NRTI	4.0	(3.7, 4.4)	4.5	(3.8, 5.2)	3.8	(3.4, 4.2)	NS
NNRTI	3.6	(3.2, 3.9)	1.8	(1.4, 2.3)	4.2	(3.8, 4.7)	<0.0001
PI	1.7	(1.5, 2.0)	1.4	(1.0, 1.8)	1.8	(1.5, 2.1)	NS

^a Fisher's exact test comparing the 2000–2005 vs. 2006–2015 periods. PDR, pre-antiretroviral treatment drug resistance; ARV, antiretroviral; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors; CI, confidence interval; NS, non significant (p>0.05).



Avila-Ríos et al, PLoS One 2016

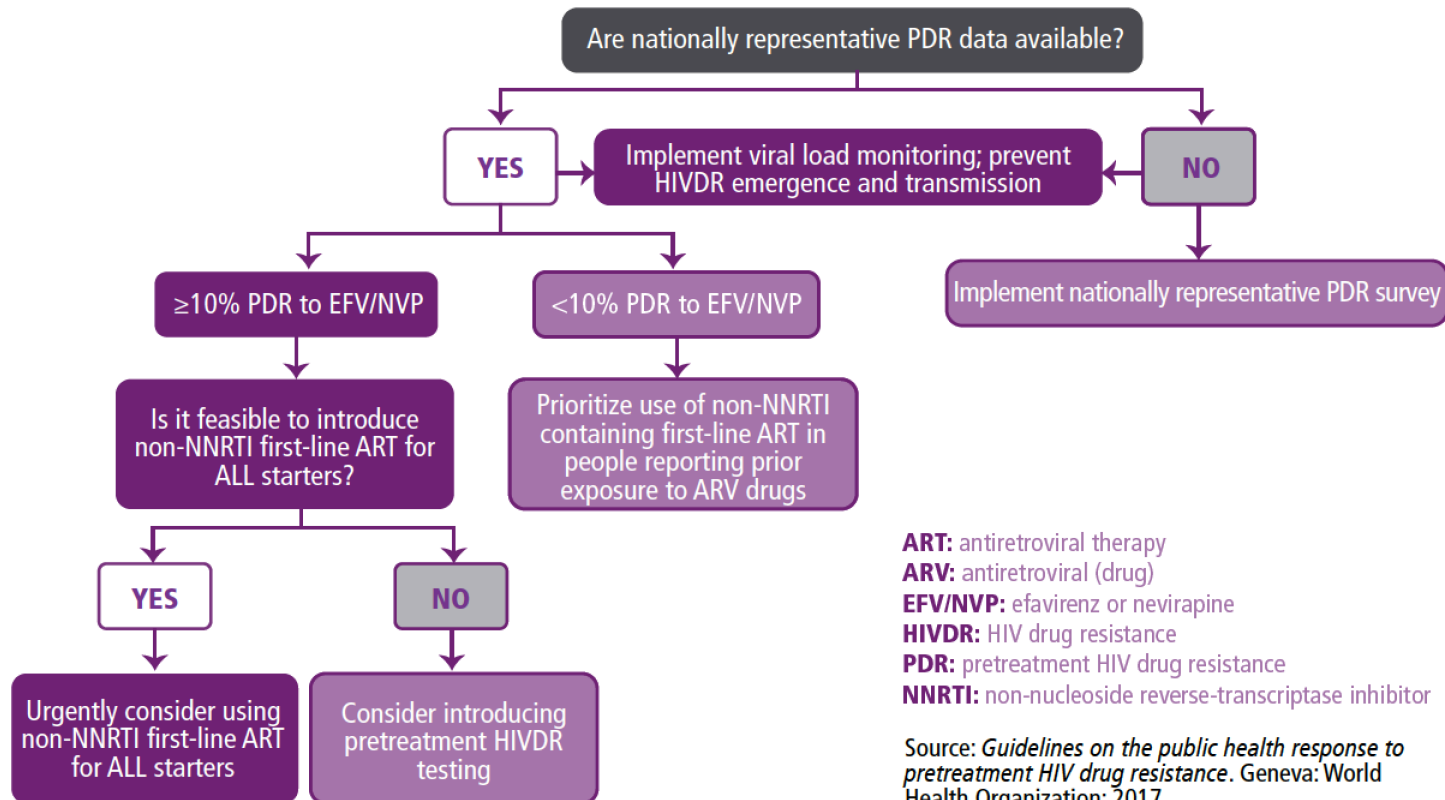
La factibilidad de desarrollo de resistencia depende de la potencia y la barrera genética de los fármacos antirretrovirales



NRTI
NNRTI
PI
INSTI
EI

Clutter et al, 2016 Inf Gen Evol

- El Plan Global de Acción 2017-2021 de la OMS provee un marco de respuesta global de cinco años hacia la farmacorresistencia del VIH.



Desde 2014, la OMS desarrolló una metodología estandarizada para conducir encuestas de resistencia pre-TAR (y adquirida) de VIH con representatividad a nivel nacional.

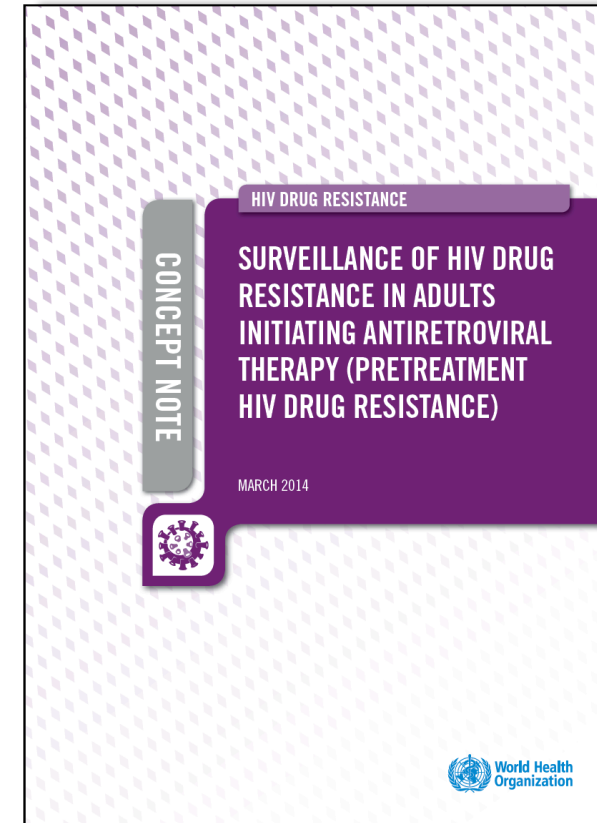
Estimación con representatividad nacional de los niveles de resistencia pre-TAR en tres grupos:

1) Todos los iniciadores de TAR (Personas vírgenes a ARV y re-iniciadores con previa exposición a ARV)

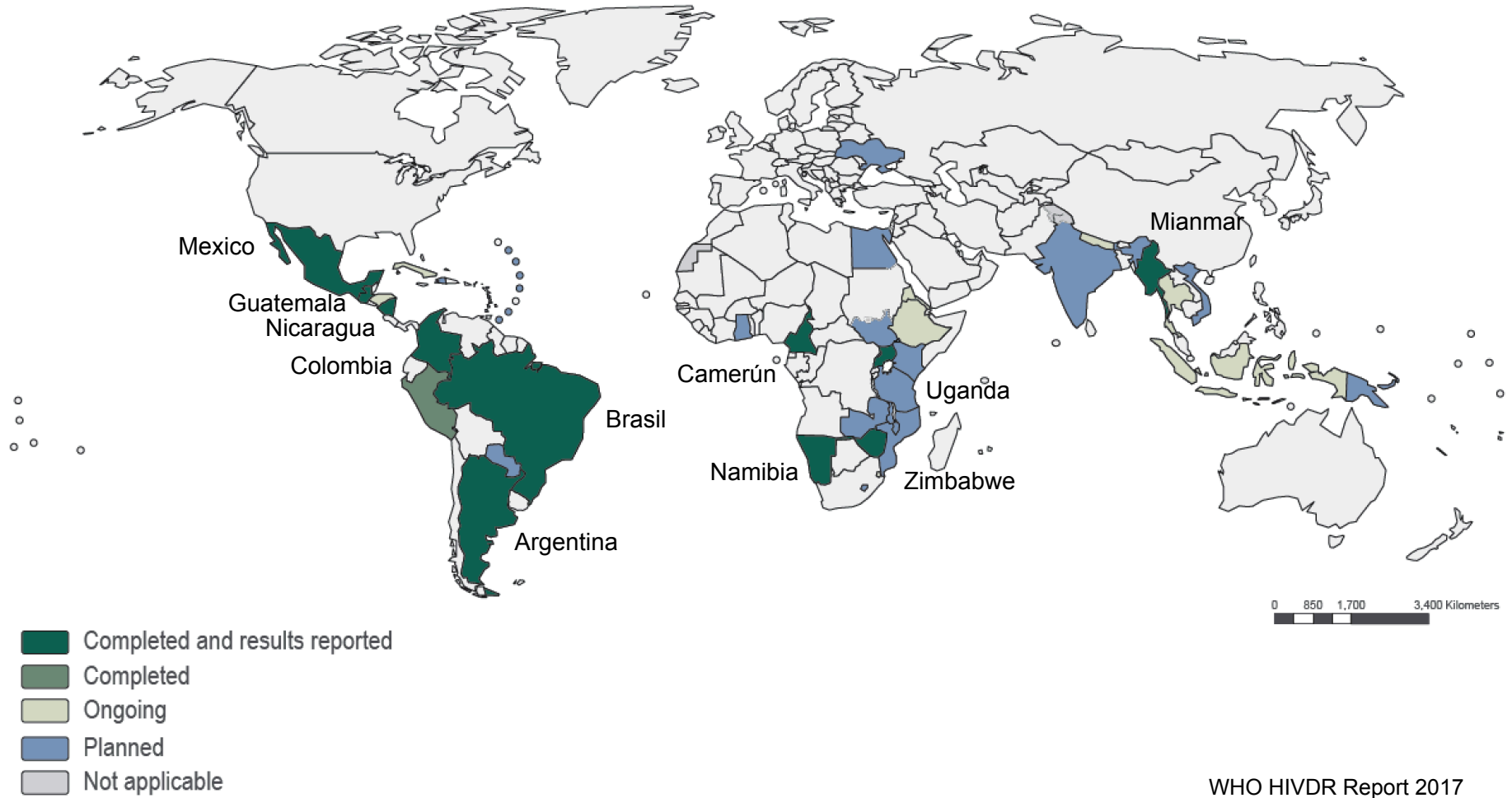
2) Iniciadores de TAR con previa exposición a ARV (auto-reporte basado en cuestionario de entrada)

- Mujeres expuestas a ARV para prevención de transmisión de madre a hijo.
- Personas que dejan el TAR y re-inician con primera línea después de al menos tres meses después de la interrupción.

