



Estado da Rede

Sharon Nachman, *MD*,
Presidente da rede IMPAACT

Sessão do Conselho Consultivo Comunitário da Rede IMPAACT
24 de junho de 2021

IMPAACT Annual Meeting 2021



Objetivos da rede IMPAACT

Melhorar os resultados de saúde para bebês, crianças, adolescentes e mulheres grávidas/no pós-parto que são afetados por ou vivem com HIV por meio da avaliação de novos tratamentos e intervenções para o HIV e suas complicações e para tuberculose e outras doenças e quadros clínicos relacionados ao HIV

IMPAACT Annual Meeting 2021

A rede IMPAACT no contexto do HIV e da COVID-19

IMPAACT Annual Meeting 2021

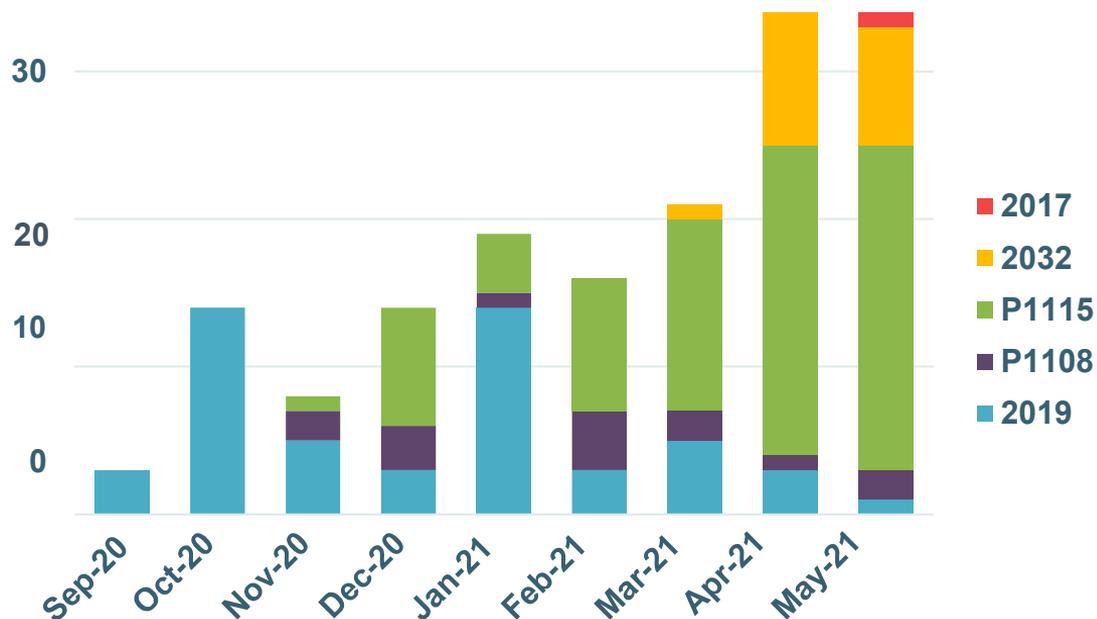


Resposta à COVID-19

- ▶ A angariação para todos os estudos da rede IMPAACT foi interrompida em março de 2020 e foi retomada na maioria dos estudos em julho de 2020, com consideração cuidadosa da conduta do estudo no contexto da pandemia e orientações detalhadas emitidas para os centros participantes
- ▶ Os estudos em curso continuaram com elevadas taxas de conclusão das visitas, conformidade com o protocolo e interrupção mínima, graças à incrível diligência e dedicação da equipe do centro!!
- ▶ A segurança e o bem-estar dos participantes, da equipe do estudo e das comunidades continuam sendo de extrema importância

Resposta à COVID-19

Além da implementação de estudos no contexto da COVID-19, a angariação foi iniciada ou retomada em cinco estudos



IMPAACT Annual Meeting 2021

Atividades e realizações da rede IMPAACT nos últimos dois anos

IMPAACT Annual **Meeting** 2021

Novas aprovações!

