



# Transition to TLD in Pediatric Clinic and PMTCT

DTG and TLD in Children and Pregnant Women  
TAS 2021



รศ.พญ. วนัฏปรียา พงษ์สามารถ  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล





# Disclosure

---

- I have no conflicts of interest in relation to this presentation





# Outline

---

- **Transition to TLD in Pediatric Clinic**
  - Who's eligible for TLD transition
  - Adolescent with HIV-TB co-infection
- **Prevention of mother to child transmission (PMTCT)**
  - PMTCT 2020/2021 Guideline: DTG/TLD in pregnant women
  - Updates on the risk of neural tube defects among infants born to women receiving DTG before conception



# Fixed Dose Combination (FDC) of Tenofovir/Lamivudine/ Dolutegravir (TLD)

“Adolescents ( $\geq 10$  years old  
with body weight of  $\geq 30$  kg)  
and adults”



**Tenofovir 300 mg/  
lamivudine 300 mg/  
dolutegravir 50 mg**



# Transition to TLD in Pediatric Clinic







# Why Transition From TLE TO TLD?

## TLD Is Superior To TLE In Several Ways

---

- **Higher antiretroviral efficacy, suppressing VL more quickly compared to EFV-based regimens**
  - Shorter median time to viral suppression than did EFV–TDF–FTC group (28 vs. 84 days,  $P < 0.001$ ), greater increases in CD4+ T-cell count (267 vs. 208/mm<sup>3</sup>,  $P < 0.001$ )\*
- **More durable, higher genetic barrier to resistance compared to NNRTIs and older integrase inhibitors**
- **The need for early switch to the costlier and more complicated 2<sup>nd</sup>-line regimens are much lower than with TLE**
- **Better tolerated with fewer side effects**
- **More convenient to take: smaller tablet, taken once daily, with or without food**
- **Fewer drug interactions than other ARV drugs**



\*Walmsley SL, et al N Engl J Med 2013; 369:1807-1818 DOI: 10.1056/NEJMoa121554

<https://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/linkages-tld-transition-information.pdf>

[https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv\\_briefing\\_2018.pdf](https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv_briefing_2018.pdf)



# Comparative Effectiveness Of First-line ART: A Large Real-world Cohort After The Implementation of DTG

Table 2. Correlates of viral suppression at 12 months, adults who started antiretroviral therapy in Brazil, 2014–2017 (N = 107 647).

Characteristics	% virally suppressed	N	%	Adjusted OR	95% CI
ART regimen					
TLE	84.0	76 986	71.5	1	
TLD	90.5	11 262	10.5	1.56	(1.40–1.75)
3TC+AZT+EFZ	78.7	3598	3.3	0.89	(0.81–0.98)
3TC+TDF+ATV/r	79.3	4878	4.5	0.75	(0.69–0.82)
3TC+AZT+LPV/r	71.0	4710	4.4	0.65	(0.60–0.70)
3TC+TDF+LPV/r	73.8	2069	1.9	0.67	(0.60–0.76)
Others	75.5	4144	3.8	0.69	(0.63–0.75)

- In the multivariable ITT analysis, controlling for cofactors related to viral suppression including adherence, **aOR for TLD's viral suppression relative to TLE was 1.56 (95% CI 1.40–1.75)**

**Superiority of DTG- over EFV- and PI-based regimens in suppressing viral replication in a real-world cohort of HIV-positive adults**




- **To evaluate the efficacy and safety of once-daily DTG-based ART compared with standard of-care (SOC) in children and adolescents (< 18 years) starting first- or second-line ART**
- **Hypothesis: DTG with 2 NRTIs will be non-inferior to SOC in terms of efficacy and superior in terms of toxicity profile**

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing

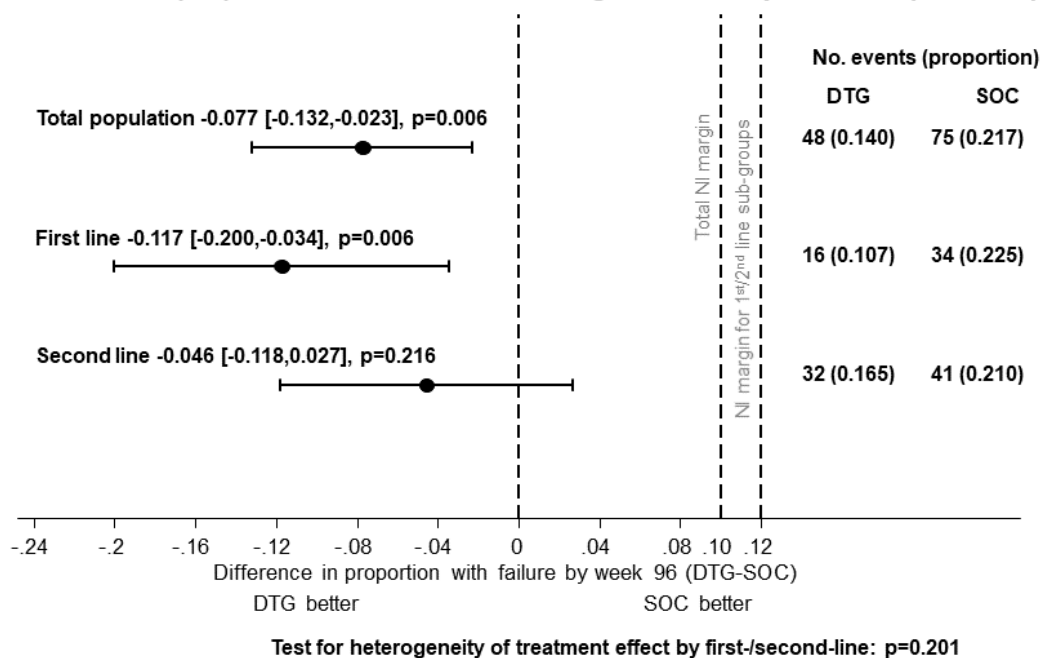
Cecilia L. Moore<sup>1\*</sup> , Anna Turkova<sup>1</sup>, Hilda Mujuru<sup>2</sup>, Adeodata Kekitiinwa<sup>3</sup>, Abbas Lugemwa<sup>4</sup>, Cissy M. Kityo<sup>5</sup>, Linda N. Barlow-Mosha<sup>6</sup>, Tim R. Cressey<sup>7,8,9</sup>, Avy Violari<sup>10</sup>, Ebrahim Variava<sup>11</sup>, Mark F. Cotton<sup>12</sup>, Moherndran Archary<sup>13</sup>, Alexandra Compagnucci<sup>14</sup>, Thanyawee Puthanakit<sup>15</sup>, Osee Behuhuma<sup>16</sup>, Yacine Saïdi<sup>14</sup>, James Hakim<sup>2</sup>, Pauline Amuge<sup>3</sup>, Lorna Atwine<sup>4</sup>, Victor Musiime<sup>5</sup>, David M. Burger<sup>17</sup>, Clare Shakeshaft<sup>1</sup>, Carlo Giaquinto<sup>18</sup>, Pablo Rojo<sup>19</sup>, Diana M. Gibb<sup>1</sup>, Deborah Ford<sup>1</sup> and the ODYSSEY Trial Team





# Dolutegravir-Based ART is Superior to NNRTI/PI-Based ART in Children and Adolescents

Fig. Difference in proportion with clinical or virological failure by 96 weeks (DTG-SOC)



**48 (14%) DTG vs 75 (22%) SOC had treatment failure by 96 weeks; difference (95% CI) -7.7% (-13.2, -2.3); p=0.006.**

- ODYSSEY is an international multi-centre randomized non-inferiority trial evaluating DTG + 2NRTIs VS standard-of-care (SOC) in children starting first- or second-line ART.
- The primary outcome: proportion of treatment failure (VL > 400c/mL) after week 36, lack of virological response by 24 weeks with ART switch, death or new/recurrent WHO4/severe WHO3 event by 96 weeks.
- 707 children > 14kg were randomized: 350 to DTG; 357 to SOC. Median (range) age was 12.2 years (2.9-18); weight 31kg (14-85)
- 311 children started first-line (92% EFV among SOC); 396 second-line (72% LPV/r, 25% ATV/r among SOC)
- No safety concerns on DTG

