



International AIDS Society

iasociety.org



Perspectivas em PrEP: o que vem a seguir?

Beatriz Grinsztejn

Laboratório de Pesquisa Clínica em DST & AIDS

INI-FIOCRUZ

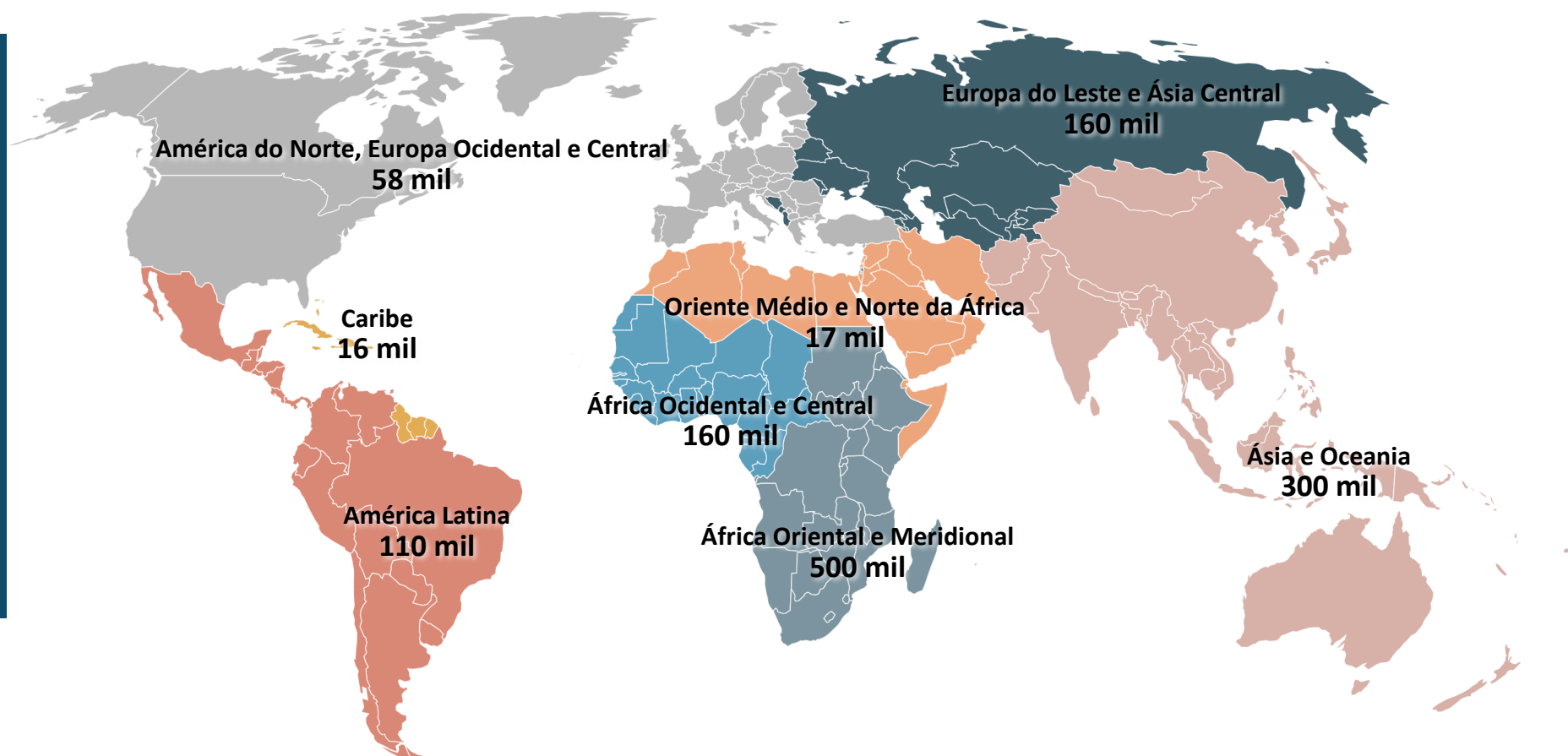
IAS A pandemia de HIV

Novas infecções em adultos e crianças (2022)

Em 2022,
39 mi
pessoas viviam com
HIV

1,3 mi
novas infecções

630 mil





Epidemia de HIV na América Latina

2.2
milhões
pessoas vivendo
com HIV

72%
em ART



25%
apresentação
tardia

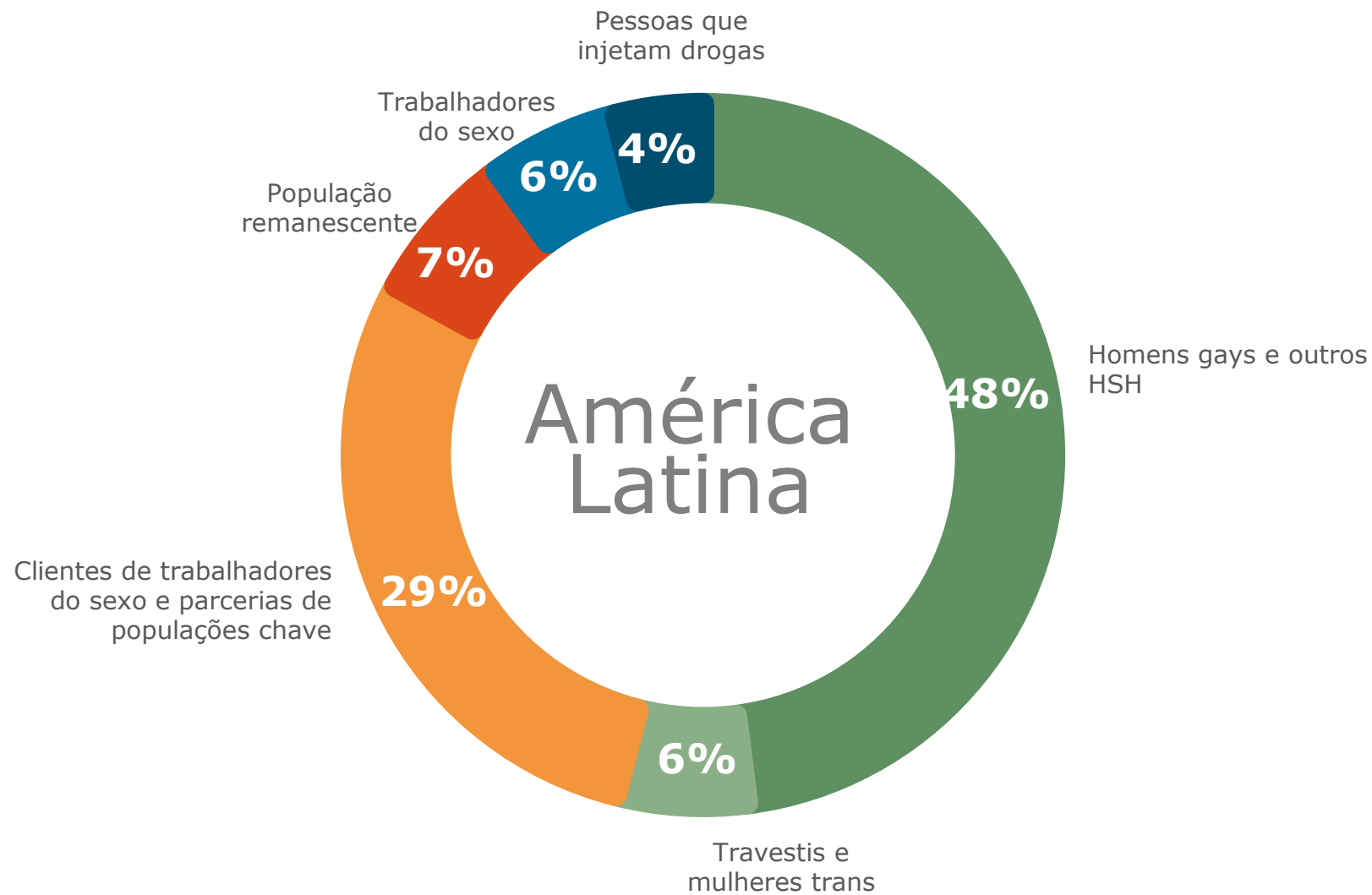
+8%
novas infecções
anualmente*

-32%
mortes anualmente*

**relativo a 2010*

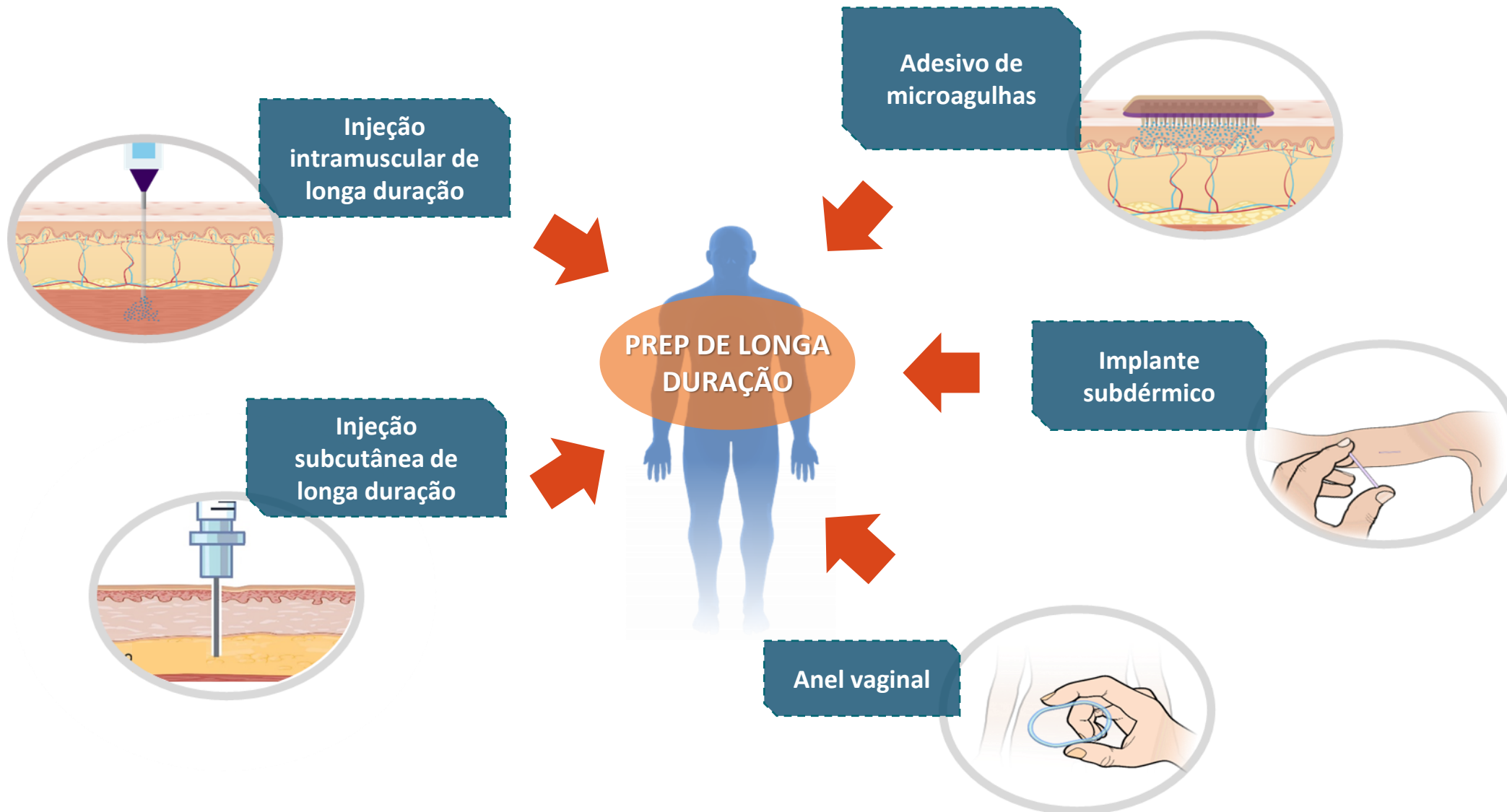
IAS Epidemia de HIV na América Latina

Novas infecções pelo HIV em populações vulneráveis





Novas tecnologias para prevenção do HIV





Ação prolongada já é utilizada em outras especialidade



ANTICONCEPCIONAIS







ANTIPSIKÓTICOS



OSTEOPOROSE

RIAS Perspectivas em PrEP

Opções em desenvolvimento		2022				2023				2024				2025				2026				2027				2028			
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
 Anel vaginal Dapivirina mensal	Múltiplas aprovações regulatórias Guideline OMS	Múltiplos projetos de ciência da implementação								Programas e aquisições selecionados do Fundo Global								<ul style="list-style-type: none"> - Demonstrated modest efficacy - Unclear demand & limited initial supply - Initial price ~ \$180/yr - Oct 2023: PopCouncil licensed Kiara Health in SA to mfg; timelines, volumes and prices unknown - Opportunity to build market and platforms for other rings 											
		Múltiplos projetos de ciência da implementação Programas e aquisições selecionados do Fundo Global e do PEPFAR								Múltiplos projetos de ciência da implementação Programas e aquisições selecionados do Fundo Global e do PEPFAR								<ul style="list-style-type: none"> - Demonstrated high efficacy - Unclear demand & limited initial supply - Initial LMIC price ~ \$240/year; in 2024 ~ \$170/yr - March 2023: MPP & ViV licensed to 3 generics that need 3-7 years to get to market - Opportunity to build market and platforms for injectables 											
 Injetáveis de longa ação Cabotegravir 3ml a cada 2 meses IM Lenacapavir 2x1.ml a cada 6 meses SC	Múltiplas aprovações regulatórias Guideline OMS	Fase 3: PURPOSE 1 & 2								Fase 2: PURPOSE 3, 4, 5								Possível introdução											
		Fase 3: parte do PURPOSE 1								Fase 2a: MK-8527-07								Possível Fase 3? Possível Decisão Go/No-Go para Fase 3 in Q1 2025											
 PrEP oral F/TAF diariamente MK-8527 mensalmente		Fase 3: parte do PURPOSE 1								Fase 2a: MK-8527-07								Possível Fase 3? Possível Decisão Go/No-Go para Fase 3 in Q1 2025											
		Estudo piloto de bioequivalência								BE crucial								Possíveis submissões regulatórias											
 Pílula dupla prevenção TDF/FTC coformulado com etinilestradiol /levonorgestrel diariamente		Estudo piloto de bioequivalência								BE crucial								Possíveis submissões regulatórias											
		Estudo piloto de bioequivalência								HPTN 104								Introdução do produto											

RIAS "PrEP 3.0": Testes de Novos Agentes de PrEP

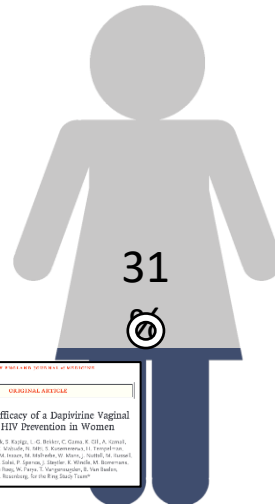
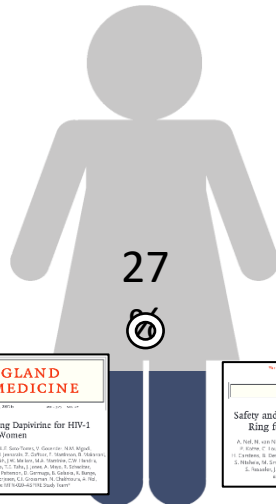
ASPIRE
(Dapivirina)

Ring
(Dapivirina)

DISCOVER
(TDF/FTC) (TAF/FTC)

HPTN 083
(TDF/FTC) (CAB)

HPTN 084
(TDF/FTC) (CAB)



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE
Use of a Vaginal Ring Containing Dapivirine for HIV-1 Prevention in Women

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE
Safety and Efficacy of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV Prevention in Women

THE LANCET Articles
Etricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ORIGINAL ARTICLE
Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women

