

# **TARV: Panorama das novas moléculas e das novas estratégias terapêuticas**

Beatriz Grinsztejn, MD, PhD

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro  
Chagas - Fiocruz

FIOCRUZ

1900 • 2000

1º CENTENÁRIO

MINISTÉRIO DA SAÚDE • FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ



# HIV: Mais de 20 anos de Epidemia

1981 July 4;30:305-8

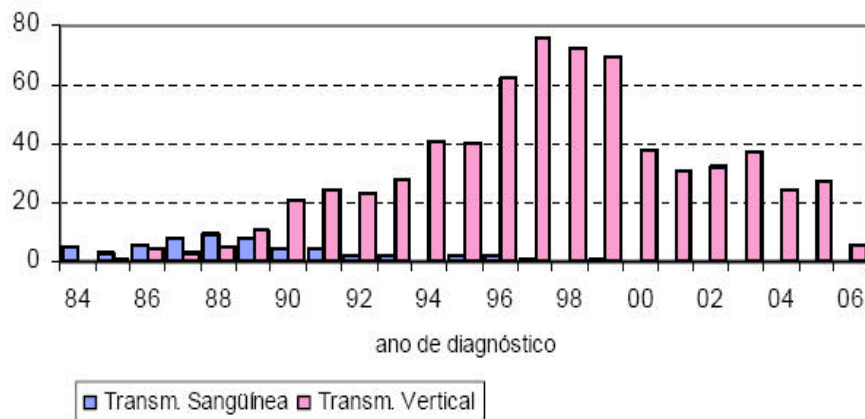
## Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis Pneumonia* Among Homosexual Men — New York City and California

During the past 30 months, Kaposi's sarcoma (KS), an uncommonly reported malignancy in the United States, has been diagnosed in 26 homosexual men (20 in New York City [NYC]; 6 in California). The 26 patients range in age from 26-51 years (mean 39 years). Eight of these patients died (7 in NYC, 1 in California)—all 8 within 24 months

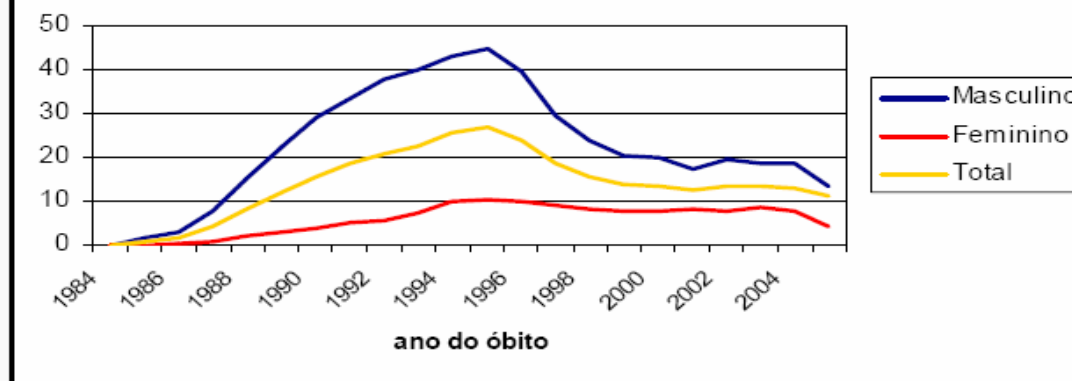
## U.S. APPROVES DRUG TO PROLONG LIVES OF AIDS PATIENTS

By IRVIN MOLOTSKY,  
SPECIAL TO THE NEW YORK TIMES  
Published: March 21, 1987

Casos de aids em crianças residentes no município do Rio de Janeiro, de 1984 a 2006\*



Coeficiente de mortalidade por aids em residentes segundo sexo. Município do Rio de Janeiro, 1984 a 2005.

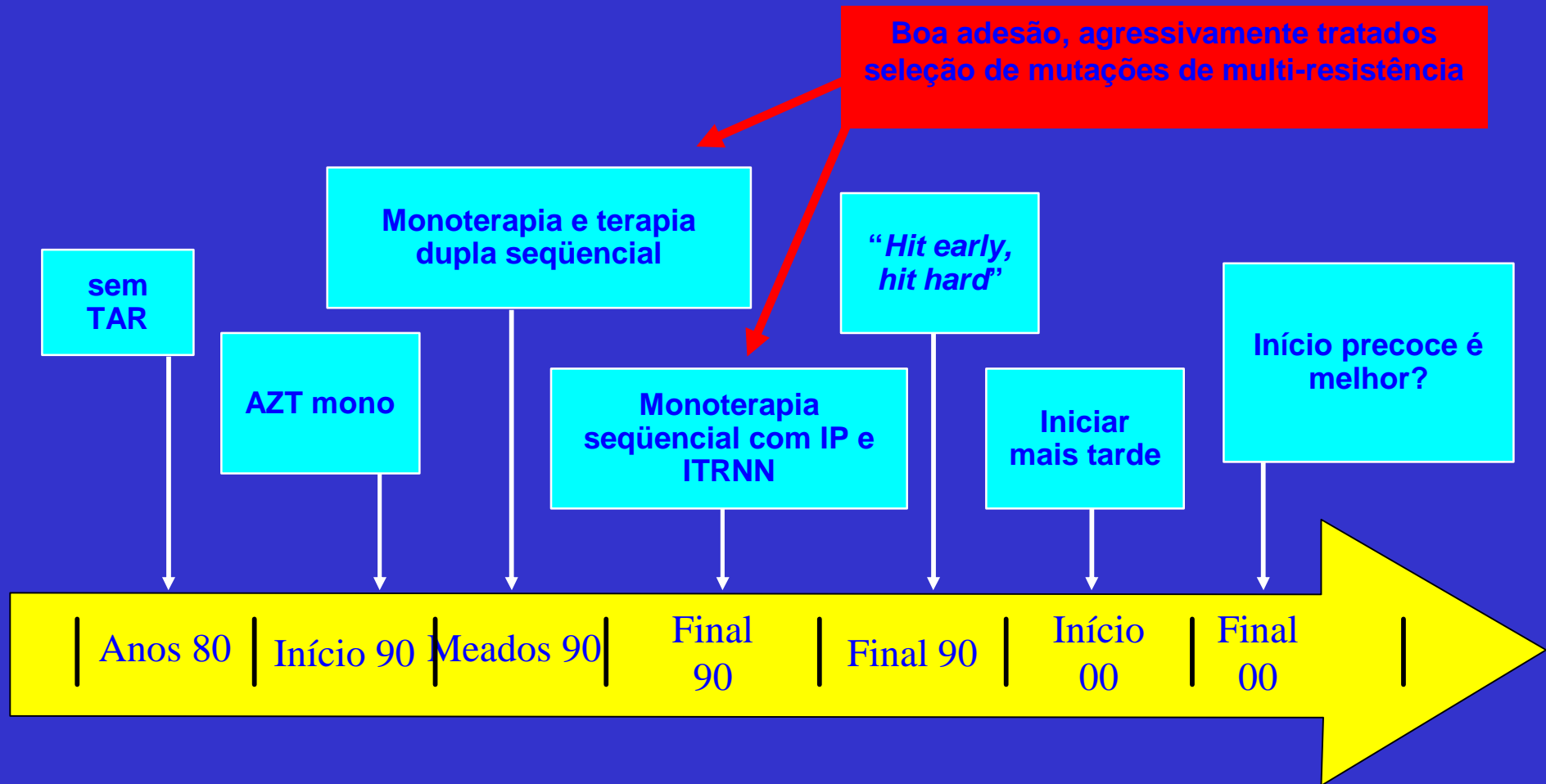


# Ainda precisamos de novos ARV?

- Potência e durabilidade
- Adesão – comodidade posológica
- Toxicidade a médio e longo prazo
- Interação com outros medicamentos
- Resistência cruzada



# Quem realmente precisa de novos ARV?



Adaptado de slides de Gallant JE e Deeks SG.