- ▶ A rede IMPAACT recebeu subsídios de apoio para mais sete anos do *National Institutes of Health*
- ▶ Os centros de pesquisa clínica continuam seu trabalho, com o mesmo número geral nos mesmos locais (26 centros internacionais; 19 nos EUA)

NIH Announces Restructured HIV Clinical Trials Networks

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

Contributos para a expansão das opções de tratamento

- ▶ Três estudos foram enviados às agências regulamentares recentemente (P1090/ETV, P1093/DTG, IMPAACT 2007/MVC)
- ▶ Dois estudos adicionais (IMPAACT 2014/DOR, 2017/CAB+RPV) deverão ser enviados no próximo ano
- ▶ Durante o último ciclo de atribuição de subsídios e futuramente: 12 estudos de licenciamento, alguns com vários processos de registro nas agências regulamentares (RAL, DTG, ETV, MVC, DOR, CAB/RPV, DTG/ABC/3TC, DTG/RPV, remdesivir)

Portfólio atual

inclui avaliação das seguintes intervenções/agentes

Tratamento

- DTG/RPV em crianças
- DTG em recém-nascidos, bebês, crianças e adolescentes
- Medicamentos antirretrovirais e para tuberculose selecionados em mulheres grávidas/em pós-parto
- ABC/DTG/3TC em crianças
- LA CAB/RPV em crianças
- DOR/3TC/TDF em crianças
- PrEP oral (TDF/FTC) em mulheres grávidas e em pós-parto
- bNAbs em bebês

Tuberculose

- VPM1002/BCG em pré-adolescentes
- Pretomanida em crianças
- RPT/INH em crianças
- BDQ em crianças
- DLM em crianças
- RPT/INH em mulheres grávidas/em pós-parto

Complicações

- Vacinas contra VSR em crianças
- Intervenção de aconselhamento baseada em grupos entre adolescentes não aderentes ao tratamento

Cura

- Tratamento intensivo precoce contendo LPV e NVP, tratamento intensivo precoce contendo RAL e NVP, e VRC01 em bebês
- Transplante de sangue do cordão umbilical com células doadoras CCR5Δ32



IMPAACT

International Maternal Pediatric Adolescent
AIDS Clinical Trials Network

Portfólio atual

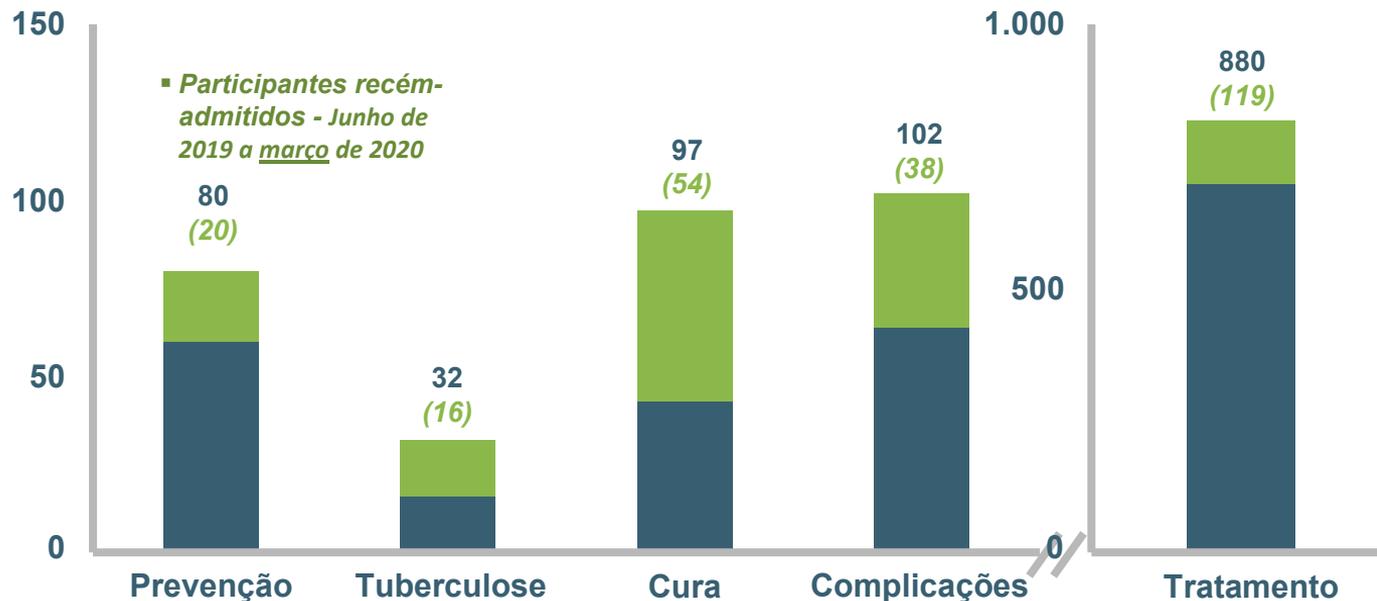
	9 protocolos em desenvolvimento	3 pendentes e abertos	9 em fase de admissão	5 em acompanhamento	4 fechados para acompanhamento*
Tratamento	2036, 2029, 2023, 2022	2026	2019, 2017, 2009	2014, P1112, P1102, P1093	2010, P1026s
Tuberculose	2035, 2034, 2025, 2024, 2020		2003B/A5300B, 2005, P1108		
Complicações		2016	2021		2018
Cura		2028	P1115	P1107	2008
COVID-19			2032		

