

# O Futuro dos Antirretrovirais no Tratamento, Prevenção e Estratégias de Cura do HIV

Sidnei Rana Pimentel

CRT DST/aids

2020

# Declaração de Conflitos de Interesses

De acordo com a Resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e RDC 102/2000 da ANVISA, compartilho meus conflitos de interesse:

**Médico de Referência em Genotipagem para a Pediatria;**

**Membro do Comitê de Liberação de Drogas de 3ª Linha da Coordenação Estadual de DST/Aids de São Paulo;**

**Participei de Advisory Board para a Abbott;**

**Ministrei aulas para a Boehringer, MSD, Janssen, Zodiac e Pfizer;**

**Escrevi artigo em revista para a Roche.**

# HIV pipeline 2019: targets in the HIV lifecycle

## Entry inhibitors

fostemsavir  
 combinectin  
 (GSK3732394)

## NRTIs/NtRTIs (nukes)

EFdA (MK-8591)  
 GS-9131

## NNRTIs (non-nukes)

elsufavirine  
 rilpivirine LA

## INIs (or INSTIs)

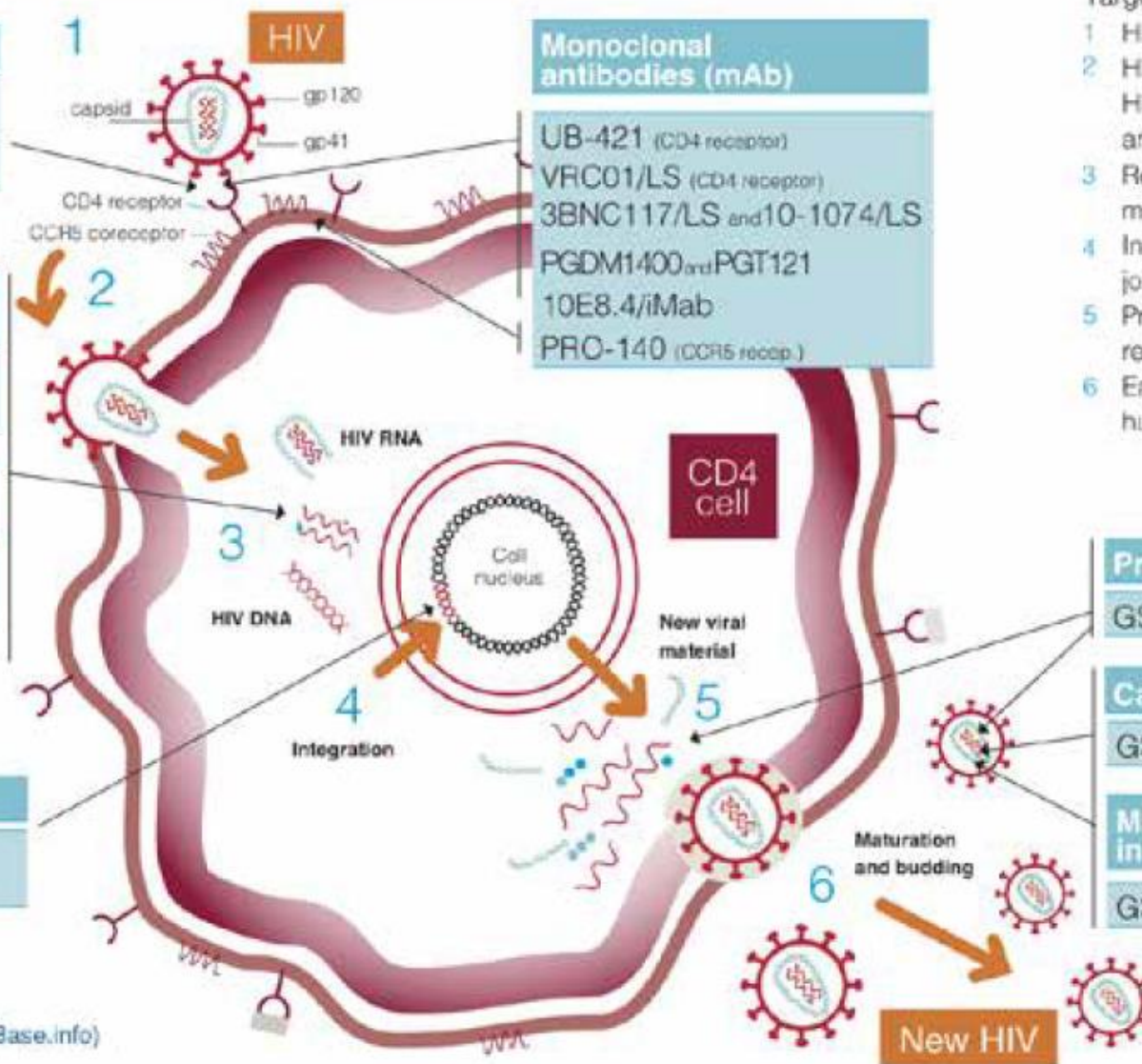
cabotegravir  
 cabotegravir LA

## Monoclonal antibodies (mAb)

UB-421 (CD4 receptor)  
 VRC01/LS (CD4 receptor)  
 3BNC117/LS and 10-1074/LS  
 PGDM1400 and PGT121  
 10E8.4/iMab  
 PRO-140 (CCR5 recep.)