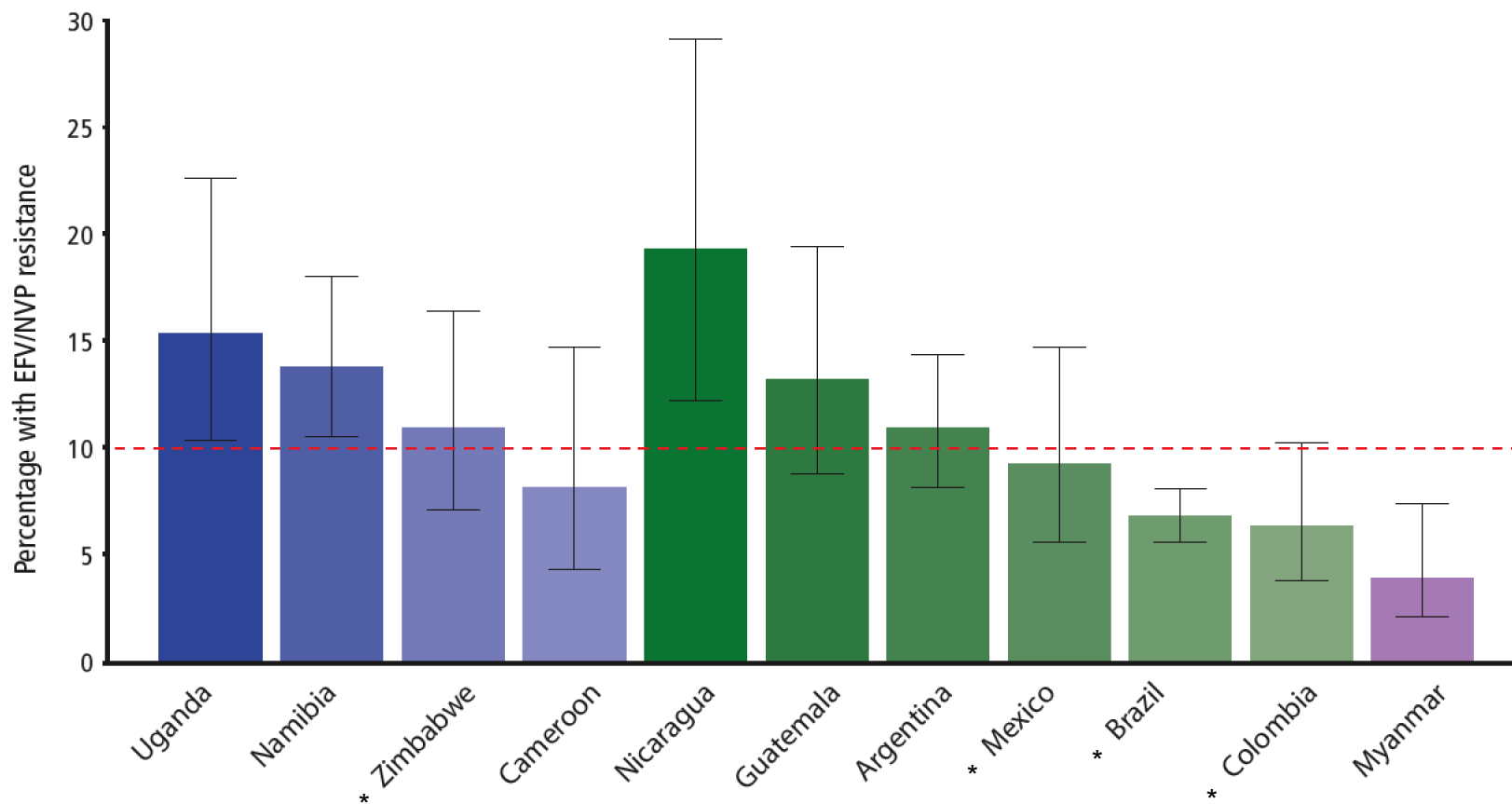
3) Personas vírgenes a ARV que inician TAR por primera vez (auto-reporte basado en cuestionario de entrada)



Países implementando encuestas de resistencia pre-TAR de OMS



Resistencia pre-TAR a EFV/NVP cercana al 10% en varios países

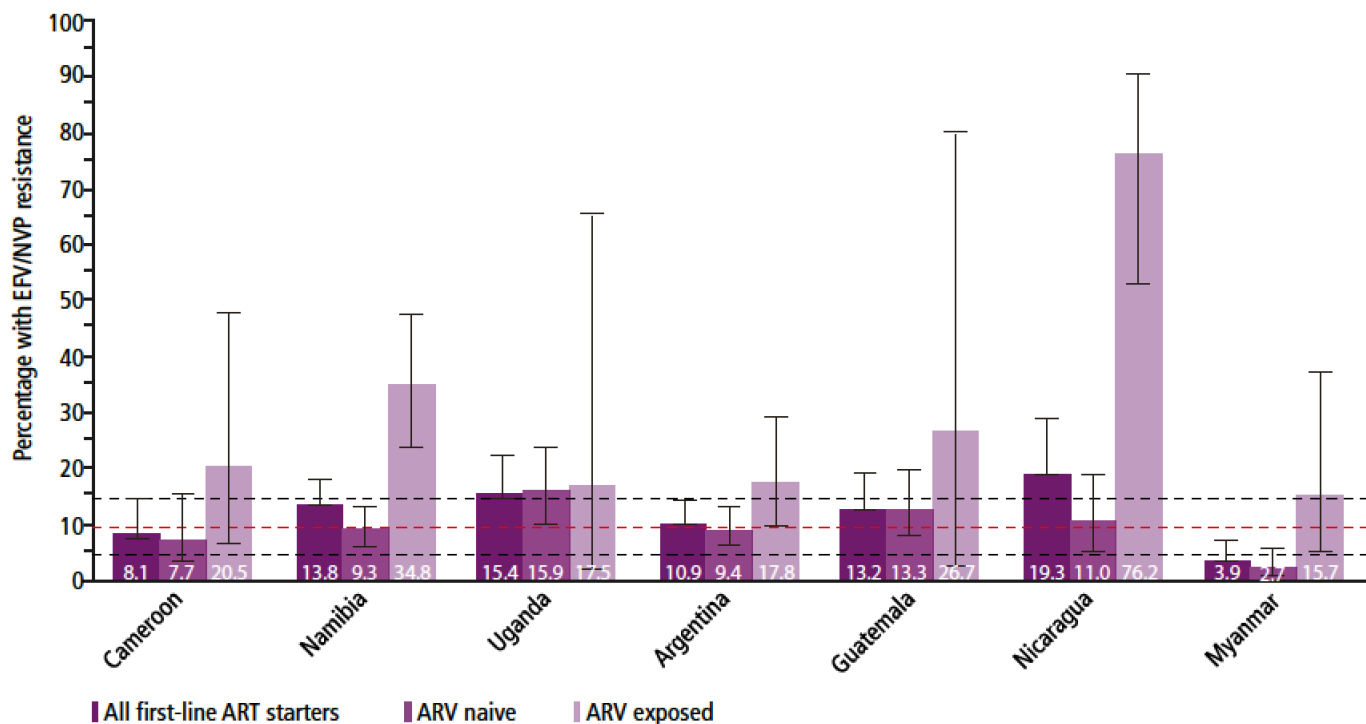


* Surveys excluding persons with prior exposure to ARV

Resistance to EFV/NVP is defined by the Stanford HIVdb algorithm (version 8.3); sequences with predicted low-, intermediate- or high-level resistance are considered as resistant.