Aproximadamente 30 estudos adicionais e estudos auxiliares (NWCS, DACS, DR) em fase de análise e redação do manuscrito

* fechado para acompanhamento no último ano

Participantes da rede IMPAACT em estudo

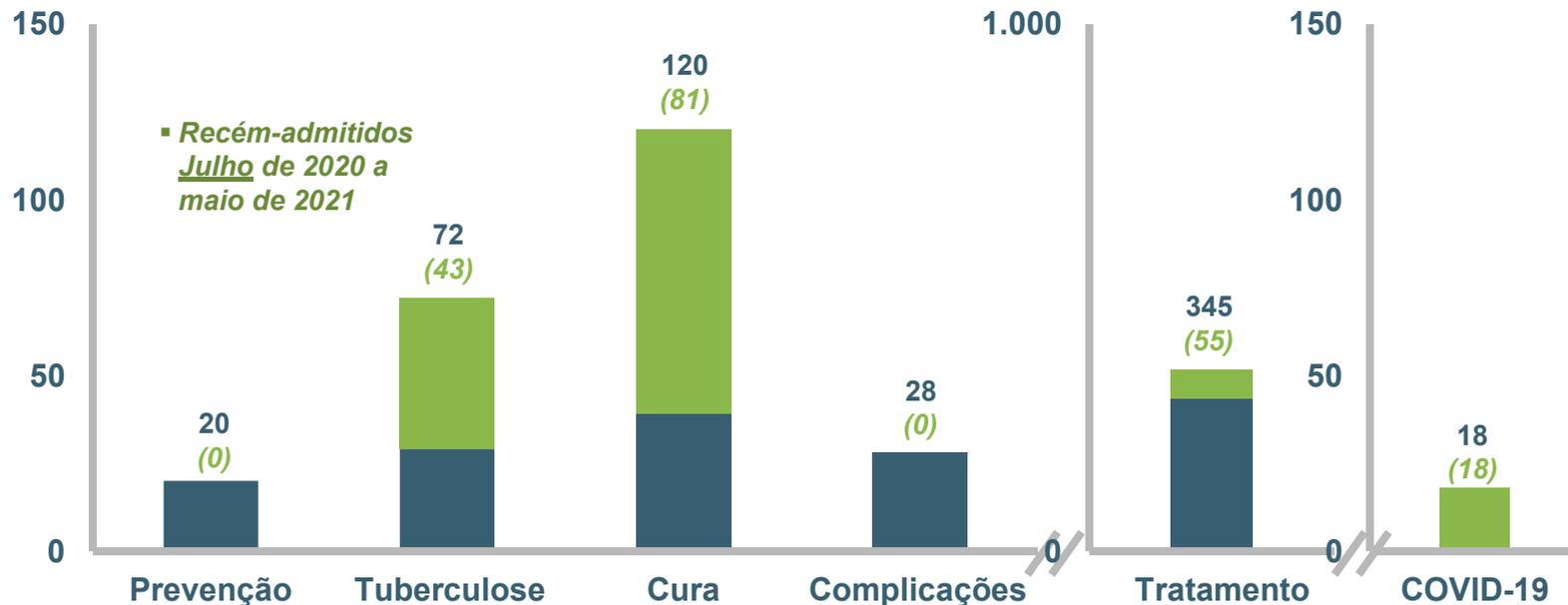
Junho de 2019 a maio de 2020



Total em estudo = 1.191 participantes
Recém-admitidos = 247 participantes

Participantes da rede IMPAACT em estudo

Junho de 2020 a maio de 2021 *(durante a pandemia)*



Total em estudo = 603 participantes
Recém-admitidos = 197 participantes

Atualizações e realizações de estudos

IMPAACT Annual Meeting 2021



Destaque do estudo: P1093

FC, segurança e atividade antiviral do dolutegravir

- ▶ Estudo de referência de formulações de dolutegravir adequadas para crianças que continua a contribuir para as aprovações da FDA e da EMA, com o estudo ODYSSEY
- ▶ Angariação concluída com 181 participantes admitidos em 35 centros em Botswana, Brasil, Quênia, África do Sul, Tanzânia, Tailândia, Uganda, Estados Unidos e Zimbábue

Drug Topics

FDA Approves Dolutegravir Tablets for Oral Suspension for ...

Officials with the FDA have approved dolutegravir (Tivicay PD, ViiV ... The new approval is based on data from the ongoing P1093 and ...

Jun 12, 2020



PharmaTimes

EU approval for ViiV's Tivicay for children living with HIV

... formulation of its HIV-1 treatment Tivicay (dolutegravir) in paediatric patients ... The approval is based on data from the ongoing P1093 and ...