# Aumento da demanda por tratamento no Brasil

- **600.000** pessoas vivem com HIV ou Aids
- Em 2008 temos **185.000** pessoas em tratamento
- Em 2008 **10.000** pessoas devem iniciar tratamento anti-retroviral no Brasil
- Cerca de 5% tem poucas opções terapêuticas
- Custo anual de R\$ 1 bilhão com ARV

# Esquemas terapêuticos mais utilizados

**Distribuição proporcional (%) dos pacientes em TARV segundo a terapia de tratamento atual. Brasil, 2000 a 2007.**

Terapia atual	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
AZT+3TC + efavirenz	5.3	14.5	20.8	23.1	27.2	29.0	29.2	32.3
AZT+3TC + lopinavir/r	0.1	0.4	1.6	6.1	6.7	8.0	12.1	11.9
AZT+3TC + nevirapina	5.1	9.5	10.1	9.2	9.9	10.7	9.9	8.1
AZT+3TC+ atazanavir + ritonavir	0.0	0.0	0.1	0.0	0.9	2.6	5.3	7.5
AZT+3TC + atazanavir	0.0	0.0	0.1	0.0	4.3	7.5	5.6	5.0

# ARV distribuídos no Brasil por categoria terapêutica e ano de introdução

## ITRN e ITRNt

- ✍ **ZIDOVUDINA (1993)\***
- ✍ **ESTAVUDINA (1997)\***
- ✍ **DIDANOSINA (1998)\***
- ✍ **LAMIVUDINA (1999)\***
- ✍ **ABACAVIR (2001)**
- ✍ **DIDANOSINA EC (2005)**
- ✍ **TENOFOVIR (2003)**

## ITRNN

- ✍ **NEVIRAPINA (2001)\***
- ✍ **EFAVIRENZ (1999)**

## IP

- ✍ **RITONAVIR (1996)\***
- ✍ **SAQUINAVIR (1996)\***
- ✍ **INDINAVIR (1997)\***
- ✍ **NELFINAVIR (1998)\*\***
- ✍ **AMPRENAVIR (2001)**
- ✍ **LOPINAVIR/r (2002)**
- ✍ **ATAZANAVIR (2004)**
- ✍ **DARUNAVIR (2007)**

## INIBIDOR DE FUSAO

- ✍ **ENFUVIRTIDE (2005)**

\* produção nacional

\*\* excluído em 2007

# CLASSES DOS ARV

Nova classe

Inibidores de entrada

**ENF**  
**MRV VCV**  
**TNX355 MD11070**

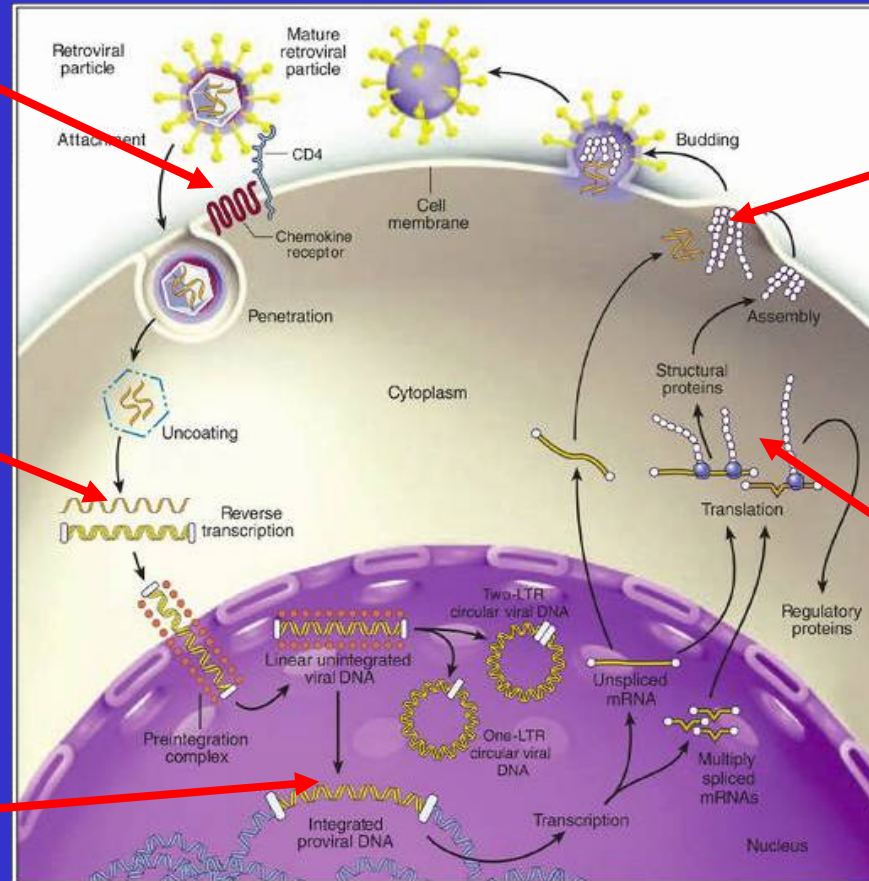
Inibidores da transcriptase reversa

<b>ZDV</b>	<b>NVP</b>
<b>ddl</b>	<b>DLV</b>
<b>TDF</b>	<b>EFV</b>
<b>d4T</b>	<b>ABC</b>
<b>FTC</b>	<b>3TC</b>
<b>ETR</b>	<b>RLP</b>

Inibidores da Integrase

**RAL EVT**

Nova classe



Inibidores da

**Protease**

**SQV IDV**  
**RTV NFV**  
**FPV LPV**  
**ATV TPV**  
**DRV**

Inibidores da

**maturação**

**bevirimat**

Nova classe

**Com os novos ARV a expectativa de sucesso virológico em pacientes experimentados é semelhante a de virgens.**

**Proportion with VL <50 copies/mL Week 48 (ITT)**

<b>Naïve Trials</b>	
<b>Gemini</b>	<b>64-65%</b>
<b>KLEAN</b>	<b>65-66%</b>
<b>ACTG 5142 (Wk 96)</b>	<b>77-89%</b>
<b>Artemis</b>	<b>78-84%</b>
<b>Merit</b>	<b>65-69%</b>
<b>MK 004</b>	<b>87%</b>
<b>Castle</b>	<b>76-78%</b>

<b>Experienced Trials</b>	
<b>Benchmrk</b>	<b>64%</b>
<b>Victor E1 (Wk 24)</b>	<b>64%</b>
<b>Motivate</b>	<b>42-47%</b>
<b>Power</b>	<b>46%</b>
<b>Duet</b>	<b>60-61%</b>
<b>TITAN</b>	<b>61-70%</b>

Walmsley EACS, 2007; Eron, Lancet, 2007; Ridler, WAC, 2006; Clumeck, EACS, 2007; Saag, IAS, 2007; Markowitz, 8,JAIDS, 2007; Molina, CROI, 2008; Smith CROI, 2008, Cooper, CROI 2008, Steigbigel, CROI 2008, Zingman, CROI 2008; Lalezari ICAAC 2007, Falkenheuer, EACS, 2007; Lazzarin, Lancet, 2007; Haubrich, CROI, 2008; Johnson CROI 2008; Madruga Lancet, 2007

# O sucesso virológico em pacientes experimentados é maior se o TARV inclui dois ou mais agentes ativos (na maioria dos casos, novos)

Experienced Trials (overall)		2 or more active agents
Benchmrk	65%	75%
Victor E1 (Wk 24)	56%	67-72%
Motivate	52-56%	52-61%
Power	46%	73%
Duet	60-61%	66-80%
TITAN	61-70%	60-80%

# Resposta ao TARV: Coortes

## **ART Cohort collaboration** (May, AIDS 2007;21:1185)

12 coortes (Europa e América do Norte)

16.167 indivíduos iniciando  $\geq 3$  ARV

76% com HIV RNA  $< 500$  cps/ml em 6 meses

## **Antiretrovirals in Lower Income Countries (ART-LINC)**

(Braitstein, Lancet 2006;367:817)

