UMC Utrecht

VIMP disseminatie: Itrema Step up Strategy

AMJ Wensing, MD, PhD

Klinisch viroloog UMC Utrecht

Bijzonder hoogleraar Universiteit van Witwatersrand Johannesburg

Disclosures Annemarie Wensing

(Potential) conflict of interest	
Potentially relevant company relationships in connection with event [1]	Arck inc. Supply drug level kits
Sponsorship or research funding[2]	Gilead paid to UMCU
Fee or other (financial) payment[3]	Consultancy gilead/GSK/Viiv healthcare paid to UMCU
Shareholder[4]	None
Other relationship, i.e. …[5]	None

UMC Utrecht

Eindigen HIV pandemie: 95-95-95% doelen UNAIDS voor 2030

Bijna 40 miljoen mensen leven met HIV;

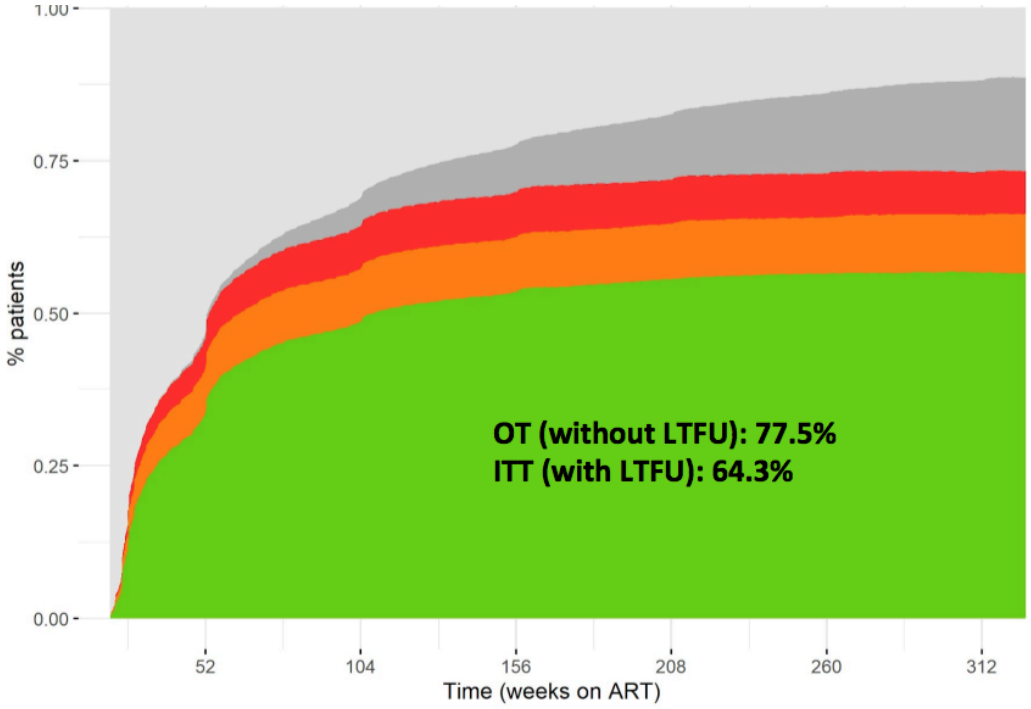
- In Zuid-Afrika zijn 7.5 miljoen mensen geïnfecteerd, waarmee dit een van de meest aangedane regio's is.

Voor het eindigen van de pandemie heeft UNAIDS de volgende doelen gesteld:

- 95% van de mensen met HIV moet gediagnosticeerd zijn
- 95% daarvan moet toegang hebben tot Antivirale behandeling (=ART)
- 95% daarvan succesvolle virale suppressie

UMC Utrecht

ITREMA: Virus suppressie eerstelijns HIV behandeling Zuid Afrika



← Loss to follow-up (LTFU)

← Virological failure (WHO threshold VL ≥1000)

← Low-level viraemia (VL 51-999)

← Virological suppression (VL <50)

N= 102064 patiënten van 50 klinieken uit ruraal of stedelijk gebied
357 480 persoonsjaren follow up

Hermans et al. Plos Med 2020

Behandelprogramma succesvol, maar 95% target wordt niet behaald

10% lage level viremie (<1000 kp): als succes genoteerd maar tot 5 keer grotere kans op therapiefalen

Hermans et al Lancet Inf.