Jan 14, 2021

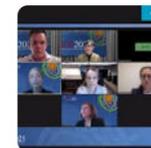


Aidsmap

Dolutegravir superior to standard-of-care treatment in children ...

Dr Anna Turkova of the United Kingdom Medical Research Council presented the 96-week results of the ODYSSEY study at the 2021 virtual ...

Mar 12, 2021



MPR

Tivicay Labeling Updated to Include More Pediatric HIV Patients

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

Jun 10, 2016



IMPAACT Annual Meeting

Destaque do estudo: P1108

FC e segurança da bedaquilina em bebês, crianças e adolescentes com TBMR e com ou sem HIV

- ▶ Discussão da necessidade crítica de melhores medicamentos para tratar crianças com TBMR
- ▶ Os cinco centros têm aprovação para retomar a angariação durante a pandemia da COVID-19
- ▶ 15 participantes admitidos no ano passado com 30 participantes avaliáveis admitidos no geral



Antecipar a versão 2 emitida em julho com conclusão da angariação até setembro de 2022

IMPAACT Annual Meeting 2021

Destaque do estudo: P1112

Parâmetros de segurança e FC de potentes anticorpos monoclonais neutralizantes anti-HIV

- ▶ Estudo pioneiro de anticorpos monoclonais para potencial intervenção precoce em crianças expostas ao HIV
- ▶ 83 participantes admitidos em centros na África do Sul, Estados Unidos e Zimbábue
- ▶ Resultados do grupo de dose 4 publicados recentemente em *JID*