## Targets in the HIV lifecycle

- 1 HIV attaches to a CD4 cell.
- 2 HIV enters a CD4 cell and HIV proteins and enzymes are released into the cell.
- 3 Reverse transcriptase (RT) makes double strand HIV.
- 4 Integrase enables HIV to join the cell DNA.
- 5 Protease cuts and reassembles new HIV.
- 6 Each cell produces hundreds of new virions.



# Características dos Ensaio Clínicos de Drogas

	Duração	Objetivo
Fase I	Vários meses	Principalmente segurança
Fase II	Vários meses até 2 anos	Segurança a curto prazo, principalmente eficácia
Fase III	1 a 4 anos	Segurança, dosagem e eficácia
Fase IV	-----	Vigilância pós-aprovação

# Drogas Aprovadas pelo FDA

# Novas Drogas Aprovadas: Doravirine

- Doravirine (Pifeltro) ou Doravirine/TDF/3TC (Delstrigo), aprovados em 2018 (USA/EU)
- ITRNN da Merck para uso 1x/dia, com ou sem comida, poucas interações medicamentosas;
- Mantém atividade na vigência de mutações comuns selecionadas pelos ITRNN de 1ª geração: 103N, 181C, 190A e 138K);
- Mais bem tolerado que EFZ;
- Em estudos clínicos combinado com 3TC e Islatravir ou apenas Islatravir.

# Novas Drogas Aprovadas: Ibalizumab

- \* Ibalizumab (Trogarzo), da Theratechnologies, é o primeiro anticorpo monoclonal (mAB) desenvolvido para tratar PVHIV com falência na vigência de multirresistência.
- \* Anticorpo anti-CD4 que se liga ao domínio 2 deste, bloqueando uma mudança conformacional necessária para a entrada viral.
- \* Uso parenteral IV com 1 dose de ataque, seguida de 1 infusão a cada 15 dias (não autoadministrável).
- \* Sem efeitos infusionais, mas diarreia, tontura, náuseas e rash podem ocorrer.
- \* Outras apresentações mais fáceis de usar estão em estudo.

# Drogas Submetidas ao FDA ou com Estudos de Fase III Completos



# Em Fase de Aprovação ou Fase III Completa: Cabotegravir/Rilpivirine LA

- \* Cabotegravir (CAB) é um inibidor de integrase de 2ª geração desenvolvido como comprimido oral e injetável de longa duração (CAB-LA) pela ViiV e em DFC com rilpivirina injetável LA da Janssen.
- \* Necessita lead-in oral antes do uso do LA.
- \* CAB-LA tem sido estudado isoladamente para PrEP – e também em apresentação de implante de liberação lenta.
- \* O **Cabenuva** foi submetido para aprovação do FDA em abril/2019, recusado em dezembro/2019 por questões técnicas relacionada à manufatura.

# Em Fase de Aprovação ou Fase III Completa: Cabotegravir/Rilpivirine LA

- \* A submissão foi baseada nos estudos de Fase III globais ATLAS (Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression) and FLAIR (First Long-Acting Injectable Regimen).
- \* Combinados, os estudos incluíram mais de 1100 pacientes de 16 países e demonstraram que, quando injetados mensalmente, cabotegravir/rilpivirina foram tão efetivos quanto a terapia padrão oral com 3 drogas em manter a supressão viral pelo período de 48 semanas do estudo.

# Em Fase de Aprovação ou Fase III Completa: Cabotegravir/Rilpivirine LA

- \* Em dezembro/2019 o FDA negou a aprovação da associação Cabotegravir/Rilpivirina LA por motivos técnicos relacionados a Manufatura e Controles.
- \* ViiV anunciou em seguida que está trabalhando junto ao FDA para resolver as pendências levantadas.

# Em Fase de Aprovação ou Fase III Completa: Fostemsavir

- \* Inibidor de attachment que se liga à gp120 impedindo uma mudança conformacional necessária para a entrada do vírus. Produzido pela ViiV.
- \* É ativo contra quase todos os subtipos do HIV-1, à exceção dos subtipos AE ou grupo O, não tem resistência cruzada *in vitro* com drogas de outras classes.
- \* Submissão ao FDA em dezembro/2019 baseada nos resultados do estudo BRIGHTE, com 96 semanas.