WHO HIVDR Report 2017

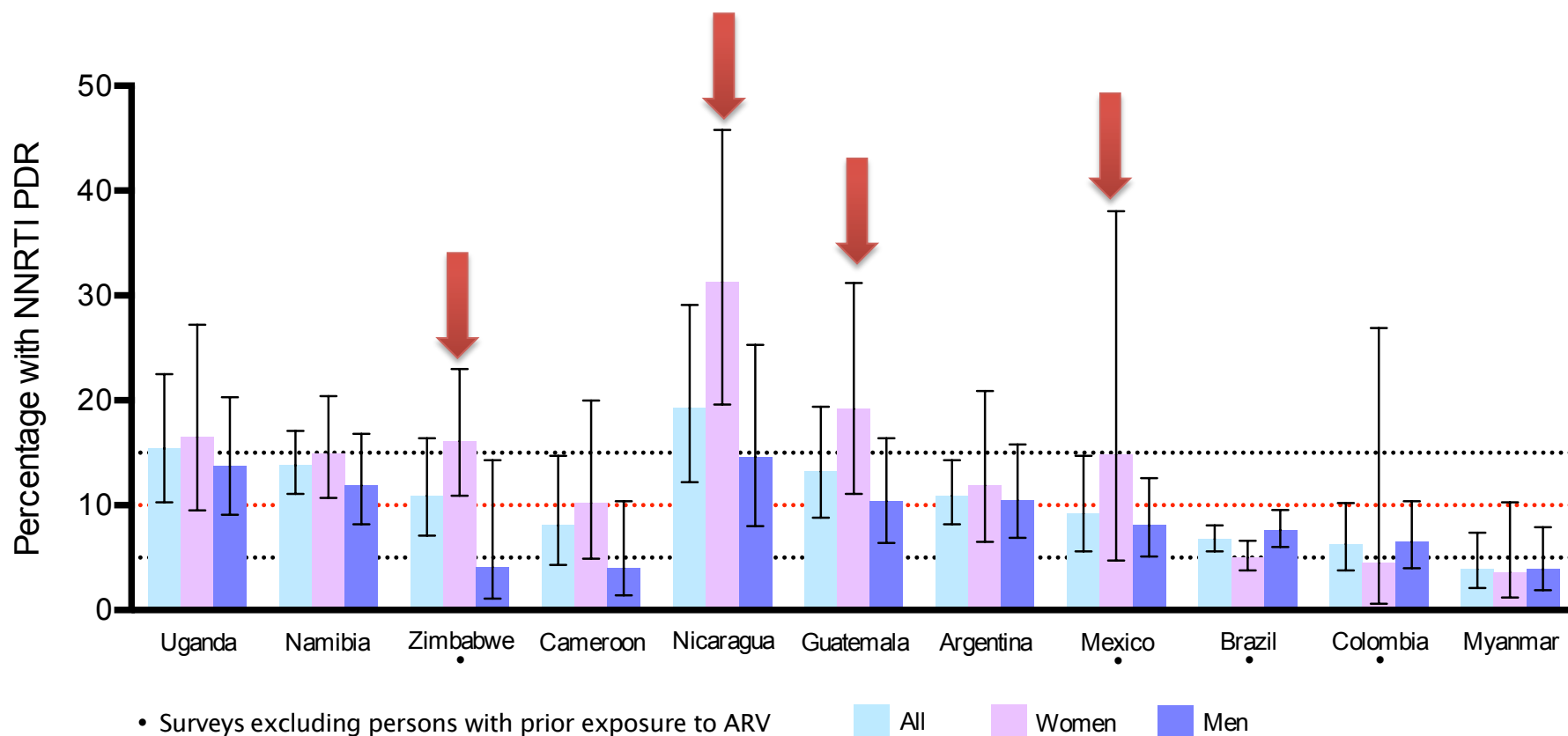
Resistencia a NNRTI en re-iniciadores más de dos veces más alta que en personas sin previa exposición a ARV



	Cameroon	Namibia	Uganda	Argentina	Guatemala	Nicaragua	Myanmar
ART-naïve	80.6%	81.7%	88.9%	81.0%	93.9%	85.4%	90.0%
Prior exposed	7.8%	18.0%	1.2%	18.6%	2.8%	12.3%	8.4%
Unknown	11.6%	0.3%	9.9%	0.4%	3.3%	2.3%	1.6%

Resistance to EFV/NVP is defined by the Stanford HIVdb algorithm (version 8.3); sequences with predicted low-, intermediate- or high-level resistance are considered as resistant.

Mujeres más afectadas por resistencia a NNRTI en algunos países



Resistance to EFV/NVP is defined by the Stanford HIVdb algorithm (version 8.3); sequences with predicted low-, intermediate- or high-level resistance are considered as resistant.

WHO HIVDR Report 2017

¿Qué hacer ahora?



1. Prevention and response

Implement high impact interventions to prevent and respond to HIVDR.

- Necesidad de fortalecer el sistema de salud
 - ✓ Monitoreo por CV para identificar y manejar a tiempo el fallo virológico
 - ✓ Programas de prevención para evitar transmisión de virus resistentes
 - ✓ Educación en prescripción de ARV



2. Monitoring & Surveillance

Obtain quality data on HIVDR & HIV service delivery from periodic surveys, while expanding routine viral load & HIVDR testing.



3. Research & Innovation

Encourage relevant & innovative research which will have the greatest public health impact in minimizing HIVDR.

- Necesidad de evaluar los niveles de resistencia pre-TAR de VIH en países carentes de información
 - ✓ Información generada actualmente útil para convencer a otros países
 - ✓ Implementación exitosa de encuestas como guía para implementar encuestas nuevas
 - ✓ Colaboraciones internacionales para proveer apoyo en diseño de encuestas, logística, genotipificación



4. Laboratory Capacity

Support and expand use of viral load testing & build capacity to monitor HIVDR.



5. Governance & Enabling Mechanisms

Ensure country ownership, coordinated action, awareness/advocacy & sustainable funding are in place to support action on HIVDR.