# Consideration For TLD Transition/Initiation

## TLD for 1<sup>st</sup> -line

- Initiating patients
- Patients on TLE/legacy regimens and doing well
- Patients experiencing EFV-related AE

## TLD for 2<sup>nd</sup> -line

- Patients failing 1<sup>st</sup> line and needing 2<sup>nd</sup> line
- Patients already on boosted PI

## Management of patients on TLD

- TB-HIV co-infection

## Special populations

- Pregnant women
- Adolescent





# สูตรยาต้านเอชไอวีสำหรับเริ่มรักษาในเด็กและวัยรุ่นที่ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน

	อายุ < 3 ปี		อายุ 3 - <12 ปี		อายุ ≥ 12 ปี	
	NRTIs	ยาชนิดที่ 3	NRTIs	ยาชนิดที่ 3	NRTIs	ยาชนิดที่ 3
ยาแนะนำ	AZT <sup>1</sup> หรือ ABC <sup>2</sup> + 3TC	LPV/r <sup>3</sup> หรือ DTG <sup>4</sup>	(TDF <sup>6</sup> หรือ TAF <sup>7</sup> ) + (3TC หรือ FTC)	DTG <sup>4</sup>	(TDF <sup>6</sup> หรือ TAF <sup>7</sup> ) + (3TC หรือ FTC)	DTG <sup>4</sup>
ยาทางเลือก	-	NVP <sup>5</sup>	ABC <sup>2</sup> หรือ AZT <sup>1</sup> + 3TC	EFV <sup>8</sup>	ABC <sup>2</sup> + 3TC	EFV <sup>8</sup> หรือ RPV <sup>9</sup>

- น้ำหนัก > 20 กก. สามารถใช้ DTG ขนาด 50 มก. • น้ำหนัก > 35 กก. สามารถใช้ยาเม็ดรวม (TLD: TDF/3TC/DTG)

นอกจากนี้มีข้อมูลเกี่ยวกับยา DTG ทำให้ทารกในครรภ์มี neural tube defect สูงขึ้น (หากได้ยาสูตร DTG ในช่วงปฏิสนธิ เพิ่มอัตราการเกิด NTD จาก 1:1000 เป็น 2:1000 ราย) แต่ DTG เป็นยาที่มี genetic barrier สูง และลดโอกาสเกิดการดื้อยาในวัยรุ่นที่มีความร่วมมือในการกินยาด้านเอชไอวีไม่ดี ดังนั้นประโยชน์ของ DTG มีมากกว่า จึงไม่เป็นข้อห้ามใช้ DTG ในหญิงวัยรุ่นที่อาจจะมีบุตรได้ แต่แนะนำให้กิน folic acid เป็นประจำร่วมด้วย เพื่อลดโอกาสเกิด NTD ในทารก รวมทั้งแนะนำให้ติดตามอัลตราซาวด์ทารกตามมาตรฐานที่อายุครรภ์ 18-20 สัปดาห์





# Considerations and Clinical Guidance for Patients Starting TLD For First-Line: Initiating Patients

---

- Patients who are feeling well: may be less tolerant of drug-related side effects, **TLD may be more acceptable**
- Patients have had prior ART exposure, concerns about NNRTI drug resistance (DR)

**TLD provides an advantage: still likely active even if a patient has had prior exposure to ARVs and NNRTI DR**

- In settings in which **pretreatment HIV drug resistance to NNRTIs is  $\geq 10\%$ , EFV-based ART should be avoided**



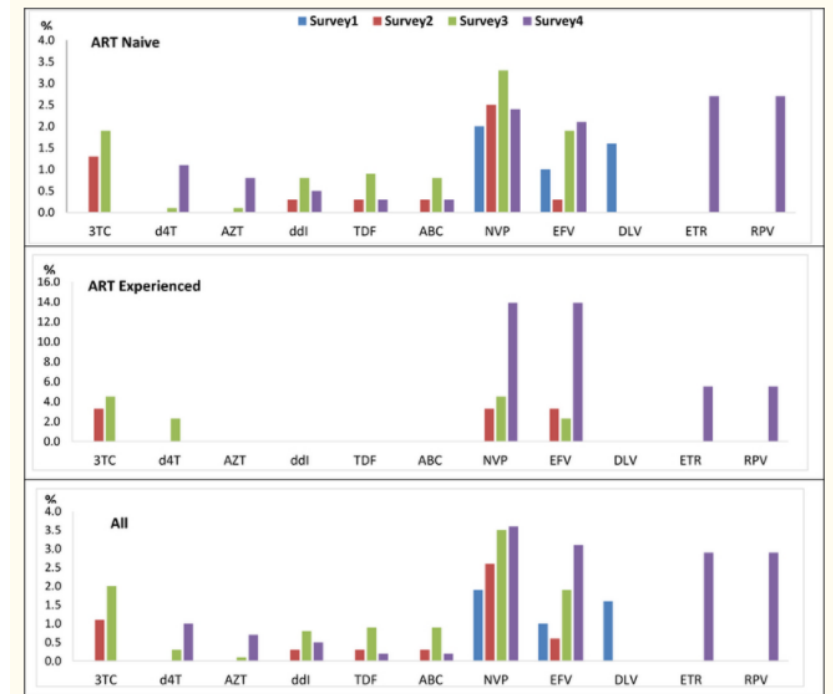
Considerations for the Introduction of TLD in National Programs – December 2018. [https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/08/Considerations-for-the-Introduction-of-TLD\\_OPTIMIZE.pdf](https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/08/Considerations-for-the-Introduction-of-TLD_OPTIMIZE.pdf)

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021



# Prevalence of Pre-Treatment HIV Drug Resistance in Thailand

- The prevalence of primary HIVDR, 2011 – 2014: 7.9%
  - A prospective cohort study of ART-naïve HIV-infected patients from hospitals throughout Thailand
  - Short Reverse Transcriptase Genotypic Resistance Assay
- HIV Drug Resistance among Pre-treatment Cases in Thailand: Four Rounds of Surveys in ART clinics, 2006-2013
  - HIVDR rates among naive cases: 2.0%, 2.8%, 4.0% and 4.8%; experienced cases: 0, 3.3%, 11.4% and 13.9%; all cases: 1.9%, 2.9%, 4.4% and 5.6%.
- Previous studies in Thailand revealed HIVDR prevalence rates among pre-treatment cases: **2–17.6% (NNRTI 17%)**



Kiertiburanakul S, et al.. *PLoS One* 2016. February 1;11(2):e0147945.;  
Thanprasertsuk S, et al. *Outbreak Surveill Investig Rep* 2018;11(1):6-13.;

Sungkanuparph S, et al. *J Int AIDS Soc* 2012. March 12;15(1):12. Manosuthi W, et al. *J Med Virol* 2013. February;85(2):194–9.;  
Mankhatitham W, et al. *Disease Control Journal* 2013;39(1):43–50. 16. Apisarnthanarak A, et al. *HIV Med* 2008. May;9(5):322–5.





