

Estado de la Red

Sharon Nachman, MD
Presidenta de la Red de IMPAACT
Sesión de la Junta Asesora Comunitaria de IMPAACT
24 de junio de 2021









Objetivos de IMPAACT

Mejorar los resultados en materia de salud de los bebés, niños, adolescentes y mujeres embarazadas y puérperas que sufren el impacto del VIH o padecen VIH, mediante la evaluación de nuevos tratamientos e intervenciones contra el VIH y sus complicaciones, así como contra la tuberculosis y otras enfermedades relacionadas con el VIH.



IMPAACT en el contexto del VIH y el COVID-19



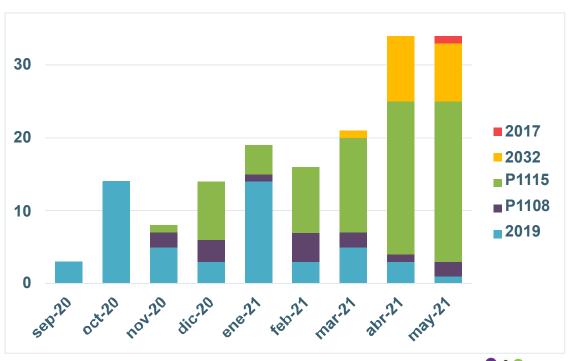
Respuesta al COVID-19

- El reclutamiento en todos los estudios de la Red IMPAACT se detuvo en marzo de 2020 y se reanudó en la mayoría de los estudios a partir de julio de 2020, con una cuidadosa consideración de la conducción de cada estudio en el contexto de la pandemia y de las recomendaciones detalladas emitidas para los centros participantes.
- Los estudios en curso continuaron con altas tasas de cumplimiento de las visitas y de observancia de los protocolos y con mínimas interrupciones gracias a la impresionante diligencia y dedicación del personal de cada centro.
- La seguridad y el bienestar de los participantes, del personal de cada estudio y de sus comunidades sigue siendo de suma importancia.



Respuesta al COVID-19

Además de implementar los estudios en curso en el contexto del COVID-19, se ha iniciado o reanudado el reclutamiento en cinco estudios





Actividades y Logros de IMPAACT en los Dos Últimos Años



¡Nuevas aprobaciones!

- La Red IMPAACT recibió la adjudicación de otros siete años de financiación procedente de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH).
- Los centros de investigación clínica continúan, con el mismo número total en los mismos lugares (26 centros internacionales; 19 en los Estados Unidos)

NIH Announces Restructured HIV Clinical Trials Networks

Grant Awards Set Stage for Next Seven Years of Science-Driven HIV Clinical Research





Contribuciones para la expanción de las opciones de tratamiento

- ► Tres estudios han hecho presentaciones recientes a las autoridades reguladoras (P1090/ETV, P1093/DTG, IMPAACT 2007/MVC)
- Se prevé que otros dos estudios (IMPAACT 2014/DOR,
 2017/CAB+RPV) se presenten durante el próximo año
- ▶ Dentro del último ciclo de adjudicaciones y a posterior: 12 estudios de licencia, algunos con varias presentaciones a las autoridades regulatorias (RAL, DTG, ETV, MVC, DOR, CAB/RPV, DTG/ABC/3TC, DTG/RPV, remdesivir)



El Portafolio Actual

incluye la evaluación de las siguientes intervenciones/medicamentos

Tratamiento

- DTG/RPV en niños
- DTG en neonatos, bebés, niños y adolescentes
- Fármacos ARV y TB específicos en mujeres embarazadas y puérperas
- ABC/DTG/3TC en niños
- CAB/RPV de acción prolongada en niños
- DOR/3TC/TDF en niños
- PrEP oral (TDF/FTC) en mujeres embarazadas y puérperas
- •bNAbs en bebés

Tuberculosis

- VPM1002/BCG en preadolescentes
- Pretomanida en niños
- RPT/INH en niños
- BDQ en niños
- DLM en niños
- RPT/INH en mujeres embarazadas/puérperas

Complicaciones

- Vacunas contra el VSR en niños
- Intervención de orientación grupal en adolescentes sin adhesión a tratamiento

Cura

- LPV y NVP con tratamiento intensivo temprano, RAL y NVP con tratamiento intensivo temprano y VRC01 en bebés
- Trasplante de sangre cordón umbilical con células de donante CCR5∆32



AIDS Clinical Trials Network

El portafolio actual

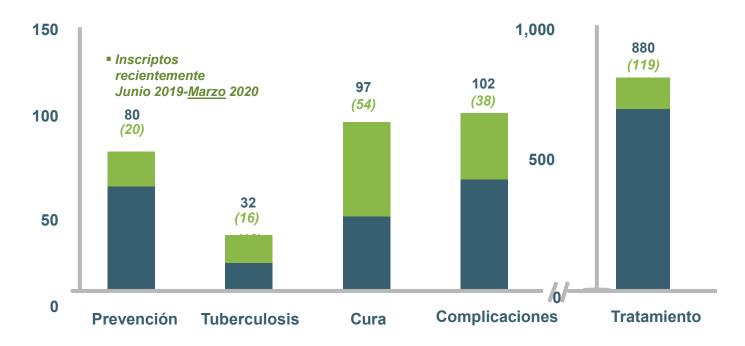
30 estudios activos

| | protocolos en desarrollo | pendientes y abiertos | en inscripción | en seguimiento | con seguimiento finalizado * |
|----------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| Tratamiento | 2036, 2029, 2023, 2022 | 2026 | 2019, 2017, 2009 | 2014, P1112, P1102, P1093 | 2010, P1026s |
| Tuberculosis | 2035, 2034, 2025, 2024, 2020 | | 2003B/A5300B, 2005, P1108 | | |
| Complicaciones | | 2016 | 2021 | | 2018 |
| Cura | | 2028 | P1115 | P1107 | 2008 |
| COVID-19 | | | 2032 | | |

Aproximadamente 30 estudios adicionales y estudios auxiliares (NWCS, DACS, DR) en fase de análisis y redacción de escritos

* finalizado el seguimiento durante el último año

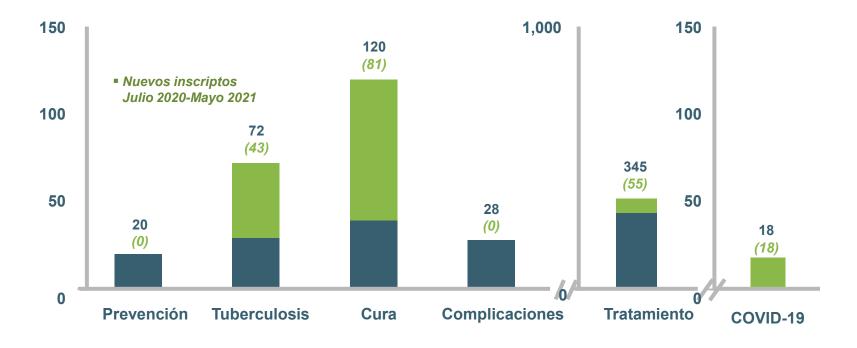
IMPAACT - Participantes en Estudio De junio de 2019 a mayo de 2020



Total en estudio = 1,191 participantes Nuevos inscritos = 247 participantes

IMPAACT - Participantes en Estudio

De junio de 2020 a mayo de 2021 (durante la pandemia)



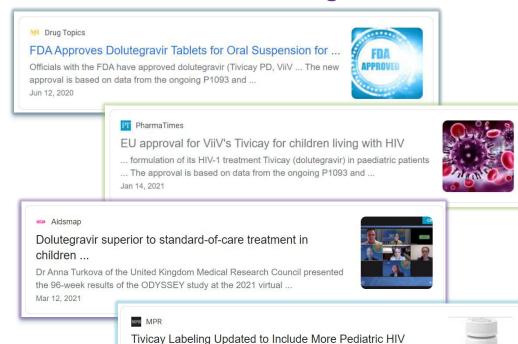
Total en estudio = 603 participantes Nuevos inscritos = 197 participantes

Novedades y Logros de los Estudios



Farmacocinética, Seguridad y Actividad Antiviral de Dolutegravir

- Estudio de referencia sobre formulaciones de dolutegravir para niños, que sigue contribuyendo a las aprobaciones de la FDA y la EMA, con el estudio ODYSSEY
- Se ha completado el reclutamiento con 181 participantes inscritos en 35 centros de Botsuana, Brasil, Kenia, Sudáfrica, Tanzania, Tailandia, Uganda, Estados Unidos y Zimbabue.