HIV VIRTUAL
AN IAS CONFERENCE

CI: 1 – 46

CI: 1 – 51

Taxa de incidência
0,30%

Taxa de incidência
0,16%

Taxa de incidência
1,22%

Taxa de incidência
0,41%

Taxa de incidência
1,85%

Taxa de incidência
0,2%

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women

R.J. Landovitz, D. Donnell, M.E. Clement, B. Hanscom, L. Cottle, L. Coelho, R. Cabello, S. Chariyalertsak, E.F. Dunne, I. Frank, J.A. Gallardo-Cartagena, A.H. Gaur, P. Gonzales, H.V. Tran, J.C. Hinojosa, E.G. Kallas, C.F. Kelley, M.H. Losso, J.V. Madruga, K. Middelkoop, N. Phanuphak, B. Santos, O. Sued, J. Valencia Huamaní, E.T. Overton, S. Swaminathan, C. del Rio, R.M. Gulick, P. Richardson, P. Sullivan, E. Piwowar-Manning, M. Marzinke, C. Hendrix, M. Li, Z. Wang, J. Marrazzo, E. Daar, A. Asmelash, T.T. Brown, P. Anderson, S.H. Eshleman, M. Bryan, C. Blanchette, J. Lucas, C. Psaros, S. Safren, J. Sugarman, H. Scott, J.J. Eron, S.D. Fields, N.D. Sista, K. Gomez-Feliciano, A. Jennings, R.M. Kofron, T.H. Holtz, K. Shin, J.F. Rooney, K.Y. Smith, W. Spreen, D. Margolis, A. Rinehart, A. Adeyeye, M.S. Cohen, M. McCauley, and B. Grinsztejn, for the HPTN 083 Study Team*

August 12, 2021

N Engl J Med 2021; 385:595-608

DOI: 10.1056/NEJMoa2101016

RIAS HPTN 083

Estudo de fase 2b/3 randomizado, duplo-cego em 43 centros ao redor do mundo

- HSH/mulheres trans > 18 anos
- Riscos: relação sexual desprotegida, > 5 parceiros, uso de drogas estimulantes, IST retal ou uretral (ou sífilis incidente) nos últimos 6 meses ou escore SexPro ≤ 16 (apenas nos EUA)
- Bom estado geral de saúde
- Sem hepatite B ou C
- Sem contraindicação de injeções no glúteo, convulsões, tatuagens nos glúteos ou condições dermatológicas

Cadastramento planejado: 5.000

- $\geq 50\%$ com menos de 30 anos
- $\geq 10\%$ mulheres trans
- $\geq 50\%$ negros (nos EUA)

Desfecho primário de eficácia:

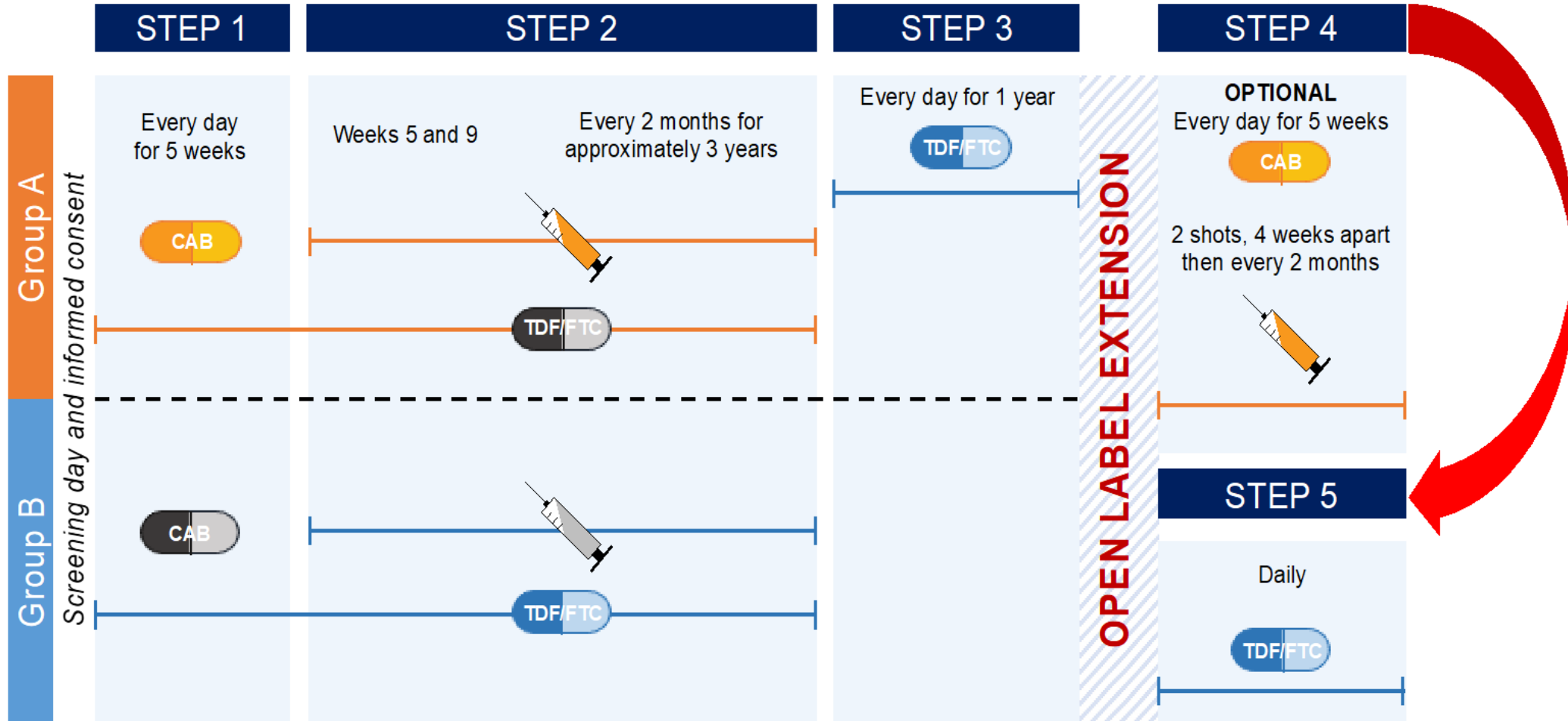
- Infecções de HIV incidentes durante comparação cega







Desfecho primário de segurança:

- EA laboratorial ou clínico G2 ou superior



RIAS HPTN 083



-  TDF/FTC pill
-  Placebo for TDF/FTC pill
-  Cabotegravir (CAB) pill
-  Placebo for cabotegravir (CAB) pill
-  Cabotegravir (CAB) Injection
-  Placebo for cabotegravir (CAB) Injection

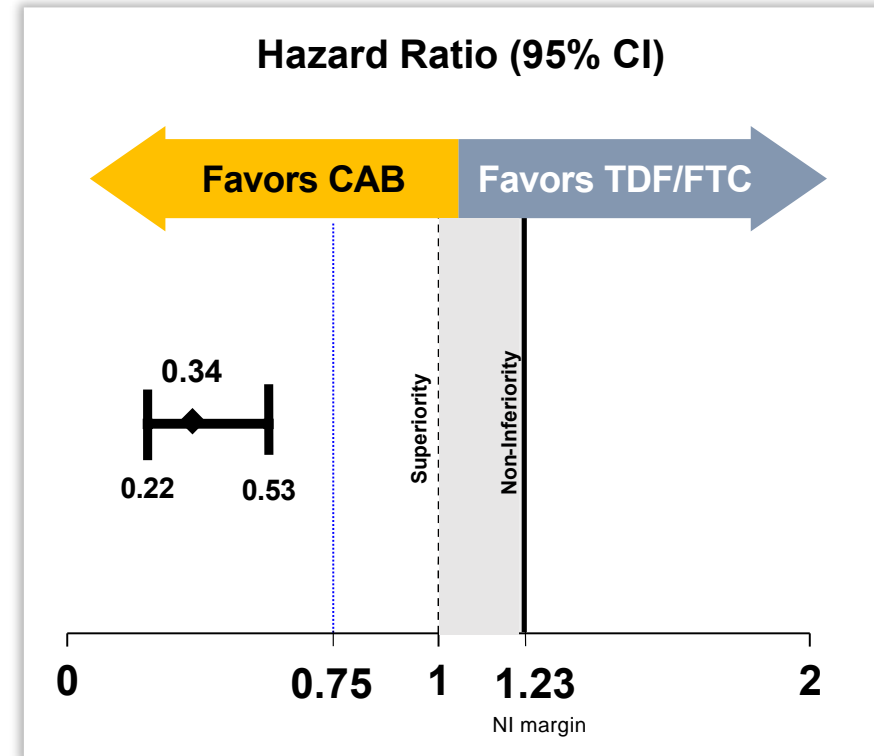
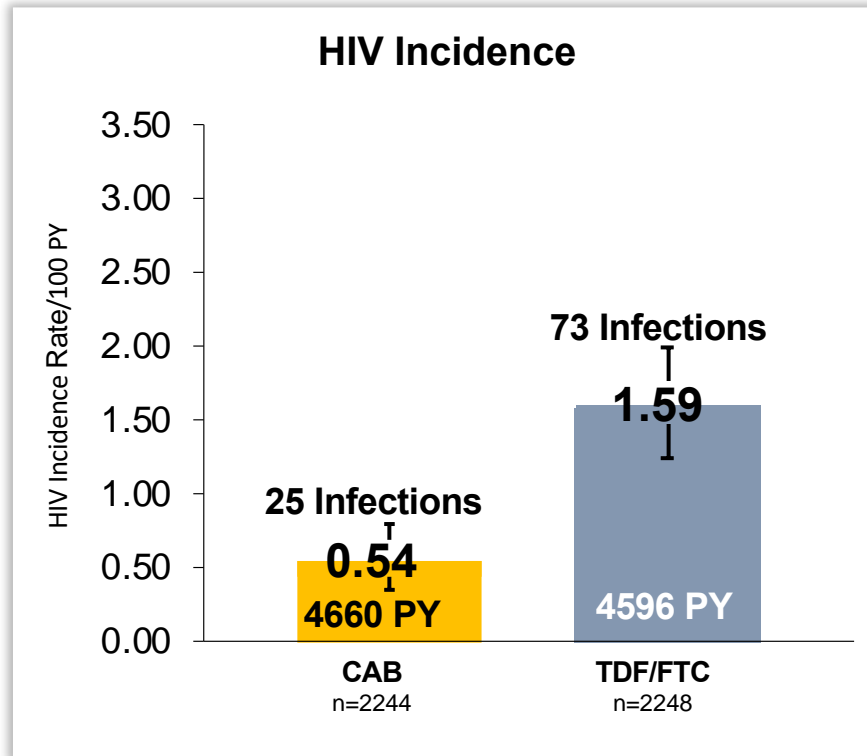


IAS Estudio HPTN 083

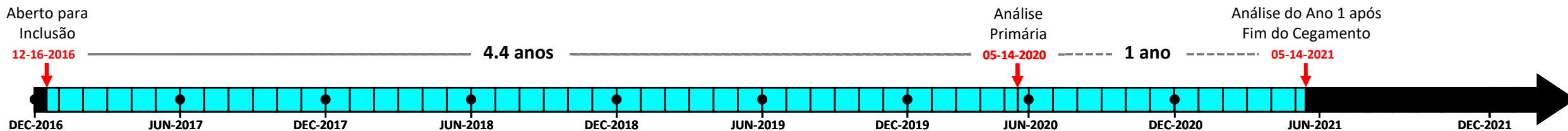


IAS Incidência de HIV: CAB vs. TDF/FTC – HPTN 083

Análise da eficácia combinada



CI, confidence interval



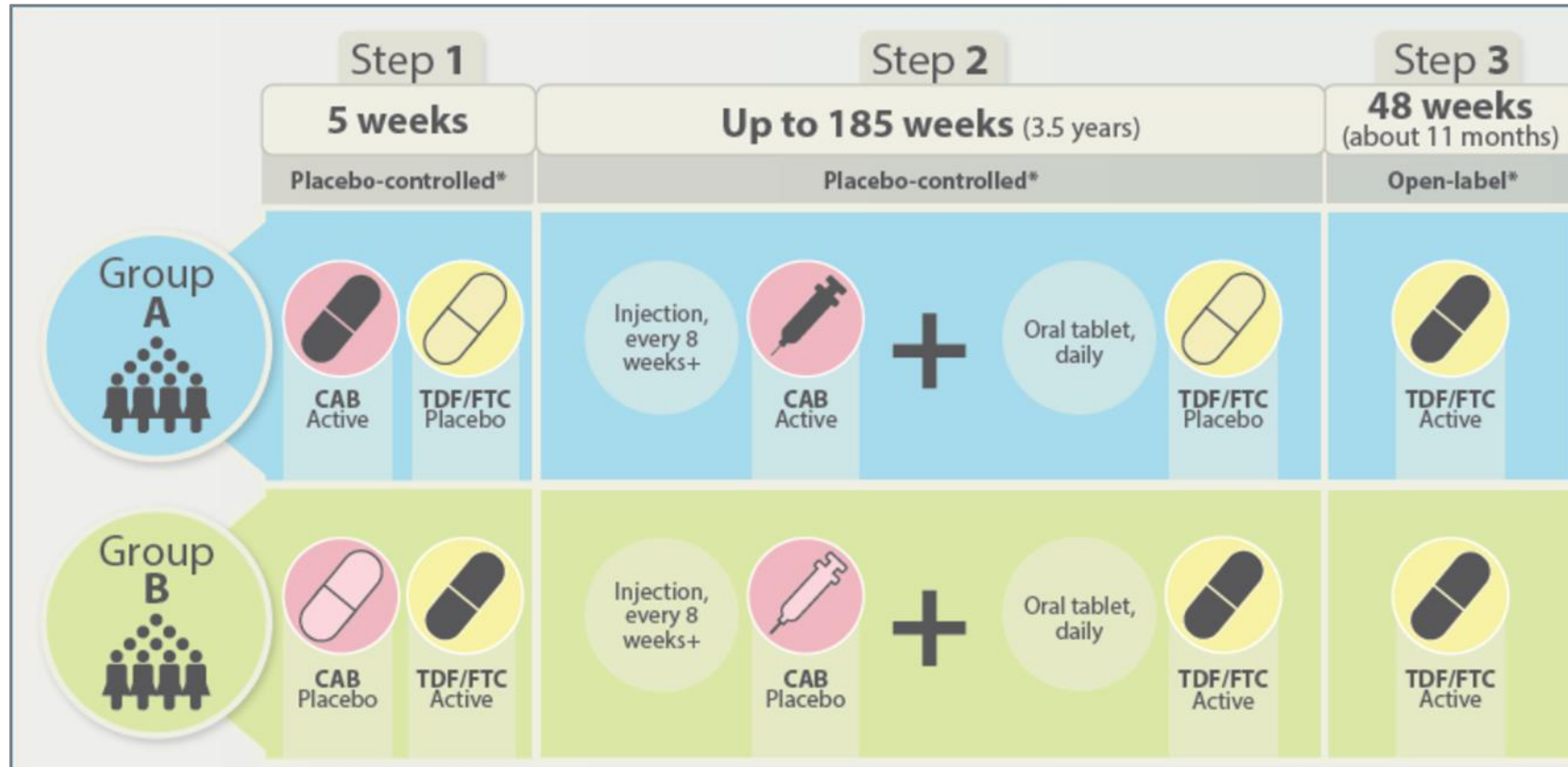
THE LANCET

Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial

Sinead Delany-Moretlwe, James P Hughes, Peter Bock, Samuel Gurrion Ouma, Portia Hunidzarira, Dishiki Kalonji, Noel Kayange, Joseph Makhema, Patricia Mandima, Carrie Mathew, Elizabeth Spooner, Juliet Mpendo, Pamela Mukwekwerere, Nyaradzo Mgodzi, Patricia Nahirya Ntege, Gonasagrie Nair, Clemensia Nakabiito, Harriet Nuwagaba-Biribonwoha, Ravindre Panchia, Nishanta Singh, Bekezela Siziba, Jennifer Farrior, Scott Rose, Peter L Anderson, Susan H Eshleman, Mark A Marzinke, Craig W Hendrix, Stephanie Beigel-Orme, Sybil Hosek, Elizabeth Tolley, Nirupama Sista, Adeola Adeyeye, James F Rooney, Alex Rinehart, William R Spreen, Kimberly Smith, Brett Hanscom, Myron S Cohen, Mina C Hosseinipour, on behalf of the HPTN 084 study group