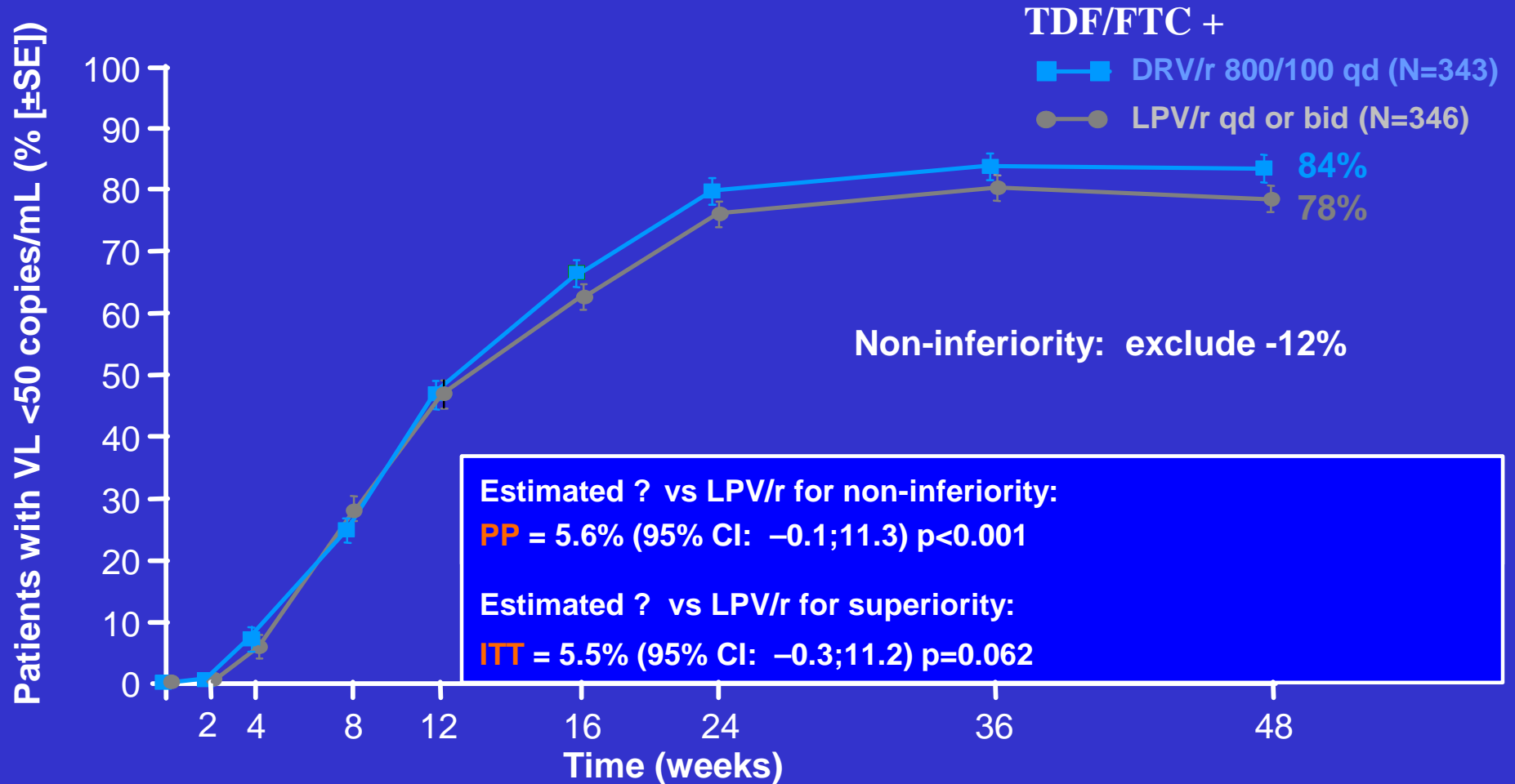
18 programas de TARV (África, Ásia, América do Sul)

4.810 indivíduos iniciando  $\geq 3$  ARV

76% com HIV RNA  $< 500$  cps/ml em 6 meses

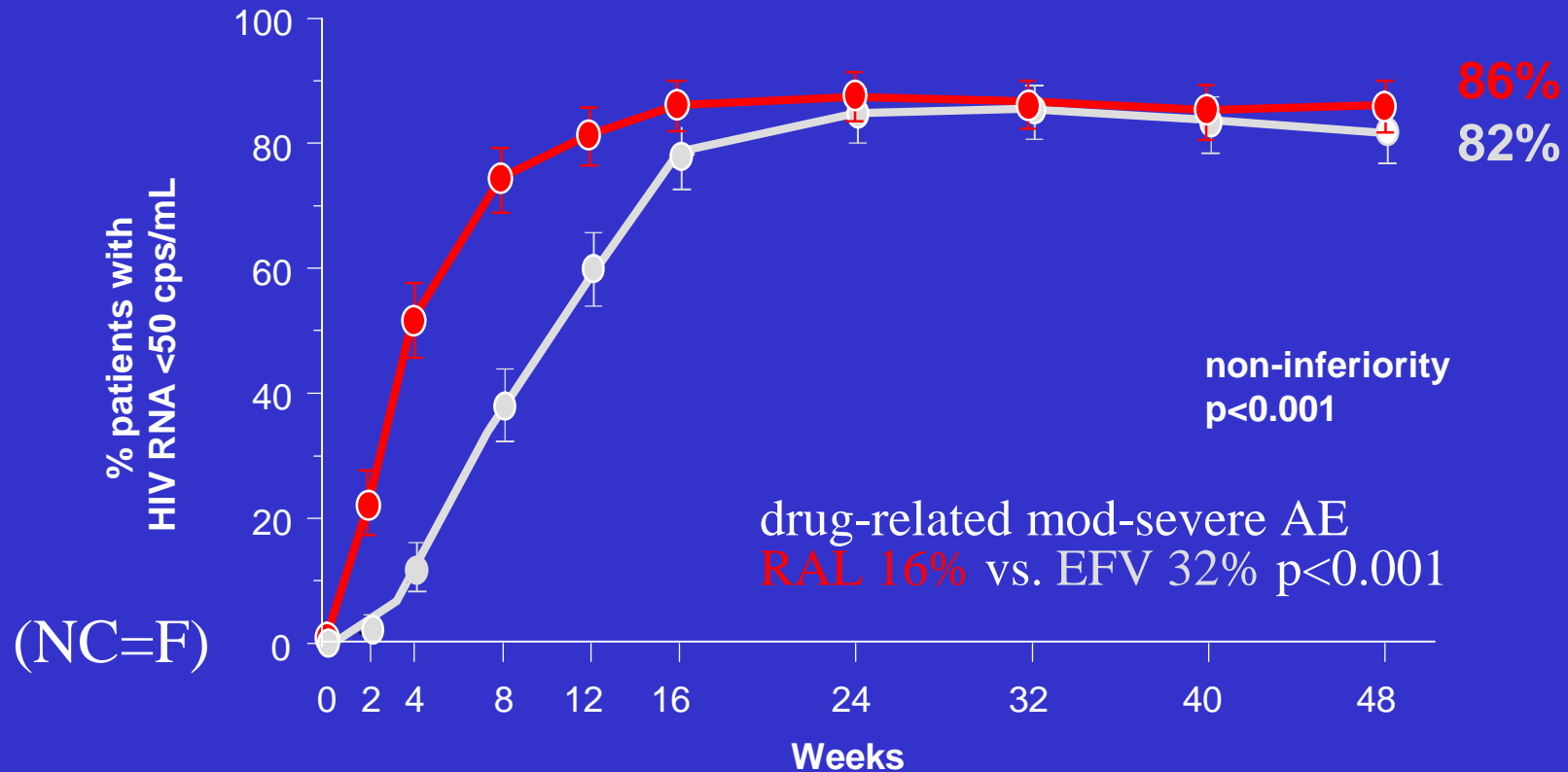
# ARTEMIS: DRV/r vs. LPV/r

População do estudo: virgens, VL >1K, qualquer CD4 (N=689)