IMPAACT Annual **Meeting**

... open-label, non-comparative, P1093 IMPAACT study that evaluated dolutegravir in combination regimens in HIV-1 infected infants, children, ... Jun 10, 2016

Patients

Farmacocinética y Seguridad de Bedaquilina en Bebés, Niños y Adolescentes con Tuberculosis Multirresistente (MDR TB), con o sin VIH

- Abordar la necesidad imperiosa de mejores medicamentos para tratar a niños con tuberculosis multirresistente
- Cinco centros aprobados para reanudar el reclutamiento durante la pandemia de COVID-19
- ▶ 15 participantes inscritos en el último año con 30 participantes evaluables inscritos en total



Se prevé que la Versión 2 se publique en julio y que el reclutamiento finalice en septiembre de 2022.



Parámetros de Seguridad y Farmacocinética de Potentes Anticuerpos Monoclonales Neutralizantes contra el VIH

- Primer estudio de anticuerpos monoclonales de este tipo sobre la posible intervención temprana en bebés expuestos al VIH
- 83 participantes inscritos en centros de Sudáfrica, Estados Unidos y Zimbabue
- Resultados del Grupo de Dosis 4 publicados recientemente en JID



Se prevé completar el seguimiento en febrero de 2022



Tratamiento Intensivo Muy Temprano en Bebés con VIH para lograr la Remisión del VIH

- El estudio de prueba de concepto más importante de la Red para la remisión del VIH en bebés
- Desde que se aprobó la reanudación del reclutamiento, se han inscrito 76 parejas de madres-bebés.

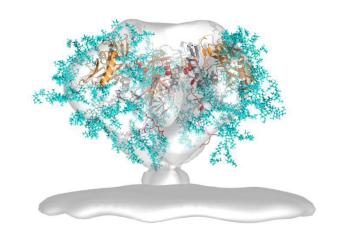
- ▶ 18 centros han cumplido con los requisitos para reanudar el reclutamiento durante la pandemia
 - El reclutamiento en las Etapas 1 y 2 del estudio fue aprobado para su reanudación en julio de 2020
 - Aprobación centro por centro para ingreso en la Etapa 3 en mayo de 2021

Se prevé la finalización de las inscripciones en diciembre de 2023



Estudio de Anticuerpos Monoclonales Combinados con ART

- Primero en evaluar los anticuerpos monoclonales para el tratamiento (y la posible remisión) en bebés con VIH
- 61 bebés inscritos en Botsuana,
 Brasil, Malawi y Zimbabue



Seguimiento completado con éxito al 11 de febrero de 2021



Aspectos Destacados del Estudio: IMPAACT 2014 Doravirina como Combinación de Dosis Fija para Adolescentes

- Nueva combinación de dosis fija, de una pastilla/una vez al día para adolescentes
- ▶ 10 participantes inscritos en 4 centros en Estados Unidos en la Cohorte 1
- ▶ 45 participantes inscritos en 5
 centros en Sudáfrica, Tailandia y los
 EE.UU. en la Cohorte 2

Se prevé completar el seguimiento para diciembre de 2021





Farmacocinética y Seguridad de Cabotegravir y Rilpivirina Inyectables de Acción Prolongada

- Primer estudio de regímenes inyectables de acción prolongada en adolescentes con VIH
- ▶ 24 adolescentes y 10 padres/cuidadores inscritos en 8 centros en los Estados Unidos
- Los centros internacionales están trabajando en obtener las autorizaciones para empezar a inscribir

Se prevé completar el reclutamiento para julio de 2022





ABC/DTG/3TC como Combinación de Dosis Fija para Niños

- Nueva combinación de dosis fija, dispersable, una vez al día, para niños pequeños
- Inscripciones completas pero pendiente de confirmación de evaluabilidad para la franja de peso más baja
- Participantes inscritos en 15 centros de Botsuana, Tailandia, Sudáfrica y Estados Unidos





Participación de la Comunidad

Representación y participación de la comunidad en todos los grupos y niveles de la red: centros de investigación clínica, grupos de liderazgo, comités científicos y de otro tipo, equipos de protocolos, actividades interredes El Consejo Asesor Comunitario IMPAACT (ICAB) se asegura de que los principios de participación y colaboración de la comunidad sean la base de todas las actividades de intervención de la comunidad y proporciona aportaciones de la comunidad durante todo el proceso de investigación (desarrollo del concepto, implementación del estudio y difusión de los resultados)





Publicaciones

- ▶ 65 publicaciones presentadas para revisión de IMPAACT en los últimos 12 meses
- ▶ 35 escritos publicados en JAIDS, AIDS, JAMA, PLoS One, Lancet, Lancet HIV, Journal of Clinical Pharmacology, PIDJ, CID, entre otras









Tenofovir Diphosphate Concentrations in Dried Blood Spots From Pregnant and Postpartum Adolescent and Young Women Receiving Daily Observed Pre-exposure Prophylaxis in Sub-Saharan Africa

K. Rivet Amico, 13 James F. Rooney, 14 Nahid

Lynda Stranix-Chibanda, 12.0 Peter L Ande THE LANCET

ARTICLES | VOLUME 397, ISSUE 10281, P1276-1292, APRIL 03, 2021

Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial

Shahin Lockman, MD 🙏 * 🖂 • Sean S Brummel, PhD * • Lauren Ziemba, MS • Lynda Stranix-Chibanda, MBChB •

HIV REPORTS

Pharmacokinetics and Safety of Zidovudine, Lamivudine, and Lopinavir/Ritonavir in HIV-infected Children With Severe Acute Malnutrition in Sub-Saharan Africa: IMPAACT Protocol P1092

Maxensia Owor, MMed. * Camlin Tiernev, PhD. † Lauren Ziemba, MS. † Renee Browning, MSN. ‡ John Move, MD & Bobbie Graham, BS & Christina Reding, MPH & Diane Costello, BS J. Jennifer Norman, MS, ** Lubbe Wiesner, PhD, ** Emma Hughes, BS, †† Meghan E. Whalen, PharmD, †† Lynette Purdue, PharmD, 21 Blandina Theophil Mmbaga, PhD, §§ Portia Kamthuszi, MBBS, MSc. §§ Rachel Kawalazira, MBBS, Il Kusum Nathoo, MRCP,*** Sarah Bradford, MPH, ††† Anne Coletti, MS,††† Francesca. Asveeka, PhD,†† and Philippa Musoke, PhD*†††

446 / www.pidi.com

The Fediatric Infectious Disease Journal . Volume 40, Number 5, May 2021



Iniciativas de Estudios Interredes



Estudios durante el Embarazo (IMPAACT 2026)



Prevención de la TB Multirresistente (PHOENIX)



Estudios de Vacunas contra la TB (IMPAACT 2036)



Dolutegravir (P1093/ODYSSEY)



 Estudios de VSR y VRC (IMPAACT 2011/2012/2013, IMPAACT 2018, IMPAACT 2021; P1112, IMPAACT 2008)





Planes para el Próximo Año

Finalizar **IMPAACT** 2034 y 2035

Finalizar y

y 2029

comenzar a

implementar

Completar seguimiento en IMPAACT 2014 y

P1107

IMPAACT 2023

Publicar los P1026. P1080.

seguimiento en P1093 y P1112

Finalizar las de P1108 e IMPAACT 2005

Continuar la

Iniciar el componente de comparación de PrEP de IMPAACT 2009

Continuar apoyando a los centros durante la pandemia de COVID 19

Publicar los resultados de IMPAACT 2008. 2010 y 2018

Iniciar IMPAACT

IMPAACT 2007

Completar el reclutamiento en IMPAACT 2019 y 2032

2026 y 2028



¡Gracias al personal de los centros, a las comunidades y a todas las personas y familias que participan en la investigación clínica!

¡Continuemos haciendo avanzar la ciencia!







iGRACIAS!

¿Alguna pregunta?





De Cara al Futuro: Agenda Científica de IMPAACT

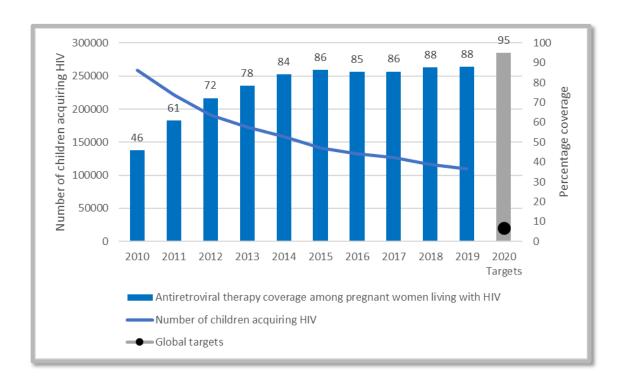
Sesión del Consejo Asesor Comunitario de IMPAACT 24 de junio de 2021



¿Por qué Necesitamos Investigar en Bebés, Niños, Adolescentes y Mujeres Embarazadas?