Antecipar a conclusão do acompanhamento até fevereiro de 2022

IMPAACT Annual Meeting 2021

Destaque do estudo: P1115

Tratamento intensivo muito precoce de bebês com HIV para alcançar a remissão do HIV

- ▶ Estudo-modelo de validação de conceito da Rede para remissão do HIV em bebês
- ▶ 76 pares mãe-bebê foram admitidos desde que a angariação teve aprovação para ser retomada
- ▶ 18 centros atenderam aos requisitos para retomar a angariação durante a pandemia
 - Angariação nas etapas 1 e 2 aprovada para retomar em julho de 2020
 - A entrada na etapa 3 foi aprovada centro a centro em maio de 2021

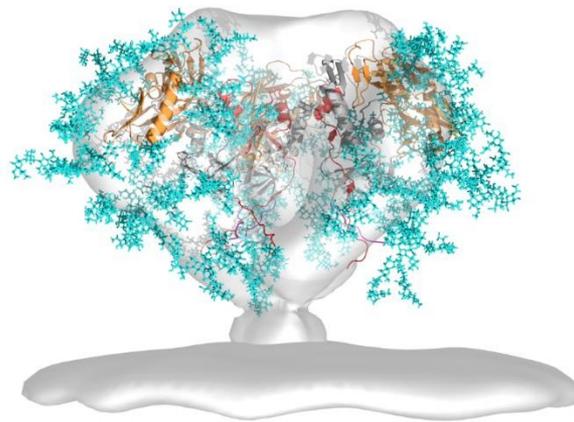
Antecipar a conclusão da admissão até dezembro de 2023

IMPAACT Annual Meeting 2021

Destaque do estudo: IMPAACT 2008

Estudo de anticorpos monoclonais combinado com TARV

- ▶ Primeiro a avaliar anticorpos monoclonais para o tratamento (e potencial remissão) em bebês que vivem com HIV
- ▶ 61 bebês admitidos em Botsuana, Brasil, Malawi e Zimbábue



Acompanhamento concluído com sucesso
em 11 de fevereiro de 2021

IMPAACT Annual Meeting 2021

Destaque do estudo: IMPAACT 2014

Doravirina como combinação de dose fixa para adolescentes

- ▶ Nova combinação de dose fixa com um comprimido/uma vez por dia em adolescentes
- ▶ 10 participantes admitidos em 4 centros nos EUA na coorte 1
- ▶ 45 participantes admitidos em 5 centros na África do Sul, Tailândia e Estados Unidos na coorte 2



Antecipar a conclusão do acompanhamento até dezembro de 2021

IMPAACT Annual Meeting 2021

Destaque do estudo: IMPAACT 2017

FC e segurança de cabotegravir e rilpivirina em formulação injetável de ação prolongada

- ▶ Primeiro estudo de regimes injetáveis de ação prolongada em adolescentes com HIV
- ▶ 24 adolescentes e 10 pais/cuidadores admitidos em 8 centros nos Estados Unidos
- ▶ Centros internacionais trabalhando em aprovações para começar a admissão