# STARTMRK: RAL em Virgens

População do estudo: virgens, VL<sub>≥</sub>5K, susceptíveis a EFV, TDF, FTC



## Number of Contributing Patients

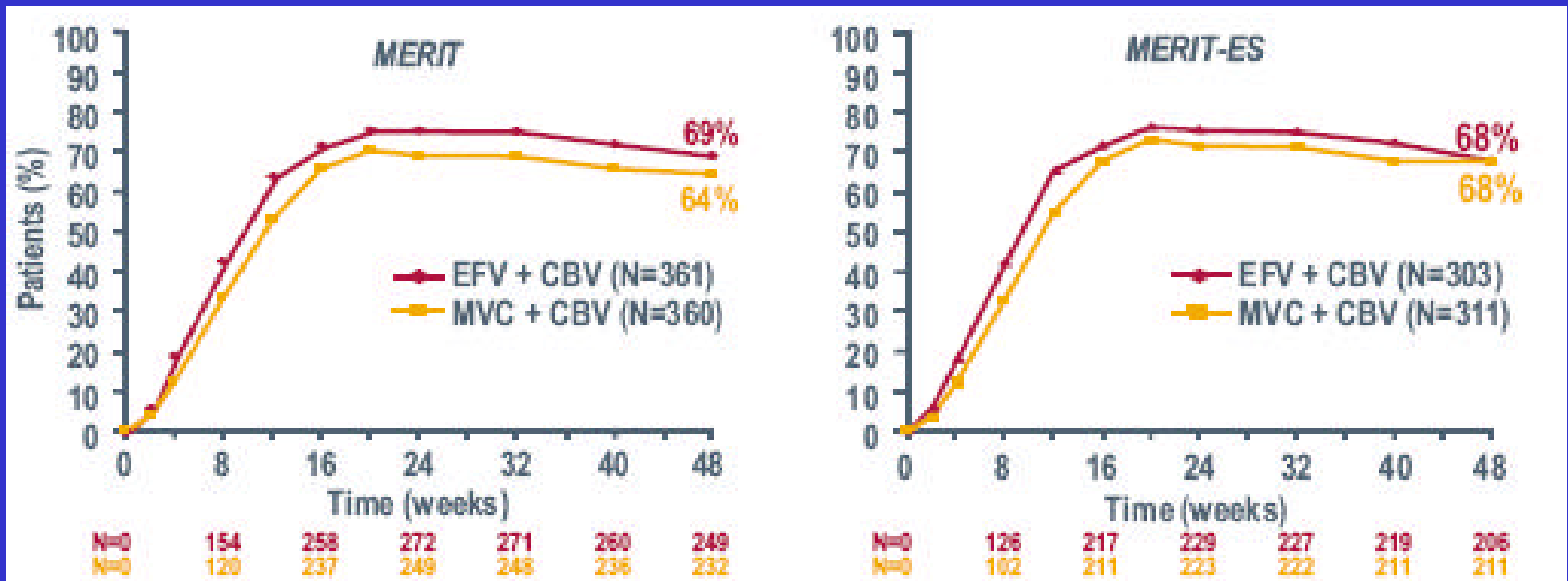
● RAL 400 mg bid*	281	279	281	279	281	279	278	280	280
● EFV 600 mg qhs*	282	282	282	282	281	282	280	281	281

\*with TDF/FTC

Lennox ICAAC/IDSA 2008; #H-896a

# MERIT: Re-análise com teste de tropismo melhorado

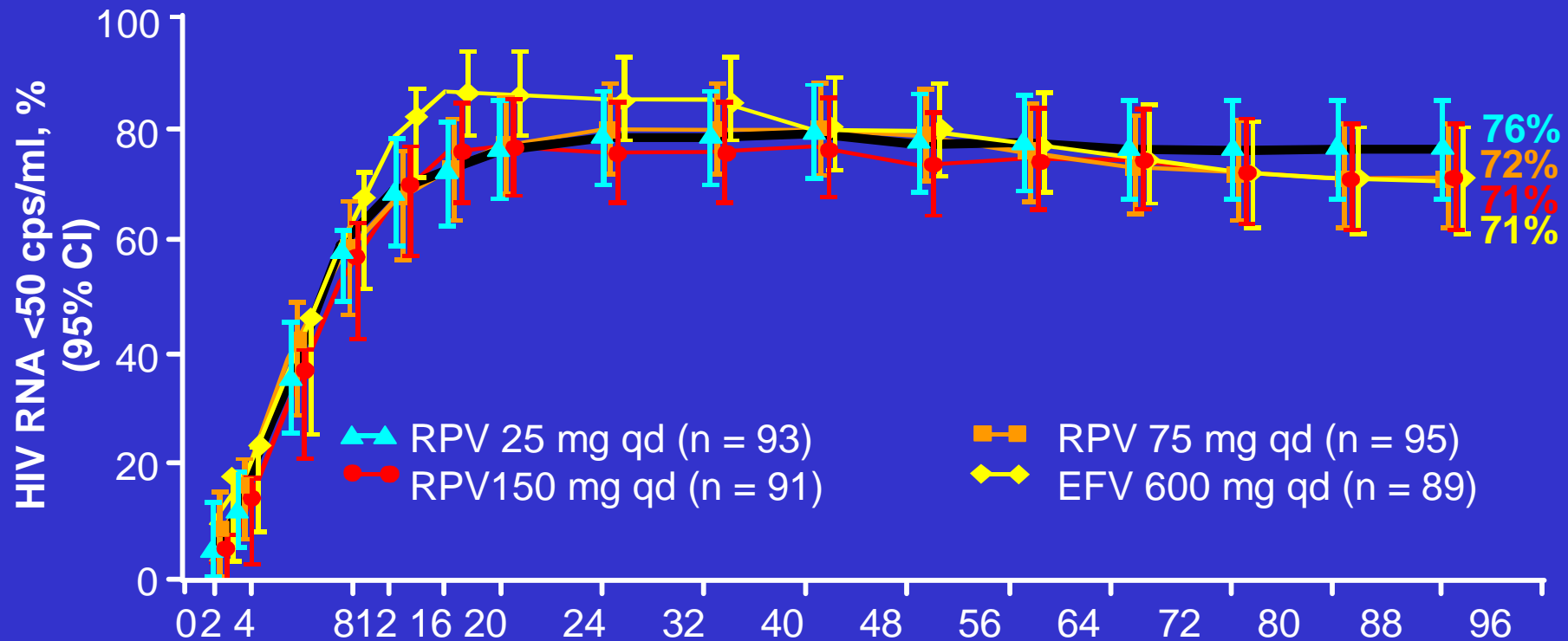
População: vírus R5 , VL>2,000 c/mL, sem resistência a ZDV/3TC/EFV (N=721)



# RIL vs EFV: pacientes virgens de ARV

População: virgens, VL >5K (N=268)

Tratamento: RIL vs. EFV (+ 2 NRTI)



Santocoy IAC 2008, abstract TUAB0103

# RIL: Fase III (TMC 278-C215)

- Virgens de ARV
- HIV RNA >5000 cp/ml
- Estudo: Randomizado, depllo-cego
  - 2 NRTI + RIL 25 mg qd
  - 2 NRTI + EFV 600 mg qd
- Status: Inclusão completa

# RIL: Formulação de longa atividade

- Nanosuspensão
  - 100mg RIL base/mL
  - partículas de RIL puras, tamanho médio de 200 nm
  - Formulação estéril, estável, pH neutro
- RIL LA dose única, via IM e SC, em ratos e cachorros
- Análise de PK e reação no local da injeção



# GS-9350: Novo Booster

- Farmacopotencializador, sem atividade anti-retroviral.
- Efeitos reduzidos em adipócitos e atividade de proteosomas *in vitro*.
- 2000X mais solúvel que RTV.
- Inibidor de CYP 3A, sem atividade contra outras enzimas ou transportadores (ex: UGT, PGP)
- PK humana: GS vs. RTV vs. placebo
  - Inibição do clearance de midazolam (atividade CYP 3A)
    - GS-9350 100 mg – 92%; 200 mg – 95%
    - RTV 100 mg – 95%
  - Geralmente bem tolerado
- Nova pílula QUAD: TDF/FTC/EVG/GS-9350