En 2019 se produjeron 150,000 nuevas infecciones pediátricas por VIH

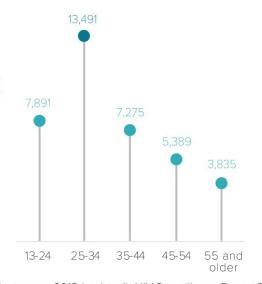


Los nuevos diagnósticos afectan de forma desproporcionada a los adolescentes y adultos jóvenes

New HIV Diagnoses in the US and Dependent Areas by Age, 2018

The number of new HIV diagnoses was highest among people aged 25 to 34.

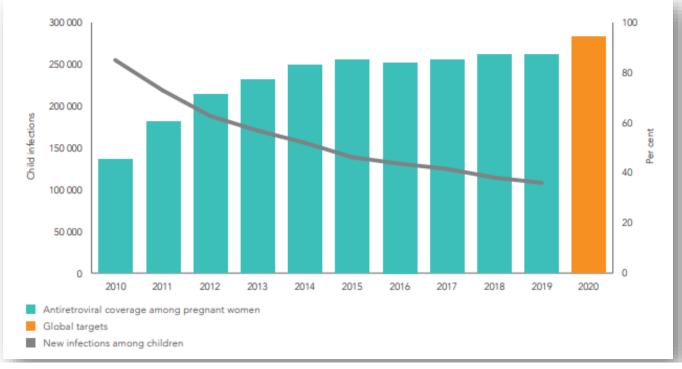




Source: CDC. Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2018 (updated). HIV Surveillance Report 2020;31.

Alta cobertura de ART (88%) en mujeres embarazadas en los países seleccionados, 2010 - 2019

Sin embargo, aproximadamente 1.4 millones de mujeres que padecen VIH quedan embarazadas anualmente



Obligación Ética de Inclusión



Opinion

VIEWPOINT

Inclusion of Children in Clinical Trials of Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Thomas J. Hwang, AB Pediatric Therapeutics and Regulatory Science Initiative, Computational Health Informatics Program, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School. Clinical trials of several novel and repurposed therapies for coronavirus disease 2019 (COVID-19) are being rapidly designed or already enrolling patients. However, few trials are currently open to enrolling children. Between February 1 and April 11, 2020, there were 275 COVID-19 interventional clinical trials registered on Clinical Trials, gov, of which only 30 were open to any patients were than 19 wasse (Figure). Global large-

Past experience demonstrates that it is possible to enroll children in clinical trials during epidemics. During the 2014 Ebola epidemic, for example, the NiH and partners conducted a randomized clinical trial of a monocional antibody (PREVAIL II) and a large trial of 4 investigational therapies for Ebola virus disease⁵: both trials were open to patients of any age and ultimately enrolled 23 (2394) and 172 children (2664) respectively en-

The JOURNAL of PEDIATRICS

EDITORIAL | VOLUME 134, ISSUE 2, P130-131, FEBRUARY 01, 1999

The "inclusion benefit" in clinical trials

John D. Lantos, MD

DOI: https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70400-2

BJCP British Journal of Clinical Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2018) 84 215-222 215

COMMENTARY

Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research – efforts and initiatives

Correspondence Dr Catherine M.T. Sherwin, PhD, Division of Clinical Pharmacology, Department of Pediatrics, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT 84108, USA. Tel.: +1 801 587 7404; Fax: +1 801 585 9410; E-mail: catherine.sherwin@hsc.utah.edu

Received 5 June 2017; Revised 1 September 2017; Accepted 9 September 2017



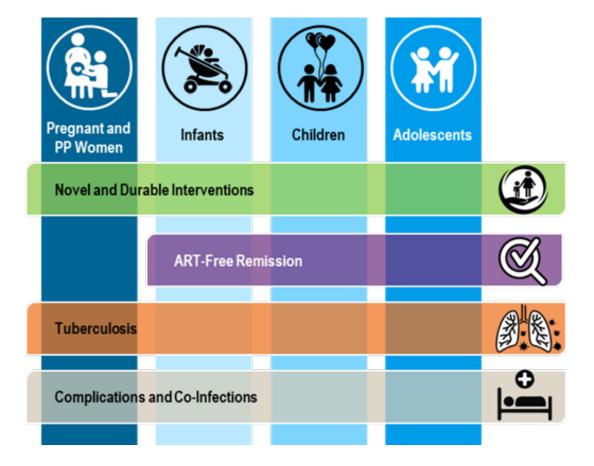
¿Por qué Necesitamos Investigar en Bebés, Niños, Adolescentes y Mujeres Embarazadas?

- El sistema inmunitario de los fetos y los recién nacidos está todavía en desarrollo. Esta inmadurez puede alterar la patogénesis y el tratamiento del VIH y otras enfermedades concomitantes.
- ▶ En la fase de crecimiento y en las mujeres embarazadas, se producen cambios fisiológicos que pueden afectar el uso de los antirretrovirales y otros medicamentos e intervenciones.
- ▶ Los cerebros en desarrollo se ven afectados por el VIH, ¿cuáles son los efectos?, ¿puede esto prevenirse o tratarse?



Agenda de Investigaciones de IMPAACT, 2020 - 2027







Agenda de investigaciones

- Avanzar en el tratamiento de las mujeres embarazadas y puérperas con VIH, con el objetivo de optimizar los resultados de la salud materno-infantil, y acelerar la evaluación (farmacocinética, seguridad, eficacia antiviral), la licencia y el uso óptimo de ARV potentes y duraderos para las mujeres embarazadas y los bebés, niños y adolescentes con VIH.
- Evaluar nuevos enfoques para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis en mujeres embarazadas y puérperas, así como en niños y adolescentes con y sin VIH, que conduzcan a dosificación y regímenes óptimos, licencias y la mejora de los resultados del tratamiento.





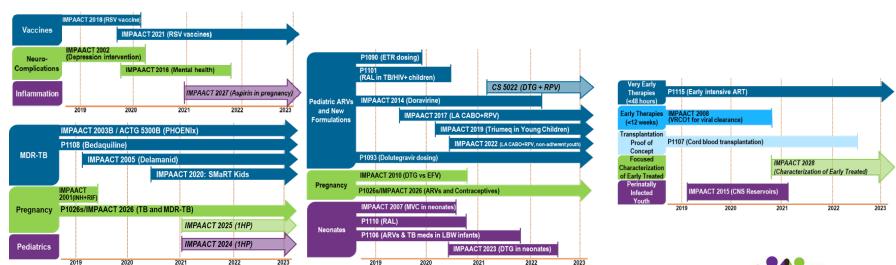
Agenda de investigaciones



- Determinar métodos óptimos y viables para la prevención y el manejo de complicaciones del VIH y condiciones concurrentes y su tratamiento en bebés, niños, adolescentes y mujeres embarazadas y puérperas.
- Evaluar el potencial de remisión sin ART mediante intervenciones terapéuticas dirigidas a la prevención, la depuración y el control postratamiento de los reservorios de VIH en bebés, niños y adolescentes con VIH.



La Red cuenta con un portafolio sólido y creciente de estudios en curso y nuevos conceptos proyectados en todas las áreas de interés científico



IMPAACT Annual **Meeting** 2021



Tuberculosis

Presidentes del Comité Científico: Anneke Hesseling y Amita Gupta





Comité Científico de Tuberculosis

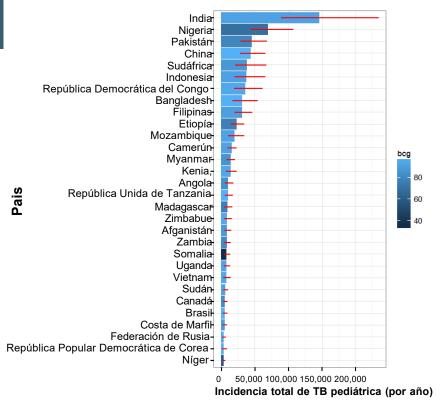
Sesión del Consejo Asesor Comunitario IMPAACT (ICAB)
Anneke C. Hesseling, Amita Gupta
Sharon Nachman
24 de junio de 2021



Objetivos Generales del Comité Científico de TB

"Evaluar enfoques novedosos para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la TB en bebés, niños, adolescentes y mujeres embarazadas y puérperas infectados y no infectados por el VIH, que conduzcan a dosificación y regímenes óptimos, a licencias y a la mejora de la atención."