# Drogas em Fase III de Desenvolvimento

# Componentes em Fase III de Desenvolvimento: Leronlimab

- \* PRO 140 (Leronlimab) é um anticorpo monoclonal anti-CCR5 do laboratório CytoDyn em fase II/III de estudo.
- \* Uso subcutâneo, semanal.
- \* Tem sido estudado como terapia de manutenção como droga isolada ou em associação com Base Otimizada para pacientes multiexperimentados.
- \* Efeitos colaterais foram leves, mesmo os efeitos locais relacionados à injeção.

# Componentes em Fase III de Desenvolvimento: UB-421

- \* Inibidor de Attachment da United Biomedical, que se liga ao domínio 1 do CD4.
- \* Uso IV em infusões semanais ou quinzenais.
- \* Estudo de Fase III programado para iniciar em janeiro/2020 como terapia de manutenção em droga única.
- \* Estudo de Fase II/III em andamento combinado a Base Otimizada para pacientes multiexperimentados.

# Componentes em Fase III de Desenvolvimento : ACC007

- \* Novo ITRNN da Jiangsu Aidea Pharmaceutical, considerado de 3ª geração.
- \* Atualmente em estudo de Fase III comparativo com Efavirenz, ambos em combinação com 3TC/TDF, na China.



# Componentes em Fase III de Desenvolvimento : Albuvirtide

- \* Inibidor de Fusão criado pela empresa Frontier com o nome Aikening.
- \* Uso IV semanal
- \* Aprovado na China em Junho de 2018 no estudo de fase III TALENT, que comparou Albuvirtide+LPV/r com TDF/3TC/Albuvirtide como terapia de segunda linha.
- \* Atualmente sendo estudado em associação com o bNAB 3BNC117 como terapia de manutenção em pacientes estáveis.

# Drogas em Estudos de Fase I e II

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: Islatravir

- \* MK-8591 ou EFdA é o primeiro Inibidor da **Translocação** da Transcriptase Reversa Nucleosídico criado, lançado pela Merck.
- \* Nos estudos de fase I demonstrou potência em doses baixas.
- \* Ativo na presença das mutações E138K (ETV/RPV) e M184V(3TC/ABC/FTC).
- \* Estudos iniciais mostram que 1 dose oral de 10mg manteve efeitos antivirais por 10 dias, enquanto o uso parenteral poderia ser feito anualmente!
- \* Estudo preclínico de implante mostrando proteção por 1 ano com impacto também na prevenção do HIV.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: Cenicriviroc

- \* Inibidor de entrada do HIV, antagonista do CCR5/CCR2.
- \* Sua atividade anti-CCR2 sugere ação antiinflamatória em pacientes com ativação imune crônica e tem sido estudado para Esteatohepatite Não-Alcoólica (NASH) em pessoas vivendo com e sem HIV.
- \* Foi avaliado num estudo de fase IIb associado a TDF/FTC em comparação com TDF/FTC/EFZ em pacientes virgens de TARV com tropismo CCR5 por 48 semanas, mostrando boa eficácia e perfil de tolerância melhor que o EFZ.
- \* Está sendo estudado em fase III para pessoas sem HIV com NASH.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: GSK2838232

- \* Inibidor de Maturação de 2ª Geração da GSK atualmente em estudo de Fase IIa.
- \* Exige coadministração com colbicistat.
- \* Estudo apresentado no CROI 2019 mostrou boa eficácia em dose única diária, com redução de CV de log 1,5 em 10 dias de tratamento.
- \* Ativo contra cepas virais resistentes ao Bevirimat.
- \* Não encontrei nenhum protocolo em andamento atualmente.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: GS-9131

- \* Novo ITRN produzido pela Gilead, “Rovafovir Etalafenamida”.
- \* Atualmente em estudo de Fase II realizado em Uganda avaliando sua eficácia como Monoterapia Funcional em pacientes falhando terapia com outros inibidores da transcriptase nucleosídicos e nucleotídicos.
- \* Ativo contra cepas resistentes a outros ITRN, com baixo potencial de toxicidade mitocondrial e renal.
- \* Sua atividade não foi afetada pela presença das mutações de TR K65R, L74V, M184V ou suas combinações. Virus com 4 ou mais TAMs, incluindo 1 com a inserção do códon 69 mostraram impacto mínimo.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: bNABs

- \* VRC01 é um bNAb que tem como alvo o sítio de ligação do CD4 e que pode ser administrado por via SC ou IV, em estudos de fase I/II para tratamento, prevenção e como componente de estratégias de cura.
- \* VRC01LS é uma versão LA do VRC01 criada para aumentar a meia-vida e para infusão IV. Há estudos de 1 dose única para RN no pós-parto como profilaxia da TMI e papel potencial em doses subsequentes para RNs expostos em amamentação.
- \* VRC07-523LS é uma nova variante em estudo combinado com o VRC01LS , Cabotegravir LA, Vorinostat e outros bNABs.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: Elulfavirine

- \* Novo ITRNN (Elpida) produzido pela Viriom, aprovado em estudo de 48 semanas feito na Rússia, tendo provado não-inferioridade com EFZ.
- \* Uso oral, 1x/dia.
- \* Perfil de efeitos adversos semelhantes ao EFZ, mas muito menos frequentes.
- \* Apresentações LA oral 1x/semana, subcutânea e IM em estudos pré-clínicos para tratamento e prevenção da infecção pelo HIV.



# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: ABX464

- \* Droga da classe dos Inibidores do Rev produzido pela Abivax.
- \* Molécula com efeito antiinflamatório que acredita-se bloquear os estágios finais da montagem viral - proteína Rev participa da estruturação final do RNA do HIV.
- \* Sem diferenças no efeito sobre a carga viral entre ele e placebo em um estudo de fase II em pacientes virgens de TARV.
- \* Estudo avaliando o efeito sobre o reservatório do HIV publicado em Janeiro/2019 mostrou pequena redução nos níveis de DNA do HIV, mas sem retardo do rebote viral após interrupção analítica da TARV.
- \* Estudo de Fase 1/2 irá avaliar tratamento por 84 dias e determinar o tempo para a máxima redução dos reservatórios do HIV em PVHIV com supressão viral, recente e cronicamente infectados.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: GSK-3640254

- \* Inibidor de Maturação originalmente da BMS e agora da ViiV, para uso oral.
- \* Resultado de estudo de fase IIa em PVHIV apresentados no CROI 2019: queda média da carga viral de  $-1.5$  log cópias/mL no grupo com dose mais alta.
- \* Possui 5 estudos prévios e um em aberto: randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para investigar o efeito antiviral, segurança, tolerabilidade e farmacocinética.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: GS-6207

- \* Inibidor de Capsídio da Gilead para uso parenteral.
- \* Resultados de estudo de fase I avaliando segurança e farmacocinética de 1 única injeção SC em HIV-negativos foi apresentado no CROI 2019, relatando um perfil de efeitos colaterais favorável e **sugerindo um intervalo de doses de pelo menos 3 meses.**
- \* Um estudo clínico de fase I testando a segurança, farmacocinética e atividade antiretroviral do GS-6207 SC em PVHIV está em andamento.
- \* Um estudo clínico fase II/III em andamento do uso de GS-6207 em combinação com base otimizada em PVHIV multiexperimentados.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: 3BNC117 e 10-1074

- \* **3BNC117** e **10-1074** são 2 mAbs que atuam bloqueando ligação do CD4 que estão em desenvolvimento na Rockefeller University.
- \* Diversos estudos de fase 1 estão usando estes individualmente e em conjunto e também em versões LA que permitem uso mensal ou bimestral.
- \* Estudos em animais e humanos estão focando na interrupção analítica da TARV.
- \* Estudo da associação de ambos em macacos para a PrEP.
- \* 3BNC117 está sendo estudado em associação com Albivurtide como uma terapia de manutenção a cada 2 ou 4 semanas.

# Componentes em Fase I-II de Desenvolvimento: PGT121

- \* Estudo de fase 1 usando o bNAb PGT121 em PVHIV virgens de TARV relataram que 1 única infusão produziu uma queda média de carga viral de  $-1.7$  log cópias/mL em participantes com alta CV basal, mas houve seleção de resistência aos bNAb rápida quando usados em monoterapia.
- \* Em duas pessoas iniciando com baixa carga viral inicial uma única infusão baixou a carga viral e a manteve indetectável por pelo menos 11 meses.

# Drogas em Estudos de Fase I e Pré-Clínica

# Componentes em Fase I e Pré-Clínica: Combinectin

- \* Combinectin (GSK3732394, antes BMS-986197) é um combinado de adnectina/inibidor de fusão que impede a entrada viral por agir em múltiplos locais de ação na gp41 e CD4.
- \* Tem potencial para ser autoadministrado por injeções semanais.
- \* Em Junho de 2019 o primeiro estudo de fase 1 em voluntários HIV negativos iniciou recrutamento, com resultados esperados para o meio de 2020.

# Componentes em Fase I e Pré-Clínica: GS-PI1

- \* GS-PI1 é um IP sem booster para uso 1x/dia com alta potência e longa meia-vida, e sensibilidade in vitro em alguns pacientes com resistência a IPs de segunda geração, em desenvolvimento preclínico pela Gilead.
- \* Últimas informações foram em uma apresentação oral no CROI de 2017, mas não há informações sobre novos estudos atualmente com a droga.