Virologisch falen: aanbevolen aanpak richtlijnen

- Bij virale lading >1000 kp/ml: binnen 3 mnd virale lading herhalen
- Indien opnieuw > 1000 kp/ml: therapie wijziging

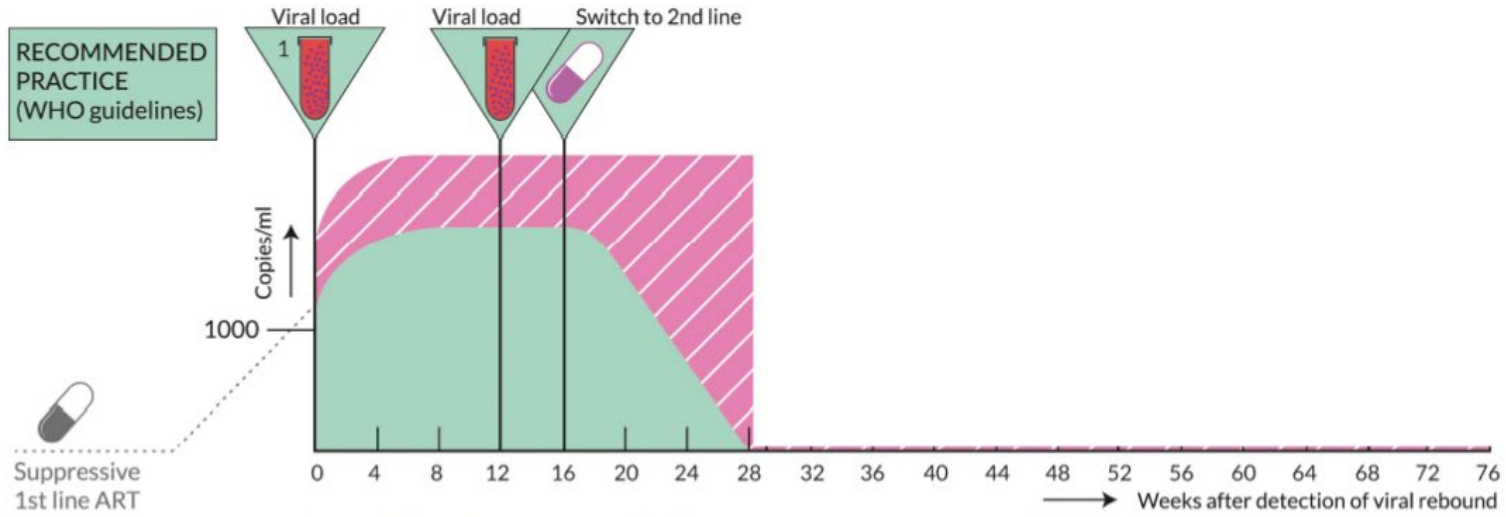


Fig 4. Clinical management of viremia—Observed versus recommended practice.

Hermans et al, Plos Med, 2020

UMC Utrecht

Aanpak in klinische praktijk:

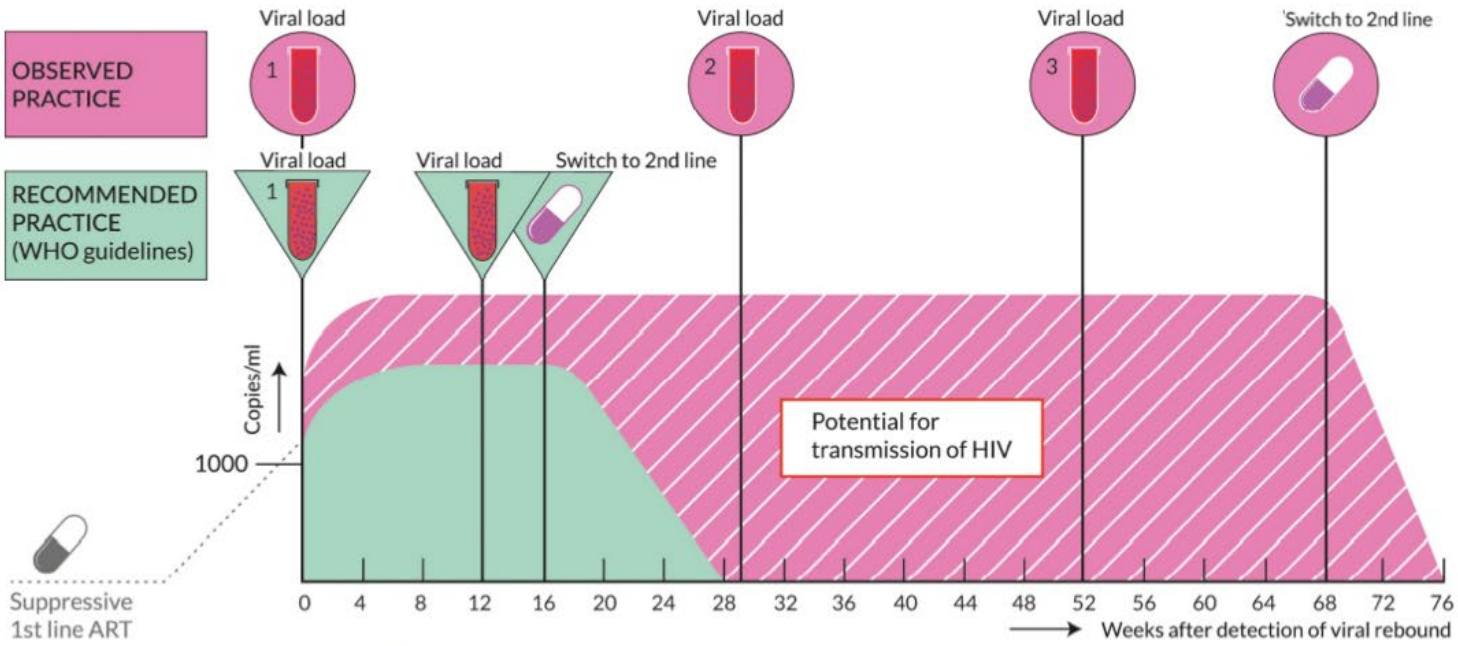


Fig 4. Clinical management of viremia—Observed versus recommended practice.

Hermans et al, Plos Med, 2020

Patiënten bleven veelal langer dan een jaar op falende therapie

UMC Utrecht

Gevolgen late interventie

Voor de individuele patiënt:

- Immunologische en klinische achteruitgang[1,2]
- Als er resistentie is geselecteerd: accumulatie van resistentie[3,4]
- Noodzaak tot beschermd sexueel contact: N=N niet van toepassing

Voor de Publieke gezondheid:

- Verhoogde kans op verspreiding HIV
- Verhoogde kans op verspreiding therapieresistent HIV

1: Orrell C, AIDS Res Treat, 2011.
2: Keiser O, Trop Med Int Health, 2010
3: Barth et al, Antiviral Ther. 2012
4: Aitken et al, J. Vir meth. 2013

UMC Utrecht

Reden voor het niet opvolgen richtlijn:

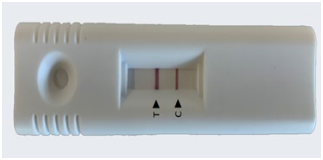
- Gebrek aan tools om onderscheid te maken tussen therapiefalen door therapieontrouw of resistentieontwikkeling

- Noodzaak voor eenvoudige kwalitatieve drug exposure test:

Bloedtest op eenvoudige analyser

dolutegravir,
atazanavir,
lopinavir
efavirenz

Urinetestje



tenofovir

- Objectieve meting
- Faciliteert snelle beslissing in de klinische praktijk
- Voorkomt onnodige therapiewijziging
- Selecteert relevante cases voor dure resistentiebepalingen

In retrospectieve analyse NPV: 92-95%
Ofwel geen medicijn aantoonbaar = geen resistentie

UMC Utrecht

Hermans et al. JAIDS 2021, CID 2023

ITREMA step up strategie bij therapiefalen

Therapie falen → ART exposure test

ART aangetoond: Hoog risico op resistentie →

Resistentie test

ART niet aangetoond: Laag risico op resistentie →

Therapietrouw counseling gebaseerd op testresultaat

Hermans et al. CID 2023, JAIDS 2021, J Int AIDS Soc. 2020

VIMP: disseminatie project resultaten ITREMA

Details VIMP ZonMw project: 2053000041

- Looptijd: 1 september 2019 - 1 september 2021 (+ 1 jaar COVID verlenging)
- Coordinatie vanuit Nederland,
- Samenwerking tussen:
  - Ruraal centrum in Township: Ndlovu Care Group in Limpopo
  - Universiteiten: Universiteit Utrecht, Unversiteit van Witwatersrand Johannesburg
  - Universitair Medische Centra: Radboud UMC, UMC Utrecht
  - Southern African HIV Clinicians Society