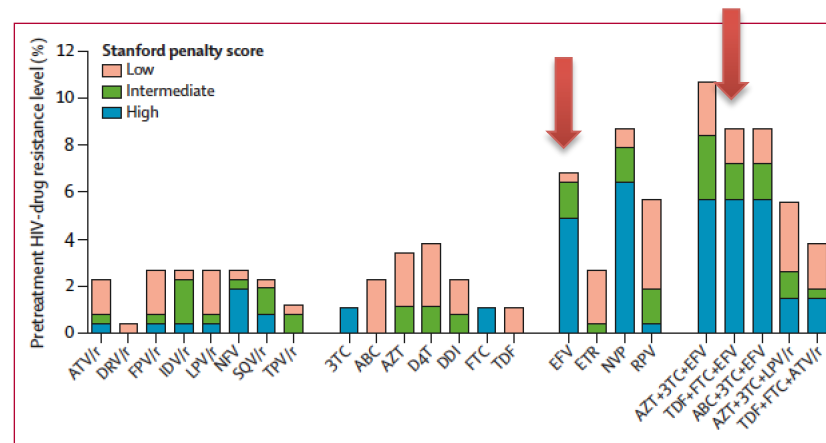
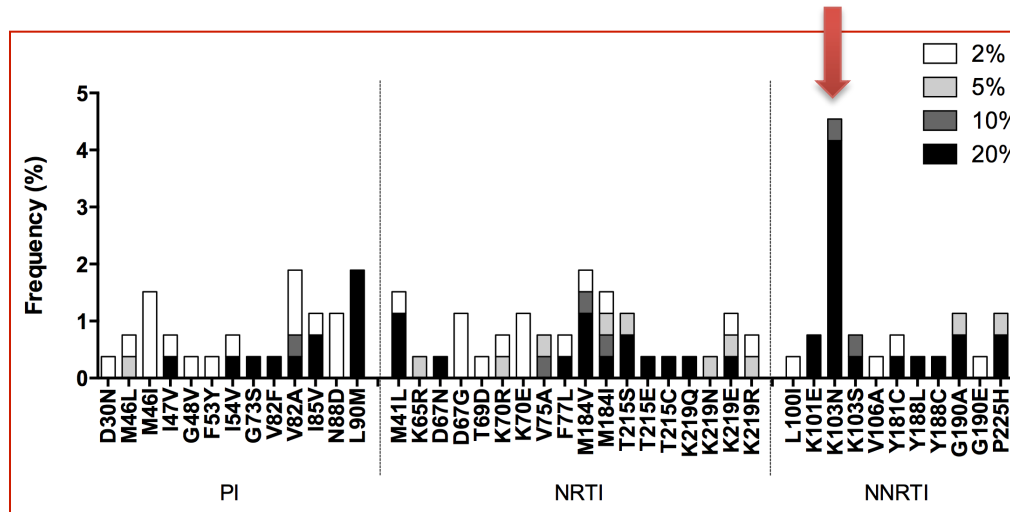
- Cuando los niveles de resistencia a NNRTI son altos, identificar qué respuesta/acción es factible
 - ✓ ¿Cambio a regímenes basados en DTG en todos los iniciadores de TAR?
 - ✓ ¿Priorizar inicio de TAR con regímenes basados en DTG en individuos con alto riesgo de resistencia (e.g. re-iniciadores)?
 - ✓ ¿Genotipos de VIH basales para todos los iniciadores de TAR e inicio con regímenes basados en DTG para quienes presenten resistencia? Incrementar capacidad de laboratorio



Drug Class	All % PDR (95% CI)	Women % PDR (95% CI)	Men % PDR (95% CI)
Any ARV	13.5 (9.4-19.1)	20.7 (8.4-42.5)	12.1 (8.3-17.4)
NNRTI	9.2 (5.6-14.7)	14.8 (4.7-38.0)	8.1 (5.1-12.6)
NRTI	5.5 (3.0-9.9)	10.3 (3.5-26.5)	4.6 (2.2-9.5)
PI	2.6 (1.1-5.4)	4.2 (0.9-17.0)	2.2 (0.9-5.4)
NNRTI + NRTI	1.4 (0.5-4.4)	5.9 (1.5-20.4)	0.6 (0.1-4.3)
% starting active ART	91.7 (85.6-95.3)	86.6 (66.0-95.6)	92.6 (87.3-95.8)

Resistance is defined by the Stanford HIVdb algorithm (version 8.3); sequences with predicted low-, intermediate- or high-level resistance are considered as resistant. For drug class resistance definition EFV/NVP, ATV/DRV/LPV, any NRTI and any INSTI were considered.

Avila-Ríos, et al.,
Lancet HIV 2016



	Complete cohort (n=264)	Individuals without pretreatment HIV- drug resistance (n=223)*	Individuals with pretreatment HIV- drug resistance (n=41)*
Sex			
Male	225 (85%)	194 (87%)	31 (76%)
Female	39 (15%)	29 (13%)	10 (24%)
Age (years)	31 (24-39)	31 (25-37)	33 (24-42)
CD4 count (cells per μ L)	258 (86-428)	264 (101-407)	176 (50-522)
CD4 cell count (%)	13% (7-21)	14% (7-21)	11% (6-19)
Plasma viral load (log copies per mL)	4.8 (4.2-5.3)	4.8 (4.2-5.3)	5.1 (4.0-5.5)
Recent infection	64 (24%)	56 (25%)	8 (20%)
Marital status			
Single	182 (69%)	156 (70%)	26 (63%)
Married	27 (10%)	23 (10%)	4 (10%)
Domestic partnership	46 (17%)	38 (17%)	8 (20%)
NA	9 (3%)	6 (3%)	3 (7%)
Education			
Illiterate	5 (2%)	5 (2%)	0
Elementary	34 (13%)	27 (12%)	7 (17%)
High school	148 (56%)	130 (58%)	18 (44%)
Degree or technical qualification	66 (25%)	51 (23%)	15 (37%)
Postgraduate	6 (2%)	6 (3%)	0
NA	5 (2%)	4 (2%)	1 (2%)
Employment			
Employed	131 (50%)	111 (50%)	20 (49%)
Unemployed	98 (37%)	84 (38%)	14 (34%)
Student	23 (9%)	18 (8%)	5 (12%)
NA	12 (5%)	10 (4%)	2 (5%)
HIV risk factors			
Men who have sex with men†	136 (52%)	122 (55%)	14 (34%)
Heterosexual†	96 (36%)	75 (34%)	21 (51%)
Bisexual	11 (4%)	9 (4%)	2 (5%)
People who inject drugs	4 (2%)	4 (2%)	0
Other	1 (<1%)	1 (<1%)	0
NA	16 (6%)	12 (5%)	4 (10%)

Data are n (%) or median (IQR). NA=not available. *Pretreatment drug resistance defined with the Stanford University HIV drug resistance database tool as individuals with a penalty score of at least 15 for any antiretroviral drug. All variables were compared between individuals with and without pretreatment drug resistance. †p<0.05 Fisher's exact test for discrete variables, Mann Whitney test for continuous variables comparing individuals with and without pretreatment HIV-drug resistance. For men who have sex with men p=0.0175; for heterosexual p=0.0353.