# Componentes em Fase I e Pré-Clínica: GS-CA1

- \* GS-CA1 é um inibidor do capsídio viral produzido pela Gilead.
- \* Ele age em fases iniciais e tardias do ciclo de infecção do HIV, bloqueando a desmontagem e remontagem do capsídio viral, levando à produção de vírions defectivos não infecciosos.
- \* Estudo em animais mostraram meia-vida longa com potencial para injeções SC mensais ou menos frequentes.
- \* Apesar de demonstrada atividade contra cepas com resistência às demais classes, há potencial para seleção de resistência a ele in vitro.
- \* Um estudo de fase I em PVHIV está atualmente em curso nos EUA.

# Componentes em Fase I e Pré-Clínica: GS-6207

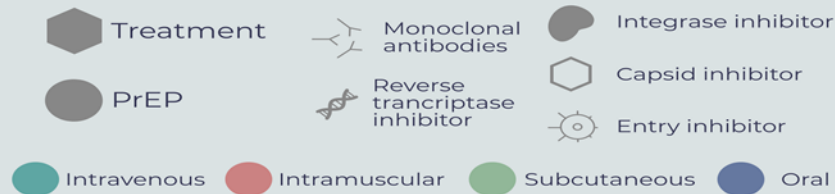
- \* Inibidor do capsídeo viral, análogo do GS-CA1.
- \* Resultados de 2 estudos de fase I mostraram potente atividade antiviral e potencial intervalo de dose de 6/6 meses.
- \* Além disso, foi bem tolerado e sem eventos adversos sérios relatados.
- \* Aparentemente pode ser usado em qualquer PVHIV independente do histórico prévio de TARV.
- \* Futuros estudos: Fase II/III em PVHIV multiexperimentados em associação com outros ARVS e Fase II em PVHIV virgens de terapia.

# Componentes com Formulação de Ação Prolongada (LA)










Compound	Company
cabotegravir/rilpivirine	ViiV/Janssen
cabotegravir implant for PrEP	ViiV
MK-8591 (EFDA) yearly implant for PrEP. Potentially weekly or longer dosing as treatment.	Merck/MSD
bNAbs: 3BNC117 and 10-1074; PGDM1400 and PGT121, 10E8	Various including Rockefeller Institute.
combinectin	ViiV Healthcare
elsulfavirine	Viriom (Russia)
Gilead compounds - including CA1 capsid inhibitor.	Gilead Sciences (in partnership with Lyndra) - compounds not specified [74]
MK-8583, MK-8527, MK-8558	Merck/MSD. No details on compounds but likely to be long-acting.

# The pipeline for long-acting HIV formulations

## Key



## Stage of development

		Phase I/II	Phase III	Under consideration for approval	Approved
Frequency of administration	Weekly	 Elsulfavirine	 PRO-140		 Albuvirtide Approved in China
	Biweekly				 Ibalizumab US FDA approved
	Monthly	 GS-6207 First-in-class capsid inhibitor   MK-8591		 Cabotegravir/ rilpivirine Priority Review Designation was granted by the US FDA	
	Bimonthly		 Cabotegravir	 Cabotegravir/ rilpivirine Phase III ATLAS-2M study completed	

# Qual a aplicabilidade das novas opções terapêuticas para o HIV?

Indicação	Nome
Virgens de TARV	DTG/3TC, Doravirine/3TC/TDF, Islatravir, GS-9131, ABX-464
Switch/Simplif.	DTG/3TC, Doravirine/3TC/TDF, Islatravir, GS-9131, ABX-464
Cepas MDR	Ibalizumab, Fostemsavir, Islatravir, GS-9131, ABX-464, todos os mAbs
PrEP	CAB-LA, Islatravir, VRC01, outros bNABs
Manutenção sem TARV	Combinações de bNABs como switch após supressão.

# Novas Drogas das Classes Antigas: ITRN

- \* **GS-9131 (Gilead)**: fase pré-clínica; ativo contra cepas com as principais mutações conhecidas; em estudo para posologia VO 1x/dia.
- \* **Islatravir (Merck)**: variante da classe (ITTRN); em estudos de fase 2; ativa contra cepas com K65R; meia-vida longa com potencial para uso semanal ou mensal.

# Novas Drogas das Classes Antigas: ITRNN

- \* **Doravirina (Merck):** liberado pelo FDA; ativo contra cepas com mutações K103N, Y181C e G190A; bom perfil de segurança; desenvolvido em DFC com TDF/3TC.
- \* **Elsulfavirine (Viriom):** em estudos de fase 2; ativo contra cepas com mutações K103N e Y181C; meia-vida longa possibilitando posologia semanal; mais bem tolerado que EFZ.
- \* **ACC007 (Jyangsu Aidea Pharmaceutical):** fase 3 de estudos na China.