Antecipar a conclusão da angariação
até julho de 2022

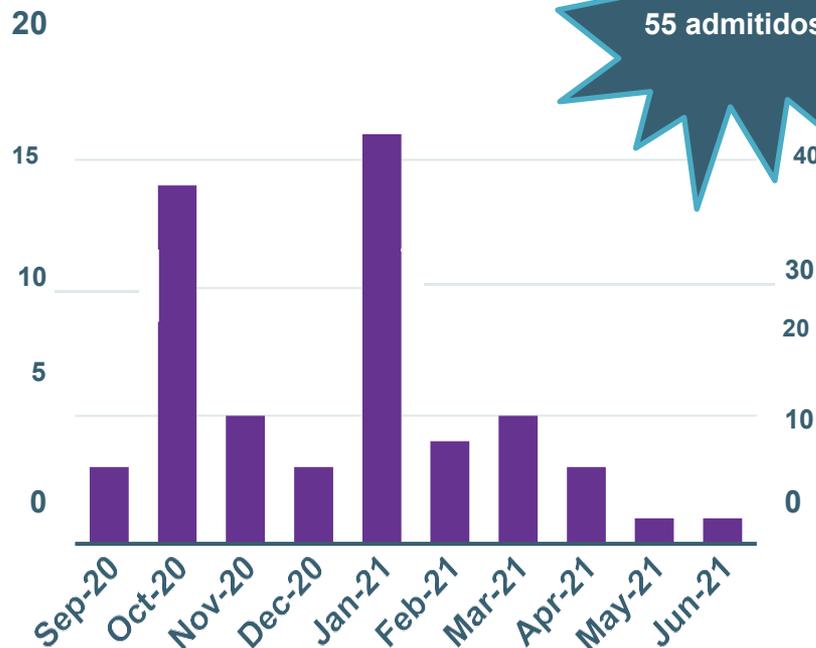


IMPAACT Annual Meeting 2021

Destaque do estudo: IMPAACT 2019

ABC/DTG/3TC como combinação de dose fixa para crianças

- ▶ Nova combinação de dose fixa, dispersível, administrada uma vez ao dia em crianças pequenas
- ▶ Admissão concluída, mas aguarda confirmação da possibilidade de avaliação para a faixa de menor peso
- ▶ Participantes admitidos em 15 centros em Botswana, Tailândia, África do Sul e Estados Unidos



IMPAACT Annual Meeting 2021

Engajamento comunitário

- ▶ Representação da comunidade e contributo para todos os grupos e níveis da rede - centros de pesquisa clínica, grupos de liderança, comitês científicos e outros comitês, equipes responsáveis pelos protocolos, atividades entre diferentes redes
- ▶ O ICAB garante que os princípios de participação e parceria comunitárias são a base de todas as atividades de engajamento da comunidade e permitem providenciar o contributo da comunidade para todo o processo de pesquisa (desenvolvimento do conceito, implementação do estudo e divulgação dos resultados)



Publicações

- ▶ **65** publicações enviadas para revisão da rede IMPAACT nos últimos 12 meses
- ▶ **35** manuscritos publicados em JAIDS, AIDS, JAMA, PLoS One, Lancet, Lancet HIV, Journal of Clinical Pharmacology, PIDJ, CID, entre outros



IMPAACT Annual Meeting 2021

Iniciativas de estudo entre redes



- ▶ Estudos em mulheres grávidas (IMPAACT 2026)



- ▶ Prevenção de TBMR (PHOENIX)



- ▶ Estudos de vacinas contra TB (IMPAACT 2036)



- ▶ Dolutegravir (P1093/ODYSSEY)



- ▶ Estudos VSR e VRC (IMPAACT 2011/2012/2013, IMPAACT 2018, IMPAACT 2021; P1112, IMPAACT 2008)



IMPAACT Annual Meeting 2021

Planos para o próximo ano



Obrigado à equipe do centro, às comunidades e a todas as pessoas e famílias que estiveram envolvidas na pesquisa clínica!

Vamos continuar a inovar na ciência!

IMPAACT Annual **Meeting** 2021



OBRIGADO!

Alguma pergunta?