Volume 399, issue 10337, P1779-1789, May 07, 2022

RIAS Estudo HPTN 084

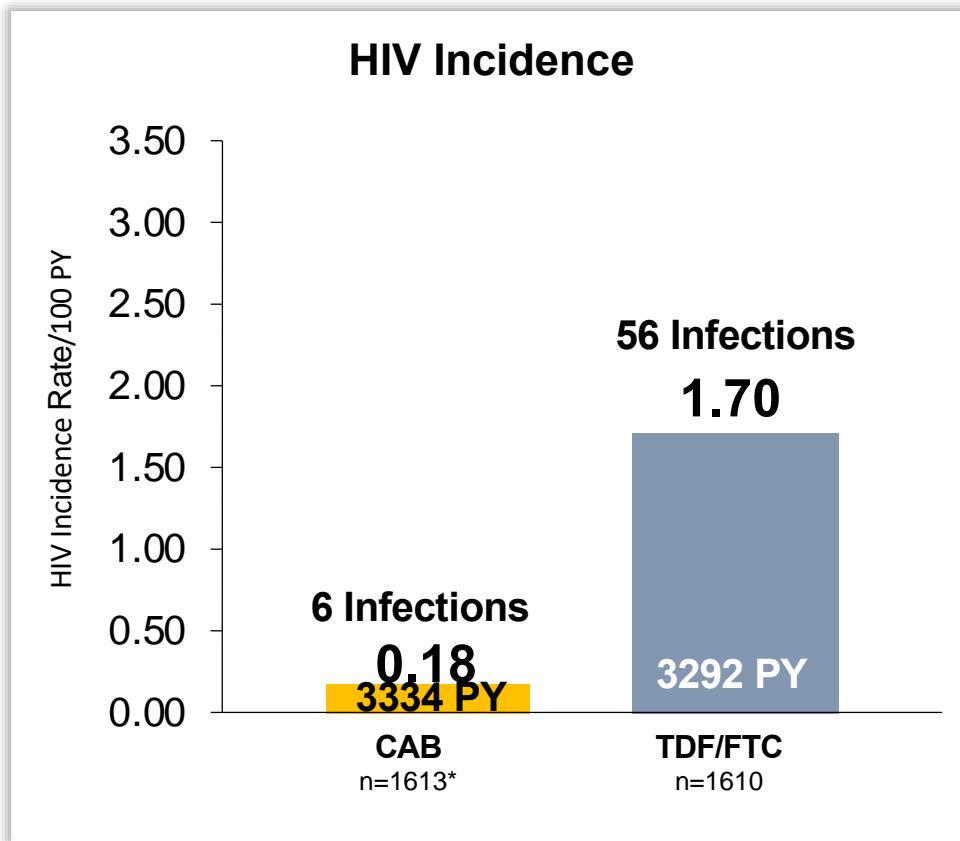


Testes de HIV e gravidez e avaliações de segurança a cada visita de administração do produto; visitas de segurança adicionais pós-injeção

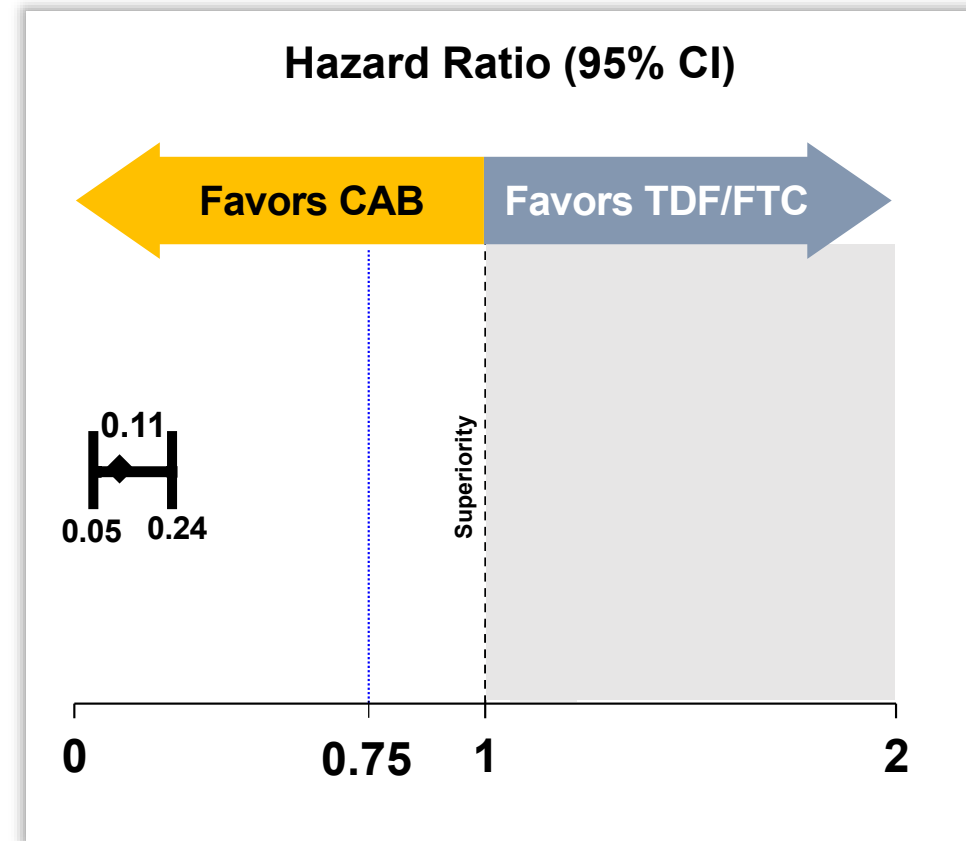
Suporte e aconselhamento para adesão fora do estudo alinhado às diretrizes nacionais

IAS Incidência de HIV: CAB vs. TDF/FTC – HPTN 084

Análise da eficácia combinada



CI, confidence interval



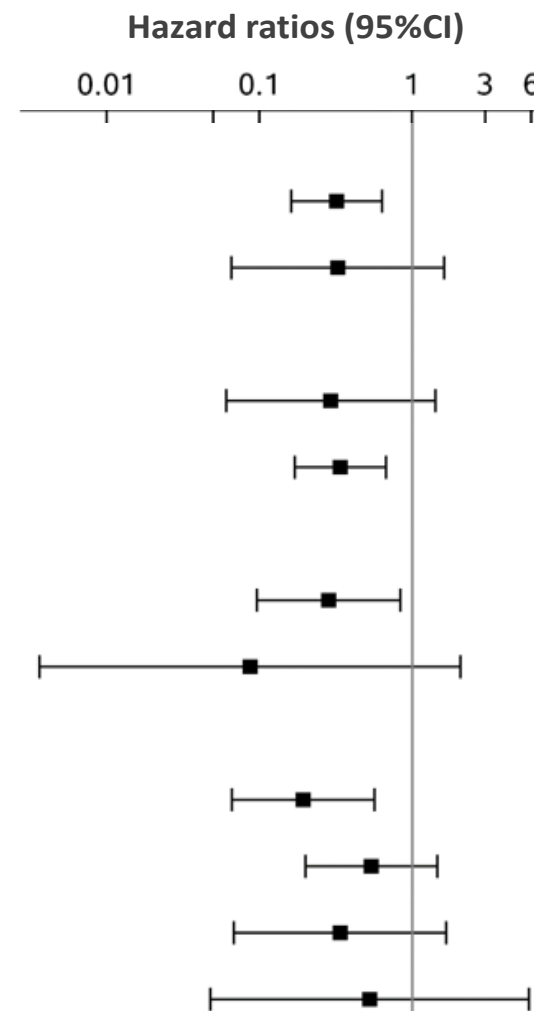
*Excludes 1 baseline infection from the blinded period



Incidência do HIV por subgrupo CAB vs. TDF/FTC no HPTN 083



Subgrupo	CAB Eventos/PY (IR%)	TDF/FTC Eventos/PY (IR%)	RR (95%IC)
Idade			
≤30	11/2185 (0.50)	33/2114 (1.56)	0.32 (0.16, 0.63)
>30	2/1016 (0.20)	6/1071 (0.56)	0.33(0.07, 1.61)
Coorte			
TGW	2/368 (0.54)	7/383 (1.83)	0.29 (0.06, 1.41)
HSH	11/2829 (0.39)	32/2800 (1.14)	0.34 (0.17, 0.67)
Raça			
Negra/Afro-americana	4/686 (0.58)	15/711 (2.11)	0.28 (0.10, 0.83)
Não Negra/Afro-Americana	0/837 (0.00)	5/790 (0.63)	0.09 (0.00, 2.06)
Região			
EUA	4/1523 (0.26)	20/1501 (1.33)	0.19 (0.07, 0.56)
América Latina	6/1016 (0.59)	11/1007 (1.09)	0.54 (0.20, 1.46)
Ásia	2/569 (0.35)	6/580 (1.03)	0.34 (0.07, 1.66)
África	1/92 (1.08)	2/96 (2.08)	0.52 (0.05, 5.77)

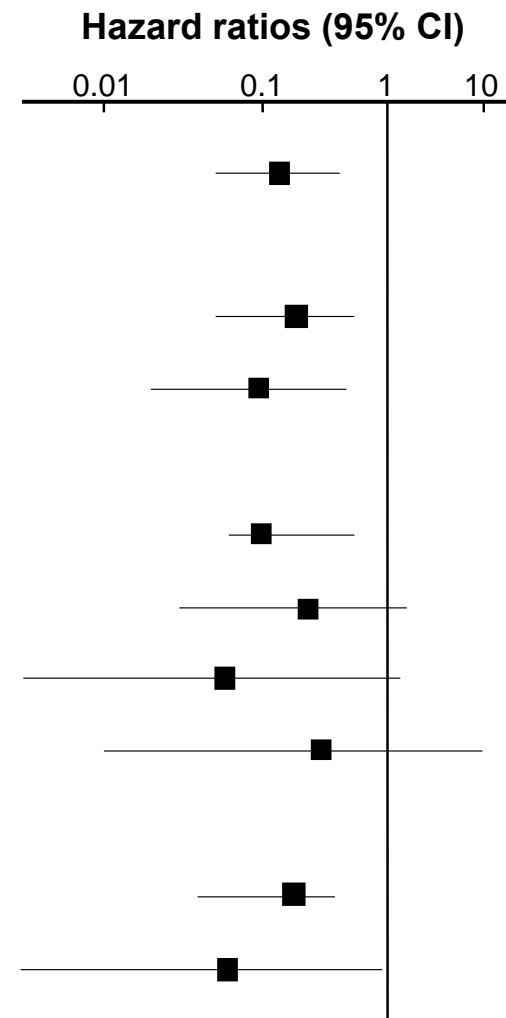




Incidência do HIV por subgrupo CAB vs. TDF/FTC no HPTN 084



Subgrupo	CAB Eventos/PY (IR%)	TDF/FTC Eventos/PY (IR%)	RR (95%IC)
Geral	4/1956 (0.20%)	36/1942 (1.85%)	0.12 (0.05–0.31)
Idade			
< 25 anos	3/866 (0.35%)	20/851 (2.34%)	0.17 (0.05–0.54)
≥ 25 anos	1/1090 (0.09%)	16/1091 (1.47%)	0.09 (0.02–0.49)
Método Contraceptivo			
DMPA	3/1009 (0.30%)	21/1000 (2.10%)	0.16 (0.05–0.53)
NET-EN	1/175 (0.57%)	6/182 (3.30%)	0.22 (0.03–1.48)
Implante	0	8/607 (1.32%)	0.06 (0.00–1.16)
Outro	0	1/152 (0.66%)	0.32 (0.01–9.89)
IMC			
≤30 kg/m ²	4/1389 (0.29%)	27/1447 (1.87%)	0.16 (0.06–0.45)
>30 kg/m ²	0	9/495 (1.82%)	0.05 (0.00–0.96)



IAS O que interessa: Eficácia



Cabotegravir de ação prolongada é muito eficaz na prevenção de HIV em HSH, TGW e mulheres cisgênero



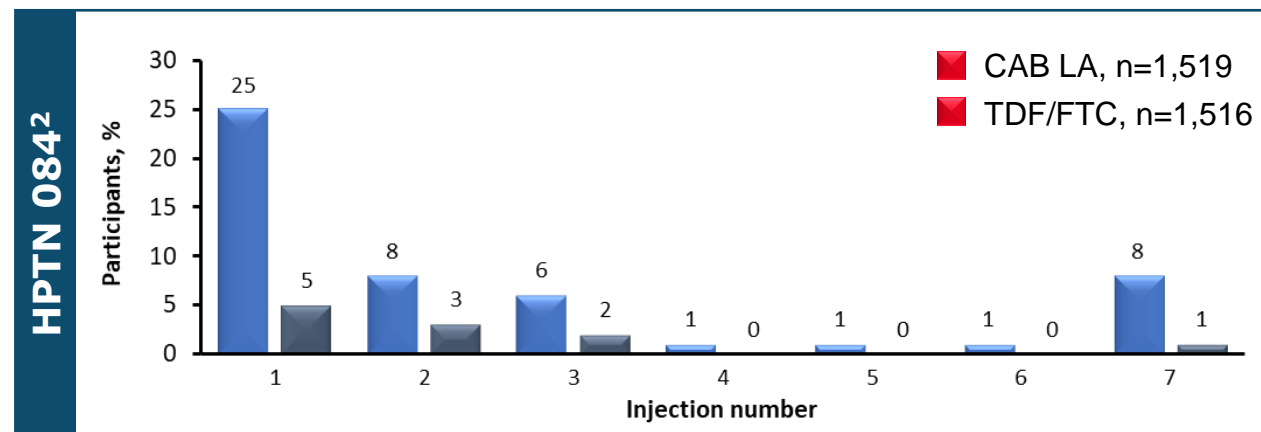
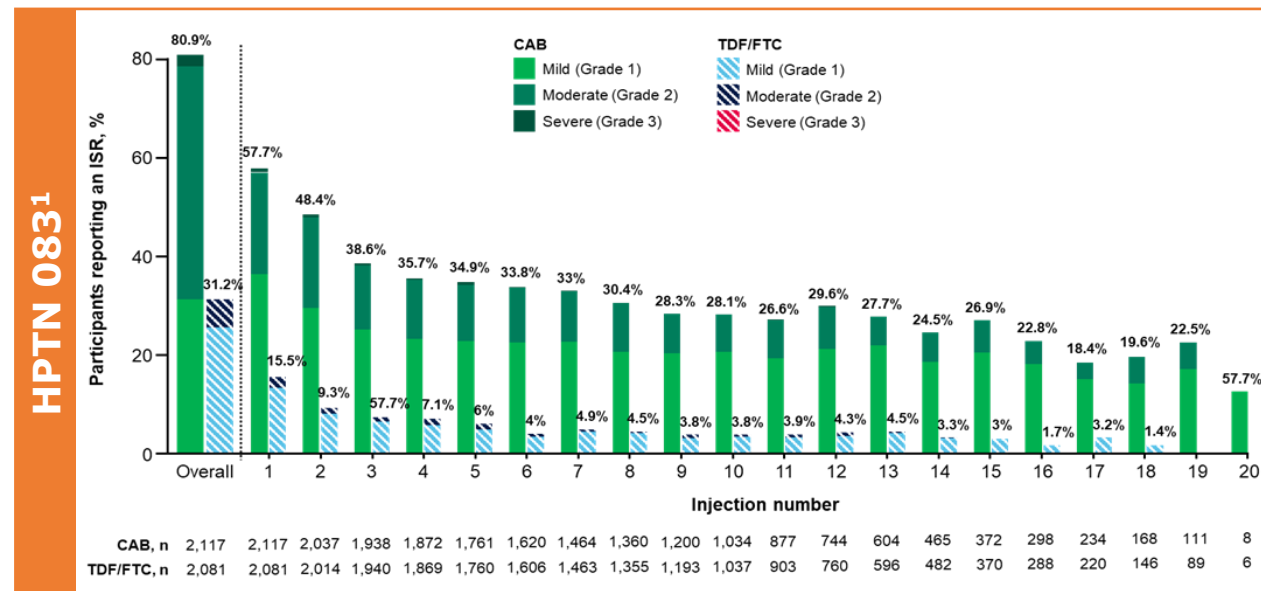
- 66% de redução em infecção por HIV quando comparado a HSH e TGW que receberam TDF/FTC
- 89% de redução em infecção por HIV quando comparado a mulheres cisgênero que receberam TDF/FTC