# Considerations and Clinical Guidance for Patients Starting TLD For First-Line: Initiating Patients

---

- No change in lab monitoring or F/U schedule for patients initiated on TLD

**TDF-based regimen: baseline creatinine and monitoring**

- Patients initiating first-line may be started on TLD regardless of prior ARV exposure





# Considerations and Clinical Guidance for Patients Starting TLD For First-Line: Patients on TLE/non-DTG ART and Doing Well

---

- superiority of DTG-containing regimens, programmatic advantages of supply chain simplification and cost savings of TLD
- Those **doing well on TLE and no contraindication should be switched to TLD without need for VL or other pre-conditions**
- At a country level, the clinical and program context should be taken into consideration when making recommendations about substitution with TLD in patients who are currently stable on TLE including:
  - Recommendation for use of VL before substitution;





# Transition to Optimal ARV Regimens for Children Established on ART

Current regimen	Weight	Optimal regimen for transition	Considerations
AZT + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r	<30 kg	ABC + 3TC plus DTG	As long as above 3 kg and four weeks old
	>30 kg	TLD	-





ยาเดิม	ยาสูตรใหม่
AZT + 3TC วันละ 2 ครั้ง	ABC/3TC (นน. 14 กก.ขึ้นไป) วันละครั้ง TDF+3TC (อายุ 2 ปีขึ้นไป) วันละครั้ง TDF/FTC (นน. > 17 กก.) วันละครั้ง TAF/3TC (อายุ > 6 ปี และ นน. > 25 กก.) วันละครั้ง
EFV	<ul style="list-style-type: none"><li>• DTG ชนิดเม็ด วันละครั้งเมื่อ นน. <math>\geq 15</math> กก. และถ้า นน. <math>\geq 35</math> กก. สามารถใช้ยาเม็ดรวม (TDF/3TC/DTG) ได้</li><li>• RPV เมื่ออายุ &gt; 12 ปี เพื่อลดผลข้างเคียง ด้านระบบประสาท ขนาดเม็ดยาเล็กลง แต่ต้องรับประทานพร้อมอาหาร</li></ul>
RPV	<ul style="list-style-type: none"><li>• DTG ชนิดเม็ด วันละครั้งเมื่อนน. <math>\geq 15</math> กก. และถ้า นน. <math>\geq 35</math> กก. สามารถใช้ยาเม็ดรวม (TDF/3TC/DTG) ได้</li></ul>
LPV/r วันละ 2 ครั้ง หรือ ATV/r วันละครั้ง	<ul style="list-style-type: none"><li>• DTG ชนิดเม็ด วันละครั้ง เมื่อ นน. <math>\geq 15</math> กก. และถ้า นน. <math>\geq 35</math> กก. สามารถใช้ยาเม็ดรวม (TDF/3TC/DTG) ได้</li><li>• EFV เมื่ออายุ <math>\geq 3</math> ปี วันละครั้ง โดยประวัติความเสี่ยงการดื้อต่อยา NNRTIs ของแม่ และ สูตรยาต้านเอชไอวีที่ทารกได้รับการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกร่วมด้วย</li></ul>
RAL วันละ 2 ครั้ง	DTG, EVG/COBI, BIC วันละครั้ง

## แนวทางการปรับสูตรยาต้านเอชไอวี ในเด็กและ วัยรุ่นที่มีการตอบสนอง ต่อการรักษาดี



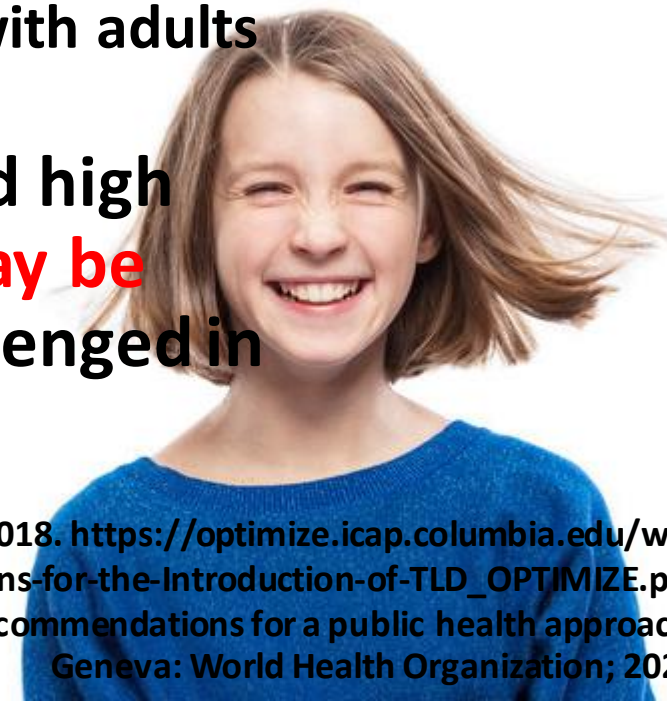




# Considerations and Clinical Guidance for Special Populations: Adolescents

---

- **Adolescents: Identifying the most suitable ARV drug regimens for adolescents is important as**
  - Higher risk of poor adherence
  - Lower suppression of viral load
  - Higher risk of selecting multiclass resistance compared with adults
- **The improved tolerability, potency, convenience and high genetic barrier to resistance associated with TLD may be an advantage for adolescents, one of the most challenged in achieving viral suppression**



Considerations for the Introduction of TLD in National Programs – December 2018. [https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/08/Considerations-for-the-Introduction-of-TLD\\_OPTIMIZE.pdf](https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/08/Considerations-for-the-Introduction-of-TLD_OPTIMIZE.pdf)

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021



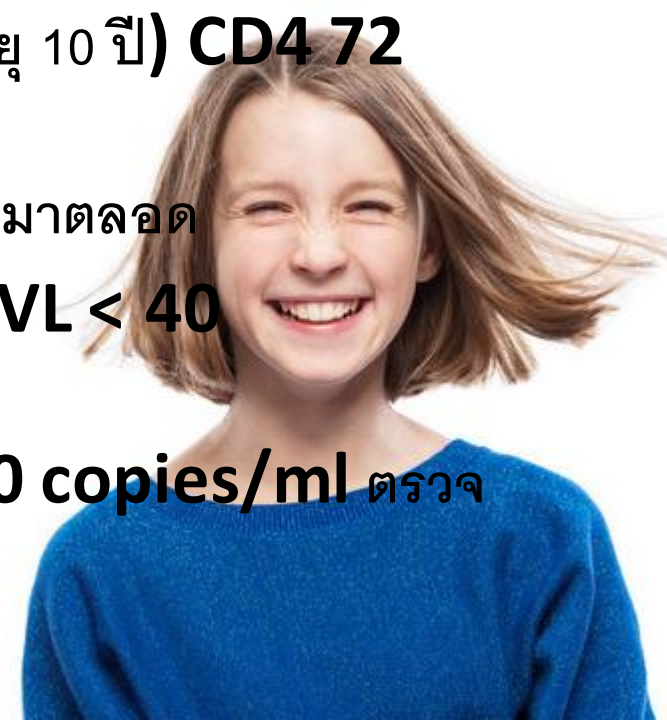


# Who Is Eligible For TLD Transition?

## Second-Line ART

---

- วัยรุ่นหญิงอายุ 15 ปี vertical transmission, Rx: ปี 2555 GPOvir-Z มี Virological failure (T215Y, M184V, K103N) ปี 2557 switched to TDF/FTC/ ATV/r, VL < 40 copies/ml, BW 45 kg
- วัยรุ่นหญิงอายุ 17 ปี vertical transmission, Dx: ปี 2550 (อายุ 10 ปี) CD4 72 cells/mm<sup>3</sup> (4.0%)
- ปี 2550: AZT/3TC/EFV, VL < 40 copies/ml หลังเริ่มรักษาและมาตลอด
- ปี 2553: อายุ 13 ปี BW 46 kg, switched to TDF/FTC/EFV, VL < 40 copies/ml
- ปี 2559: มี unprotected sex, ทานยาคุม, เวียนศีรษะ VL 13,640 copies/ml ตรวจพบว่าตั้งครรภ์