Carga total de TB en niños (<15 años)

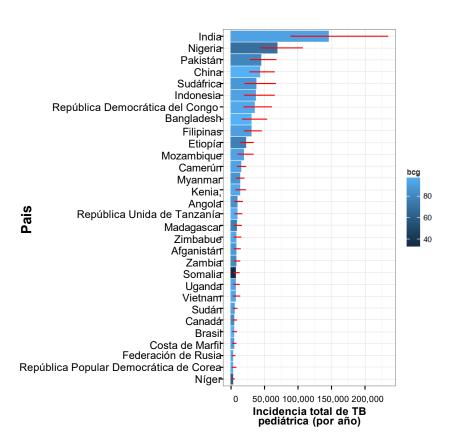


- ▶ 12% carga global
- Mortalidad estimada:
 - <15 años: 240,000</p>
 - <5 años: 190,000</p>
 - Mortalidad excesiva por TB en VIH: 17%
 - TB: 10 principales causas de muerte en niños < 5 años
- ▶ >95% de la carga de la enfermedad es tuberculosis susceptible a los medicamentos (DS-TB)
- El diagnóstico sigue siendo difícil





Carga total de TB en niños (<15 años)



- > 95% de la carga de la enfermedad es TB susceptible a medicamentos
- El diagnóstico sigue siendo difícil

Estimados vs. Reportados: Falta estimada global de detección de casos de TB en niños de diferentes grupos de edad, 2019*

% de pacientes con TB faltantes en diferentes grupos de edad

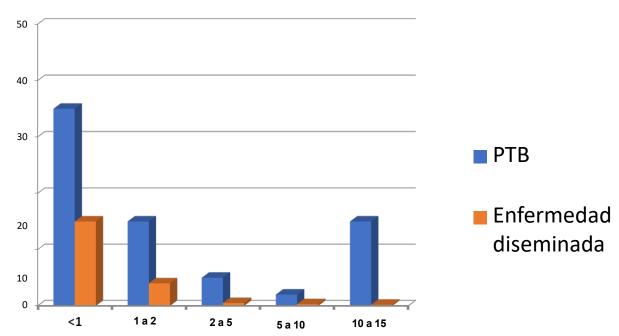


- **■** Faltantes (diagnóstico insuficiente)
- Reportados

^{*} de los datos presentados a la OMS, 2020 Global Tuberculosis Report

Riesgo relacionado con la edad De progresión de la enfermedad a Tuberculosis: "Evolución natural"

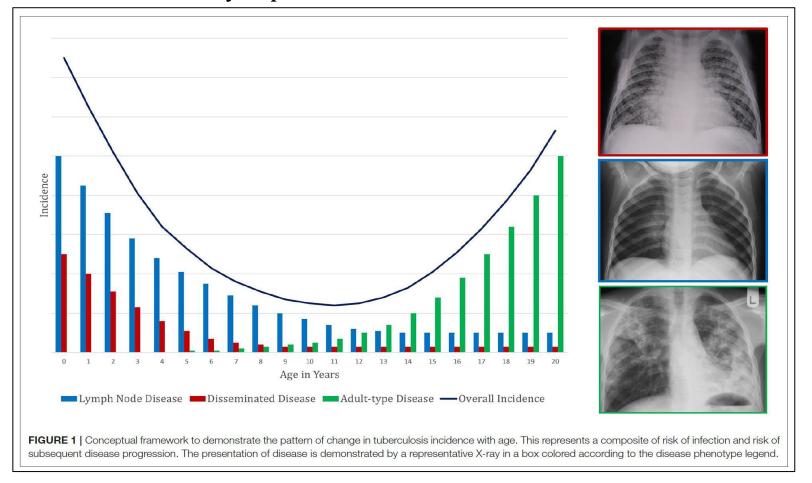
Progresión de la enfermedad (Porcentaje)



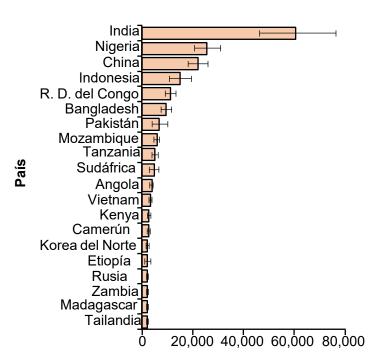
Edad en Años

Marais et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2004

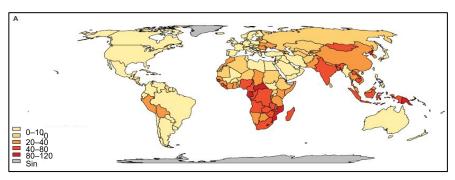
Incidencia de TB y espectro de la enfermedad: Una función de la edad



Mortalidad por TB en niños < 15 años



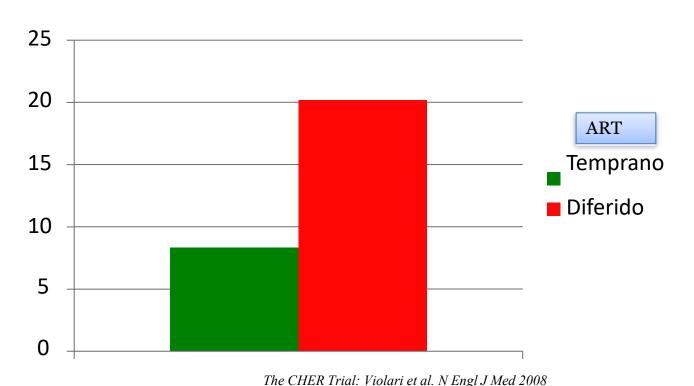
Muertes por tuberculosis



Mortalidad estimada:

- <15 años: 240,000
- <5 años: 190,000
- Mortalidad excesiva por TB en VIH: 17%
- TB: 10 principales causas de muerte en niños < 5 años

El tratamiento ART temprano reduce la TB en el primer año de vida en más de 3 veces (por cada 100 personas-año)



50

Cinco Protocolos de TB Actualmente en Desarrollo

Estudio de fase I/II sobre la seguridad e inmunogenicidad de la vacunación

| 2035 | VPM1002 y la revacunación BCG contra la tuberculosis en preadolescentes sudafricanos con y sin VIH |
|------|---|
| 2034 | Estudio de fase I de farmacocinética, seguridad y aceptabilidad de pretomanida en niños con tuberculosis resistente a la rifampicina |
| 2025 | Seguridad y farmacocinética de un mes de isoniazida y rifapentina diaria frente a tres meses de isoniazida y rifapentina semanal en mujeres embarazadas y puérperas con VIH |
| 2024 | Determinación de la dosis y seguridad en fase I / II de la rifapentina diaria combinada con isoniazida (1HP) para la prevención de la tuberculosis en niños y adolescentes |
| 2020 | Estudio de fase II para tratamiento oral breve contra la tuberculosis multirresistente en niños (SMaRT Kids) |

Aspectos Destacados del Estudio: IMPAACT 2034

Farmacocinética y Seguridad de la Pretomanida en Bebés, Niños y Adolescentes con Tuberculosis Resistente a la Rifampicina (RR-TB) con o sin VIH

- Abordar la necesidad imperiosa de mejores medicamentos para tratar a niños con tuberculosis resistente a los medicamentos
- Estudio colaborativo con TB Alliance



Se prevé la versión 1 para diciembre de 2021



Aspectos Destacados del Estudio: IMPAACT 2035

Seguridad e Inmunogenicidad de la Vacunación VPM1002 y la revacunación BCG contra la Tuberculosis en Preadolescentes con y sin VIH

- Abordar la necesidad imperiosa de la vacunación contra la tuberculosis
- Estudio colaborativo con la Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH (HVTN)

Se prevé la versión 1 para finales de 2021



Niños con tuberculosis en Sudáfrica ©WHO/TBP/Gary Hampton



Estudios Planificados de TB

- ▶ Evaluar la eficacia, farmacocinética y seguridad de regímenes farmacológicos nuevos y más cortos para prevenir la TB en bebés, niños, adolescentes y mujeres embarazadas y puérperas con y sin VIH.
- ▶ Evaluar nuevas herramientas de diagnóstico de la TB activa, correlaciones de la respuesta al tratamiento de la TB y los marcadores de la progresión de la enfermedad en bebés, niños y adolescentes con y sin VIH.
- Evaluar la eficacia, farmacocinética, seguridad y aceptabilidad de nuevos regímenes farmacológicos, optimizar la dosificación de fármacos existentes y evaluar fármacos nuevos para el tratamiento de la TB en bebés, niños, adolescentes y mujeres embarazadas y puérperas con y sin VIH.
 - Estudiar nuevos fármacos
 - Mejorar la comprensión de los medicamentos contra la TB existentes y optimizar la dosificación en el lugar de la enfermedad.
- ▶ Evaluar nuevas vacunas contra la TB para la prevención de la de TB en bebés, niños, adolescentes y mujeres embarazadas.