UMC Utrecht

VIMP: disseminatie project resultaten ITREMA

Eerste stap voor disseminatie:

Inventarisatie van

1) Ervaringen met ITREMA strategie en
2) Visie op ITREMA vanuit niet ervaringsdeskundigen
3) Implementatie mogelijkheden en barrieres

- ITREMA: Community Meeting/Questionnaire counselors

- VIMP: Stakeholdersmeetings
  - Beroepsorganisatie Zuidelijke Afrikaanse HIV zorgverleners
  - Individuele HIV-behandelaren academische setting en rurale setting
  - Vertegenwoordigers van het nationale laboratorium
  - Nationale instituut voor overdraagbare ziektes (NICD)
  - VIMP coordinatie team

UMC Utrecht

Focus disseminatie: Resultaten ITREMA vertaalt in kernboodschappen

1. Meetbaar virus tijdens het gebruik van HIV remmers is geen therapiesucces

2. Meetbaar virus levert risico's op voor het individu en de samenleving

3. Gebruik van tools geeft inzicht in virologisch falen.

Focus op implementatie effect:

- Zorgverleners: Nadruk op counselors en verpleegkundigen
- Public health sector: NHLS, NICD, WHO

UMC Utrecht

Impact VIMP: Uitkomst stakeholder meeting: Adaptatie behandelrichtlijn

What is new in the 2020 guidelines update?

Key updates

- A recommendation for dolutegravir (DTG)-based therapies as the preferred first-line antiretroviral therapy (ART) option (section 11).
- Updated guidelines for second- and third-line ART regimens (section 13).
- New recommendations on the management of patients on DTG-based therapies who have an elevated viral load (section 12).
- A lowering of the threshold for virological failure from 1000 copies/mL to 50 copies/mL (section 8).
- A recommendation against routine cluster of differentiation 4 ($CD4^+$) monitoring in patients who are clinically well once the $CD4^+$ count is > 200 cells/μL (section 9).
- Updated recommendations for isoniazid preventive therapy (IPT) in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients (section 27).
- A recommendation for the use of low-dose prednisone as prophylaxis for paradoxical tuberculosis (TB) immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in TB/HIV co-infected patients commencing ART within 1 month of TB therapy (section 26).

Interpreting viral load results

Virological criteria for treatment success

Treatment success is defined as a decline in VL to < 50 copies/mL within 6 months of commencing ART, and sustained thereafter.

Virological criteria for treatment failure

Treatment failure is defined as a confirmed VL > 50 copies/mL on two consecutive measurements taken 2–3 months apart: The decision to alter ART should therefore be based on the results of repeat testing after 2–3 months, following intensive adherence counselling. *Although previous guidelines used a threshold of 1000 copies/mL to define virological failure, there is now good evidence that a VL > 50 copies/mL is robustly associated with subsequent virological failure*, although this has not been established.[53,54] Sustained viral replication, even at these low levels, can lead to the accumulation of resistance mutations (although this has not yet been definitively established in the case of DTG).

53. Hermans LE, Moorhouse M, Carmona S, et al. Effect of HIV-1 low-level viraemia during antiretroviral therapy on treatment outcomes in WHO-guided South African treatment programmes: A multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(2):188–197. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30681-3

UMC Utrecht

VIMP uitdagingen

- ITREMA Platform voor connectie met mobiele telefoons:
  - Niet duurzaam
  - Door aanpassing richtlijn minder noodzakelijk

Alternatief voor maximale impact:

- Samenwerking met nationaal instituut infectieziekten:

  Duurzame aanpassing cumulatieve viral load uitslagen: alert op alle detecteerbare virale load uitslagen vanaf 50 kp/ml

- SMS alert berichten voor zorgverleners tot aanpassing richtlijn overal is doorgevoerd; Twee wekelijkse SMS berichten zijn nu standaard practice geworden bij de beroepsvereniging