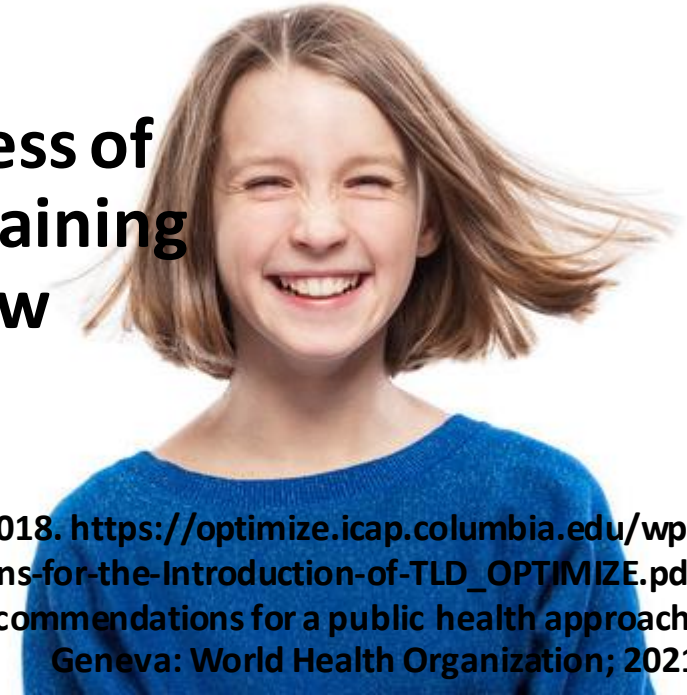




# Considerations and Clinical Guidance for Starting Patients on TLD for Second-Line

---

- TLD in second-line would reduce the need for expensive bPIs, streamline the supply chain for programs
- Other advantages of DTG vs other second-line options: lower cost, better tolerability, less potential for drug–drug interactions and lower pill burden.
- Current evidence only demonstrates the effectiveness of TLD as second-line only after failure on an AZT-containing first-line or with the use of genotyping that can allow for the selection of at least one active NRTI



Considerations for the Introduction of TLD in National Programs – December 2018. [https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/08/Considerations-for-the-Introduction-of-TLD\\_OPTIMIZE.pdf](https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/08/Considerations-for-the-Introduction-of-TLD_OPTIMIZE.pdf)

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021



# Using TLD in Second-line ART following Failure of TDF + 3TC/FTC + EFV: Drug Resistance Considerations

---

- **Using DTG with an optimized NRTI backbone** is preferable and recommended (AZT + 3TC should be used in a second-line regimen if failing TDF + 3TC/FTC and vice versa)
- Resistance to TDF and 3TC is common among those with NNRTI-based failure; up to 2/3 have viral resistance to TDF, and the vast majority have resistance to 3TC ([HIV drug resistance report 2019 \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/hiv-drug-resistance-report-2019))
- Insufficient evidence supports using DTG + TDF and 3TC as second-line ART for those with TDF + 3TC (or FTC) + EFV first-line failure
- More data are needed on the efficacy of DTG among people with resistance to 3TC and TDF





# Preferred and Alternative Second-Line ART Regimens

Population	Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents <sup>a</sup>	TDF <sup>b</sup> + 3TC (or FTC) + DTG <sup>c</sup>	AZT+ 3TC + ATV/r (or LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r <sup>d</sup>
	TDF + 3TC (or FTC) + EFV (or NVP)	AZT +3TC + DTG <sup>c</sup>	AZT + 3TC + ATV/r (or LPV/r or DRV/r) <sup>d</sup>
	AZT + 3TC +EFV (or NVP)	TDF <sup>b</sup> + 3TC (or FTC) + DTG <sup>c</sup>	TDF <sup>b</sup> + 3TC (or FTC) + ATV/r (or LPV/r or DRV/r ) <sup>d</sup>
Children and infants	ABC + 3TC + DTG <sup>e</sup>	AZT+ 3TC + LPV/r (or ATV/rf)	AZT +3TC + DRV/r <sup>g</sup>
	ABC (or AZT) +3TC + LPV/r	AZT (or ABC) + 3TC + DTG <sup>e</sup>	AZT (or ABC) +3TC + RAL
	ABC (or AZT) + 3TC + EFV	AZT (or ABC) + 3TC + DTG <sup>e</sup>	AZT (or ABC) +3TC + LPV/r (or ATV/r <sup>f</sup> )
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG <sup>e</sup>	ABC + 3TC + LPV/r (or ATV/r <sup>f</sup> )