Acceso a tratamiento para TB y VIH durante la era del COVID

- Demora en la búsqueda de atención sanitaria
 - Ansiedad respecto a contraer COVID en el hospital
 - Confinamiento/mensaje "quédate en casa"
- Menor enfoque de los servicios de salud
 - Servicios de salud sobrecargados
 - Superposición de síntomas
 - Miedo a recoger muestras respiratorias
- Disminución de los servicios de laboratorio
 - Sistema sobrecargado
 - Cadena de suministro/Plataforma Xpert
- •Acceso reducido a servicios de salud infantil, investigación clínica, retraso de datos tan necesarios



Plan a corto plazo: Comité Científico de TB de IMPAACT

- P2024: finalización del protocolo: 1 HP para la prevención de la TB
- P2034: finalización del protocolo: Pretomanida en tuberculosis resistente (DR-TB) (farmacocinética de dosis única)
- P2035: finalización del protocolo: Vacuna VPM en niños con VIH
- P2020: finalización del protocolo: 6 meses de tratamiento oral contra la tuberculosis multirresistente (MDR-TB)
- Desarrollar un estudio puente de RFPT (S31) para extrapolar a los niños (nuevo régimen de 4 meses recomendado por la OMS para TB susceptible a medicamentos (DS-TB))
- Implementar P1108, P2005, P 2026 (ramas de TB)
- Implementar A5300 / P2003
- Reforzar la investigación socio-conductual en los protocolos
- P2201: Divulgar
- P1078 (subestudios)
- P1113: Divulgar
- Colaborar en el registro de embarazos con TB (TBTC, OMS)
- Ampliar el programa de investigadores bajo mentoría, esto incluye el ICAB

Plan a 5 años...

- Completar P1108
- Completar 2005
- Completar A5300/P2003
- Completar P2024
- Completar P2034
- Completar P2035
- Completar P2020
- Desarrollar e implementar el estudio sobre acortamiento del tratamiento: SHINE Plus / TB susceptible a los medicamentos ¿podemos acortar el tratamiento a 2 meses?

Comité Científico de TB - Programa de mentoría

- Ethel Weld: MD, Pharm D, JHU
- Yael Hirch-Moverman, PhD: CU
- Sylvia La Course, MD: UW
- Lisa Cranmer, MD: Emory
- Jeff Tornheim, MD,: JHU
- Mandar Paradkar, MD: BJMC-JHU CRS
- Pauline Howell, MD: Sizwe, Sudáfrica
- Christy Beneri MD: Stony Brook
- Jennifer Hughes MD: SU
- Nicole Salazar-Austin, MD: JHU
- Louvina van der Laan, MD, Pharmometrics: SU
- Megan Palmer, MD
 Sudáfrica
- Faeeza Patel, Shandukani





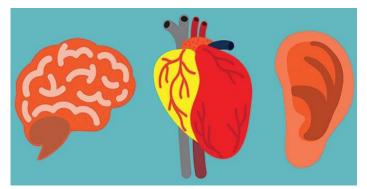
GRACIAS

Foto tomada con autorización, Sue Purchase, Anneke Hesseling, Desmond Tutu TB Centre, Ciudad del Cabo, Sudáfrica





Complicaciones y Comorbilidades-Alcance y Prioridades



Allison Agwu, MD ScM Presidenta de C&C - IMPAACT Sesión comunitaria y científica de IMPAACT 24 de junio de 2021



Comité Científico de Complicaciones y Comorbilidades

Presidenta: Allison Agwu

Vicepresidente: Jackie Hoare *

Linda Aurpibul*

Sandy Burchett[⊥]

Steve Innes *

Suad Kapetanovic

MacPherson Mallewa *

Evans Mpabalwani *

Savita Pahwa

Kunjal Patel \perp

Adriana Weinberg

Rep. del NICHD: Jack Moye

Rep. del NIAID: Ellen Townley

Rep. del NIMH: Pim Brouwers

Rep. del DMC: Alex DiPerna

Rep. principal del SDAC: Jane Lindsey

Rep. secundario del SDAC: Meredith Warshaw

Rep. del ICAB: Gwyneth Hendricks*;

Angie Partap

Rep. del LC: Dale Dayton

Coordinador del Ops Center: Jen Libous,

Rachael Jeffrey, Sarah Buisson

Enlace del SLG: Grace John-Stewart

¿Cómo será el impacto en mujeres, bebés, niños y jóvenes con infección por VIH? **Determinantes** sociales Coinfecciones

¿Qué hacer al respecto?

Resumen de Prioridades por Región

| Prioridades | Asia | África | América del Sur | EE. UU. |
|--------------------------------------|---------------|--------|--------------------|---------|
| Deterioro cognitivo | | | 9 | |
| Psiquiatría y salud mental | | | | |
| (depresión, ansiedad) | | • | | |
| Coinfección por VIH y VHC | \/ | Ular | 2+'5 | |
| VIH y envejecimiento | What's the | | | |
| Efectos a largo plazo en los niños | | | | |
| nacidos de mujeres de la opción B+ | | | | |
| Lipodistrofia (prevención & | | | | \ |
| resolución) | plan? | | | |
| Complicaciones a largo plazo del VIH | | | | |
| y ART | | | | |
| Activación inmunitaria | | | | |



Prioridades Especificadas en la Propuesta de IMPAACT de

Agosto de 2019

- ¿Qué efectos tiene ART sobre el cerebro? Investigar los posibles efectos neuroprotectores y neurotóxicos de ART para preservar el desarrollo neurocognitivo y la salud mental en bebés, niños y adolescentes.
- ¿Cuál es la mejor manera de evaluar y tratar los efectos sobre el cerebro? Perfeccionar y optimizar la evaluación y el tratamiento de los trastornos neurocognitivos y de salud mental, en particular la disfunción ejecutiva, la depresión y el trastorno por estrés postraumático (PTSD)
- ¿Hay nuevas formas de prevenir/tratar otros problemas que afectan a los niños con VIH? Evaluar nuevos enfoques preventivos y/o terapéuticos para las enfermedades de alta prioridad entre las poblaciones pediátricas con VIH o afectadas por VIH, tal como el virus respiratorio sincitial (VSR), en trabajo conjunto con el NIAID y otros colaboradores.
- ¿Qué otras condiciones de salud están afectando a las mujeres, bebés, niños y jóvenes con VIH? ¿Cuál es la mejor manera de tratarlas? Evaluar otras comorbilidades y complicaciones significativas para la población de niños, adolescentes y embarazadas con VIH, junto con otros colaboradores y los NIH.

Prioridades Especificadas en la Propuesta de IMPAACT de Agosto de 2019



- ¿Qué efectos tiene ART sobre el cerebro (buenos o malos)?
 - Efecto de Maraviroc sobre la neuroinflamación y la función ejecutiva.

 MVC agregado a un régimen supresivo de ART en niños y adolescentes con deficiencias neurocognitivas.
- ¿Cuál es la mejor manera de evaluar y tratar los efectos sobre el cerebro?
 Intervenciones para la depresión en adolescentes con VIH, mujeres embarazadas con depresión
 Adaptación y evaluación de intervenciones para mejorar la función ejecutiva en niños y adolescentes con VIH y deficiencias neurocognitivas.
- ¿Hay nuevas formas de prevenir/tratar otros problemas que afectan a los niños con VIH?

 Estudios en fase I-III de vacunas en investigación contra el VSR en bebés y niños no infectados expuestos al VIH y no expuestos al VIH.
- ¿Qué otras condiciones de salud están afectando a las mujeres, bebés, niños y jóvenes con VIH? ¿Cuál es la mejor manera de tratarlas?

Dosis bajas de aspirina para la prevención del parto prematuro en mujeres con VIH (IMPAACT 2027) Desenlace de parto prematuro; otras complicaciones del parto y citoquinas inflamatorias

Crítica General de las Prioridades Especificadas en la Propuesta

- Falta de investigación sobre:
 - los determinantes sociales y conductuales de la salud que dificultan la prestación efectiva de atención y la permanencia en la atención
 - adolescentes mayores en transición a la edad adulta
 - nutrición
 - crecimiento
 - afección cardiovascular/cerebrovascular
- Falta de experiencia en:
 - •Desarrollo de intervenciones psiquiátricas para mejorar la cognición o los resultados psiquiátricos

AIDS Clinical Trials Network

• "Ciencia de la implementación" en la población adolescente



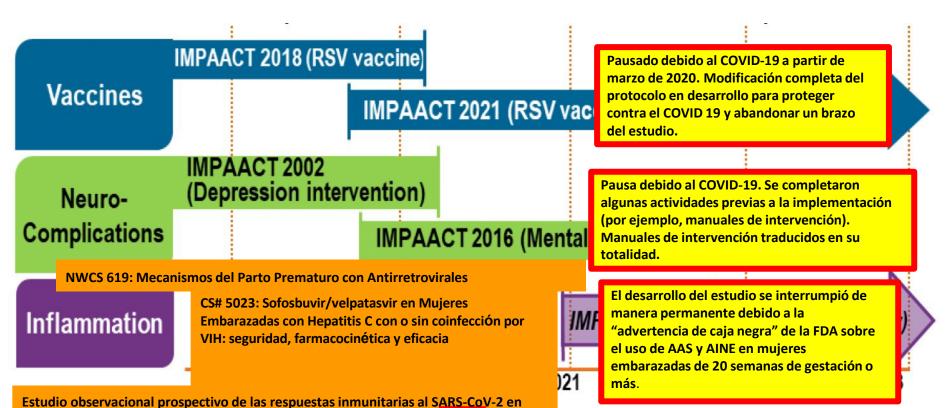
Crítica General de las Prioridades Especificadas en la Propuesta

- La agenda general de estudios neurocognitivos no es innovadora y solo propone adaptar protocolos de investigación que no funcionaron bien en otras poblaciones o enfermedades
- Muchos de los objetivos se verán obstaculizados por la capacidad de realizar PL, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos
- "El objetivo 4 es extremadamente débil. Parece poco probable que muchos de los estudios propuestos lleguen a desarrollarse con éxito, y menos aún que los resultados impacten significativamente en el campo."
- "Se han planificado varios estudios de intervención que aparentemente se llevarán a cabo en países de ingresos bajos y medianos, a pesar de que el deterioro cognitivo y neuropsiquiátrico en los niños de los países de ingresos bajos y medianos con VIH es relativamente poco conocido, con pocos estudios que evalúan cuáles son los factores y vías causales del deterioro cognitivo".