RIAS HPTN 083 e HPTN 084: reações no local da injeção



Os efeitos colaterais mais comuns foram reações no local da injeção, que caíram em frequência e gravidade ao longo do tempo

- No HPTN 083, 47 (2,2%) participantes no braço CAB LA descontinuaram a participação por reações no local da injeção¹
 - 80% dos participantes relataram dor ou incômodo no local da injeção no braço CAB LA comparado a apenas 31% daqueles no braço TDF/FTC que receberam injeções de placebo
- No HPTN 084, não houve descontinuação por reações no local da injeção²
 - 21% dos participantes não tiveram reações (32% no braço CAB LA vs 9% no braço TDF/FTC)
 - 4% dos participantes tiveram reações grau 2 ou maior (7% no braço CAB LA vs 1% no braço TDF/FTC)
- As chances de descontinuar CAB estiveram fortemente associadas à gravidade das reações



1. Landovitz RJ, et al. NEJM 2021; 2. Delany-Moretlwe S et al. Lancet 2022.

RIAS HPTN 083 e 084: segurança e tolerância

HPTN 083 ¹ Participantes com EA, n (%)	Total (N=4566)	TDF/FTC (N=2284)	CAB (N=2282)
EA grau 2+ (relatado em ≥ 10%)	4202 (92)	2106 (92)	2096 (92)
Redução do clearance de creatinina ^a	3204 (70)	1642 (72)	1562 (69)
Aumento de CPK	937 (21)	460 (20)	477 (21)
Nasofaringite ^a	828 (18)	388 (17)	440 (19)
Aumento de creatinina	775 (17)	412 (18)	363 (16)
Infecção respiratória de vias aéreas superiores	510 (11)	255 (11)	255 (11)
Desconforto musculoesquelético	507 (11)	253 (11)	254 (11)
Aumento de lipase	495 (11)	252 (11)	243 (11)
EA grau 3+ (relatado em ≥ 5%)	1490 (33)	76/2282 (34)	724/2280 (32)
Aumento de CPK	633 (14)	309 (14)	324 (14)
Redução do clearance de creatinina	348 (8)	190 (8)	158 (7)
Qualquer EAE ou EAG	240 (5)	122 (5)	118 (5)
Óbito	11 (<1)	7 (<1)	4 (<1)

p<0.05

HPTN 084 ² Participantes com EA, n (%)	Total (N=3224)	TDF/FTC (N=1610)	CAB (N=1614)
EA grau 2+ (relatado em ≥ 10%)	2956 (92)	1479 (92)	1477 (92)
Redução do clearance de creatinina	2359 (73)	1193 (74)	1166 (72)
Aumento de creatinina	664 (21)	327 (20)	337 (21)
Distúrbios gastrointestinais	650 (20)	341 (21)	309 (19)
Infecção por clamídia	528 (16)	275 (17)	253 (16)
Infecção respiratória de vias aéreas superiores	509 (16)	273 (17)	236 (15)
Infecção urinária	409 (13)	199 (12)	210 (13)
Aumento de amilase	320 (10)	148 (9)	172 (11)
Qualquer EAE ou EAG	73 (2)	39 (2)	32 (2)
Óbito	3 (<1)	0	3 (<1)

CAB LA e TDF/FTC foram bem tolerados com a maioria dos EA sendo leves ou moderados em intensidade e equilibrados entre os grupos^{1,2}



CAB LA apresentou segurança e tolerância comparáveis ao TDF/FTC em HSH, mulheres trans e mulheres cisgênero

RIAS CAB-LA e testagem de HIV

CAB-LA suprime a replicação viral e atrasa a produção de anticorpos

- Testes rápidos e de anticorpos normalmente não conseguem detectar infecção
- Testes de anticorpos adicionais podem ter resultados negativos/ indeterminados por diversos meses
- Níveis de RNA do HIV normalmente permanecem baixos ou indetectáveis por longos períodos

Detecção atrasada da infecção por HIV

- Atraso no início da TARV
- Surgimento de resistência INSTI

RIAS Uso de CAB-LA e infecção pelo HIV

Comparação de infecção aguda por HIV a infecções que ocorrem em vigência de inibição viral precoce relacionada ao uso de produtos de ação prolongada

	Infecção aguda pelo HIV	Infecções na vigência de inibição viral precoce relacionada a produtos de ação prolongada
Causa	Fase de infecção natural por HIV	Agente de PrEP antiviral de ação prolongada (protótipo: CAB-LA)
Surgimento	Nova infecção	Infecção durante PrEP Início do agente da PrEP durante infecção aguda/precoce
Replicação viral	Explosiva	Paulatina
Sintomas	Febre, calafrios, erupções cutâneas, sudorese noturna, dor muscular, dor de garganta, fadiga, inchaço de nódulos linfáticos	Normalmente, sem relato de sintomas
Deteção	Teste Ag/Ab, teste de RNA (incluindo POC menos sensível e testes agrupados), testes de DNA, testes de ácidos nucleicos totais	Teste de RNA ultrasensível (geralmente, RNA baixo ou indetectável, DNA baixo/indetectável, produção Ab diminuída/atrasada)
Duração	1-2 semanas (até deteção de Ab)	Meses (até surgimento viral, cessação de exposição antiviral ou início da TARV)
Manutenção	Raramente	Semanas-meses após descontinuação do agente antiviral
Transmissão	Muito provável	Improvável (exceto possivelmente por transfusão de sangue)
Resistência	Não (a menos que transmitida)	Sim (pode surgir quando a carga viral estiver baixa)



IAS Vantagens, desvantagens e viabilidade do teste de HIV molecular

Vantagens

- Identificação precoce de poucas pessoas, com o mesmo início precoce de TARV
- Prevenção de algumas resistências a medicamentos

Desvantagens

- Atraso no início, algoritmo laboratorial e tomada de decisão complexos para estabelecer infecção por HIV se CAB for iniciada antes do resultado de NAT (interrupção de CAB-LA etc.)

Viabilidade

- Aumento da complexidade para entrega do serviço e custos, menos pessoas com acesso provável ao CAB-LA
- NAT no ponto de cuidado pode reduzir em teoria o tempo de resposta

IAS Testagem POC - CAB-LA

Pipeline de tecnologias de ácidos nucleicos (carga viral) do HIV



Disponíveis no mercado



DRW
Diagnostics for the Real World



Centralizado

POC

Pipeline dos produtos

● Tecnologias listadas pela pré-qualificação da OMS

QUIDEL
CORPORATION

Roche

molbio

WAVE 80



Daktari
Diagnostics

USTAR
Molecular Testing Anytime! 优思达

SlipChip

Lumora
making molecular easy

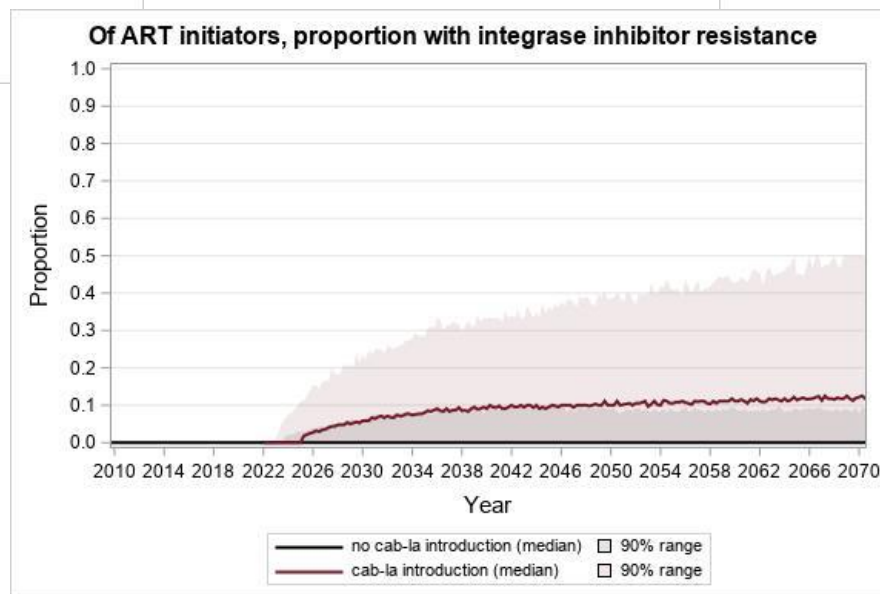
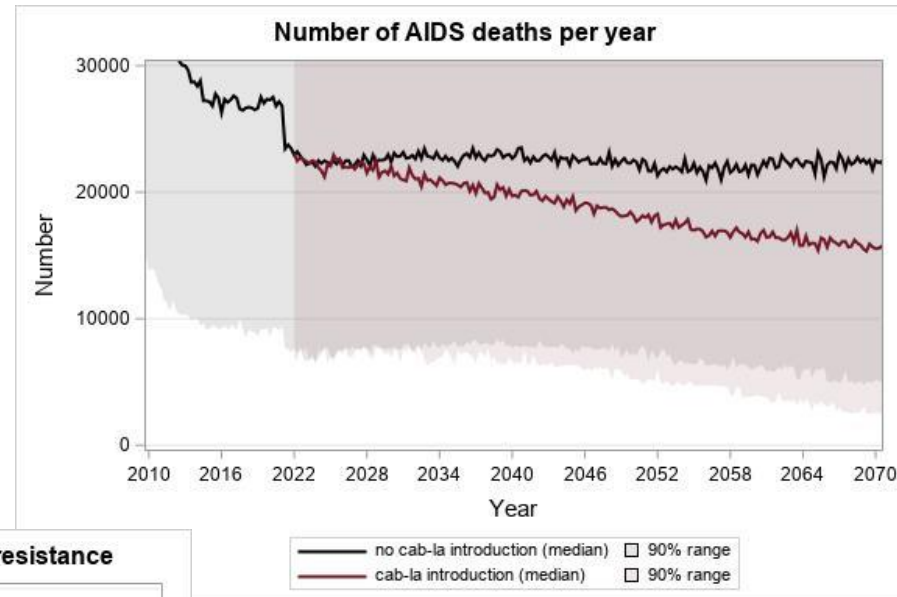
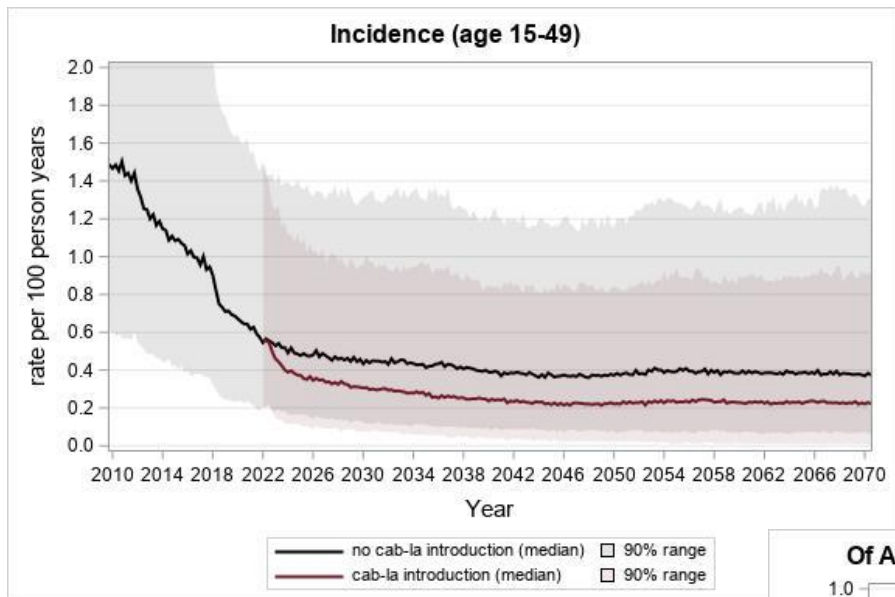
QuantuMD₃