IMPAACT Annual Meeting 2021



Planos para o futuro: agenda científica da rede IMPAACT

Sessão do Conselho Consultivo Comunitário da Rede IMPAACT
24 de junho de 2021

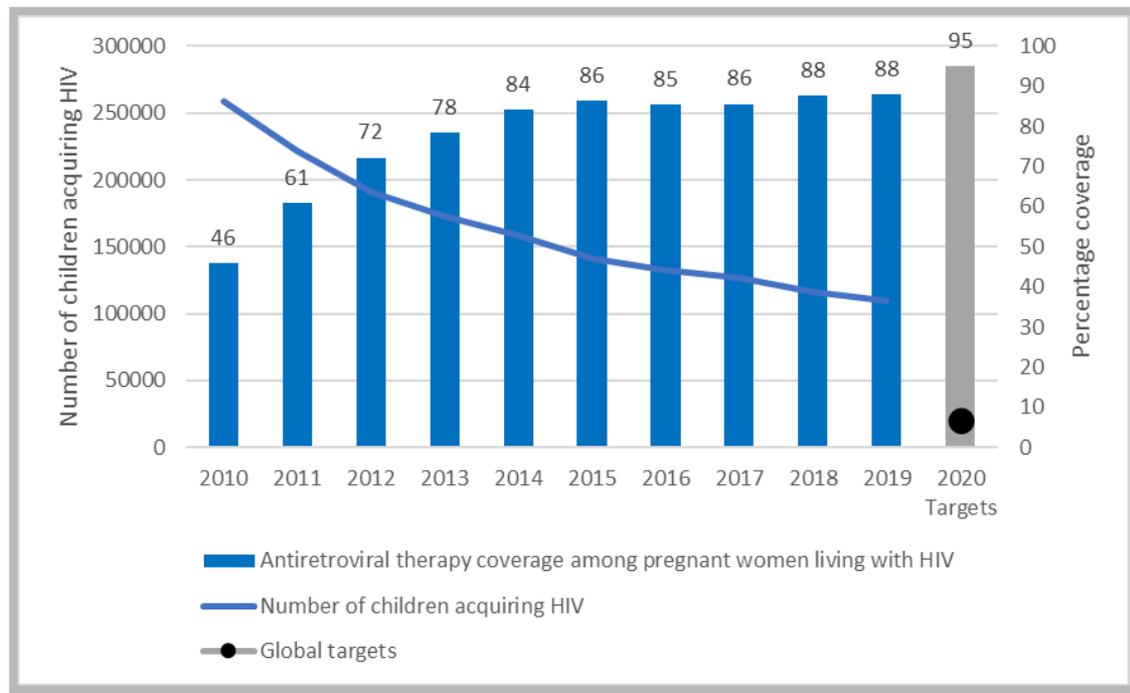
IMPAACT Annual **Meeting** 2021

Por que precisamos de pesquisas
aplicadas a bebês, crianças, adolescentes
e mulheres grávidas?

IMPAACT Annual **Meeting** 2021



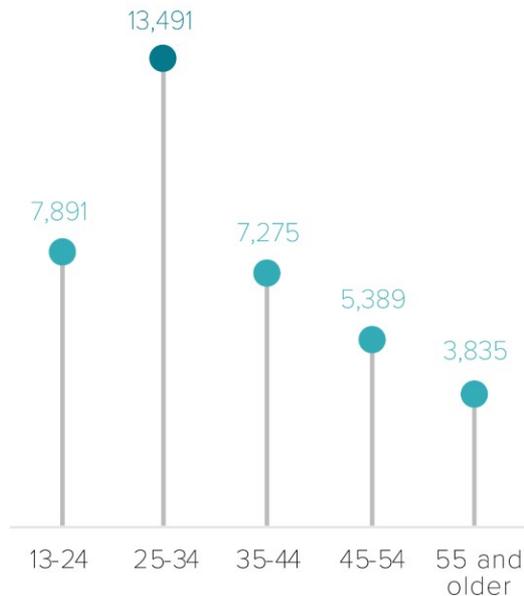
Em 2019, registraram-se 150.000 novos casos de infecção por HIV em crianças



Os novos diagnósticos afetam desproporcionalmente os adolescentes e jovens adultos

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.