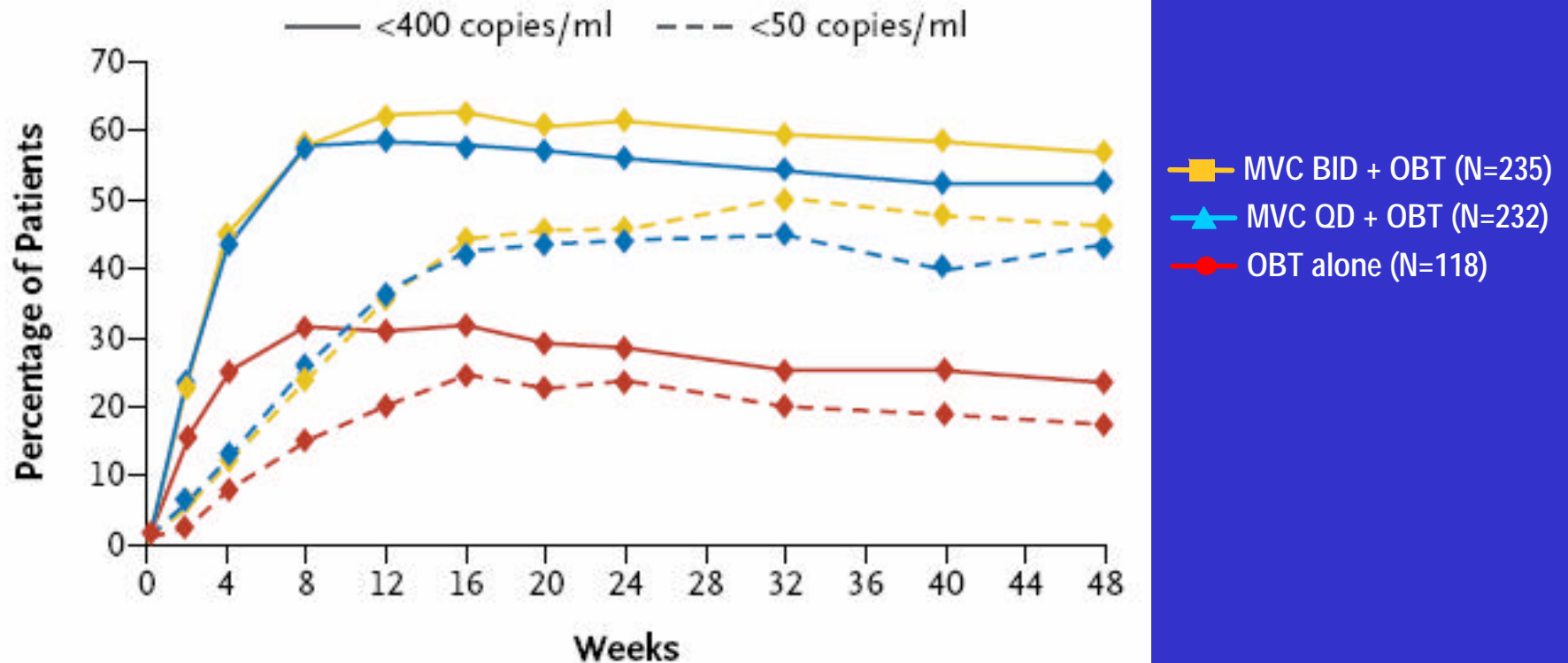
Mathias CROI 2009 #40

- SPI-452: outro novo booster (Gulnik CROI 2009 #41)

# Motivate I+II: Resultados de 48 semanas

População: experimentados a 3 classes de ARV, VL>5K, vírus R5 (N=1049)

## A HIV-1 RNA Suppression



### No. at Risk

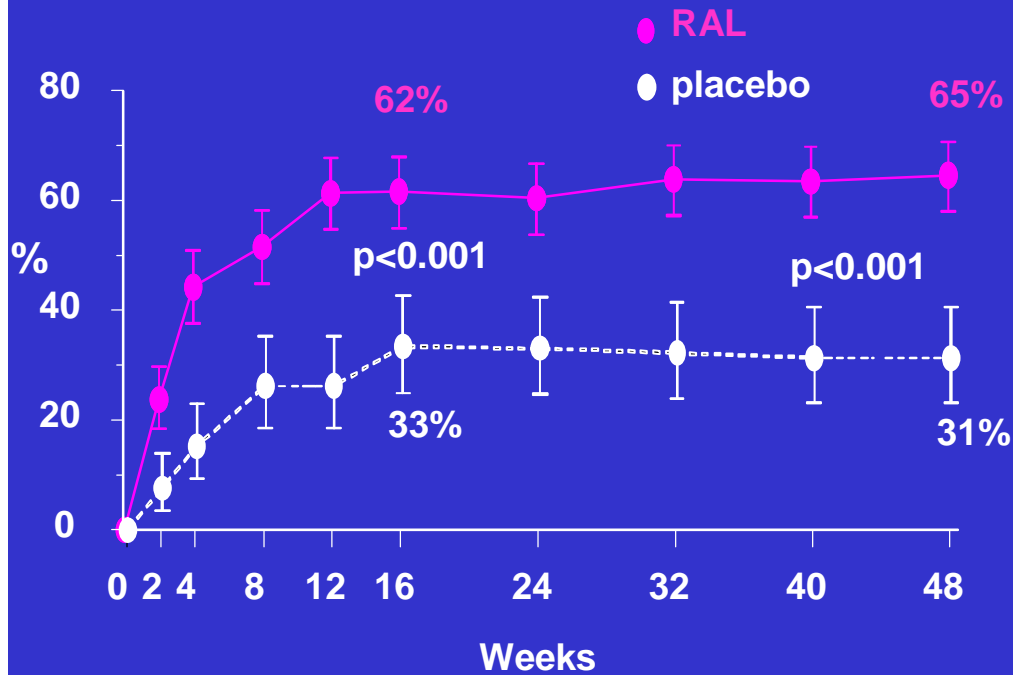
Placebo	209	205	193	172	127	107	98	84	78	72
MVC, once daily	414	399	390	368	332	313	296	282	271	256
MVC, twice daily	423	402	398	379	341	318	314	297	286	281

# BENCHMARK 1& 2: RAL – 48 weeks

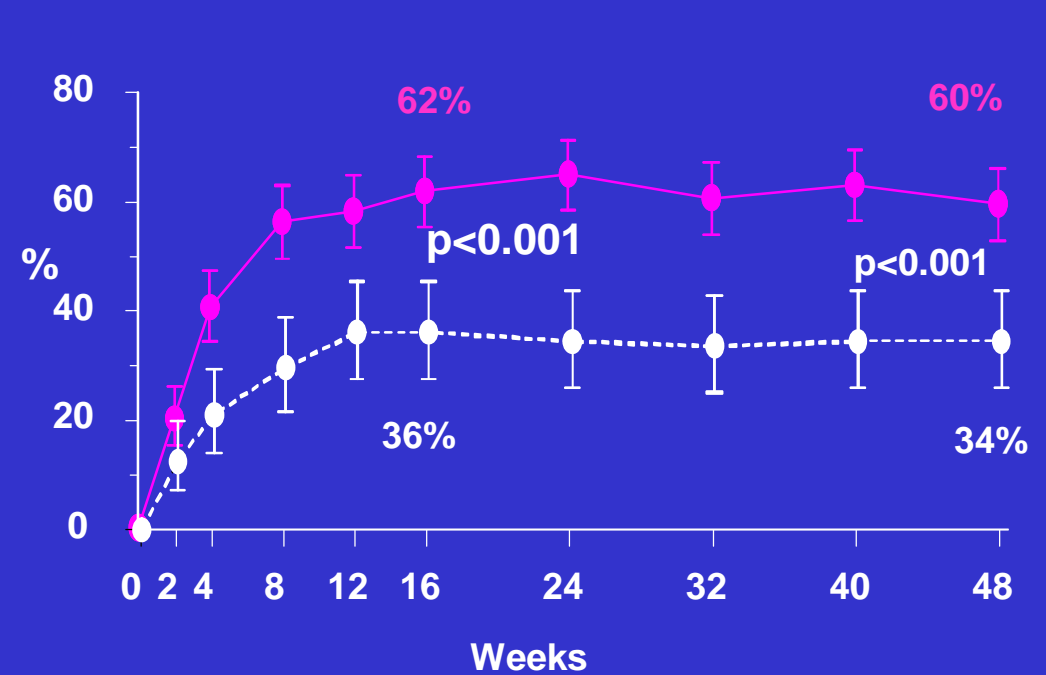
População: experimentados a 3 classes de ARV, VL>1K (N=699)