# Novas Drogas das Classes Antigas: IP

- \* Último IP liberado pelo FDA foi o Darunavir, em 2009.
- \* No mesmo ano a GSK interrompeu os estudos com Brecanavir por problemas insolúveis com a formulação.
- \* **GS-PI1 (Gilead)**: IP sem booster; uso 1x/dia com alta potência e longa meia-vida; sensibilidade in vitro em alguns pacientes com resistência a IPs de segunda geração.
- \* **TMB-607 (TaiMed Biologics)**: IP em preparação LA para uso mensal; ativo contra cepas resistentes a múltiplos Ips e cuja resistência sensibiliza para outros; estudo de fase 1 suspenso, sem dados.



# Pipeline de Vacinas Anti-HIV



# Pipeline de Vacinas Anti-HIV

- \* **Estudo MOSAICO (HVTN 706):** Ad26.Mos4.HIV, clade C and mosaic gp140 HIV/alum; Janssen Vaccines & Prevention B.V.; **Único estudo em Fase III.**
- ~~\* **Estudo Uhambo (HVTN 702):** ALVAC-HIV (vCP2430), bivalent clade C gp120/ME50: NIAID/HVTN/Bill & Melinda Gates Foundation/South African Medical Research Council/Sanofi Pasteur/GlaxoSmithKline: Fase IIb/III;~~
- \* **Estudo Imbokobo (HVTN 705):** Ad26.Mos4.HIV, clade C gp140/alum; Janssen Vaccines & Prevention B.V.; Fase IIb.

# Pipeline de Vacinas Anti-HIV: Estudos em fase I e II

- \* HIV DNA-rTV (**IIa**)
- \* ALVAC-HIV vCP1521, AIDSVAX B/E (**II**)
- \* HIVIS DNA, MVA-CDMR, CN54rgp140 (**II**)
- \* Ad26.Mos.HIV, MVA-Mosaic, gp140 protein (**I/IIa**)
- \* ALVAC-HIV (vCP2438), Bivalent clade C gp120/MF59, Bivalent clade C gp120/alum, Bivalent clade C gp120 (**I/IIa**)
- \* ALVAC-HIV (vCP2438), Bivalent clade C gp120/MF59, Bivalent clade C gp120/ASO1B (**I/IIa**)
- \* LIPO-5, MVA HIV-B, GTU-MultiHIV (**I/II**)
- \* MYM-V101 (**I/II**)

# Pipeline de Vacinas Anti-HIV: Estudos em fase I e II

- \* GEO-Do3 DNA + MVA/HIV62B (I)
- \* MAG-pDNA, rVSVIN HIV-1 Gag (I)
- \* pSG2.HIVconsv DNA + ChAdV63.HIVconsv, or MVA.HIVconsv (I)
- \* SeV-G(NP), Ad35-GRIN (I)
- \* GTU-MultiHIV (I)
- \* DNA Nat-B Env, DNA CON-S Env, DNA mosaïc Env, MVA-CMDR (I)
- \* MVA mosaïc (I)
- \* DNA-HIV-PT123, AIDSVAXB/E (I)
- \* **Outros 23 estudos clínicos de fase I em andamento.**

# Pipeline de Vacinas: Imunização Passiva

- \* VRC01 (Monoclonal bNAb administered intravenously): NCT02716675 (HVTN 704/HPTN 085) e NCT02568215 (HVTN 703/HPTN 081) (**IIb**)
- \* PGT121 + VRC07-523LS ± PGDM1400 (Monoclonal bNAbs administered intravenously): NCT03721510 (**I/IIa**)
- \* 10-1074 (Monoclonal bNAb administered intravenously): NCT02511990 (**I**)
- \* **13 outros estudos em fase I**

# Pipeline de Vacinas: Transferência de Gens de Anticorpos

- \* rAAV1-PG9DP: Recombinant AAV vector encoding the PG9 broadly neutralizing antibody: NCT01937455 (**Phase I**)

# Pipeline da Prevenção: PrEP

# Pipeline da Prevenção: PrEP

## Currently available



HIV treatment for people living with HIV



Oral PrEP with TDF/FTC



Male & female condoms



Voluntary medical male circumcision



Oral PrEP with F/TAF



Syringe exchange programs

*Approved by the US FDA for use in adults and adolescents who do not engage in receptive vaginal sex.*