UMC Utrecht

VIMP trainingen van in person naar virtueel

- Geen rollenspellen
- Uitdaging voor Pre-Post test

- Groter bereik: ook artsen
- Inzet key opinion leaders (verpl)
- Via chat en Q&A: toch interactief

Impact: Implementatie 2023

- Johannesburg regio:
  - Reflex test pilot n=400 (voorbereid via VIMP; additonele funding NWO)
    - Itrema step up strategie op VL monster
      - Viral Rebound: Drug Exposure Test
      - Positive Drug Exposure Test: Resistance Test

      Samenwerking nationale lab – Ruraal Ndlovu lab

NATIONAL HEALTH LABORATORY SERVICE

- Ontwikkeling van drug exposure test op dried blood spots (funded AIDSfonds): toepassing op Afrikaanse continent

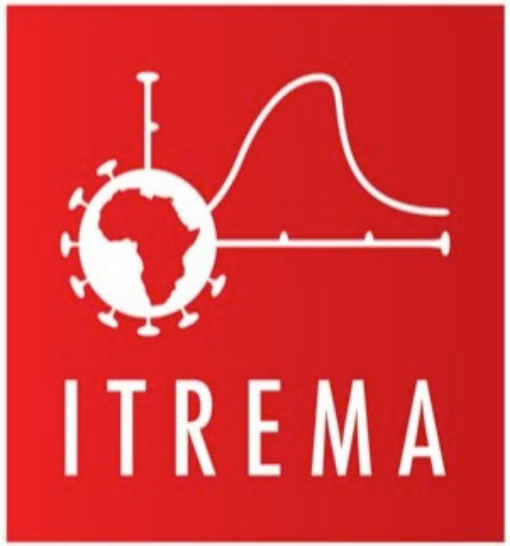
- Cape regio:
  - Urinetest
    - Indicatie resistentie test: Drug Exposure test
    - Positieve Drug Exposure test: Resistentie test

UMC Utrecht

Na 2023?

- Bredere implementatie Itrema Step up Strategie
  - Service delivery
  - Uptake analyse
  - Kosten effectiviteit

Samenwerking met bestaande partners uit de verschillende sectoren en nieuwe partners