% HIV RNA <50 c/mL (95% CI)  
(NC=F)

### BENCHMARK-1



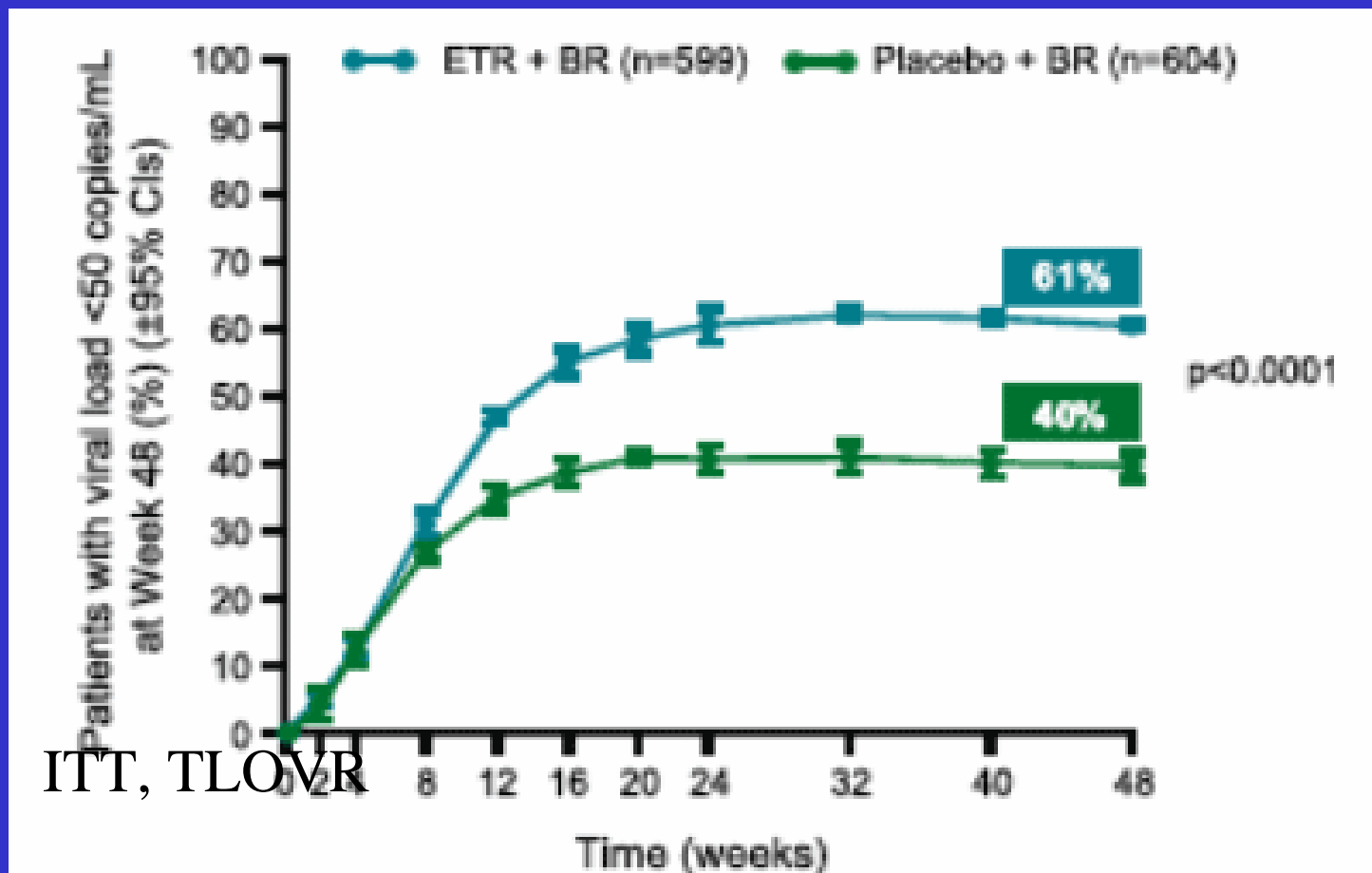
### BENCHMARK-2



Steigbigel NEJM 2008;359:339-54

# DUET 1 e 2: Etravirine (ETR)

População: experimentados a 3 classes de ARV, com NNRTI +  $\geq 3$  mutações primárias para IP (N=1203)



Haubrich and Johnson CROI 2008 #790 and 791

# DRV/r + ETR + RAL

Estudo	População	Semana 24
<b>ETR exp. access</b> Towner IAS 2008 #TUPE0066	487 pacientes experimentados	HIV RNA <75 em 201/289 (70%)
<b>TRIO (ANRS 139)</b> Yazdanpanah IAS 2008 #THAB0406	103 pacientes com resistência a NNRTI + PI, sem DRV/r, ETR, RAL; permitidos NRTI ou ENF	HIV RNA <50 em 93/103 (90%)
<b>Coorte espanhola</b> Imaz Glasgow 2008 #P040	32 pacientes experimentados, sem DRV/r	HIV RNA <50 in 30/32 (94%)

## Novos ARV: Estágios de desenvolvimento (lista parcial)

	<b>NRTI</b>	<b>IP</b>	<b>IE</b>	<b>II</b>	<b>IM</b>
<b>Fase 3</b>	rilpivirine		vicriviroc	elvitegravir	
<b>Fase 2</b>	apricitabine dexelvucitabine BILR 355 UK 453,061		PRO 140 TNX-355 (ibalizumab)		bevirimat
<b>Fase 1/2</b>	amdoxovir apricitabine elvucitabine		HGS004 PRO 542	Compostos GSK	MPC- 9055
<b>Fase 1</b>	IDX899 KP-1461 RDEA 806	PPL-100 SPI-256	PF-232798 SCH 532706 TAK 652 TRI-1144	INH-1001	

# Ibalizumab (TNX-355)

- monoclonal anti-CD4, IgG4 humanizado
- Ligação a epitopo do domínio 2 do receptor CD4
- Parenteral, doses: semanal, em semanas alternadas ou mensal
- Fase Ia (dose única em 30 pacientes experimentados) mostrou queda de 1.1 log na CV [Kuritzkes, JID 2004;189:286](#)
- Fase Ib (múltiplas doses em 22 pacientes) mostrou queda de 1 log na CV(sem. 2), com retorno aos níveis basais na semana 9 [Jacobson, Antimicrob Agents and Chemo 2009;53:450](#)
- Status: Estudo de fase II em experimentados (48 semanas)

# PRO 140 - 1302: Fase 1, dose única

População: Assintomáticos, R5 vírus, VL >5000 c/mL, CD4 >250/mm<sup>3</sup> (nadir > 200), sem TARV por = 3 meses (N = 39)