## In regulatory review



Dapivirine vaginal ring

## In development: Efficacy trials under way



Long-acting injectable



Preventive vaccines



Broadly neutralizing antibodies



Oral PrEP with F/TAF

*FDA required Gilead to conduct an efficacy study among cisgender women.*



Combo oral PrEP/OC

*Possible dual pill to market by 2022.\**

## In development: Preclinical and clinical



Long-acting oral PrEP



Preventive vaccines



Long-acting implants



Broadly neutralizing antibodies



Multipurpose vaginal ring



Patches



Inserts



Enema



# Pipeline da Prevenção: PrEP

- \* Eficácia do **FTC/TAF** em mulheres cis será avaliada em estudo na África do Sul em 2020.
- \* **PrEPVacc**: primeiro estudo comparando duas vacinas diferentes associadas à PrEP (também comparando FTC/TDF vs FTC/TAD): inicia em 2020, encerra em 2023.
- \* **AMP** (Antibody Mediated Prevention): VRC01 em infusão venosa a cada 8 semanas. Resultados devem sair em algum momento este ano.
- \* PrEP com **CAB-LA** deve ter resultados até 2022, lançamento em mercado entre 2023-2024.
- \* Resultados do estudo de vacinas **ALVAC** devem sair entre 2021-2022, sendo licenciada na África.

# Pipeline da Prevenção: PrEP

- \* Resultados do estudo de vacinas **Ad26** devem sair entre 2021-2023, provavelmente sendo licenciada em todo o planeta.
- \* **PrEP oral mensal** em fase III, resultados previstos em 2021.
- \* **Implantes** entrando em fase II/III em 2021.
- \* **Combinações de bNABs** entrando em fase II/III em 2021.
- \* **Anel Multifunção** entrando em fase III em 2022.

## NIAID is funding research on 4 types of long-acting HIV prevention.

### INTRAVAGINAL RING (IVR)



Polymer ring inserted into the vagina releases antiretroviral drug over time.

### IMPLANT



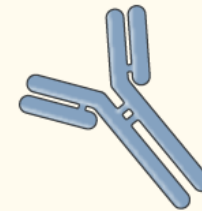
Device implanted in the body releases antiretroviral drug over time.

### INJECTABLE



Long-acting antiretroviral drug is injected into the body.

### ANTIBODY



Antibody is infused or injected into the body.

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* As pesquisas não param de expandir: em 2011 havia 9 estudos relacionados a estratégias de cura; em 2018 são 92 estudos intervencionistas e 30 observacionais.
- \* Excluindo-se a situação excepcional do transplante de medula óssea em portadores de cânceres, os estudos tem acrescentado ao conhecimento prévio.
- \* Tem se obtido leves reduções nos reservatórios virais em pessoas em TARV, mas não se conseguiu ainda evitar o rebote viral ou melhorar o controle viral após a interrupção da TARV.

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* Timothy Brown: único caso de cura até o momento, há 10 anos livre do HIV. Transplante de células tronco com depleção no CCR5.
- \* Casos com supressão viral temporária após interrupção de TARV:
  - \* O bebê de Mississippi e Clark Hawley: início precoce de TARV. Rebote de viremia 27,6 meses e 7,4 meses após.
  - \* 3 indivíduos que receberam transplantes de medula (sem deleção no CCR5) para tratamento de cânceres (2 ‘pacientes de Boston’ e 1 ‘paciente da Mayo Clinic’): rebote viral 12, 32 e 41 semanas após interrupção analítica de tratamento.

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* Novas abordagens:
  - \* **Imunoterapia adotiva:** Células T específicas anti-HIV-1 de Indivíduos Infectados;
  - \* **Anticorpos:** **Vedolizumab** (anticorpo anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ ); **VRC01(LS)**; **10-1074(+/-LS)**+ **3BNC117(+/-LS)**; **AAV8-VRC07**; **PGDM1400+/-PGT121**;
  - \* **Antifibróticos:** **Losartana** e **Telmisartana** (ação antifibrótica sobre os órgãos linfóides + reversão da latência do reservatório viral);
  - \* **Antiinflamatórios:** **Canakinumab** (inibitor da IL-1 $\beta$ ); alta dose de suplementação de **Vit. D**;

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* Novas abordagens:

- \* **Antiproliferativos:** **Micofenolato Mofetil (MMF)** – diminuição do reservatório do HIV;
- \* **Antirretrovirais:** **Dolutegravir** (ação no reservatório viral); **ABX464** (ação anti-HIV e anti-inflamatória);
- \* **Canabinóides:** **Tetrahydrocannabinol** e **Cannabidiol** como anti-inflamatórios;
- \* **Citocinas:** **IL-2** (estudo de fase II ativo, para redução do reservatório viral); **ALT-803** (agonista recombinante da IL-15 que aumenta a ação CD8 contra células infectadas pelo HIV dentro dos folículos linfóides de células B);



# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* Novas abordagens:
  - \* **Terapia Gênica** (para PVHIV com e sem câncer): **Ca-1** (inibe expressão do CCR5 e o C46 envolvido na fusão); **VRX496** (Lexgenleucel): leva à produção de cópias defeitivas do HIV; **C34-CXCR4**: Células com CXCR4 defeitivas; **CAR-T**: destruição de células infectadas do reservatório; **MazF-T**: endoribonuclease que interfere na fita de RNA do HIV; **SB-728mR-HSPC**: células com CCR5 defeitivos; **ShRNA-modified CD34**: cria células resistentes à infecção pelo HIV;
  - \* **Agonistas do GnRH**: **Triptorelina**, para redução do reservatório viral.
  - \* **Hormônios**: **Somatotropina** – Redução do reservatório viral.