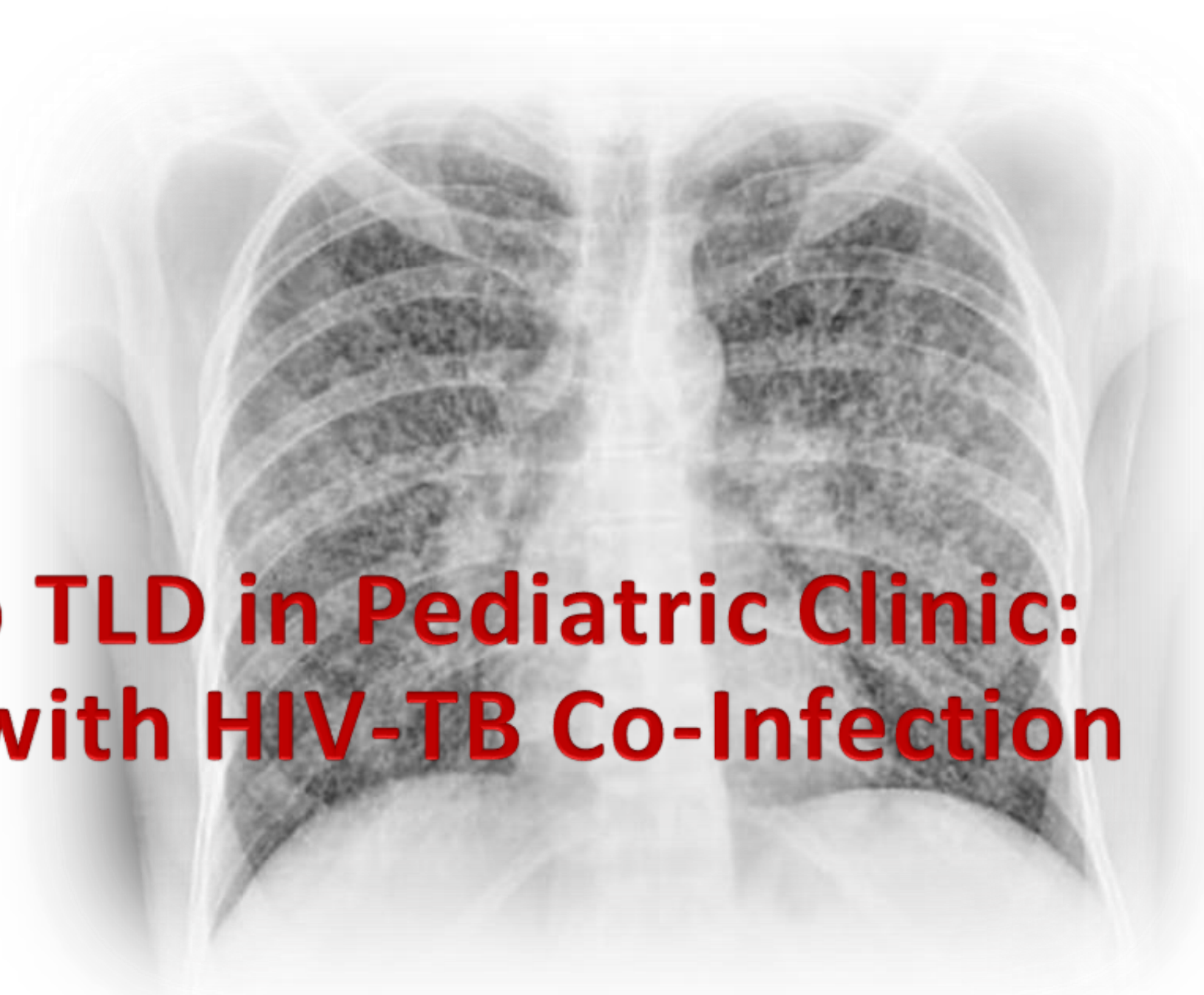


# แนวทางการเลือกสูตรยาต้านเอชไอวีสำหรับเด็กที่มีปัญหาการรักษา

## ล้มเหลว ยาสูตรเดิมที่คือยาต้านเอชไอวีใหม่ที่แนะนำ

ยาสูตรเดิมที่ดื้อ		ยาต้านเอชไอวีใหม่ที่แนะนำ
NRTIs	TDF/3TC หรือ TDF/FTC	AZT/3TC
	AZT/3TC	[ (TDF หรือ TAF) / (3TC หรือ FTC) ] หรือ ABC/3TC
	ABC/3TC	AZT/3TC
NNRTIs	NVP, EFV, RPV	INSTI: DTG
		PI: ATV/r หรือ LPV/r หรือ DRV/r
PIs	LPV/r	INSTI: DTG
		PI: DRV/r
		NNRTI: EFV และต้องไม่ดื้อ NRTIs และ NNRTIs ทุกตัวที่ประกอบในสูตร
INSTIs	DTG	PI: ATV/r หรือ LPV/r หรือ DRV/r
ตัวอย่างการเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้บ่อย		
AZT + 3TC + EFV (หรือ NVP)		(TDF หรือ TAF หรือ ABC) + (3TC หรือ FTC) + DTG (หรือ bPIs)
TDF (หรือ ABC) + 3TC/FTC + EFV (หรือ NVP)		AZT/3TC + DTG (หรือ bPIs)
AZT + 3TC + LPV/r		(TDF หรือ TAF หรือ ABC) + (3TC หรือ FTC) + DTG (หรือ DRV/r) หากดื้อยา NRTIs มาก แนะนำให้ใช้ DTG + DRV/r หากไม่ดื้อ NRTIs และ NNRTIs ทุกตัว อาจพิจารณาใช้ EFV ได้





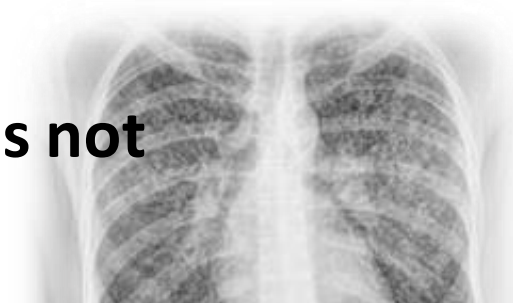
# **Transition to TLD in Pediatric Clinic: Adolescent with HIV-TB Co-Infection**



# Patients with TB-HIV Co-infection

---

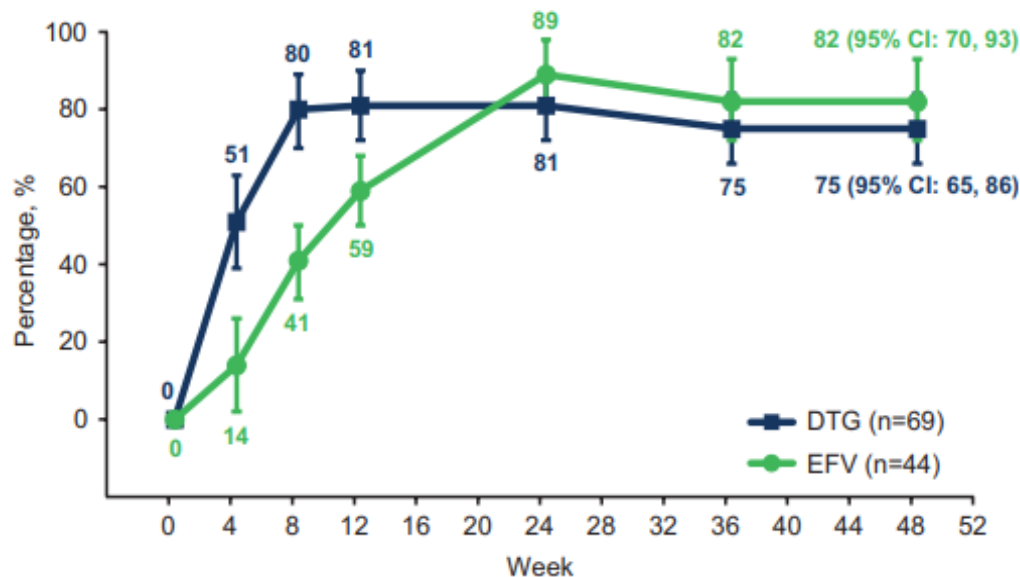
- Rifampicin is a potent inducer of cytochrome P450, which significantly decreases DTG levels
- An effective strategy: adding an **additional dose of DTG 50 mg 12 hours following a patient's once-daily dose of TLD**
- The induction effect of rifampicin may continue after stopping
  - ➔ When used in children, **twice daily dosing of DTG** or RAL should be provided for an additional **two weeks after use of rifampicin** has ended
- Reinforce that the additional DTG 50 mg should be taken 12 hours after the dose of TLD
- Emphasize that doubling the dose to DTG 100 mg once daily is not sufficient to overcome the interaction



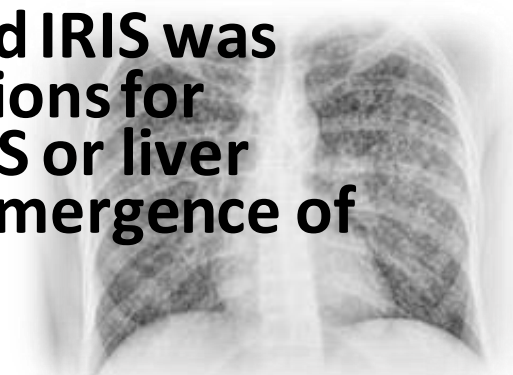


# DTG-Based ART for Patients Coinfected With TB and HIV: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial

Proportion of participants in the ITT- population with RNA  $\leq 50$  copies/mL following initiation of ART with DTG or EFV



- HIV-1-infected ART-naive adults ( $CD4+ \geq 50$  cells/mm<sup>3</sup>), on rifampicin-based TB treatment  $\leq 8$  wks were randomized (3:2) to receive DTG (50 mg twice daily both during and 2 weeks after TB therapy, then 50 mg once daily) VS EFV (600 mg daily) with 2 NRTIs for 52 weeks.
- DTG at 50 mg twice daily + 2 NRTIs, produced rapid virologic and immunologic responses
- Well-tolerated, TB-associated IRIS was uncommon, no discontinuations for adverse events, including IRIS or liver toxicity; no deaths; and no emergence of drug resistance





# Adolescents with HIV and Multidrug-Resistant (MDR) or Extensively Drug-Resistant (XDR) TB

---

- People with HIV and XDR-TB or MDR-TB receiving drugs for drug-resistant TB such as bedaquiline and delamanid, when co-administering with PIs → the risk of QT-interval prolongation.
- **Bedaquiline** is metabolized by CYP3A4, concomitant use with **EFV** can reduce bedaquiline drug concentrations, resulting in potential loss of activity and should be **AVOIDED!!!**





# Treatment of Latent TB Infection with 1HP or 3HP

ARV drug	Key interactions	Suggested management
DTG	Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin	Use an alternative anticonvulsant agent (such as valproic acid or gabapentin)
	Rifampicin	Increase DTG to 50 mg twice daily; avoid in the presence of integrase class resistance. Continue with twice daily dosing of DTG in children for 2 weeks after use of rifampicin has ended
	Rifapentine in TB preventive treatment regimens (1HP or 3HP)	No evidence that change of dose of rifapentine or DTG is needed to achieve adequate exposures of DTG



A pregnant woman is shown from the side, wearing a light blue hospital gown. She is holding her large, rounded belly with both hands. The background is white.