UMC Utrecht

Brede Internat. Samenwerking


Jeremy Nel


Yunus Moosa


Maria Sibanyoni


Lucas Hermans

Jonge onderzoekers/ Studenten


Spha Gumede


Erin Smeijsters


CJ Umunnakwe


Rob ter Heine


David Burger


Matthijs van Luin


Monique Nijhuis

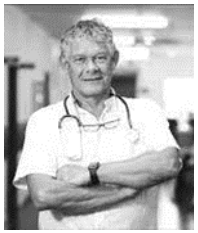

John de Wit



Francois Venter


Rob Schuurman


Wouter Tiel-Groenestege


Hugo Tempelman


Robert Moraba

•Beroepsorganisatie
•Key Opinion leaders (arts/verpl)
•Ervaringsdeskundigen

• Farmacologie
• Virologie
• Sociale Wetenschap
• Chemie

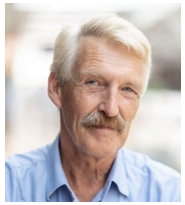
Zorg

Wetenschap

HIV community

Publieke Sector

Private Sector

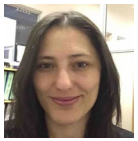

Rick Grobbee


Doug Richman


Silvia Bertagnolio

•WHO
•NHLS
•NICD

•Ark diagnostics Inc
•OraSure Technologies Inc


Lucia Hans


Kim Steegen


Shane Hebel


Ken Kasper

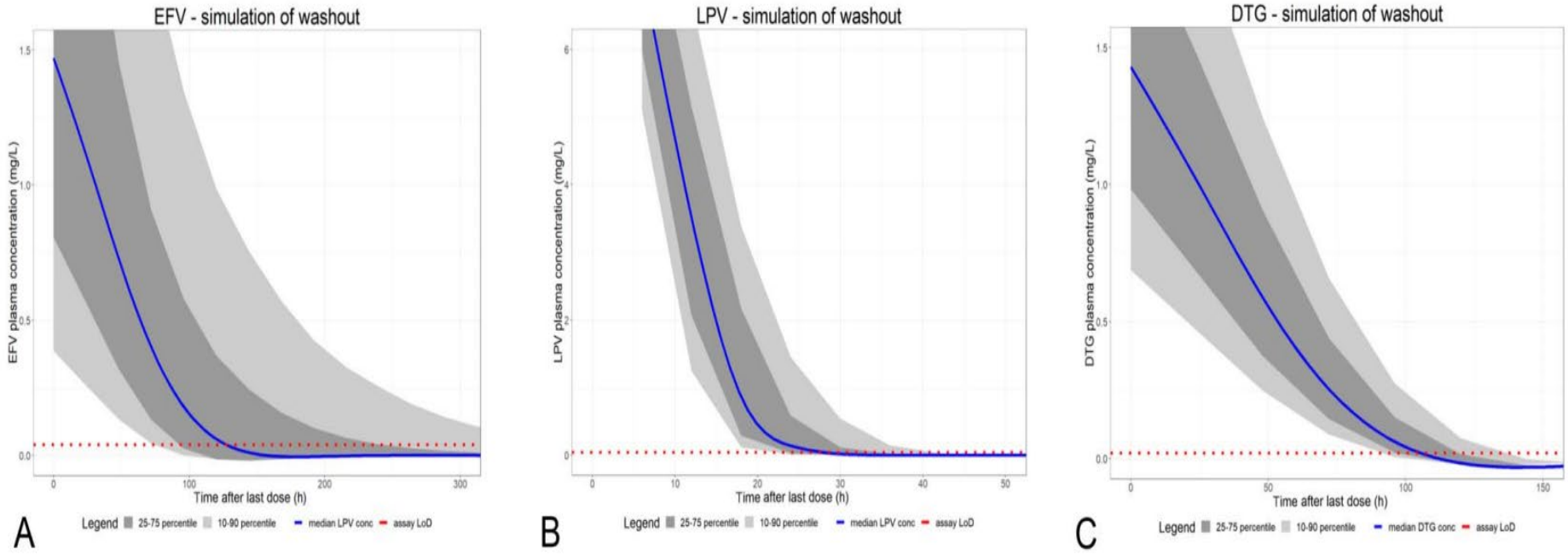
Liset de Vries, Marloes Frijters, Emma-Lena Maris, Stijn Talboom en Maartje van de Molen e.a.

Back-up Slides

UMC Utrecht

2: Pharmacokinetic interpretation

- Population PK simulation of 2000 individuals per drug
- Perfect adherence → sudden cessation
- Drug washout simulated

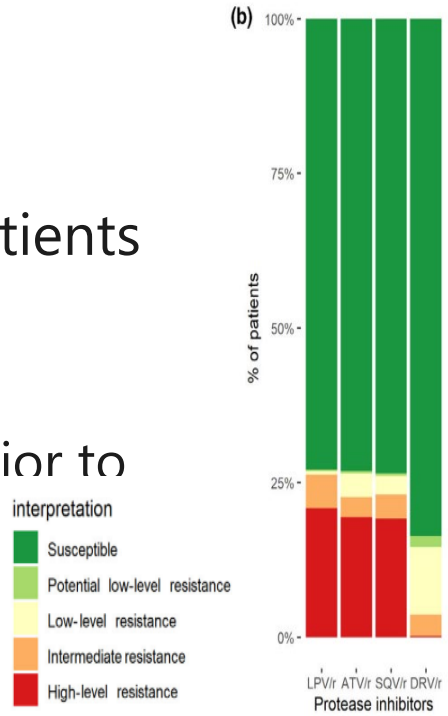


Hermans et al, JAIDS, 2021

3: Implementation in clinical care (LPV/r)

- 544 adult patients on 2nd line LPV/r-based ART
  - Confirmed virological failure (≥2 consecutive VL >1000 c/mL)
  - Drug resistance testing performed in routine clinical practice

- Major LPV-resistance mutations **in 25.4%** of patients with failure
  - Suggests that adherence is very poor
  - Suitable population for drug exposure testing prior to resistance testing



Hermans et al, JIAS, 2020

LPV exposure testing predicts drug resistance

- **47.3%** of patients with failure had a **negative** lopinavir exposure test

- Negative LPV exposure test ruled out LPV resistance to high degree of certainty[1,2]
  - **Undetectable LPV → 5.9%** LPV-resistance
  - **Detectable LPV → 45.4%** LPV-resistance