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* **Novas abordagens:**
  - \* **Inibidores do Checkpoint Imune:** **Durvalumab; Nivolumab + Iplimumab; Pembrolizumab;**
  - \* **Agentes Reversores da Latência:** **Chidamida** (Inibidor de Deacetilase de Histonas - HDAC); **Ácido Valpróico + Pirimetamina; Kansui** (derivados desta erva da medicina tradicional chinesa);
  - \* **Inibidores do mTor:** **Everolimus** (em PVHIV pós-transplantes renal ou hepático); **Sirolimus** (Redução do reservatório em indivíduos com CV indetectável); **Metformina** (imunoterapia, redução do reservatório viral);
  - \* **Inibidores do Proteassoma:** **Ixazomib** (diminuição do reservatório viral).

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* **Novas abordagens:**
  - \* **Transplantes de Células Tronco:** **HIVECT** (transplante de céls de cordão umbilical); **IMPAACT P1107** (transplante de céls de cordão umbilical com doadores com  $\Delta$ CCR5); **BMT CTN 0903** (transplantes alogênicos em PVHIV com malignidades hematopoéticas); **Maraviroc** (em PVHIV necessitando transplante alogênico para malignidades hematopoéticas);
  - \* **Vacinas Terapêuticas:** **GTU-MultiHIV + LIPO-5; THV01; Ad.26.Mos4.HIV+MVA-Mosaic ou clade C gp140+mosaic gp140; Ad26.Mos.HIV + MVA-Mosaic; DNA.HTI+MVA.HTI; MAG-pDNA+rVSIN HIV-1 Gag; Vacina Recombinante com Adenovirus tipo 5.**

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* Novas abordagens:
  - \* **Inibidores do TLR-7: Vesatolimod** (em pacientes tratados e controlados) e **GS-986**: induzem ativação de células CD8 anti-HIV específicas.
  - \* **Tratamento Precoce ou Intensificado: LEOPARD e Antiretroviral Regime for Viral Eradication in Newborns; DGVTRU e AAHIV** (Tratamento da Infecção Aguda em adultos); **TDF/FTC/DTG ou TDF/FTC/DRV/colb** (França); **VIRECURE** (Espanha); **EIT** (Botswana); **EARLIER** (EUA); **Peginterferon alfa-2b** (EUA); **IMPAACT P1115** (Multinacional).

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* Novas abordagens:
  - \* **Estratégias Combinadas:**
    - \* **Maraviroc, DTG, vacina de células dendríticas, auranofina e Nicotinamida** (Unifesp, Brasil)
    - \* **Perturbando o Reservatório Viral com Estimulação Imune: Fluarix e Pneumovax** (EUA)
    - \* **Sirolimus + Maraviroc** na expressão do CCR5 e reservatório viral em PVHIV receptores de transplante renal (EUA)
    - \* **ROADMAP e eCLEAR: Romidepsin (inibidor HDAC) + 3BNC117** (Dinamarca, USA, Alemanha / Dinamarca)
    - \* **Transferência Adotiva de Células NK Haploidênticas e IL-2** (EUA)

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* Novas abordagens:

- \* Estratégias Combinadas:

- \* **Panobinostat + INF $\alpha$ 2a** (EUA)
    - \* RIVER: ART, ChAdV63.HIVcons<sub>v</sub> + MVA.HIVcons<sub>v</sub> + Vorinostat
    - \* **Dissulfiram + Vorinostat** (Australia)
    - \* **GTU-MultiHIV B-clade + MVA HIV-B com e sem vedolizumab** (Multinacional)
    - \* **SB-728mR-T + Ciclofosfamida** (Transfusão de CD4 modificado sem CCR5 + Qt transitória) (2 estudos nos EUA).
    - \* **AGS-004 + Vorinostat** (Vacina de células dendríticas personalizada + inibidor DHAC) (EUA).

# Pipeline de Estratégias de Cura do HIV

- \* Novas abordagens:

- \* Estratégias Combinadas:

- \* **CD4-ZETA com ou sem IL-2** (EUA).
    - \* **DCV3 + PegINF** (vacina de cél. Dendríticas pulsada com HIV autólogo inativado + citocina) (Espanha).
    - \* **Vorinostat + HXTC** (Terapia de células T específica anti-HIV) (EUA).
    - \* **Vorinostat + Tamoxifeno** (EUA)



Obrigado