Tratamento: dose única IV

randomizados

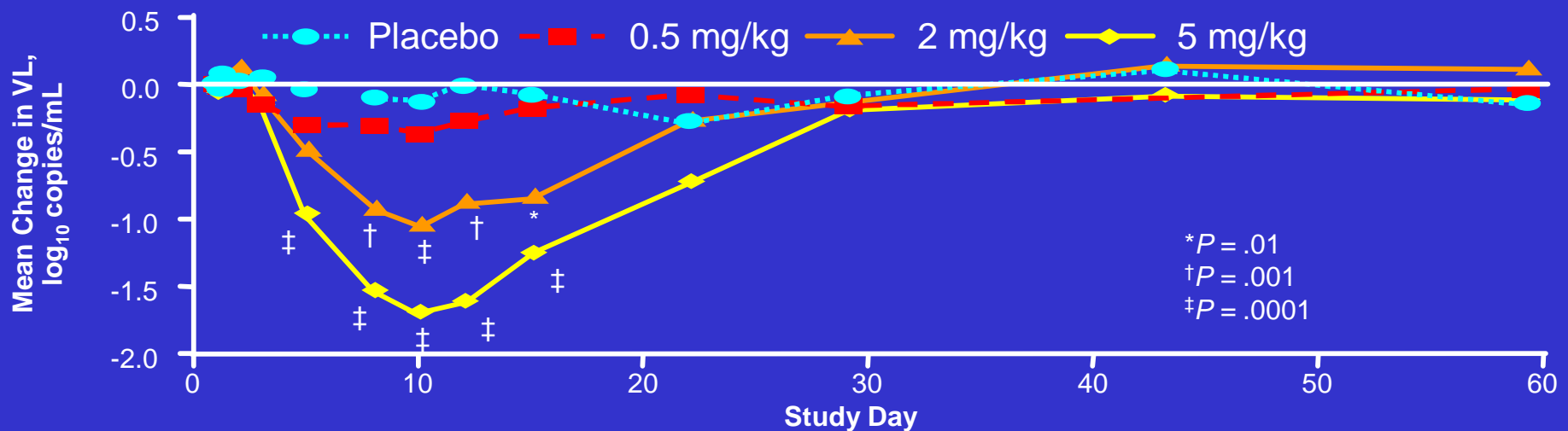
PRO 140 0.5 mg/kg (n = 10)

PRO 140 2.0 mg/kg (n = 10)

PRO 140 5.0 mg/kg (n = 10)

Placebo (n = 9)

59-day follow-up



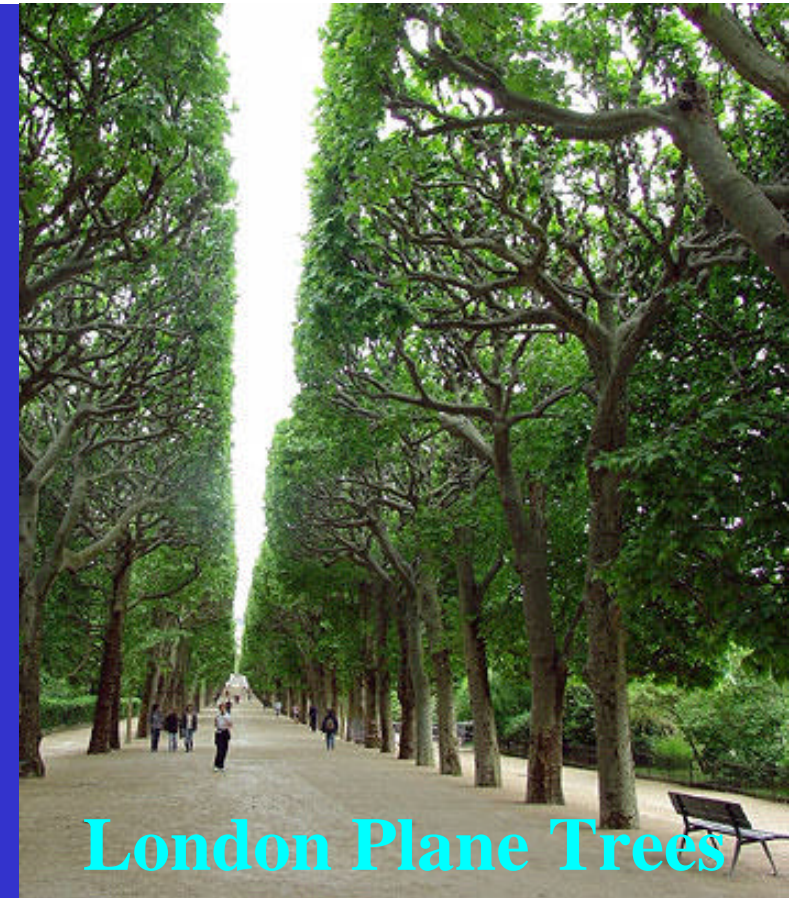
Jacobson JID 2008;198:1345

# PRO 140: Dosagem SC

- População: R5 virus, VL >5K, CD4 >300, sem TARV por 12 semanas (N=44)
- Tratamento (dias 1, 8, 15):
  - Placebo ou PRO 140: (1) 162 mg sc semanal; (2) 324 mg sc em semanas alternadas; (3) 324 mg sc semanal
- Resultados:
  - Boa tolerabilidade, sem EA dose-relacionados
  - CV média na semana 3 (log cps/ml):
    - PRO 140 162 mg semanal -0.75
    - PRO 140 324 mg quinzenal -1.20
    - PRO 140 324 mg semana -1.51
    - Placebo +0.15

# bevirimat

- Derivado do ácido betulinico
- Inibe processamento do gag – impede a conversão da proteína precursora do capsídeo (p25) para proteína do capsídeo viral (p24)
- Resistência: mudança de aminiácidos em capsídeo e em SP1: H358, L363, A364, A366 **Adamson J Virol 2006;80:10957**
- Metabolizado por glucuronidação (UGT1A3)
- T<sub>1/2</sub> 60-70 hrs: qd dosing
- Fase I: HIV RNA -1.1 log (dia 11; 200 mg qd, oral liquido)  
**Smith CROI 2006, abst. 32**
- Fase II: HIV RNA -0.60 log cps/ml (n=46), queda dependente de polimorfismos em GAG (presentes em ~50%); sem polimorfismos HIV RNA -1.26 log cps/ml **Lalezari, ICAAC/IDSA 2008 #H-891**