Portafolio y Hoja de Ruta de Complicaciones

niños y adolescentes con y sin VIH



255

Propuestas y Respuestas Adicionales del Comité

Cerebro:

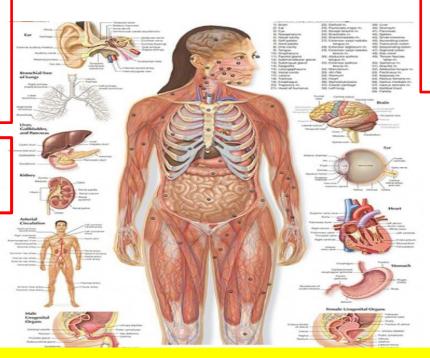
Juegos de ingenio*
Intensificación de ART
Marcadores inflamatorios
Depresión, otras condiciones de
salud mental

Corazón:

Velocidad de la onda de pulso*

Inflamación:

Aceite de pescado*
Microbicidas



Parto prematuro: Aspirina Factores asociados con la prematuridad

Riñones: TDF vs TAF

Hígado: Hepatitis B Hepatitis C*

¿Qué hará al respecto?



Resultados de la Encuesta del Comité Científico de C&C, abril de 2021

(N = 7)

El Comité ha presentado propuestas que abordan las prioridades.

99% DE ACUERDO



Desafíos y Oportunidades

IMPAACT International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network

Desafios:

- Amplia agenda científica
- Cada área requiere conocimientos específicos
- Muchos estudios requieren diseños complicados
- Difícil saber qué priorizar/qué apoyarán el SLG y los NIH

Oportunidades:

- Aclarar la propuesta
- Desarrollar estrategias para captar o ampliar la experiencia
- Considerar la posibilidad de un proceso similar a RFA
- Renovar el comité



Consideraciones y Observaciones del Presidente

- Considerar si/cómo/cuándo rotar el comité/ revisar la infraestructura y composición del comité, incluido el liderazgo
- Evaluar la experiencia / el mecanismo para obtener experiencia ad hoc
- Evaluar la participación y productividad de los miembros del comité
- Invertir en investigadores junior (\$\$\$, mecanismo para proporcionarles apoyo rápido y fiable en cuanto a plazos y proyectos)
- Claridad sobre las prioridades de la red en relación con C&C

¿Cuál es el plan?



- Reunión con el SLG respecto de los próximos pasos
- -Buscar mayor claridad de los líderes en relación con las áreas de más alta prioridad para la red
- Infraestructura y formato del Comité
- Revisar el proceso de cápsulas/ideas





| Prioridades | Asia | África | América del | EE. UU. |
|------------------------------------|------|--------|-------------|---------|
| | | | Sur | |
| Deterioro cognitivo | X | X | X | X |
| Psiquiatría y salud mental | X | X | X | X |
| (depresión, ansiedad) | | | | |
| Coinfección por VIH y VHC | X | | | |
| VIH y envejecimiento | X | | | |
| Efectos a largo plazo en los niños | | X | | |
| nacidos de mujeres de la opción B+ | | | | |
| Lipodistrofia (prevención & | | | X | |
| resolución) | | | | |
| Complicaciones a largo plazo del | X | | | X |
| VIH y ART | | | | |
| Activación inmunitaria | | | | X |

Actualización del Comité Científico de Cura del VIH de IMPAACT (2021)

Deborah Persaud, MD Presidente del Comité Científico de Cura del VIH Fecha: 24 de junio de 2021



Homenaje



William Borkowsky, MD (1947-2021)



Reconocimientos

Miembros del Comité

Vicepresidente: Betsy McFarland

(William Borkowsky)

Yvonne Bryson

Ellen Chadwick

Ann Chahroudi

Mark Cotton

Katherine Luzuriaga

Betsy McFarland

Steve Spector

Thor Wagner

Nuevos Investigadores del

Equipo de Protocolo

Julie Rosebush, DO (2028)

Shaun Barnabas, MD, PhD (2028)

Samantha Fry, MD (2028)

Alka Khaitan, MD (2008)



Investigadores de los Centros Clínicos

Padres, Tutores y Representantes de la

Comunidad Infantil

Especialistas del Comité: Anne Coletti y Charlotte Perlowski

Representante del Consejo Asesor Comunitario

Steven Mphonda

NIAID: Patrick-Jean Phillipe, Judi Miller, Dwight Yin

NICHD Eric Lorenzo, Sai Majji

NIMH: Pim Brouwers

Bioestadísticos: Camlin Tierney, Bryan Nelson, Jane Lindsey, Meredith Warshaw

Enlace del SLG de IMPAACT: John Sleasman

Liderazgo de IMPAACT: Sharon Nachman, James McIntyre, Pat Flynn y Philippa Musoke

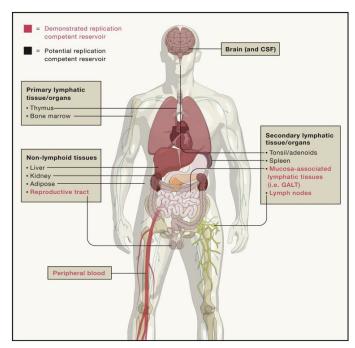


Objetivo Supremo del Comité Científico: Cura del VIH / Remisión sin ART

Encontrar nuevas formas de tratar la infección por VIH en bebés, niños y adolescentes que permitan mantener el VIH controlado en niveles indetectables en el plasma sin medicamentos antirretrovirales (remisión y cura sostenida del VIH sin ART).



Objetivo: Reducir las Células que permiten que el VIH sobreviva de por vida a pesar de ART: Barreras para la Cura





Revisión: Margolis D et al. Cell 2020





Casos de Cura del VIH (N = 2)

2021

Paciente de Berlín (2009)

Trasplante de células madre hematopoyéticas con células homocigotas CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ como parte del tratamiento del cáncer

Paciente de Londres (2019)



¿Qué entendemos por Cura del VIH?

Cura: Las terapias eliminaron todos los reservorios del VIH, lo que permitió suspender ART sin que vuelva a aparecer el virus en el plasma

Paciente de Berlín: sin retorno del virus durante 12 años hasta su fallecimiento por reaparición del cáncer.

Paciente de Londres: sin retorno del virus durante 30 meses sin ART, 16 meses después de su trasplante; se considera curado.

Revisión: Chun TW, Eisinger RW y Fauci AS. JAMA 2019

Cura y Remisión

Cura: Erradicación completa de los reservorios de VIH que permite la suspensión de ART

Remisión virológica sostenida: Control del rebote viral sin ART aunque haya reservorios de VIH



Casos de Remisión Sostenida del VIH en Niños



Optimismo y Esperanza de Remisión en Infección Perinatal: ART en forma Muy temprana y Temprana



Persaud, Gay, Luzuriaga et al 2013 NEJM; Luzuriaga, Gay, Persaud et al 2015 NEJM; Frange P et al. Lancet HIV 2016; Violai A et al. Nature Communications 2019

Adolescente francés (2016)



Ensayos Clínicos de IMPAACT sobre Cura del VIH (2013—

ART en forma Muy Temprana y Temprana más inmunoterapéuticos (anticuerpos ampliamente neutralizantes-IMPAACT P1115 y P2008)



IMPAACT P1115

Estudio prospectivo en Fase I/II de Prueba de Concepto de ART en forma Muy Temprana para Lograr la Remisión del VIH sin ART en Bebés

Presidentes del protocolo: Ellen Chadwick, Jennifer Jao Vicepresidentes: Mark Cotton e Yvonne Bryson (Presidente de V1.0)



P1115

| Etapa 1 | Iniciación de ART dentro de las 48 horas de vida para bebés de alto riesgo. |
|---------|---|
| Etapa 2 | Continuación de ART con infección por VIH-1 confirmada con seguimiento para determinar la elegibilidad para la interrupción del tratamiento ART entre los 2 y 4 años de edad. |
| Etapa 3 | Interrupción de ART con seguimiento exhaustivo del rebote viral en caso de anticuerpos negativos y si no se detectan células infectadas por VIH. |
| Etapa 4 | Reinicio de la terapia antirretroviral en bebés que experimentan rebote viral. |

Objetivo Principal:

Evaluar la remisión del VIH entre los neonatos infectados *en el útero* que inician una terapia muy temprana dentro de las 48 horas siguientes al nacimiento.