# **Prevention of Mother to Child **HIV** Transmission (PMTCT): DTG in Pregnant Women**



# Efficacy and Safety of DTG + TDF/FTC vs DTG + TDF/FTC vs EFV/TDF/FTC Regimens Started in Pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a Multicentre, Open-Label, Randomized, Controlled, Phase 3 Trial



- 22 clinical sites in 9 countries (Botswana, Brazil, India, South Africa, Tanzania, Thailand, Uganda, the USA, and Zimbabwe)
- Pregnant women (aged  $\geq 18$  years) with confirmed HIV-1 infection and at 14-28 weeks' gestation
- Neonatal mortality was significantly higher in the TDF/FTC/EFV vs DTG + TAF/FTC vs DTG + TDF/FTC group [5% vs 1% ( $p = 0.019$ ) vs 2% ( $p = 0.50$ )]

- When started in pregnancy, DTG-containing regimens had superior virological efficacy at delivery VS TDF/FTC/EFV
- DTG + TAF/FTC regimen had the lowest frequency of adverse pregnancy outcomes and neonatal deaths

Efavirenz / ARV  
Combination

EFV/TDF/FTC



**91%**

of mothers

Low viral load



Dolutegravir / ARV Combination

DTG + TDF/FTC

DTG + TAF/FTC



**98%**

of mothers

Low viral load



# ข้อแนะนำการให้ยาต้านเอชไอวีในหญิงตั้งครรภ์

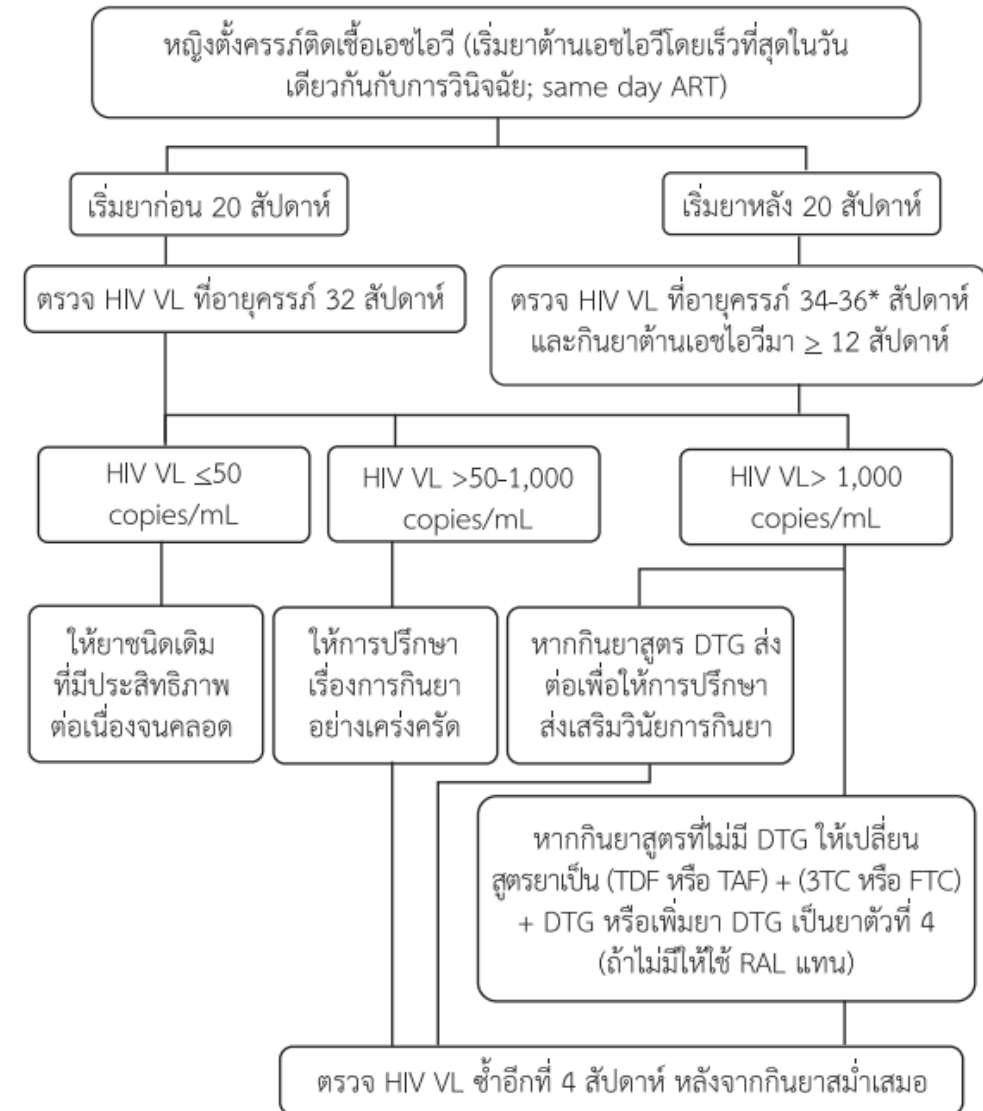


Antepartum	Intrapartum	Postpartum	Newborn (งดนมแม่ + เริ่มยา)
กรณีที่ 1 ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน (เริ่มยาเร็วที่สุดไม่ว่า		อายุครรภ์เท่าใด โดยไม่ต้องรอผล CD4) <sup>1,3,4</sup>	
<b>สูตรแรกที่แนะนำ</b> (TDF หรือ TAF)+ (3TC หรือ FTC) +DTG <b>สูตรทางเลือก<sup>2</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>สูตรทางเลือกสูตรแรก (TDF หรือ TAF) + (3TC หรือ FTC) +EFV</li> <li>สูตรทางเลือกอื่นๆ TDF/FTC หรือ AZT/3TC ร่วมกับ DRV/r หรือ LPV/r หรือ ATV/r</li> </ul>	ให้ยาชนิดเดิม + AZT <sup>5</sup> 600 มก. ครั้งเดียว จนคลอดเสร็จ	ให้ยาต่อหลังคลอดใน หญิงตั้งครรภ์ทุกราย	AZT Syrup 4 มก./กก. ทุก 12 ชม. นาน 4 สัปดาห์ (เริ่มยาโดยเร็วที่สุด ภายใน 1 ชม. หลังคลอดดีที่สุด) หากเด็กคลอดจากแม่ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก เด็กควรได้รับยา AZT+3TC+NVP เช่นเดียวกับกรณีที่ 3
กรณีที่ 2 เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน			
ใช้สูตรที่ทำให้ระดับ HIV VL $\leq 50$ copies/mL <sup>3</sup>	ให้ยาสูตรเดิมที่มีประสิทธิภาพ ต่อเนื่อง ระหว่างคลอด <sup>5</sup>	ให้ยาสูตรเดิมก่อนเปลี่ยน หรือปรับสูตรยาตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ใหญ่	เหมือนช่วงต้นกรณีที่ 1
กรณีที่ 3 ไม่ได้รับการฝากครรภ์ (no ANC)			
	(TDF หรือ TAF)+ (3TC หรือ FTC) +DTG กินทันที และ AZT 600 มก. ครั้งเดียว	ให้ยา (TDF หรือ TAF)+ (3TC หรือ FTC) +DTG ต่อเนื่องตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ใหญ่	AZT (syr) 4 มก./กก. ทุก 12 ชม. + 3TC (syr) 2 มก./กก. ทุก 12 ชม. + NVP (syr) 4 มก./กก. ทุก 24 ชม. นาน 4 สัปดาห์



# แนวทางในการตรวจ HIV VL ในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี

- ยาต้านเอชไอวีสูตรแนะนำสำหรับหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ (TDF หรือ TAF) + (3TC หรือ FTC) +DTG โดยแนะนำยารวมเม็ด (TDF/3TC/DTG) หรือ(TAF/3TC/DTG) หากไม่มี ยารวมเม็ด สามารถใช้ยาแยกเม็ดได้และให้เริ่มยา ต้านเอชไอวีโดยเร็วที่สุดในวันเดียวกันกับการวินิจฉัย (same day ART)
- กรณีที่ไม่สามารถทนยา(TDFหรือTAF)+(3TCหรือFTC) ซึ่งเป็น backbone ได้แนะนำให้ใช้ AZT+3TC แทน
- หญิงตั้งครรภ์ที่มาฝากครรภ์หลังอายุครรภ์ 32สัปดาห์ และไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน แนะนำให้ยาสูตร (TDF หรือ TAF) + (3TC หรือ FTC) +DTG ถ้าไม่มียาสูตร DTG พิจารณาให้ยา(TDF หรือTAF) + (3TC หรือ FTC) +EFV และให้เพิ่มยา RAL เป็นยาตัวที่ 4 เพื่อลดระดับไวรัสโดยเร็วที่สุด ซึ่งจะช่วยลดโอกาสถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่ สู่ลูกได้มากขึ้น โดยสามารถหยุดยา RALได้ทันที หลังคลอด