Mayor prevalencia de PDR asociada a transmisión heterosexual

Dependent Variable	Associated Variable	OR	CI 95%	p-value	q-value
Univariate					
MSM	PDR any drug	0.44	0.21-0.90	0.0268	0.3212
Heterosexual	PDR any drug	2.38	1.18-4.90	0.0165	0.3212
Elementary					
School	PDR PI	5.35	1.01-25.37	0.0333	0.7982
Domestic Partnership	PDR NRTI	3.77	1.18-11.43	0.0193	0.2318
MSM	PDR NRTI	0.26	0.06-0.89	0.0463	0.3700
Heterosexual	PDR NRTI	5.14	1.49-23.62	0.0161	0.2318

Los iniciadores de regímenes basados en NNRTI con resistencia a NNRTI mostraron menor porcentaje de supresión virológica

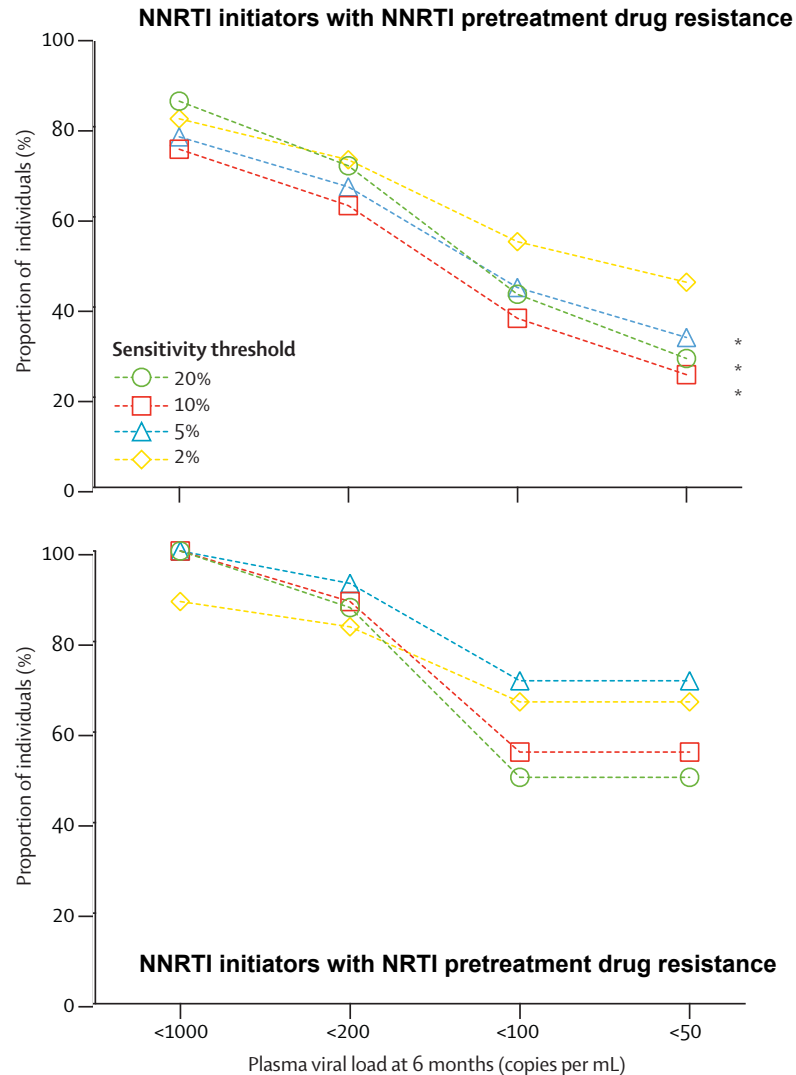
	Complete cohort	All NNRTI initiators	NNRTI initiators without pretreatment drug resistance in reverse transcriptase	NNRTI initiators with pretreatment drug resistance in reverse transcriptase	NNRTI initiators with NNRTI pretreatment drug resistance	NNRTI initiators with NRTI pretreatment drug resistance
First ART regimen*	n=210
NNRTI-based	178 (84·8)
Protease-inhibitor based	30 (14·3)
Integrase-inhibitor based	2 (1·0)
Plasma viral load within 6 months after ART initiation†	n=179	n=135	n=112	n=23	n=15	n=10
<1000 copies per mL	148 (82·7)	124 (91·9)	105 (93·8)	19 (82·6)	12 (80·0)	9 (90·0)
<200 copies per mL	141 (78·8)	121 (89·6)	104 (92·9)	17 (73·9)	10 (66·7)	8 (80·0)
<100 copies per mL	126 (70·4)	109 (80·7)	97 (86·6)	12 (52·2)‡	7 (46·7)‡	5 (50·0)§
<50 copies per mL	109 (60·9)	97 (71·9)	86 (76·8)	11 (47·8)‡	6 (40·0)‡	5 (50·0)
Change of ART scheme within 6 months of ART initiation*	n=210	n=178	n=152	n=26	n=16	n=12
All individuals	19 (9·0)	18 (10·1)	11 (7·2)
Individuals with pretreatment drug resistance	7 (3·3)	7 (3·9)	..	7 (26·9)‡	5 (31·3)‡	3 (25·0)