Remisión del VIH: Definición de caso

No se confirma ARN de VIH en plasma ≥ límite de detección del análisis de carga viral hasta 48 semanas después de suspender ART.

IMPAACT P1115: Progreso Hasta la Fecha

- 440 bebés expuestos al VIH de alto riesgo inscritos en <u>30</u>
 <u>centros de 11 países (versión 1.0)</u>
- Países: Brasil, Haití, Kenia, Malawi, Sudáfrica, Tanzania,
 Tailandia, Estados Unidos, Uganda, Zambia y Zimbabue
- 34 bebés infectados en la Cohorte 1 y 20 bebés en la Cohorte 2
- La versión 2.0 está abierta y en proceso de inscripción (ART basado en raltegravir +/- VRCO1; 100 parejas de madre-bebé inscritas hasta ahora
- Los participantes del estudio comienzan a someterse a evaluación para la Etapa 3



Qué hemos aprendido de IMPAACT P1115 (V 1.0)

- Es factible realizar pruebas tempranas en bebés en entornos con recursos limitados
- Es posible implementar con éxito ART en forma muy temprana en los centros de ensayos clínicos de IMPAACT
- El tratamiento ART preventivo con un régimen basado en nevirapina es seguro y bien tolerado
- Se ha establecido la farmacocinética para la dosificación del tratamiento con nevirapina en neonatos (Ruel T et al. Lancet HIV 2020)
- Efectos virológicos de ART en forma muy temprana sobre el tamaño del reservorio (escrito en preparación)
- Estrategia lo suficientemente exitosa como para tener 8 de 54 neonatos en estudio para evaluar el resultado primario de remisión del VIH

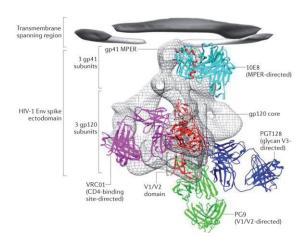
IMPAACT 2008

Estudio Multicéntrico, Aleatorizado y Controlado, en Fase I/II, de Anticuerpo Monoclonal VRC01 con Terapia Antiviral Combinada para Promover la Eliminación de las Células Infectadas por VIH-1 en Bebés

Presidentes del protocolo: Betsy McFarland, Alka Khaitan y William Borkowsky



IMPAACT 2008



Kwong PD et al. Nature Reviews/Immunology 2013

Tratamiento del estudio: Cuatro dosis de VRC01 (0, 2, 6, 10 semanas +ART)



Presidentes del protocolo: **Betsy McFarland, Alka Khaitan y William Borkowsky (NYU);**Colaboración con el Centro de Investigación de Vacunas de los NIH (Rick Koup; Lucio Gama, Julie Ledgerwood y John Mascola y Barney Graham)



IMPAACT 2008

- El reclutamiento terminó en marzo de 2020
- 61 de 64 bebés previstos para inscripción debido a la pandemia de COVID
- País: Botsuana, Brasil, Malawi y Zimbabue
- Análisis del criterio principal de valoración (endpoint) previsto para finales del verano de 2021



Qué hemos aprendido de IMPAACT 2008

- Se logró el reclutamiento
- La infusión subcutánea de múltiples dosis de anticuerpos ampliamente neutralizantes son factibles y bien toleradas



IMPAACT 2015
Evaluación del Reservorio de VIH-1 en el Sistema Nervioso Central de Jóvenes y Adultos Jóvenes Infectados Perinatalmente con Deterioro Cognitivo

Presidentes del protocolo: Ann Chahroudi y Thor Wagner



Objetivos del Estudio (P2015)

Objetivo Principal:

Evaluar el SNC como reservorios de VIH-1

Objetivo Secundario:

Evaluar las asociaciones entre los reservorios de VIH-1 en el SNC y los biomarcadores de inflamación y lesión neuronal en sangre y LCR



Esquema del Estudio

Población del estudio: Jóvenes y adultos jóvenes (de 13 a 24 años de edad) que viven con infección perinatal; con terapia antirretroviral supresiva; historia de deterioro neurocognitivo

Centros de estudio: Solo centros de EE. UU.

Tamaño de la muestra: Hasta 45 para conseguir 30

ARN de VIH-1 en plasma <20 copias/mL

mínimo requerido (10 mL) de LCR para los objetivos del estudio

Diseño: Estudio observacional exploratorio, transversal y multicéntrico.



Centros Participantes y Actualización del Estudio

5013 Jacobi Medical Center

5092 Johns Hopkins

5030 Emory

5017 Seattle

5048 Southern LA

5114 Bronx Lebanon Hospital

4001 Lurie Children's Hospital

6501 St. Jude

5112 UCLA

4601 UCSD

6601 Puerto Rico

5052 Colorado

- 58 personas examinadas en <u>10 de 12 centros</u> a partir de octubre de 2018
- 24 participantes inscritos en 9 centros
 - de 13 a 18 años (N=8)
 - 16 de entre 19 y 24 años (N=16)
 - 22 participantes se sometieron a la PL; con éxito en 20
- Se espera que el análisis de los datos se complete en los próximos 2-3 meses
- Lecciones aprendidas: La punción lumbar como parte de los estudios de cura del VIH fue aceptable para el personal de nuestro centro y los participantes del estudio

AIDS Clinical Trials Network

IMPAACT P1107

Trasplante de sangre del cordón umbilical con células donadas CCR5 delta 32 en personas infectadas por VIH-1 que requieren TMO y sus efectos observados en la persistencia del VIH-1

Presidente del protocolo: Yvonne Bryson en colaboración con el ACTG (Marshall Glesby y Koen van Biesen en Weill- Cornell Medical College)

Dos participantes inscritos: Una mujer afroamericana viva y en seguimiento s/p trasplante de haplo-cordón con células homocigotas CCR5 delta 32 en 8/2017



Resumen de Ensayos de Cura/Remisión del VIH de IMPAACT

- Avances sustanciales en el desarrollo de protocolos, la participación en estudios y la finalización de estudios en ensayos clínicos de IMPAACT relacionados con la cura/remisión en pacientes pediátricos y de todo el espectro de edades
- Énfasis específico en entornos con recursos limitados
- Los estudios han contribuido al desarrollo de nuevas terapias y enfoques para la infección perinatal en neonatos y bebés
- La información obtenida en los estudios actuales servirá de base para futuros ensayos destinados a potenciar las respuestas inmunitarias específicas frente al VIH mediante el uso de vacunas terapéuticas y combinaciones de anticuerpos ampliamente neutralizantes

Reconocimientos

Miembros del Comité

Vicepresidenta: Betsy McFarland

(William Borkowsky)

Yvonne Bryson

Ellen Chadwick

Ann Chahroudi

Mark Cotton

Katherine Luzuriaga

Betsy McFarland

Steve Spector

Thor Wagner

Nuevos Investigadores del Equipo de Protocolo Julie Rosebush, DO (2028) Shaun Barnabas, MD, PhD (2028)

Samantha Fry, MD (2028) Alka Khaitan, MD (2008) NIH NICHD

Especialistas del Comité: Anne Coletti y Charlotte Perlowski

Representante del Consejo Asesor Comunitario

Steven Mphonda

NIAID: Patrick-Jean Phillipe, Judi Miller, Dwight Yin

NICHD Eric Lorenzo, Sai Majji

NIMH: Pim Brouwers

Bioestadísticos: Camlin Tierney, Bryan Nelson, Jane

Lindsey, Meredith Warshaw

Enlace del SLG de IMPAACT John Sleasman

Liderazgo de IMPAACT: Sharon Nachman, James

McIntyre, Pat Flynn y Philippa Musoke

Investigadores de los Centros Clínicos Padres, Tutores y Representantes de la Comunidad Infantil



Gracias y Preguntas



Reconocimientos

El apoyo general a la Red Internacional de Ensayos Clínicos sobre el SIDA Materno, Pediátrico y de Adolescentes (IMPAACT) fue proporcionado por: El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), con la financiación conjunta del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver (NICHD) y el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), todos ellos componentes de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), con los números de adjudicación UM1AI068632- 15 (IMPAACT LOC), UM1AI068616-15 (IMPAACT SDMC) y UM1AI106716-09 (IMPAACT LC), y bajo el número de contrato del NICHD HHSN2752018000011. El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente la opinión oficial de los NIH.