micronics

NANOBIOSYM



IAS Efeitos previstos da introdução da PrEP com CAB-LA na África Subsaariana

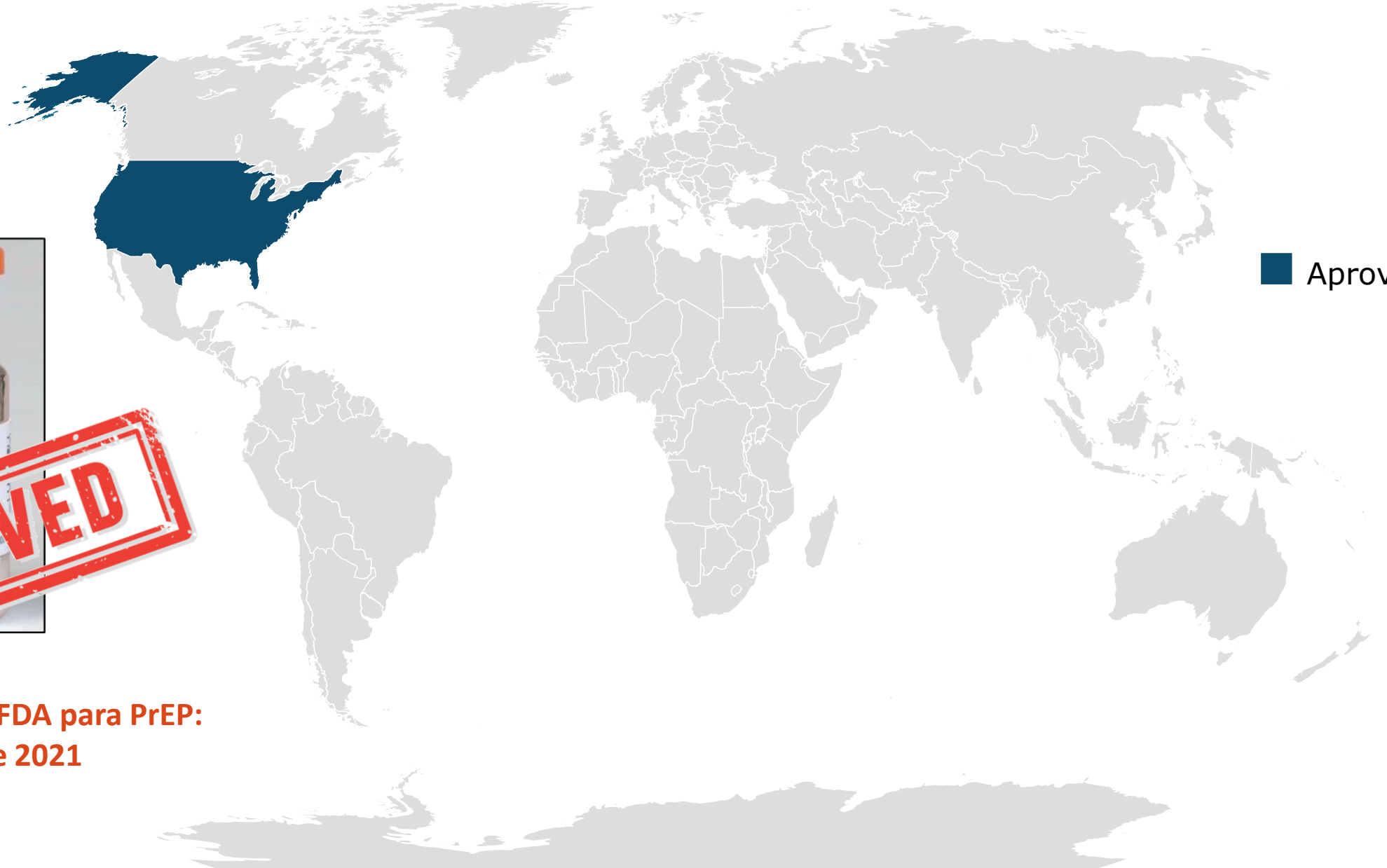


IAS **Aprovação pelo FDA para PrEP**



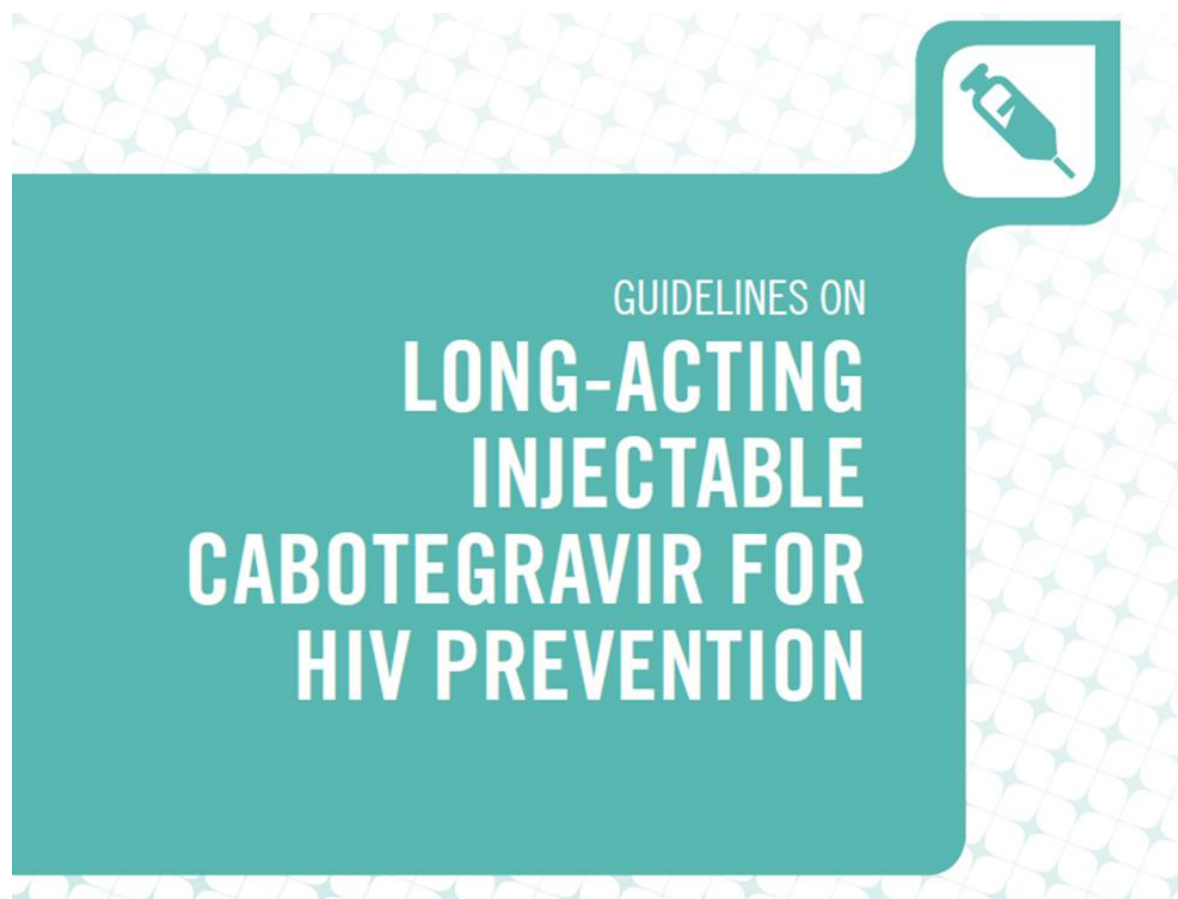
APPROVED

**Aprovado pelo FDA para PrEP:
20 dezembro de 2021**



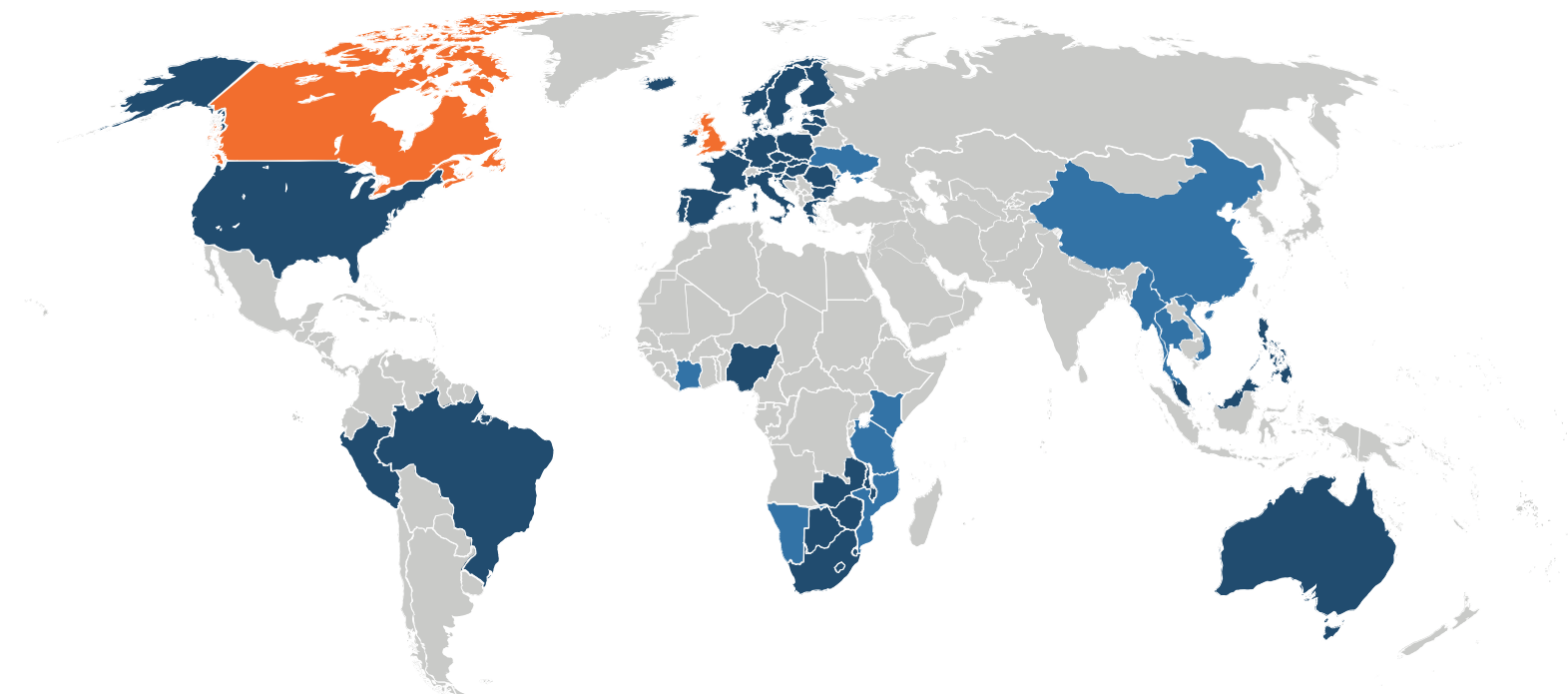


Diretrizes sobre cabotegravir injetável de longa duração para prevenção do HIV



IAS ViiV registration footprint for CAB-LA for PrEP

- Geographically diverse global footprint
- Includes prioritisation for registration based on HIV burden and evaluation of PrEP readiness



Points to note:

- Access in other countries is not dependent on registration status
- ViiV will support the use of alternative access pathways, such as import permits
- Will consider registering the product on a case-by-case basis

Planned submission to NRAs in 2H, 2023 (Wave 4)

UK	Canada
----	--------

Registration submitted

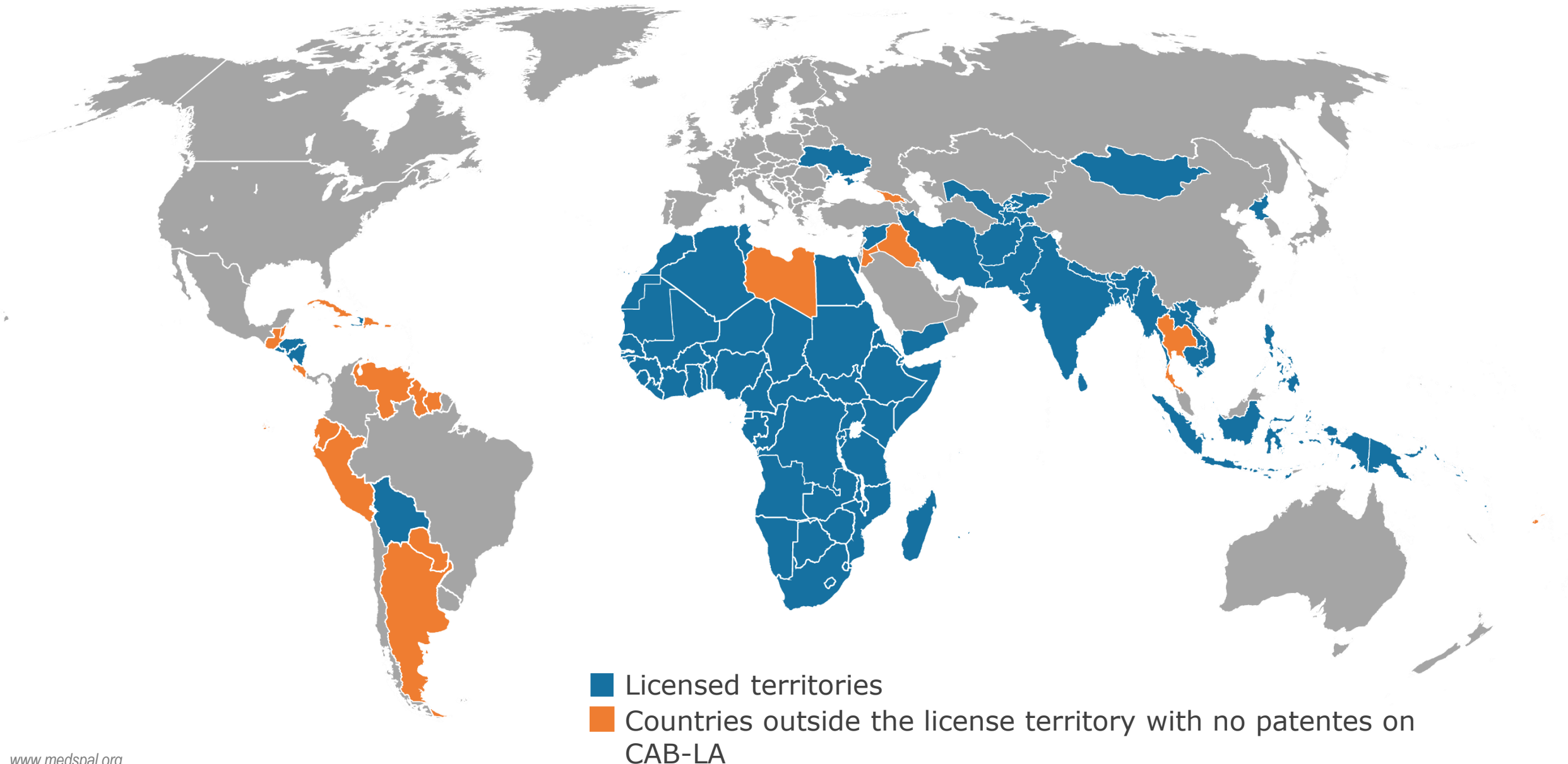
Kenya	Myanmar
Uganda	China
Thailand	Vietnam
Ukraine	Rwanda
Namibia	Tanzania
Cote D'Ivoire	Mozambique

Approved

US	Zimbabwe
Australia	South Africa*
Malawi	Botswana
Brazil	Philippines
Malaysia	Zambia
Peru	EU
Nigeria	

*Eswatini and Lesotho recognises a South African registration, separate process will not occur.
2H, second half; **CAB LA**, cabotegravir long-acting; **EU**, European Union; **HIV**, human immunodeficiency virus; **PrEP**, pre-exposure prophylaxis; **NRA**, national regulatory agency.

IAS Patents and licenses for CAB-LA



- Licensed territories
- Countries outside the license territory with no patents on CAB-LA