\* หากอายุครรภ์ 36 สัปดาห์แล้ว และยังไม่ได้ตรวจ HIV VL ให้ตรวจทันที แม้จะกินยาต้านเอชไอวีไม่ครบ 12 สัปดาห์



# ข้อแนะนำการให้ยาต้านเอชไอวีในหญิงตั้งครรภ์



1. ถ้า  $CD4 < 200$  cells/mm<sup>3</sup>

- ให้TMP-SMX (80/400 มก.) 2 เม็ด ทุก 24 ชม. หรือ double strength TMP-SMX (160/800 มก.) 1 เม็ด ทุก 24 ชม. หลังจาก เริ่มยาต้านเอชไอวีอย่างน้อย 2 สัปดาห์
- ให้ Tuberculosis preventive therapy (TPT)



# ข้อแนะนำการให้ยาต้านเอชไอวีในหญิงตั้งครรภ์



## 2. ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ DTG ได้

- ควรเลือกใช้ (TDF หรือ TAF) + (3TC หรือ FTC) + EFV เป็นสูตรทางเลือกสูตรแรก หากไม่สามารถทนยา EFV 600 มก. สามารถปรับเป็น สูตร EFV 400 มก. หรือสูตร bPIs ได้
- ควรเลือกใช้ยาสูตร bPIs ในกรณีที่
  - 1) มีประวัติสามีของหญิงตั้งครรภ์ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีและ สงสัยการดื้อยา เช่น กินยาไม่สม่ำเสมอ มีผล HIV VL > 50copies/mL หรือไม่มีผล HIV VL
  - 2) หญิงตั้งครรภ์เคยรับยาสูตร AZT + single dose NVP มาก่อน หรือเคยได้ รับยาสูตร NNRTIs มาก่อนและหยุดยาไปก่อนตั้งครรภ์ หรือตรวจพบ การดื้อยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NNRTIs มาก่อน
- กรณีมาฝากครรภ์หลังอายุครรภ์ 32 สัปดาห์และไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน หรือในรายที่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อนนาน เกินกว่า 12 สัปดาห์แต่ระดับ HIV VL > 1,000 ที่อายุครรภ์มากกว่า 32 สัปดาห์ แนะนำให้เริ่มหรือเปลี่ยนสูตรยาเป็น (TDF หรือ TAF) + (3TC หรือ FTC) + DTG หรือเพิ่มยา DTG (50 มก.) กินวันละครั้งเป็นยาตัวที่ 4 จากสูตรยาต้านเอชไอวีที่กินอยู่ใน กรณีที่ไม่มี DTG ให้ใช้ RAL (400 มก.) ทุก 12 ชม. เป็นยาตัวที่ 4

# ข้อเสนอแนะการให้ยาต้านเอชไอวีในหญิงตั้งครรภ์



3. ในกรณีที่กินยาสูตร **DTG** มาก่อนตั้งครรภ์และกินต่อเนื่องจนตั้งครรภ์ ควรติดตามตรวจอัตราชาวด์ทารกในครรภ์ตามมาตรฐานที่ 18-20 สัปดาห์ เพื่อคัดกรอง NTD
4. หญิงตั้งครรภ์ที่ทราบว่าติดเชื้อ **acute HIV infection** ระหว่างการตั้งครรภ์ หากเป็นไปได้ แนะนำให้ใช้ยาต้านเอชไอวีสูตร (TDFหรือTAF)+(3TCหรือFTC) +DTG หากใช้ DTG ไม่ได้ ควรเลือกสูตร(TDF หรือTAF) + 3TC หรือFTC + bPIs
5. พิจารณายกเว้นการให้ AZT ระหว่างคลอดเฉพาะในรายที่ HIV VL  $\leq 50$  copies/mLเมื่อใกล้คลอดและมีวินัยการกินยาที่ดีต่อเนื่อง หากไม่มั่นใจ ในวินัยการกินยาควรให้ยา AZT ระหว่างเจ็บครรภ์คลอดทุกราย



**Updates On The Risk Of Neural  
Tube Defects Among Infants Born  
To Women Receiving DTG Before  
Conception Or Early In Pregnancy**





# Update On Neural Tube Defects With Antiretroviral Exposure In The Tsepamo Study, Botswana

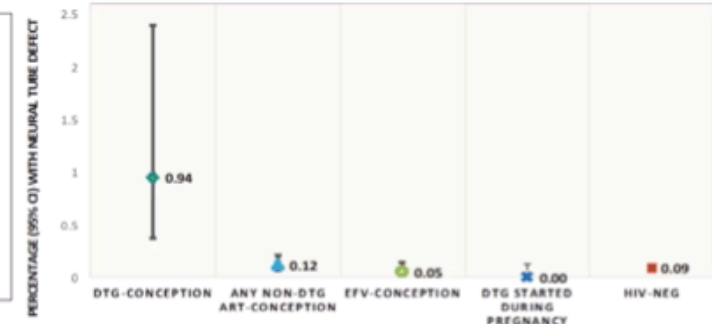
## Tsepamo Overview

- Since August 2014, the Tsepamo Study has performed birth outcomes surveillance at government maternity sites throughout Botswana
  - Conducted by the Botswana Harvard AIDS Institute Partnership (BHP)
  - Funded by NIH/NICHD (Roger Shapiro, PI)
- Originally designed to evaluate for neural tube defects (NTDs) with exposure to efavirenz at conception, and for other adverse birth outcomes by HIV status and use of antiretroviral treatment
  - Dolutegravir rolled out in mid-2016 throughout Botswana, allowing for inclusion in comparative analyses

Zash R, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference, virtual, 6–10 July 2020 ([https://www.natap.org/2020/IAC/IAC\\_112.htm](https://www.natap.org/2020/IAC/IAC_112.htm), accessed 1 June 2021).

## Tsepamo Study Preliminary NTD Results: May 2018

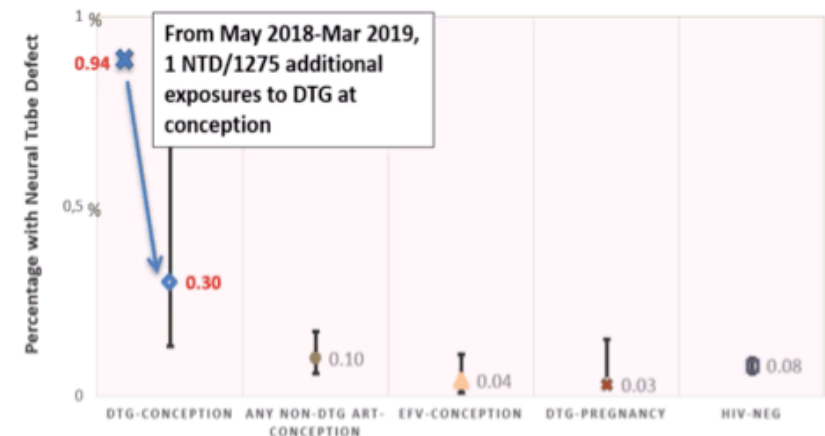
In April 2018, we were asked by WHO to provide any preliminary data available for upcoming HIV guidelines committee meeting for women on DTG from conception



NTDs/Exposures	4/426	14/11,300	3/5,787	0/2,812	61/66,057
% with NTD (95% CI)	0.94% (0.37%, 2.4%)	0.12% (0.07%, 0.21%)	0.05% (0.02%, 0.15%)	0% (0%, 0.13%)	0.09% (0.07%, 0.12%)
Prevalence Difference (95% CI)	ref	0.82% (0.24%, 2.3%)	0.89% (0.31%, 2.3%)	0.94% (0.35%, 2.4%)	0.85% (0.27%, 2.3%)