Actividades del Comité Científico de Tratamiento

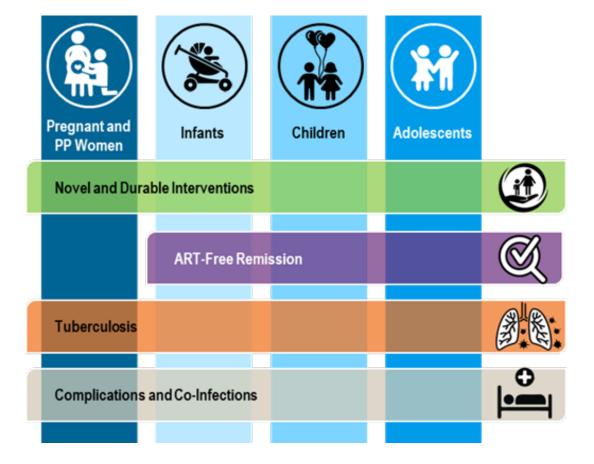
Pat Flynn, MD Sesión del CAB 24 junio de 2021



Agenda de Investigaciones de IMPAACT, 2020 - 2027







IMPAACT Annual **Meeting** 2021



106

Agenda de Investigaciones sobre Intervenciones Novedosas y Duraderas

(tratamiento)

Avanzar en el tratamiento de mujeres embarazadas y puérperas con VIH, con el objetivo de optimizar los resultados de la salud maternoinfantil, y acelerar la evaluación (farmacocinética, seguridad, eficacia antiviral), la licencia y el uso óptimo de ARV potentes y duraderos para mujeres embarazadas y bebés, niños y adolescentes con VIH.





IMPAACT Annual **Meeting** 2021



Tratamiento del VIH

Presidentes del Comité Científico: Theodore Ruel y Moherndran Archary



Tratamiento del VIH

| Mujeres embarazadas y puérperas | Bebés (nacimiento - 1000 días de vida) | Niños (desde los 1000 días de vida hasta los 13 años) | Adolescentes (de 13 a 24 años) | |
|--|--|---|--------------------------------------|--|
| Prioridad 1: Caracterizar las propiedades farmacocinéticas y la dosificación de los ARV y las interacciones farmacológicas (DDI) relevantes entre las mujeres durante el embarazo y la lactancia, y sus bebés. | | | | |
| | Prioridad 2: Evaluar nuevos regímenes de profilaxis para bebés nacidos de mujeres con VIH | | | |
| | Prioridad 3: Identificar y evaluar rápidamente la farmacocinética, la seguridad y la eficacia antiviral de los antirretrovirales más prometedores para el tratamiento de primera línea, acelerando las licencias para tratar a las poblaciones pediátricas afectadas por el VIH. Enfoques preventivos y/o terapéuticos para enfermedades de alta prioridad | | | |
| | Prioridad 4: Realizar los estudios farmacocinéticos y clínicos necesarios para optimizar el uso de los ARV actuales para lograr la supresión virológica entre las poblaciones pediátricas con experiencia en ARV. | | | |

IMPAACT Annual **Meeting** 2021



<u>Prioridad 1</u>: Caracterizar las propiedades farmacocinéticas y la dosificación de los ARV y las interacciones farmacológicas (DDI) relevantes entre las mujeres durante el embarazo y la lactancia, y sus bebés.

- P1026S investigación de farmacocinética en mujeres embarazadas y puérperas que reciben un fármaco de uso comercial
 - 32 publicaciones y 42 resúmenes
- ▶ IMPAACT 2026 Propiedades farmacocinéticas de medicamentos antirretrovirales y antituberculosos durante el embarazo y el puerperio
 - Mujeres embarazadas con VIH que reciben ARV orales y no reciben medicamentos para la TB, y sus bebés
 - Mujeres embarazadas con VIH y no infectadas por el VIH que recibieron ARV de acción prolongada o liberación prolongada durante el embarazo, y sus bebés
 - Mujeres embarazadas con VIH que reciben ARV y tratamiento de primera línea contra la TB, y sus bebés
 - Mujeres embarazadas con VIH y mujeres no infectadas por el VIH que reciben tratamiento de segunda línea contra la TB, y sus bebés
 - Mujeres puérperas con VIH que amamantan mientras reciben ARV orales, y sus bebés

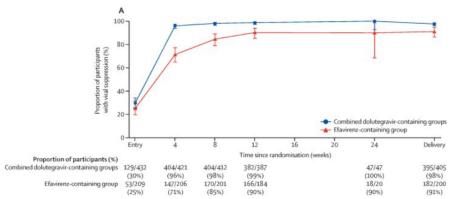
IMPAACT International Maternal Pediatric Adolescent

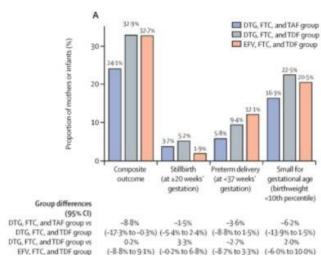
IMPAACT Annual **Meeting** 2021

IMPAACT 2010 / VESTED - Estudio de Fase III sobre la Eficacia Virológica y la Seguridad de los Regímenes de Terapia Antirretroviral que contienen Dolutegravir frente a los que contienen Efavirenz en Mujeres Embarazadas Infectadas por el VIH-1 y sus Bebés

- Cuando se iniciaron en el embarazo, los regímenes con DTG tuvieron una eficacia virológica superior en el momento del parto en comparación con EFV/FTC/TDF
- DTG/FTC/TAF tuvieron la menor frecuencia de resultados adversos compuestos en el

embarazo y de muertes neonatales





Prioridad 2: Evaluar nuevos regímenes de profilaxis para bebés nacidos de mujeres con VIH

- Basándose en los estudios IMPAACT 1097 y 1110 de raltegravir
- ▶ IMPAACT 2023 Estudio de Fase I sobre la Seguridad, Tolerabilidad y Farmacocinética de Dolutegravir en Neonatos Expuestos al VIH-1
- A la espera de la versión final, junio de 2021
- Centros de ensayo en Estados Unidos, Sudáfrica,
 Tailandia y Brasil

IMPAACT Annual **Meeting** 2021



Prioridad 2: Evaluar nuevos regímenes de profilaxis para bebés nacidos de mujeres con VIH

- IMPAACT Colaboración de OMS
 - Objetivo generar un consenso sobre el diseño óptimo para investigar estrategias innovadoras para prevenir la transmisión vertical en el periodo perinatal y postnatal
 - Reformular los ARV disponibles actualmente
 - Explorar nuevos ARV, incluidos inyectables de acción prolongada
 - Anticuerpos ampliamente neutralizantes
 - Mecanismos de administración
 - Frecuencia de administración
 - Diseño de estudios





Prioridad 3: Identificar y evaluar rápidamente la farmacocinética, la seguridad y la eficacia antiviral de los ARV más prometedores para el tratamiento de primera línea, acelerando las licencias para tratar a las poblaciones pediátricas afectadas por el VIH. Enfoques preventivos y/o terapéuticos para enfermedades de alta prioridad

 P1093 - Dosificación pediátrica de DTG -Comprimidos recubiertos y dispersables









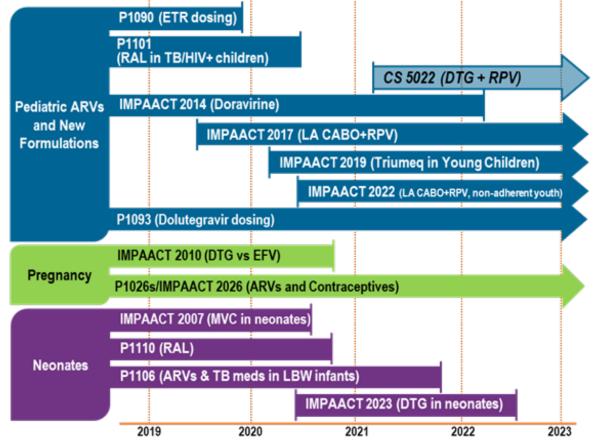
Prioridad 4: Realizar los estudios farmacocinéticos y clínicos necesarios para optimizar el uso de los ART actuales para lograr la supresión virológica entre las poblaciones pediátricas con experiencia en ART

- 2014 Definición de la población adecuada para comprimidos para adultos,
 Completo
- 2017 Primer ensayo de fármacos inyectables de acción prolongada en adolescentes, En etapa de inscripción
- ▶ 2019 Confirmación de dosis de ABC/DTG/3TC dispersables, Casi finalizado
- ▶ 2022 Inyectables de acción prolongada en jóvenes sin adhesión, Pendiente
- ▶ 2029 DTG/RPV Cambio a Juluca, Previsto para finales de 2021
- ▶ 2036 Inyectables de acción prolongada en niños de 2-<12 años, En desarrollo, previsto para finales de 2021

IMPAACT Annual **Meeting** 2021



¡Estaremos ocupados! 2020-2027







¡Gracias!

¡Solo es posible entre todos! No podríamos hacer esto sin ustedes.