**London Plane Trees**

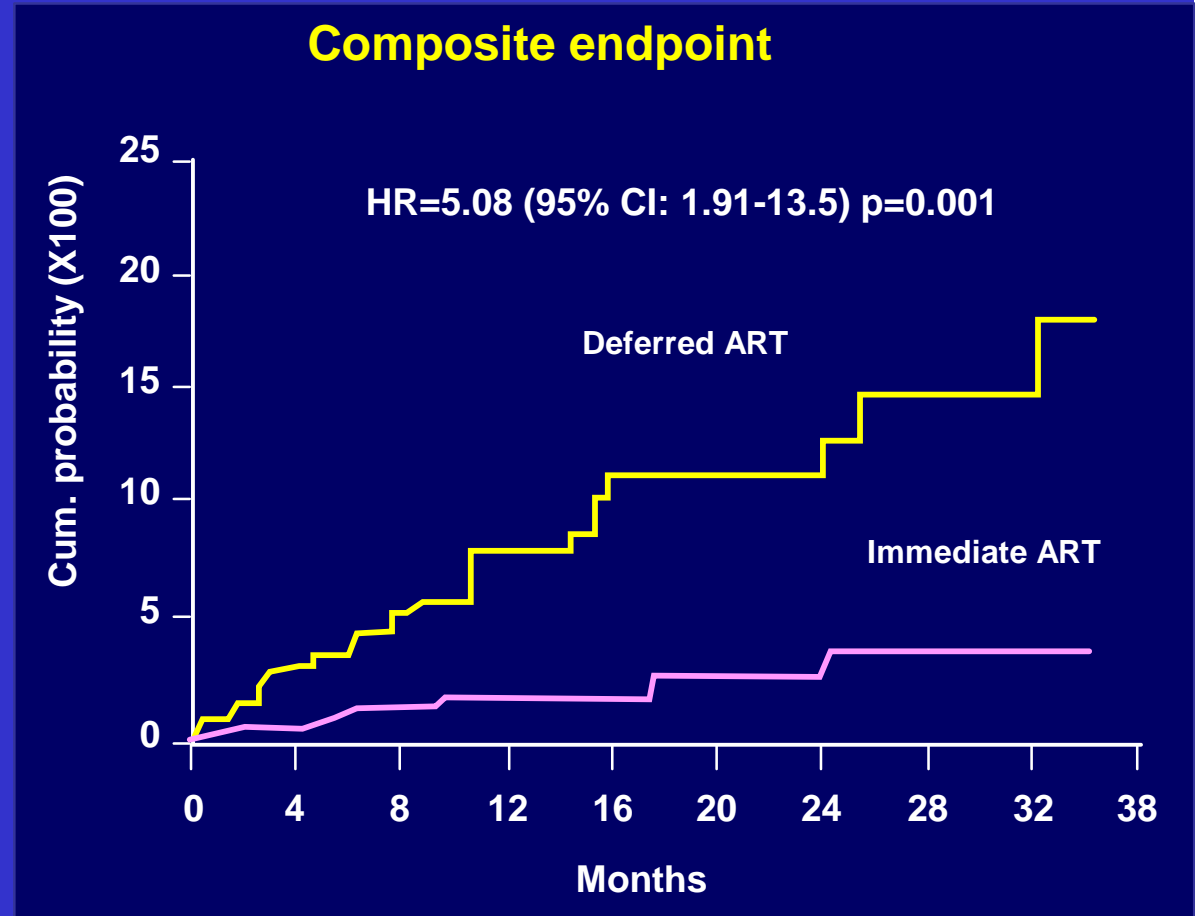
**Quando iniciar o TARV?**

# Guias de Tratamento

	AIDS/ Sx	Ass: CD4 <200	Ass: CD4 200-350	Ass: CD4 350-500
DHHS '08 < <a href="http://www.aidsinfo.nih.gov">www.aidsinfo.nih.gov</a> >	SIM	SIM	SIM	CONSIDERAR
IAS-USA '08 Hammer JAMA 2008;300:555	SIM	SIM	SIM	INDIVIDUALIZE
UK '08 < <a href="http://www.bhiva.org">www.bhiva.org</a> >	SIM *	SIM	SIM	ESTUDOS
Brazil 08	SIM	SIM	SIM	NÃO
EACS '08 < <a href="http://www.eacs.eu">www.eacs.eu</a> >	SIM	SIM	SIM	CONSIDERAR
WHO '06 *exceção TB < <a href="http://www.who.int/hiv/pub/">www.who.int/hiv/pub/</a> >	SIM *	SIM	TALVEZ	NÃO

# Dados da coorte SMART

- Pacientes em TARV na randomização (virgens ou não)
  - ARV imediato (CD4 >350): n=249 (131 virgens)
  - ARV atrasado (CD4 <250): n=228 (118 virgens)
- Maior risco de IO, IO / morte e de eventos não-AIDS graves no TARV atrasado
- Aumento >5 vezes do risco composite com tratamento atrasado



SMART Study Group JID 2008;197:1133

# Início mais precoce de TARV?

- **Swiss Case-control study** Opravil, AIDS 2002;16:1371
- **HOPS cohort study** Palella, Ann Intern Med 2003;138:620
- **ALIVE cohort study** Wang, JID 2004;190:1046
- **Athena cohort study** Gras, JAIDS 2007;45:183
- **HOPS cohort study** Lichtenstein, JAIDS 2008;47:27

**Todos sugerem benefício de iniciar TARV com CD4 >350: sobrevida, eventos clínicos (relacionados ou não ao HIV), resposta virológica, aumento de CD4 e toxicidades dos ARV**

# Coorte NA-ACCORD

- 22 coortes observacionais
- Avaliação de virgens, sem AIDDS, com CD4 351-500; 1996-2006
- Tratamento imediato vs atrasado (N=5926; 24994 pessoas-ano f/u)

	<u>Immediate</u>	<u>Deferred</u>
– Número de pacientes	1921	4005
– CD4 médio pré-TARV	421	275
– Mortes	206	387
- Resultados: 70% de melhora na sobrevida com início precoce de TARV (HR 1.7; 95% CI: 1.4, 2.1; P< 0.001)

Kitahata ICAAC-IDSA 2008 #H-896b

# Coorte ART-CC

- 15 estudos de coorte
- Pacientes virgens, sem aids, não IDU, que iniciaram TARV após 1997 com CD4 <550
- Estimativa de eventos lead-time
- HR estimada para AIDS/morte (atrasado vs imediato; 95% CI)
  - menor CD4: HR = significativa
  - 351-450 vs. 251-350: HR 1.28 (1.04, 1.57)
  - 376-475 vs. 276-375: HR 1.19 (0.96, 1.47)
  - Maior CD4: HR = não-significante

Sterne CROI 2009, #72LB

# START (Strategic Timing of ART) Study

- Rede INSIGHT : multinacional
- População: adultos com CD4 >500
- Tratamento:
  - TARV imediato
  - CD4 < 350
- Desfechos:
  - Doenças definidoras de AIDS graves, doenças não AIDS e morte
- Amostra:
  - N=900 (piloto)
  - N=4000 (definitivo)
- Duração: ~6 anos

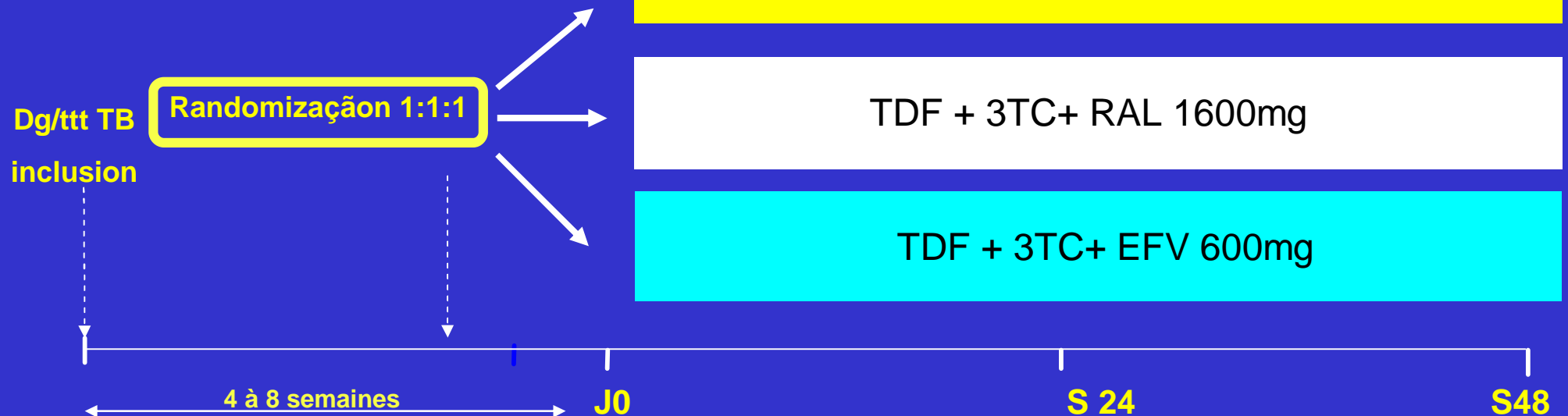
[http://insight.cabr.umn.edu/official\\_documents/START/protocol\\_documents/START\\_ProtocolSynopsis.pdf](http://insight.cabr.umn.edu/official_documents/START/protocol_documents/START_ProtocolSynopsis.pdf)

# ANRS 12 180

## Desenho do Estudo

Fase 2, randomizado, multicêntrico

Pacientes virgens de ARV  
Em tratamento de TB com rifampicina (4 a 8 semanas)





## 6 centros participantes

Rio de Janeiro, IPEC/FIOCRUZ Laboratory of Clinical Research on STD/AIDS (RJ)

STD/AIDS Department- Hospital Geral Nova Iguaçu (HGNI) – Nova Iguaçu (RJ)

STD/AIDS Department Hospital Universitario Prof. Edgar Santos (UFBA)- **Salvador da Bahia**

STD/AIDS Department, State Health Department - **São Paulo**

Hospital Sanatorio Parthenon, State Health Department, **Porto Alegre**, Rio Grande do Sul

Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Saint-Louis et autres centres ANRS en France