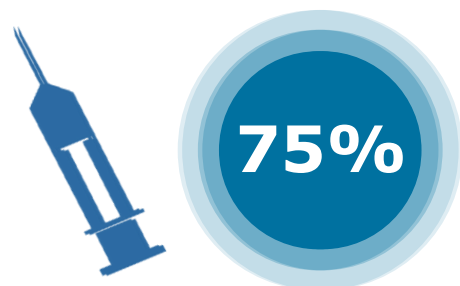
IAS Traduzindo evidência em ação



IAS Prevenção do HIV na América Latina

HSH latino-americanos preferem PrEP de longa duração

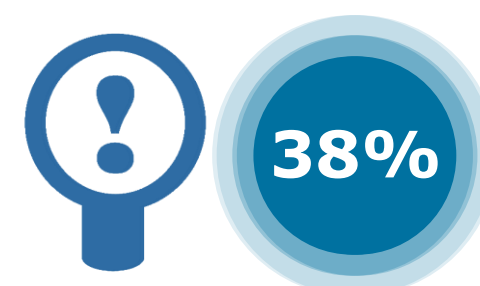
2021



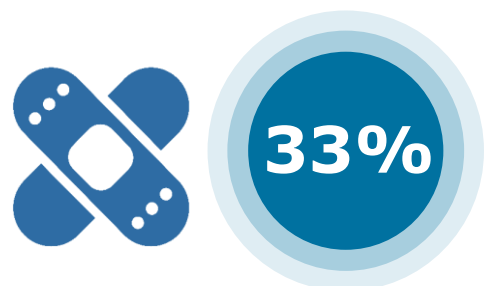
Injetável



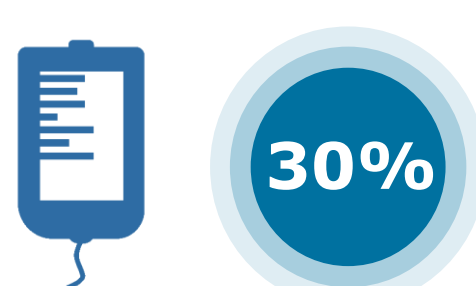
PrEP oral mensal



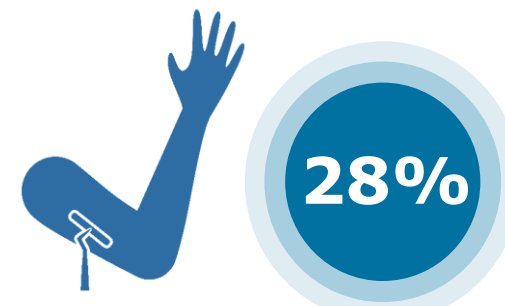
PrEP sob demanda



Adesivo de PrEP



Infusão de anticorpos monoclonais



Implante de PrEP



Financiamento de estudos de introdução da PrEP que incluem CAB-LA para PrEP



Projeto Nome (Financiador)	Foco	Países	Populações	Tamanho da Amostra	Status	Data Atualização
PILLAR (ViiV) (NCT05374525)	Específico CAB	EUA	HSH, homens trans	220	Recrutando	06/2023
EBONI (ViiV) (NCT05514509)	Específico CAB	EUA	Mulheres negras cisgênero e trans	250	Recrutando	01/2023
MOSAIC-CATALYST (FHI 360) (NCT05937698)	Geral PrEP	Quênia, Lesoto, África do Sul, Uganda, Zimbabwe	Mulheres cisgênero, adolescentes e jovens, mulheres profissionais do sexo e mulheres em processo de transsexualização, gestantes, lactantes, mulheres trans e indivíduos não binários com designação de sexo feminino ao nascer	4.225 CAB	Recrutando	07/2023
Project PrEP (Unitaid)	Geral PrEP	África do Sul	Mulheres adolescentes e jovens	2.609 CAB	Planejado	04/2022
ImPrEP/CAB-Brasil (Unitaid and Brazilian MOH) (NCT05515770)	Geral PrEP	Brasil	HSH, mulheres trans, indivíduos não binários	1.200	Recrutando	11/2023
PrEP1519 (Unitaid)	Geral PrEP	Brasil	HSH adolescentes, mulheres trans de 15 a 19 anos	340	Planejado	08/2023
FASTPREP (Gates)	Geral PrEP	África do Sul	Mulheres adolescentes e jovens, HSH jovens e gestantes e lactantes	19.800 adolescentes e jovens, incluindo 3.960 grávidas; 2.000 HSH jovens; 3.500 parceiros masculinos	Planejado	06/2022
Axis (Gates)	Geral PrEP	África do Sul	Mulheres de 18 a 35 anos e homens acima de 18 anos	250-300	Planejado	06/2022
Thetha Nami ngithethe nawe ("Let's talk") (Africa Health Research Institute) (NCT05405582)	Geral PrEP	África do Sul	Qualquer pessoa elegível (homens e mulheres) entre 15 e 30 anos vivendo em áreas rurais	26.000	Recrutando	08/2022
Key Population Led Delivery of CAB-LA for PrEP in Thailand (TBD)	Específico CAB	Tailândia	HSH, mulheres trans	A definir	Planejado	2022
STEPS (USAID)	Específico CAB	Vietnã	Todas as populações-chave	A definir	Planejado	03/2022
Australian CAB-LA ensaio de implementação (TBD)	Específico CAB	Austrália	HSH e outras populações a serem definidas	A definir	Planejado	04/2022
CohMSM (ANRS) (NCT03459157)	Específico CAB	Burkina Faso, Costa do Marfim, Mali, Togo	HSH	400	Planejado	A definir
Prevenir ANRS (ANRS) Pharmacy-delivered LA HIV PrEP in Kenya (AIDS Foundation) (NCT05842122)	Específico CAB	França	HSH	400	Planejado	A definir
AMETHIST- Pharmacy-based PrEP (Wellcome Trust EJAF) (NCT04221451)	Geral PrEP	Quênia	Todas	2.000	Recrutando	06/2023
	Geral PrEP	Zimbabwe	Mulheres profissionais do sexo	4.400	Concluído	03/2022

IAS **Implementação de novas tecnologias de PrEP**

Desafios para introdução efetiva de novas tecnologias de PrEP em programas de saúde pública

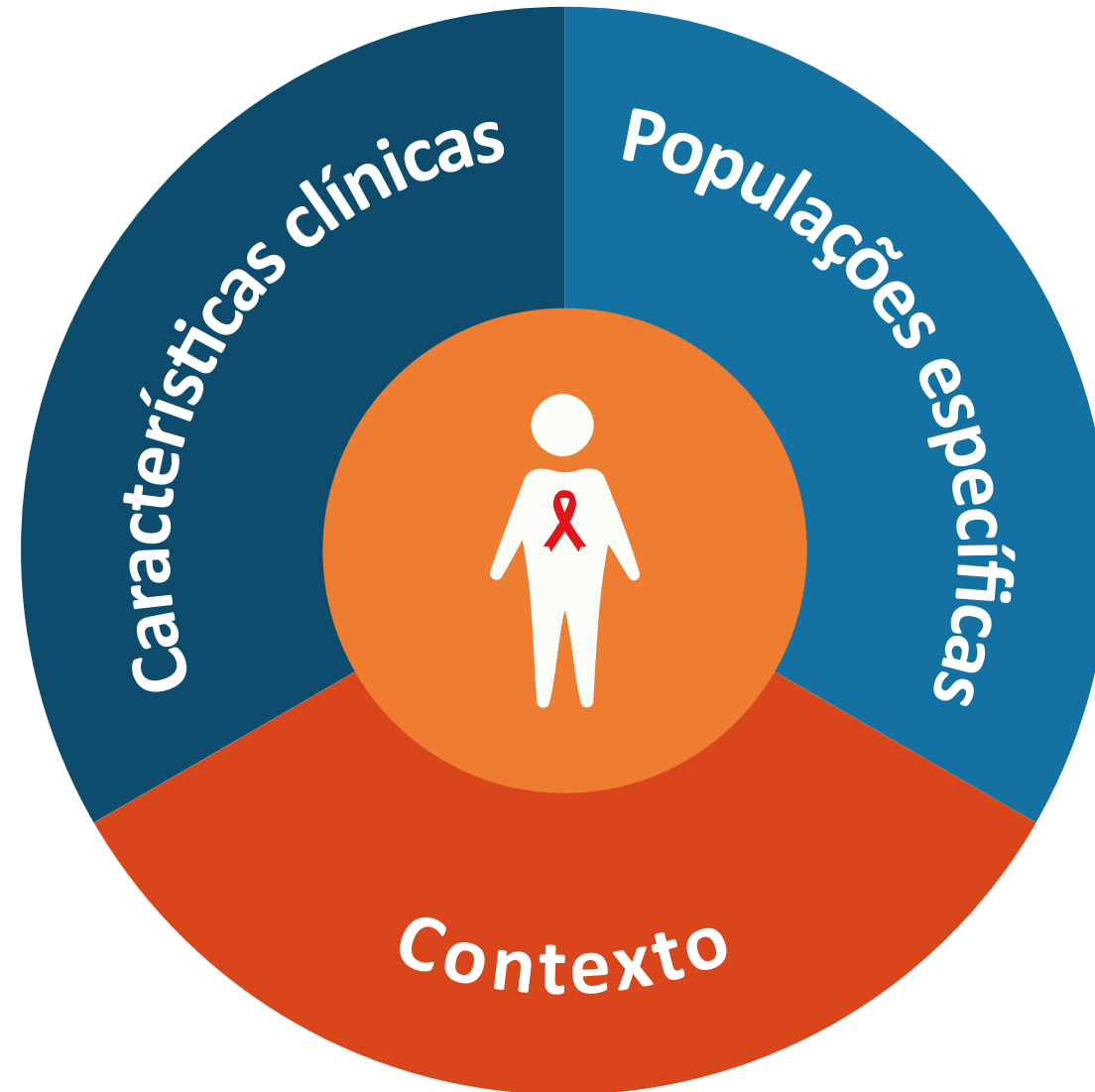
Evidência preparatória é essencial para introdução de programas em larga escala

Tempo para registro de produtos em países de baixa e média renda

Introdução de novas modalidades de PrEP em concomitância com expansão da cobertura, expandindo acesso e reduzindo desigualdades na adoção da PrEP

Diferenças na manutenção do uso da PrEP exacerba estas desigualdades

IAS Abordagem centrada na pessoa



IAS Estudo ImPrEP CAB-Brasil

Estudo de implementação de CAB-LA para PrEP em HSH jovens e pessoas transgênero e não binárias



OBJETIVO

Gerar evidências que informem gestores de programas e políticas nacionais sobre **otimização da entrega de CAB-LA** para HSH e indivíduos não binários e transgênero nos serviços públicos que fornecem PrEP.



OBJETIVO DA IMPLEMENTAÇÃO

Avaliar **facilitadores e barreiras para integrar o CAB-LA** em serviços de saúde pública já existentes no Brasil.



OBJETIVO CLÍNICO

Avaliar a **eficácia** do CAB-LA na redução do risco de aquisição de HIV em uma coorte de participantes em contexto em que eles **escolhem** seu método de prevenção do HIV (CAB-LA PrEP ou PrEP oral diária).



Objetivos secundários



- Descrever escolha, uso, adesão às visitas de injeção, troca de método e descontinuação entre participantes do estudo
- Avaliar aceitação, viabilidade e eficácia de uma educação em saúde mental e intervenção de suporte
- Avaliar aceitação e eficácia do envio de lembretes via WhatsApp para injeções de CAB-LA
- Avaliar aceitação e realização de estratégia de testagem de HIV (por exemplo, tipos de testes e momentos) ao começar, usar ou interromper uso de CAB-LA
- Estimar incidência de HIV entre participantes que recebem CAB-LA para prevenção do HIV
- Avaliar segurança e tolerância (por exemplo, mudanças de peso, dor no local da injeção, eventos adversos graves) de uso direto de CAB-LA injetável
- Caracterizar infecções por HIV, incluindo resistência medicamentosa, carga viral e resultados de testes de HIV entre aqueles diagnosticados com infecção por HIV após receber injeções de CAB-LA
- Avaliar eficácia da TARV em indivíduos diagnosticados com infecção por HIV após receber injeções de CAB-LA para PrEP

IAS Estudo ImPrEP CAB-Brasil



População do Estudo

- HSH, pessoas não binárias ou transgênero HIV negativos
- Relato de sexo anal com uma pessoa designada como do sexo masculino ao nascer nos últimos 6 meses
- Idades entre 18 e 30 anos
- Sem experiência de uso da PrEP

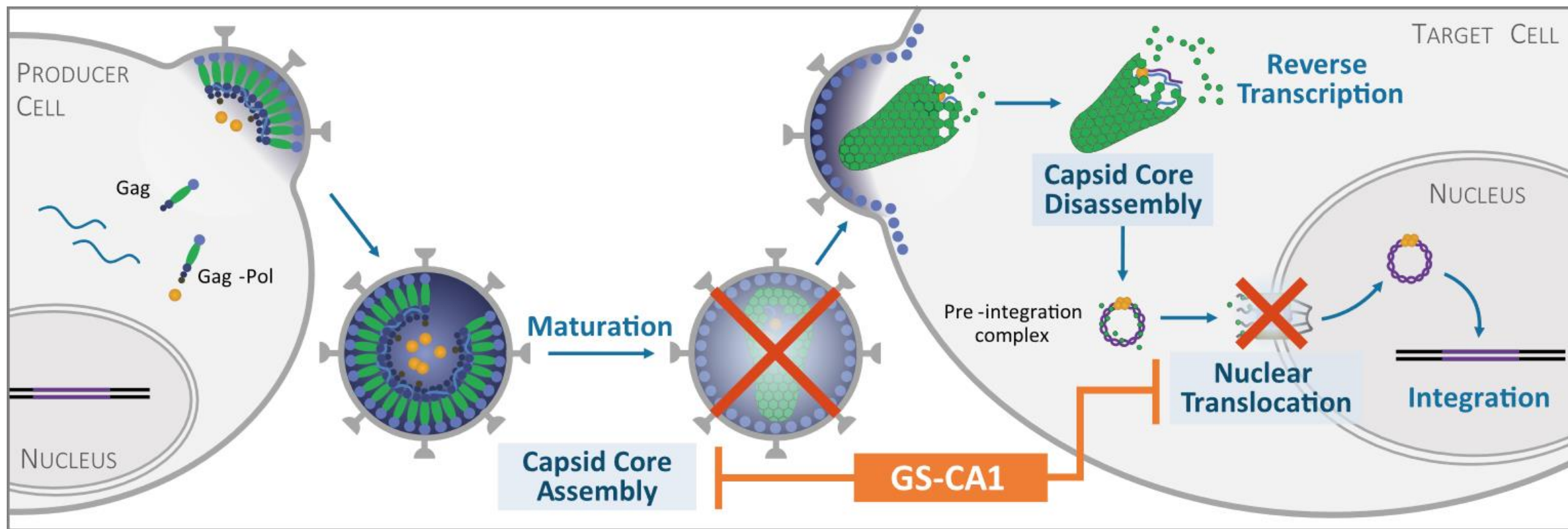
Locais

6 serviços de saúde pública que ofertam PrEP em 6 cidades brasileiras (Rio de Janeiro, São Paulo, Salvador, Campinas, Florianópolis e Manaus)



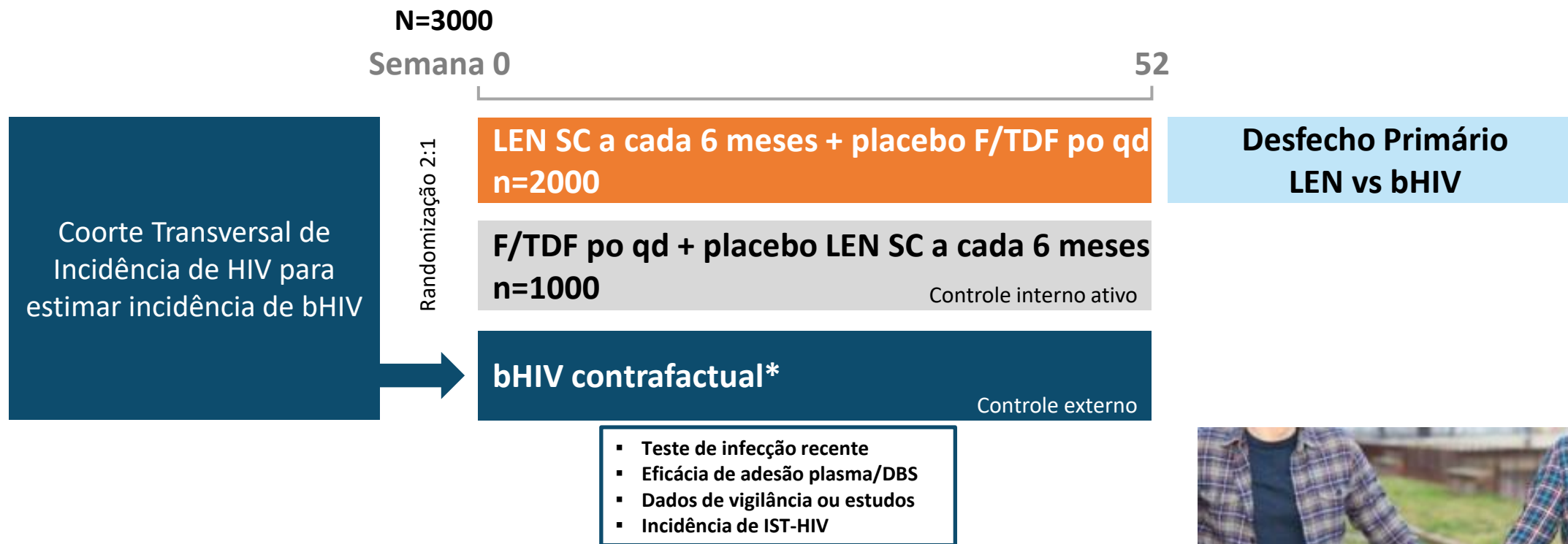
IAS **Lenacapavir: primeiro inibidor do capsídeo do HIV**

- Inibidor de capsídeo do HIV que previne captação nuclear, montagem e liberação do vírus e formação do núcleo da cápside. EC50 50 picomolar
- Retém atividade integral contra HIV-1 resistente a NRTI-, NNTRI-, PI- e INSTI in vitro³⁻⁵
- Formulações oral e subcutânea em desenvolvimento, meia-vida oral de 12 dias, meia-vida SC (175 dias) permite uso de uma dose a cada 6 meses