Avila-Ríos et al., Lancet HIV 2016

Associated outcome		Univariate				Multivariate option 1*				Multivariate option 2*			
		OR	95% CI	p value	q value	OR	95% CI	p value	q value	OR	95% CI	p value	q value
Pretreatment HIV-drug resistance status													
Any drug	Plasma viral load <200 copies per mL	-	-	-	-	0.21	0.05-0.98	0.0400	0.4841
Any drug	Plasma viral load <100 copies per mL	0.34	0.15-0.74	0.0066	0.0738
Any drug	Plasma viral load <50 copies per mL	0.43	0.19-0.92	0.0310	0.1667
NNRTI	Plasma viral load <100 copies per mL	0.29	0.12-0.73	0.0086	0.0738
NNRTI	Plasma viral load <50 copies per mL	0.32	0.12-0.79	0.0152	0.1090
NNRTI	CD4 gain at 3 months	1.00	0.99-1.00	0.0475	0.1642
NRTI	Death	5.32	0.74-24.79	0.0495	0.2129
Protease inhibitors	CD4 gain at 3 months	0.99	0.99-1.00	0.0075	0.0712
Any drug and NNRTI initiators	Plasma viral load <100 copies per mL	0.28	0.11-0.70	0.0056	0.0738
Any drug and NNRTI initiators	CD4 gain at 3 months	1.00	0.99-1.00	0.0211	0.1217
Any drug and start with TDF+FTC+EFV	Plasma viral load <100 copies per mL	0.37	0.15-0.91	0.0296	0.1272
PDR any drug and start with TDF+FTC+EFV	CD4 gain at 3 months	1.00	0.99-1.00	0.0429	0.1631
Any drug and protease inhibitor initiators	Plasma viral load <1000 copies per mL	0.08	0.01-0.37	0.0015	0.0625	0.08	0.01-0.42	0.0032	0.2213
Any drug and protease inhibitor	Plasma viral load <200 copies per mL	0.10	0.02-0.48	0.0041	0.0436	0.11	0.02-0.57	0.0088	0.2444
Any drug and protease inhibitor	Plasma viral load <100 copies per mL	0.20	0.04-0.97	0.0442	0.1575
Any drug and protease inhibitor	Plasma viral load <50 copies per mL	0.19	0.03-0.90	0.0495	0.2298	0.15	0.02-0.76	0.0301	0.3248
Any drug and start with TDF+FTC+ATV/r	Plasma viral load <1000 copies per mL	0.14	0.03-0.67	0.0129	0.1112
Any drug and start with TDF+FTC+ATV/r	Plasma viral load <200 copies per mL	0.18	0.04-0.88	0.0320	0.1965
NNRTI and NNRTI initiator	Plasma viral load <100 copies per mL	0.22	0.07-0.65	0.0061	0.0738
NNRTI and NNRTI initiator	Plasma viral load <50 copies per mL	0.30	0.09-0.87	0.0292	0.1667	0.24	0.07-0.74	0.0143	0.2444
NNRTI and NNRTI initiator	CD4 gain at 3 months	0.99	0.99-1.00	0.0054	0.0712
NNRTI and start with TDF+FTC+EFV	Plasma viral load <100 copies per mL	0.33	0.11-0.97	0.0429	0.1575
NNRTI and start with TDF+FTC+EFV	CD4 gain at 3 months	0.99	0.99-1.00	0.0069	0.0712
NRTI and NNRTI initiator	Plasma viral load <100 copies per mL	0.27	0.07-1.02	0.0476	0.1575
NRTI and NNRTI initiator	Death	7.72	1.02-41.16	0.0227	0.1222
NRTI and start with TDF+FTC+EFV	Death	8.82	1.19-44.27	0.0132	0.1222

La resistencia pre-TAR se asoció significativamente a menores niveles de supresión virológica en un modelo multivariado

La presencia de variantes en baja frecuencia (desde 5%) se asoció con falla en supresión virológica en iniciadores con regímenes basados en NNRTI



Avila-Ríos et al., Lancet HIV 2016

- **Opción preferida:** Introducir pruebas de resistencia basales para todos los iniciadores de TAR, porque:
 - Más barato que DTG en el caso de México;
 - Existe capacidad de laboratorio (aunque limitada);
 - Médicos entrenados en interpretación de pruebas de resistencia al realizarse normalmente genotipos para manejo de falla al tratamiento.
- **Opción alternativa:** Cambio a DTG en todas las personas que inician TAR:
 - DTG es actualmente inasequible (USD 2200/persona/año);
 - Inclusión en cuadro básico y negociaciones de precios urgentes;
 - Considerar otros INI: elvitegravir (precio similar a Atripla) y cambiar a DTG si las negociaciones de precio lo permiten.

- En un país grande y complejo como México, una posible estrategia podría ser **diversificar la respuesta basada en prevalencia regional de la farmacorresistencia del VIH**
 - Repetir el estudio de resistencia pre-TAR con poder para detectar diferencias intra-nacionales en prevalencia de resistencia pre-TAR del VIH.
 - Usar los resultados para planear una estrategia nacional, e.g.
 - Implementar pruebas de resistencia basales en regiones con más alta prevalencia de resistencia pre-TAR; fortalecer capacidad de laboratorio.
 - Priorizar uso de regímenes basados en DTG en regiones o subpoblaciones con más alto nivel de resistencia pre-TAR.
 - Reforzar monitoreo de CV en regiones con alto nivel de resistencia pre-TAR.