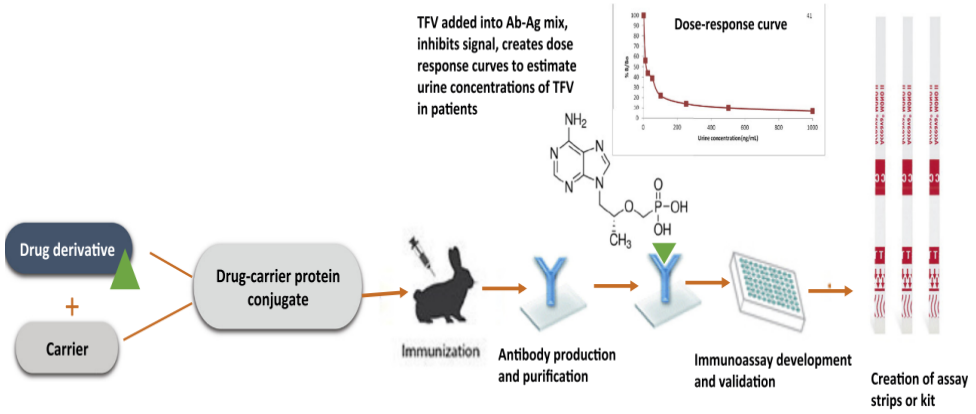
Sensitivity	90% [84 to 94]
Specificity	61% [56 to 66]
Positive predictive value	44% [38 to 50]
Negative predictive valu	95% [91 to 97]

- If implemented prior to drug resistance testing, approximately half of resistance tests would have been avoided

1: Hermans et al, JIAS, 2020. 2: Court et al, IJAA, 2016

Tenofovir (TFV) urine testing

- Lateral flow assays for tenofovir (TFV) testing in urine have recently been developed
- TFV assays are being field-tested in PrEP populations (TDF/FTC)



Gandhi et al, AIDS, 2010

Gandhi et al,

Figure 1. UrSure's Rapid Tenofovir Test Prototype, ready for investigational use

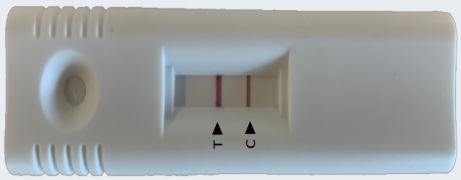


Figure 2. Sensitivity, Specificity, of UrSure LFIA prototype

	LC-MS (+)	LC-MS (-)
LFIA (+)	37	0
LFIA (-)	0	162

Daughtridge et al,

TFV urine testing in first-line ART

- Nested case-control analysis of the ADVANCE RCT (1053 participants)
  - 1:1:1 (TAF/FTC/DTG : TDF/FTC/DTG : TDF/FTC/EFV)

- Cases: all participants with a VL ≥200 c/mL between 24-96 weeks of follow-up
- Controls: matched participants with suppression throughout

- Urine-TFV testing was performed retrospectively at timepoint of rebound (or matched timepoint in control participants)

Hermans et al, CID, 2023

TFV urine testing in ADVANCE

- **Undetectable urine-TFV predicted viral rebound**

ALL PARTICIPANTS - SAMPLE LEVEL CROSS-SECTIONAL ANALYSIS							
All samples (n = 281)	cases	controls		**sensitivity**	**69%**	**[63-75]**	***p <0.001***
urine-TFV undetectable	158	0	158	**specificity**	**100%**	**[93-100]**	
urine-TFV detectable	70	53	123				
	228	53	**281**				

- In patients with confirmed failure (VL ≥1000 copies/mL), **detectable urine-TFV predicted NRTI drug resistance**

ALL PARTICIPANTS AND NRTI RESISTANCE				**OR**	**12.8**	**[2.1-144.8]**	***p =0.001***
All participants (n = 42)	NRTI resistance	no NRTI resistance		**sensitivity**	**83%**	**[52-98]**	
urine-TFV detectable at ≥1 timepoint	10	8	18	**specificity**	**73%**	**[54-88]**	
urine-TFV undetectable at all timepoints	2	22	24	**PPV**	**56%**	**[31-78]**	
	12	30	**42**	**NPV**	**92%**	**[73-99]**	

Hermans et al, CID, 2023