IAS Lenacapavir para prevenção do HIV

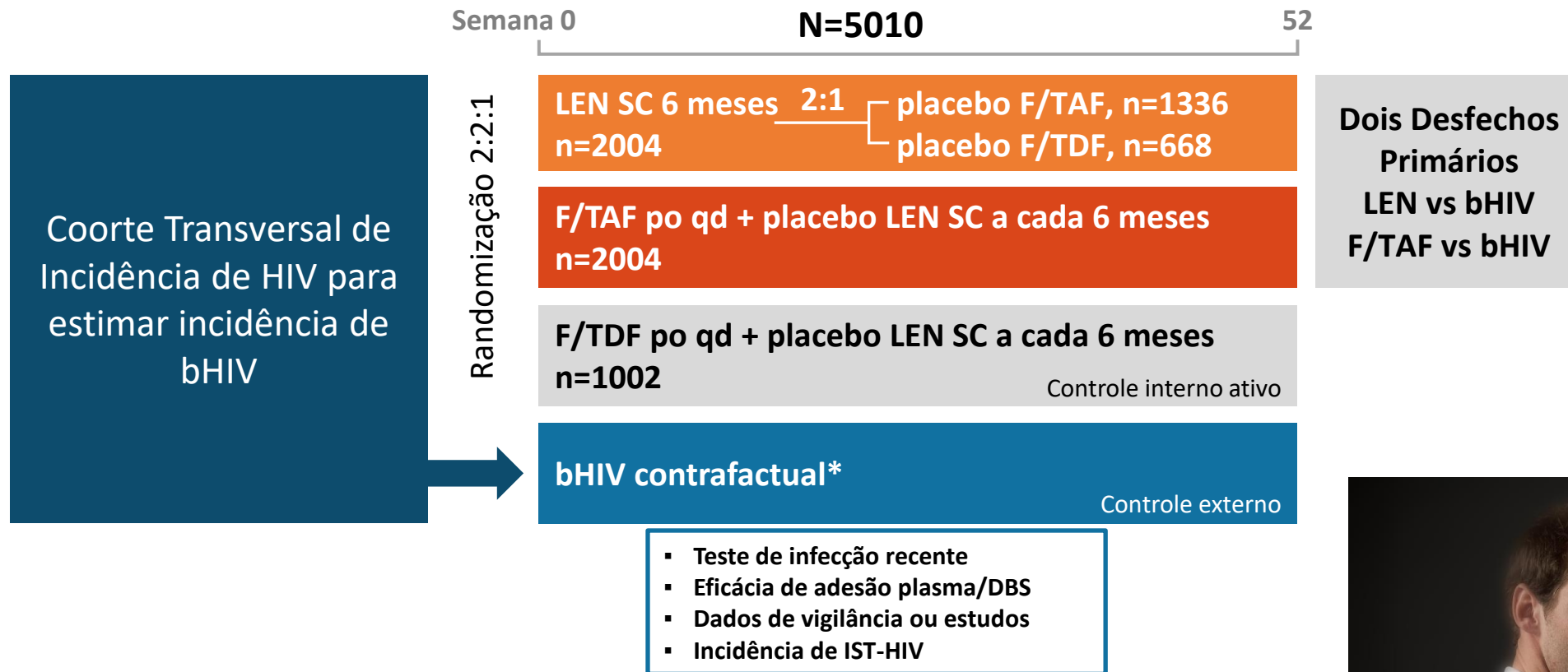
Desenho para avaliar eficácia & segurança de LEN e F/TDF para PrEP em homens cisgênero, travestis, mulheres e homens trans e pessoas não binárias



Será conduzido nos EUA (incluindo Porto Rico), Brasil, Peru e África do Sul
Terá objetivos-chave de recrutamento por raça, etnia, idade e gênero

RIAS Lenacapavir para prevenção do HIV

Desenho para avaliar eficácia & segurança de LEN e F/TDF para PrEP em meninas adolescentes e mulheres jovens



Será conduzido na África do Sul e Uganda

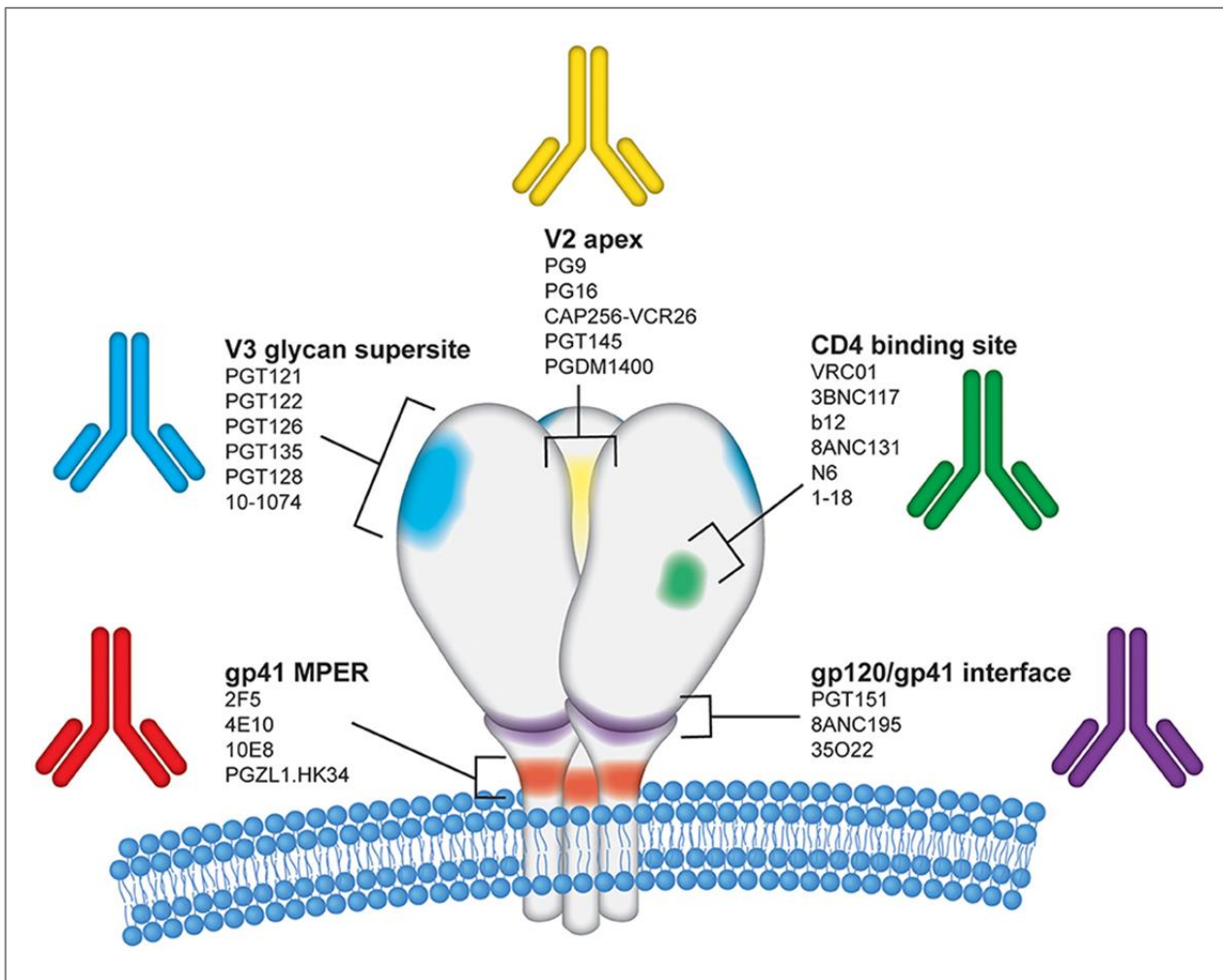
Participantes podem engravidar e amamentar após novo consentimento



* bHIV, incidência de HIV de fundo; DBS, manchas secas de sangue; AGYW: meninas adolescentes e mulheres jovens



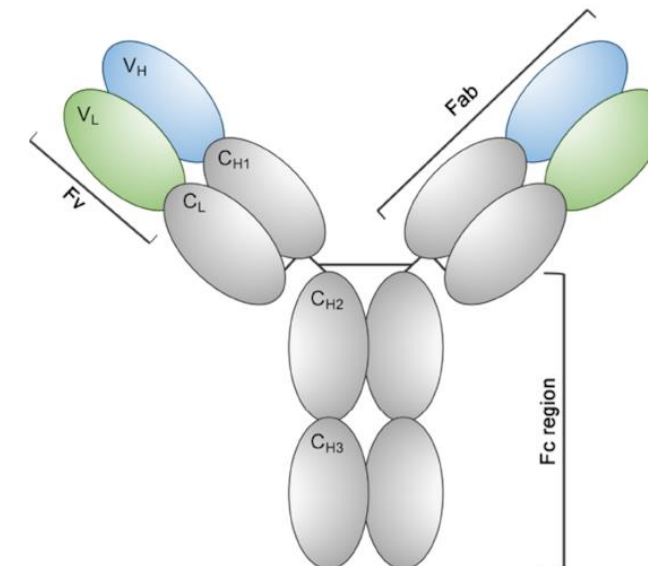
Anticorpos amplamente neutralizantes - bNAbs



- Env é o único alvo de bNAbs e localiza-se na superfície de vírions como um trímero dos heterodímeros gp120 e gp41
- Mais de 15 bNAbs estão em estudo
- Comparado ao padrão de cuidado atual com TARV baseada em moléculas pequenas, bNAbs oferecem:
 - (1) menor toxicidade
 - (2) maior meia-vida (6 meses)
 - (3) potencial para resposta imune mais ampla

RIAS Mais de 100 anos de uso de anticorpos para prevenir infecções virais

VÍRUS	DESCRIÇÃO DO PRODUTO	INDICAÇÃO
Sarampo	Gamaglobulina humana concentrada	Prevenção
Poliomielite	Gamaglobulina humana concentrada	Prevenção
Citomegalovírus	Imunoglobulina do citomegalovírus	Prevenção
Hepatite A	Imunoglobulina sérica (ISG)	Prevenção (viagem)
Hepatite B	Imunoglobulina da hepatite B	Pós-Exposição
Raiva	Imunoglobulina da raiva	Pós-Exposição
Vírus sincicial respiratório	mAb (palivizumabe) para profilaxia de crianças com alto risco	Prevenção em Crianças com Alto Risco
Varicela	Imunoglobulina da varicela-zóster	Pós-Exposição
SARS-CoV-2	Anticorpos amplamente neutralizantes	Prevenção, Tratamento

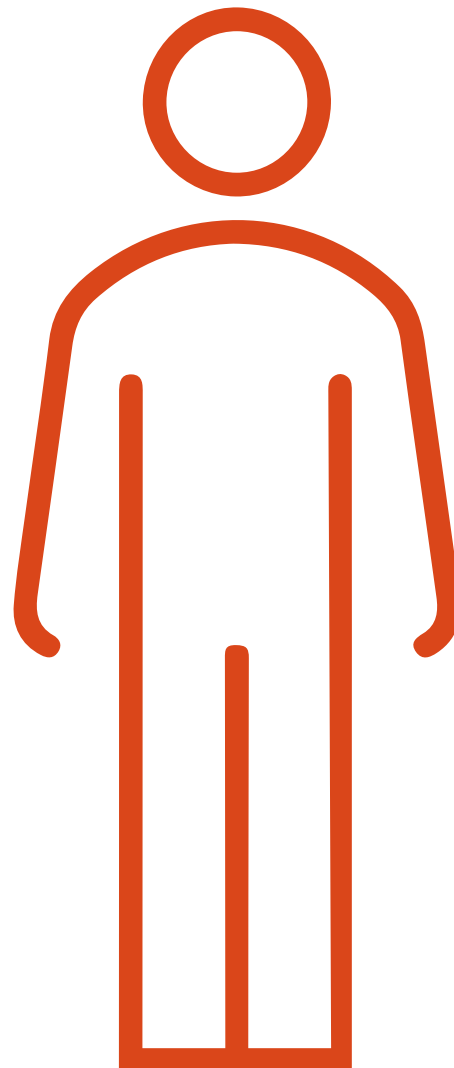
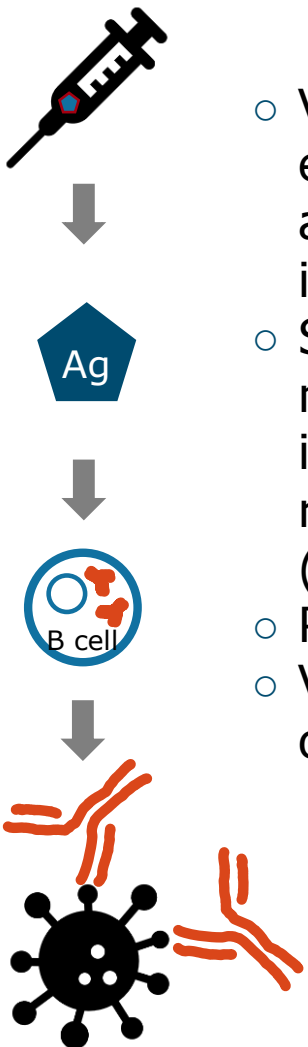


- Normalmente, humanos produzem seus anticorpos para combater uma doença
- Também é possível dar anticorpos a uma pessoa para prevenir ou tratar doenças

RIAS Imunização ativa e passiva

Imunização Ativa Vacina

- Vacinas (de antígeno) estimulam a produção de anticorpos pelo sistema imunológico
- Sem proteção imediata – normalmente exige 2-3 imunizações para gerar resposta de anticorpos (semanas)
- Proteção pode durar anos
- Vacinas podem gerar outras respostas imunes



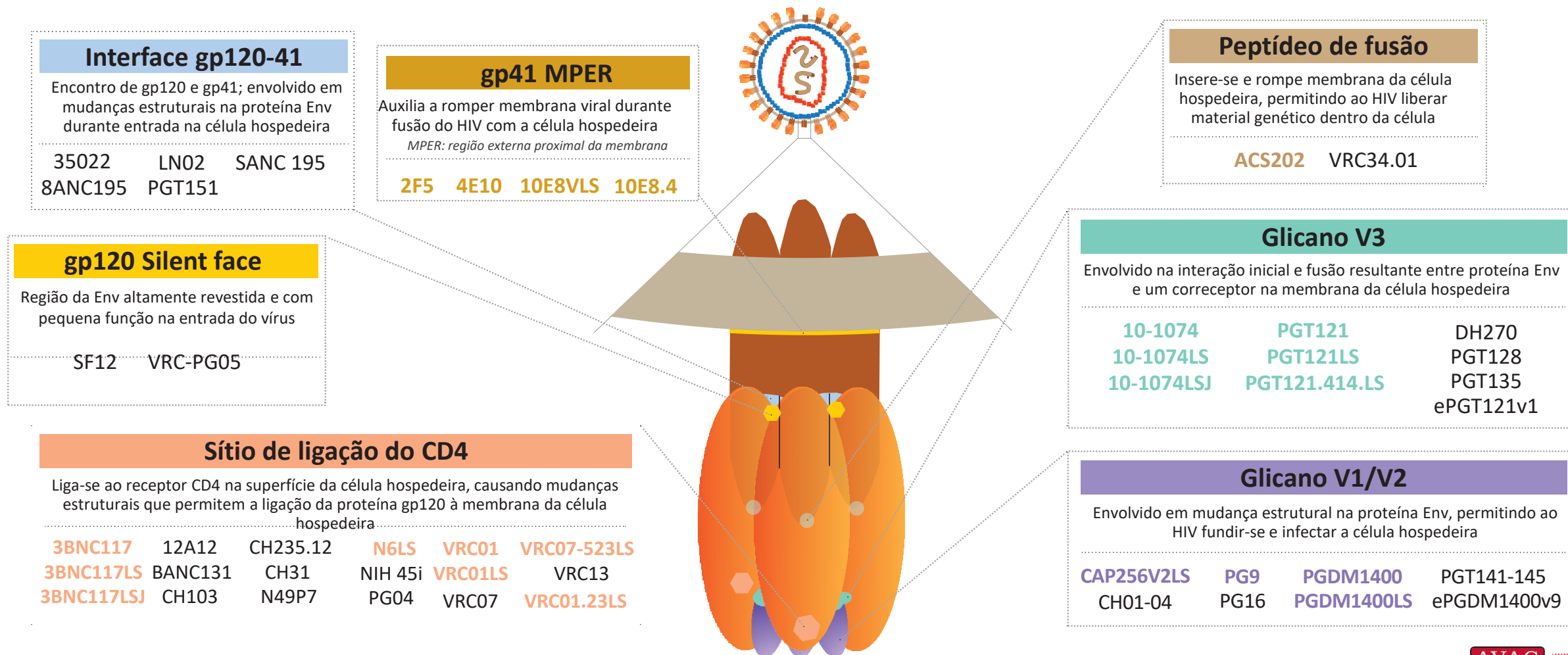
Imunização Passiva Administração de bnAb

- Administração direta de anticorpos – sem necessidade de produção pelo sistema imunológico
- Proteção imediata – resposta de anticorpos começa logo depois da administração (horas)
- Proteção dura meses
- Repetição de administração (por exemplo, a cada 6 meses) será necessária



RIAS Anticorpos amplamente neutralizantes e HIV

Anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) bloqueiam uma gama mais ampla de cepas do HIV do que outros anticorpos ao visar áreas do vírus de mutação mais lenta. Este gráfico mostra as áreas-chave de ação de bNAbs na proteína do envelope (ENV). Cada uma dessas regiões desempenha um papel na infecção por HIV. O objetivo é desenvolver um produto que se valha da capacidade de bNAbs de prevenir o HIV em larga escala, em uma população inteira. Os anticorpos com nome colorido são aqueles que já passaram por uma fase de teste clínico.