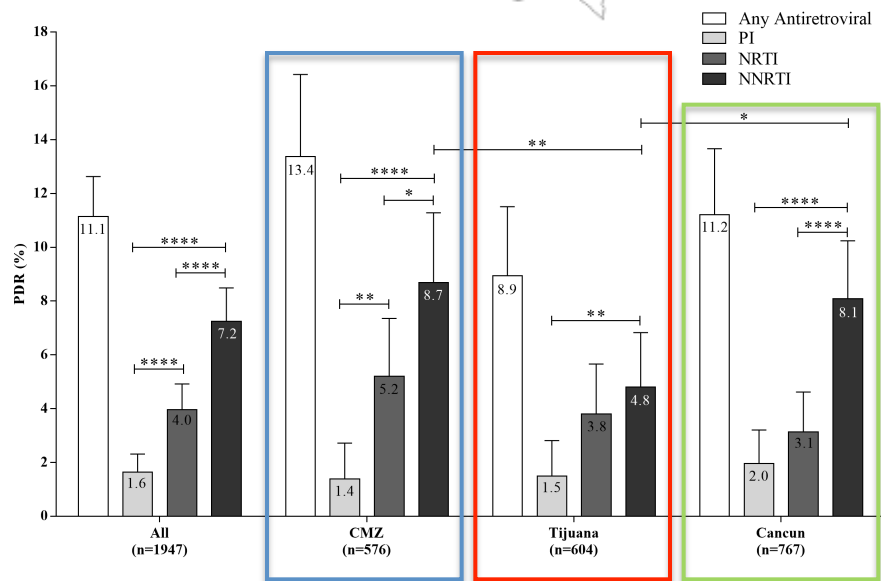


Estudio de vigilancia de resistencia pre-TAR en ocho regiones de México

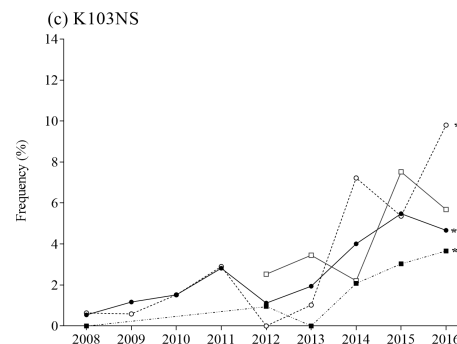
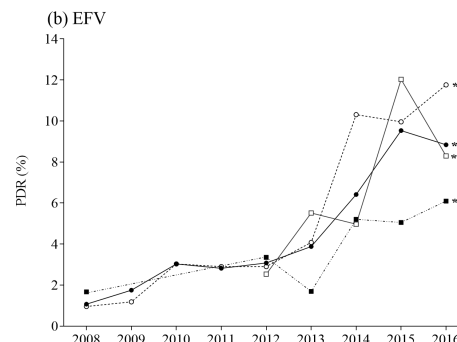
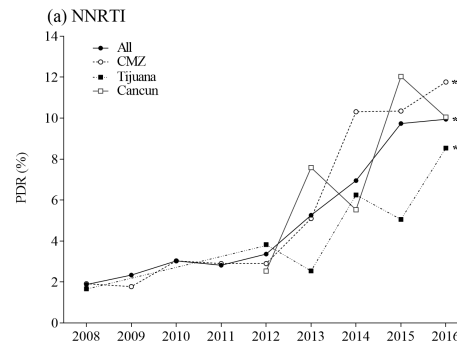
Seguimiento al estudio de resistencia pre-TAR de VIH nacional



2012-2016

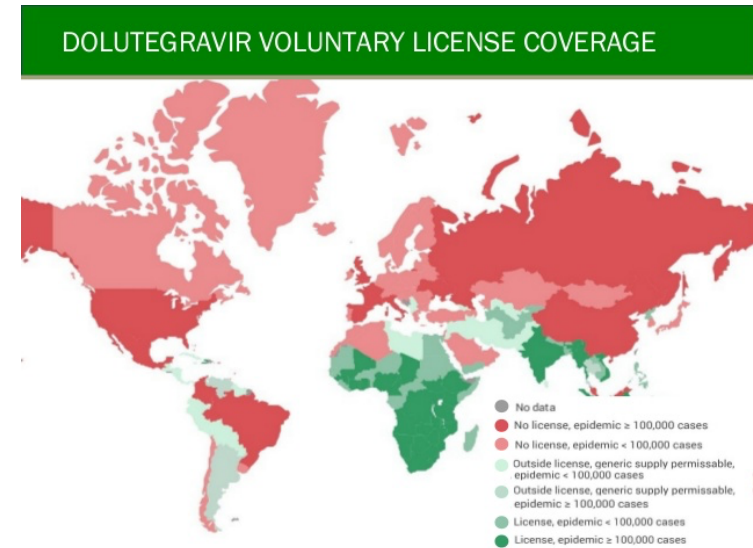


Resistance is defined by the Stanford HIVdb algorithm (version 8.3); sequences with predicted low-, intermediate- or high-level resistance are considered as resistant. For drug class resistance definition EFV/NVP, ATV/DRV/LPV, and any NRTI were considered.



García-Morales, et al., J Antimicrob Chemother 2017

- Cambio a regímenes basados en DTG
 - Alto costo de los fármacos (DTG: USD 2200/persona/año) combinado con un número creciente de personas que necesitan TAR con crecimiento limitado de recursos
 - Burocracia y barreras administrativas que restringen disponibilidad de fármacos
 - Negociaciones de precios obstaculizadas por leyes nacionales y tratados internacionales
 - Intereses de funcionarios y de compañías farmacéuticas



- Genotipificación basal
 - Capacidad de laboratorio y recursos humanos
 - Entrenamiento para médicos en la interpretación de resultados de pruebas de resistencia
 - Tiempo para entrega de resultados
 - Reducir costos de las pruebas: ¿Secuenciación de siguiente generación?
- Usar modelos para toma de decisiones
 - Preferible, pero área especializada y poca gente disponible y capaz
 - Largos tiempos para generar modelos

- Resistencia pre-TAR a NNRTI cercana a 10% observada en varios países de ingresos medios/bajos.
- Los países deben actuar frente a niveles altos de resistencia pre-TAR de VIH si aspiran a cumplir las metas globales de control de la epidemia.
- Necesidad de implementar vigilancia de resistencia de VIH en países donde no hay información disponible
 - Importancia de experiencias de otros países
- Responder a la farmacorresistencia del VIH puede ser dependiente de los recursos y escenarios específicos de cada país
 - Uso de DTG en todos los iniciadores de TAR dependiente de negociaciones de costos de fármacos y licencias
 - Genotipos basales de VIH en todos los iniciadores de TAR puede ser una alternativa para países con capacidad de laboratorio donde DTG sea inasequible
 - Soluciones alternativas como priorizar respuestas basadas en estudios de vigilancia sub-nacionales podrían considerarse para países grandes/complejos

Agradecimientos



Sanny Northbrook
Sandra Juarez



Gustavo Reyes-Terán
Claudia García
Daniela Tapia
Marissa Pérez
Margarita Matías



Andrea González
Florentino Badial
Verónica Ruiz
Alicia Piñeirúa



Giovanni Ravasi



Carlos Magis
Marisol Valenzuela
Eddie León



Amalia Girón
Ricardo Mendizabal



Silvia Bertagnolio
Neil Parkin
Michael Jordan
Hiwot Haile-Selassie



Grupo Epidemiología Molecular
del VIH en México

Financiamiento

Gobierno Mexicano

(Comisión de Equidad y Género,
Cámara de Diputados)

CONACyT (SALUD-2013-1-202475)