Zash R et al. N Engl J Med 2018

## Tsepamo Results as of March 2019



NTDs/Exposures	5/1683	15/14792	3/7959	1/3840	70/89372
% with NTD (95% CI)	0.30% (0.13, 0.69)	0.10% (0.06, 0.17)	0.04% (0.01, 0.11)	0.03% (0.0, 0.15)	0.08% (0.06, 0.10)
Prevalence Difference (95% CI)	ref	0.20% (0.01, 0.59)	0.26% (0.07, 0.66)	0.27% (0.06, 0.67)	0.22% (0.05, 0.62)

Zash et al. NEJM 2019

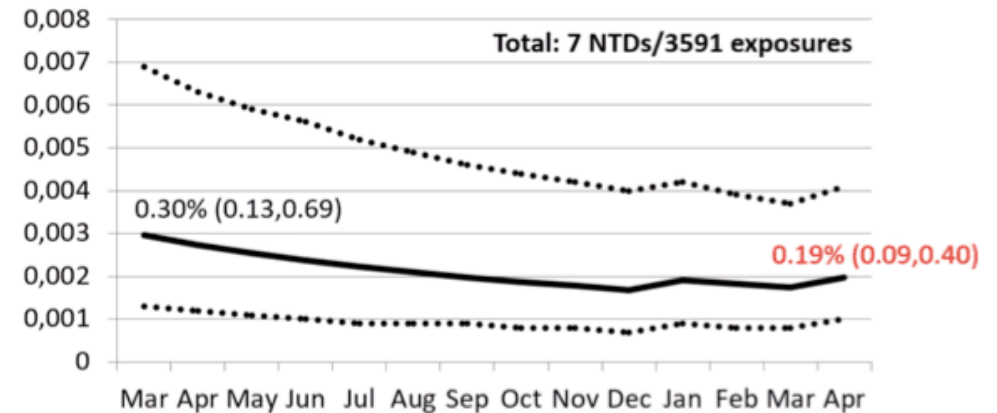
# Update On Neural Tube Defects With Antiretroviral Exposure In The Tsepamo Study, Botswana

## Conclusions

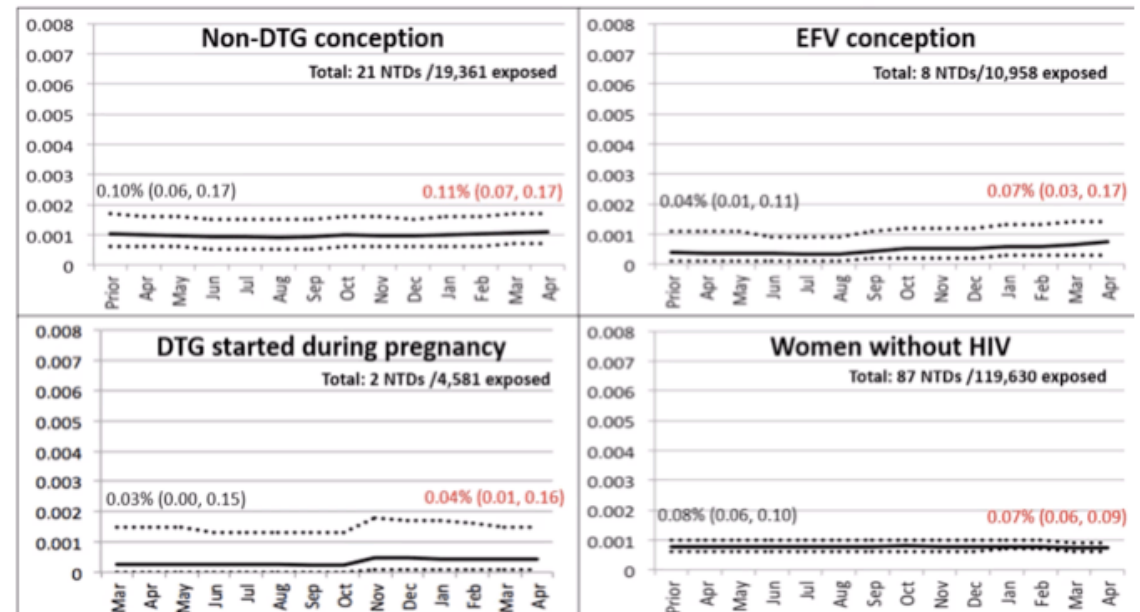
- After a period of decline since the original safety signal, the prevalence of NTDs among infants born to women on dolutegravir at conception may be stabilizing at approximately 2 per 1000.

Zash R, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference, virtual, 6–10 July 2020 ([https://www.natap.org/2020/IAC/IAC\\_112.htm](https://www.natap.org/2020/IAC/IAC_112.htm), accessed 1 June 2021).

NTD Prevalence (95% CI) with DTG at conception, Apr 1, 2019-April 30, 2020



NTD Prevalence (95% CI) by Exposure, Apr 1, 2019-Apr 30, 2020



# Updates On The Risk Of Neural Tube Defects Among Infants Born To Women Receiving DTG Before Conception Or Early In Pregnancy



- The prevalence of neural tube defects among infants born to mothers receiving
  - Preconception DTG: stabilized at 0.19% since September 2019 to Apr 2020
  - Preconception non-DTG regimens remained similar at all time points, between 0.10% - 0.12%
  - Preconception EFV between 0.05% - 0.07%
  - Among HIV-uninfected women 0.07% to 0.09%
- Difference in the prevalence of **neural tube between preconception DTG VS preconception non-DTG ART** (statistically significantly in May 2018 and March 2019) is **no longer statistically significant** (prevalence difference 0.09%, 95% CI – 0.03 and 0.30)
- Prevalence difference is still **borderline higher** with preconception DTG is VS preconception EFV and HIV-uninfected women

Zash R, et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. 23rd International AIDS Conference, virtual, 6–10 July 2020 ([https://www.natap.org/2020/IAC/IAC\\_112.htm](https://www.natap.org/2020/IAC/IAC_112.htm), accessed 1 June 2021).

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2021




# Safety of DTG



- **Other adverse pregnancy outcomes (miscarriage, stillbirth, preterm birth, low birth weight, small for gestational age and neonatal mortality) were not increased with maternal DTG compared with EFV-containing regimens when started preconception or during pregnancy**
- **Ongoing studies to monitor the risk of adverse pregnancy outcomes associated with the use of DTG and other new ARV drugs**







**Benefits of first-line DTG- VS EFV-based  
ART among HIV, including women  
of childbearing potential, significantly  
outweigh the potential risks**

# Supplementation for HIV-Infected Pregnant Women

---



- WHO recommends both **folic acid and iron supplementation for pregnant women**, including those with HIV, to prevent maternal anemia, puerperal sepsis, low birth weight and preterm birth
- Protective effects of folic acid supplementation for women of childbearing receiving DTG and who wish to become pregnant has not yet been established
- To maximize DTG absorption, doses **SHOULD NOT** be **administered within 2 hours of ingesting** any preparation that contains such **minerals** as iron or calcium, vitamins

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach.  
Geneva: World Health Organization; 2021

<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/table/table-10-antiretroviral-drug-use-pregnant-women-hiv-infection-pharmacokinetic-and-toxicity>





# Contraindications and Precautions of TLD

---

- Previous hypersensitivity reaction to DTG
- Children with BW < 30-35 kg
- Renal impairment: creatinine clearance < 50 mmol/L (TDF)
- Severe liver impairment: ascites; encephalopathy (DTG), patients with underlying hepatitis B or C may be at increased risk for worsening or development of transaminase elevations
- Uncontrolled diabetes
- Use of TLD as a second-line after failure on TLE must be weighed against the risks of further selection of drug resistance





# Conclusions

---

- TLD is now the preferred first-line and second-line regimen for all populations (> 35 kg), including pregnant women and those of childbearing age, if not contraindicated
- The risk of NTD is lower than previously reported and stable at 0.19%
- Patients with HIV/TB may take their usual dose of TLD (one tablet, once daily), and an additional dose of DTG 50 mg 12 hours after taking their TLD, and continue for 2 weeks after D/C rifampicin