Como em combinações de antirretrovirais utilizadas em tratamento, uma estratégia para proteger contra o HIV provavelmente exigirá dois ou mais bNAbs que visam partes diferentes do vírus. Há muitos fatores a considerar no momento da seleção de combinações de bNAbs, incluindo quantos e quais bNAbs funcionam melhor.




Estudos AMP dão prova de conceito que bnAbs pode prevenir infecção por HIV






HIV VACCINE TRIALS NETWORK



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition

Lawrence Corey, M.D., Peter B. Gilbert, Ph.D., Michal Juraska, Ph.D., David C. Montefiori, Ph.D., Lynn Morris, Ph.D., Shelly T. Karuna, M.D., Srilatha Edupuganti, M.D., Nyaradzo M. Mgodli, M.B., Ch.B., M.Med., Allan C. deCamp, Ph.D., Erika Rudnicki, M.S., Yunda Huang, Ph.D., Pedro Gonzales, M.D., *et al.*, for the HVTN 704/HPTN 085 and HVTN 703/HPTN 081 Study Teams*



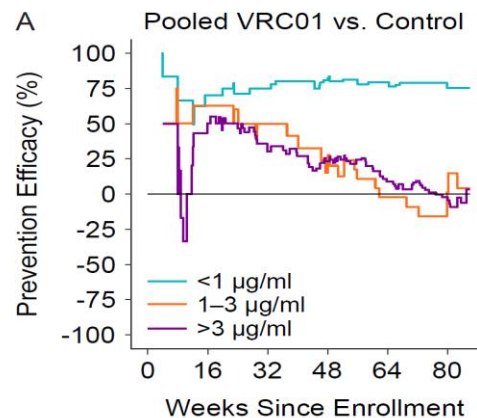
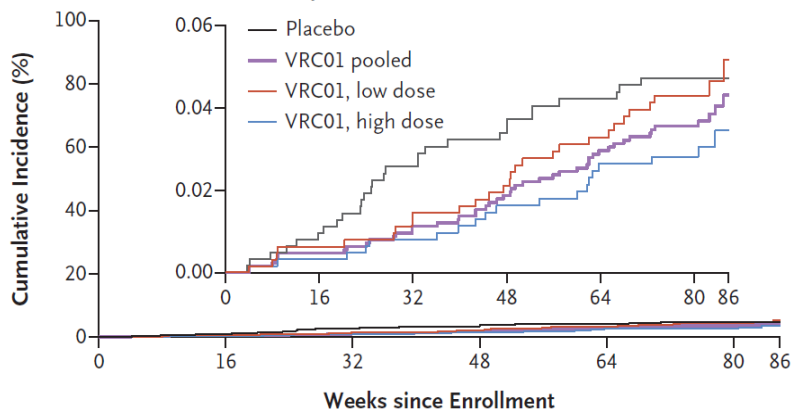
HPTN
HIV Prevention Trials Network

REGIMEN	HVTN 704/HPTN 085		HVTN 703/HPTN 081		TOTAL	10 infusions total - given every 8 weeks
	MSM & TG in the Americas	Women in sub-Saharan Africa	MSM & TG in the Americas	Women in sub-Saharan Africa		
VRC01 10 mg/kg	900	633	900	633	1533	
VRC01 30 mg/kg	900	633	900	633	1533	
Control	900	634	900	634	1534	Study duration: ~22 months
Total	2700	1900	2700	1900	4600	

Prova de conceito

- Prevenção do HIV com 1 bnAb é possível
- VRC01 protegeu apenas contra aquisição de vírus altamente sensíveis a neutralização
 - Eficácia da prevenção de 75% (45 – 88%)
- Correlato de proteção

Incidence of HIV-1 Infection in HVTN 703/HPTN 081



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition

L. Corey, P.B. Gilbert, M. Juraska, D.C. Montefiori, L. Morris, S.T. Karuna, S. Edupuganti, N.M. Mgodli, A.C. deCamp, E. Rudnicki, Y. Huang, P. Gonzales, R. Cabello, C. Orrell, J.R. Lama, F. Laher, E.M. Lazarus, J. Sanchez, I. Frank, J. Hinojosa, M.E. Sobieszczyk, K.E. Marshall, P.G. Mukewerere, J. Makhema, L.R. Baden, J.I. Mullins, C. Williamson, J. Hural, M.J. McElrath, C. Bentley, S. Takuva, M.M. Gomez Lorenzo, D.N. Burns, N. Espy, A.K. Randhawa, N. Kochar, E. Piwowar-Manning, D.J. Donnell, N. Sista, P. Andrew, J.G. Kublin, G. Gray, J.E. Ledgerwood, J.R. Mascola, and M.S. Cohen, for the HVTN 704/HPTN 085 and HVTN 703/HPTN 081 Study Teams*

RIAS Estudos AMP - resumo

- bnAbs contra HIV são seguros e geralmente bem tolerados.
- VRC01 protege contra aquisição de HIV-1 (cepas altamente sensíveis ao anticorpo).
- Os resultados sugerem que bnAbs podem vir a ser uma ferramenta valiosa de saúde pública:
 - bnAbs otimizados para maior amplitude e potência, extensão de meia-vida e aumento dos níveis teciduais
 - Uma combinação de bnAbs visando três epítopos não concorrentes
 - Formulado para administração subcutânea
- Ensaios de combinações de três anticorpos já estão em curso.

VRC01

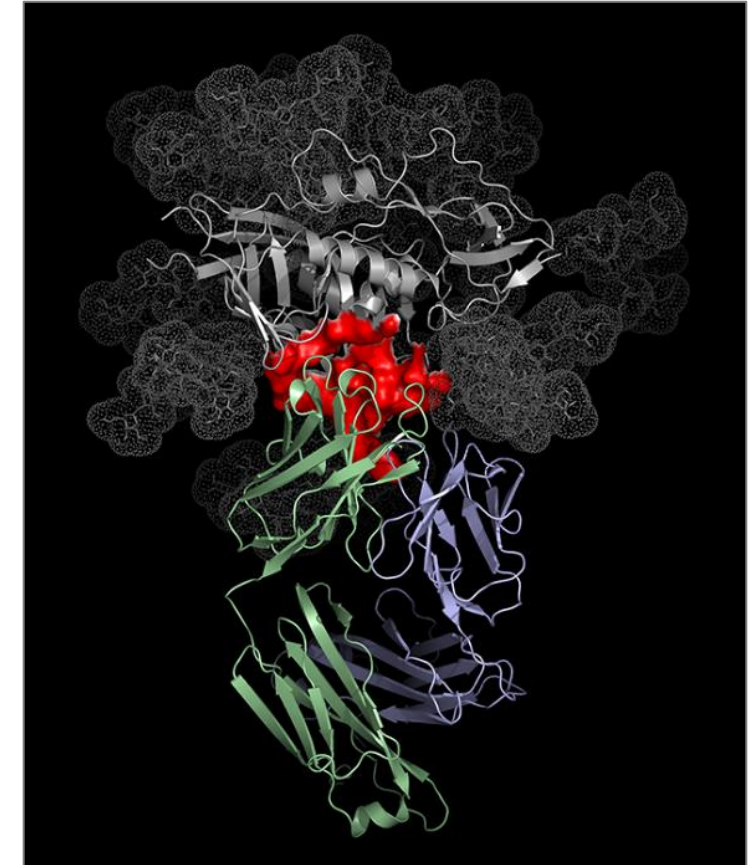


Photo: NIAID/NIH Vaccine Research Center (VRC)

Cinza: gp120

Vermelho: sítio de ligação ao CD4 (CD4bs)

Roxo & Verde: VRC01 ligados ao CD4bs

RIAS Sobre escolhas...



Dominio Público,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=788482>
<https://cycles.app/articles/sex-relationships/birth-control-weighing-the-options>
<https://www.drstreicher.com/dr-streicher-blog/2015/8/breaking-gynecologists-recommend-birth-control-pills-be-made-available-over-the-counter>

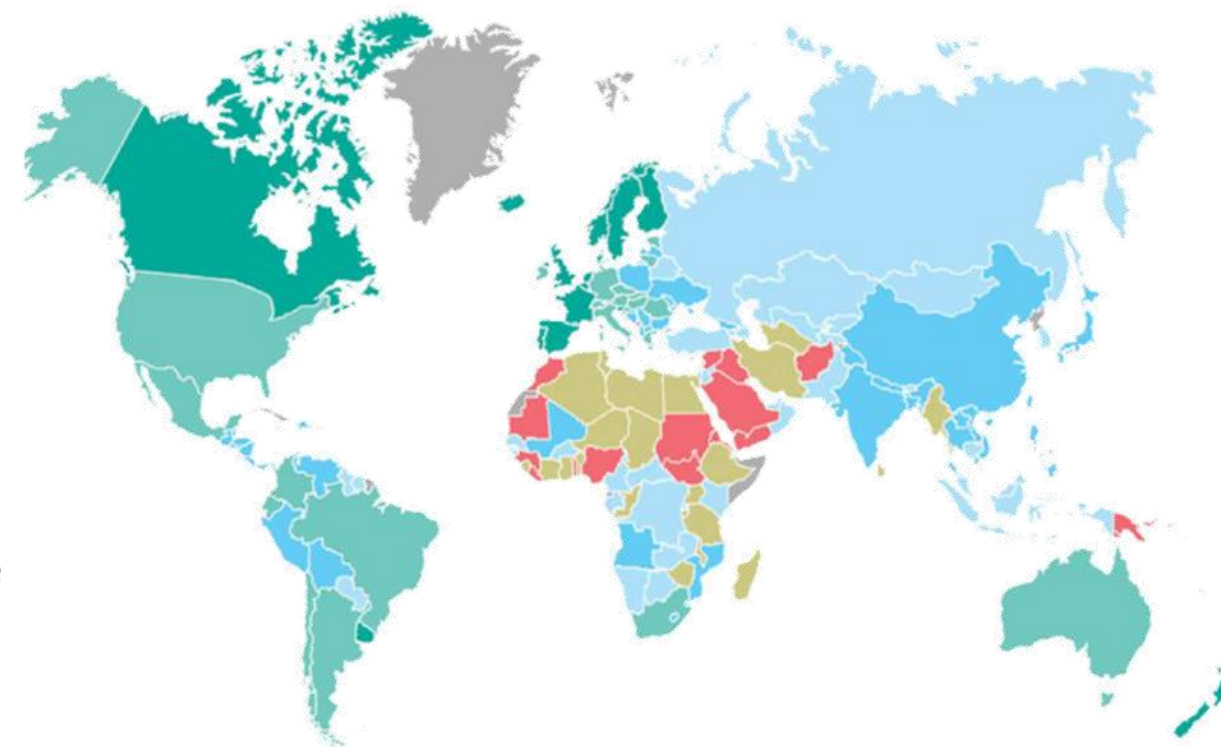
IAS Estigma e discriminação...



HOMOPHOBIC CLIMATE INDEX 2016

O índice incorpora componentes institucionais e sociais de homofobia. Homofobia institucional baseia-se no nível de cumprimento das leis que criminalizam, protegem ou reconhecem relações entre pessoas do mesmo sexo. Homofobia social baseia-se no nível de aceitação da homossexualidade.

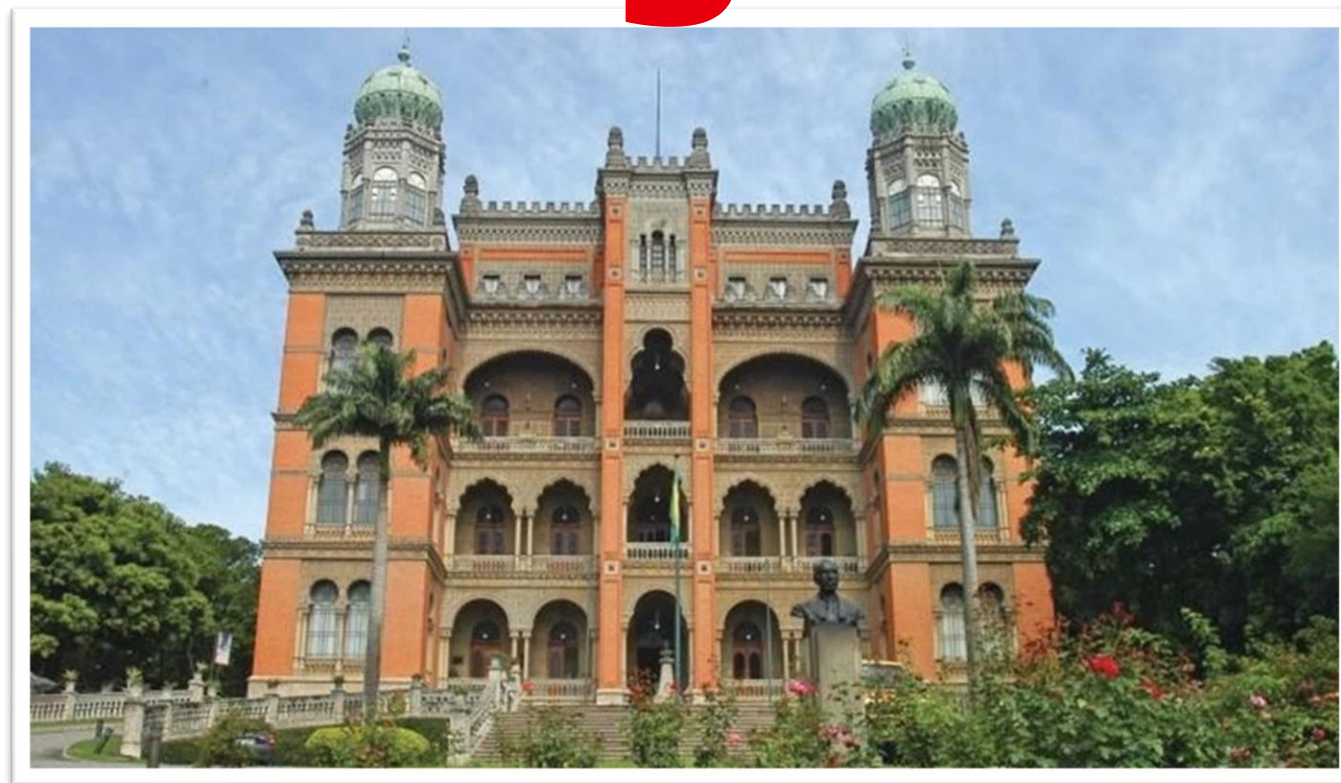
Source: Lamontagne, E et al. (2016) "A socioecological measurement of homophobia for all countries and its public health impact". *European Journal of Public Health*.³



Homophobic Climate Index (HCI)



Obrigada!



Beatriz Grinsztejn gbeatriz@ini.fiocruz.br

www.fiocruz.br