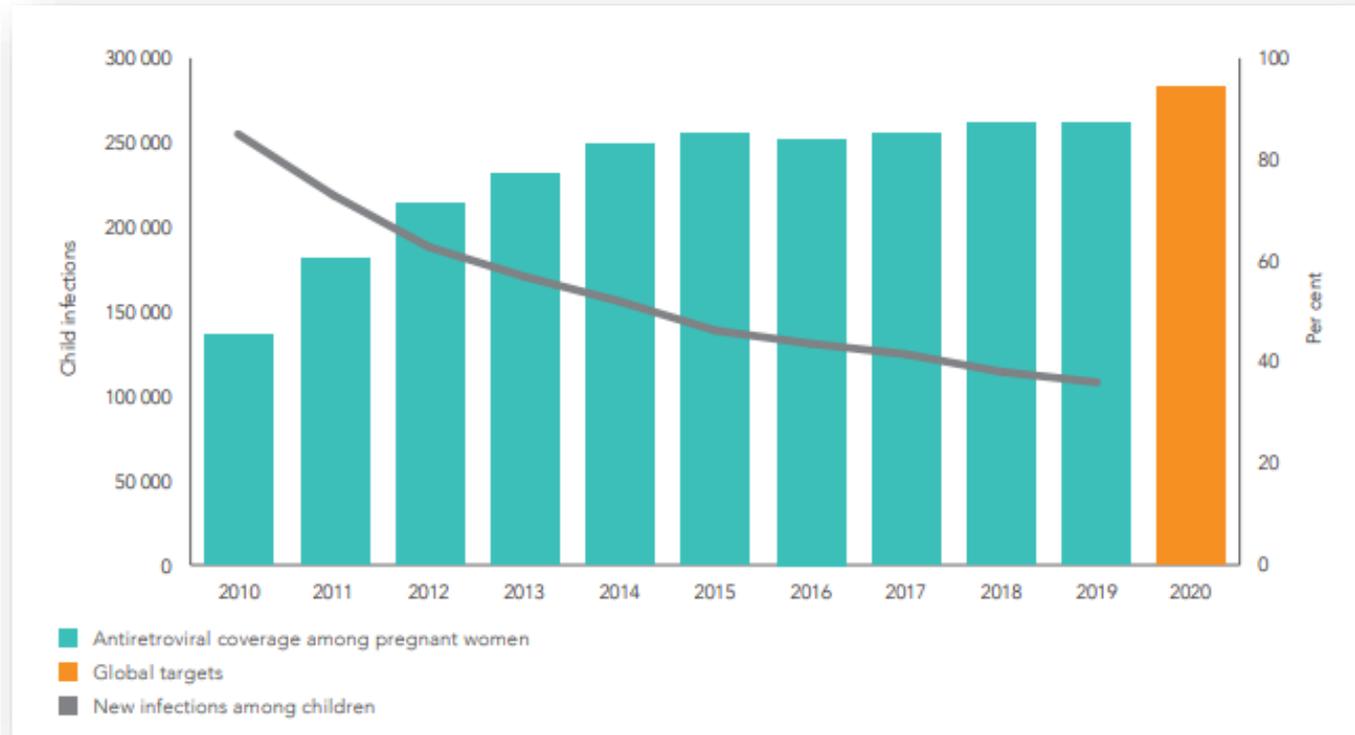


Source: CDC. Diagnoses of HIV infection in the United States and dependent areas, 2018 (updated). *HIV Surveillance Report* 2020;31.

Alta cobertura da TARV (88%) em mulheres grávidas nos países em foco, 2010-2019

32

Contudo, cerca de 1,4 milhões de mulheres com HIV engravidam todos os anos



Obrigaç o  tica de inclus o

< ADVANCES IN PREVENTION AND MANAGEMENT OF COVID-19

From Medscape Education Clinical Briefs

CME / CE

Are Pregnant Women Being Excluded From Clinical Trials?

Authors: News Author: Jyoti Madhusoodanan; CME Author: Laurie Barclay, MD Faculty and Disclosures

CME / CE Released: 1/5/2021 Valid for credit through: 1/5/2022

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 ClinicalTrials.gov, of which only 30 were open to any patients younger than 18 years (Eliava). Global Intra-

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 monoclonal antibody (PREVAIL II) and a larger trial of 4 investigational therapies for Ebola virus disease¹; both trials were open to patients of any age and ultimately enrolled 73 (33%) and 173 children (36%), respectively.

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](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

IMPAACT Annual Meeting 2021

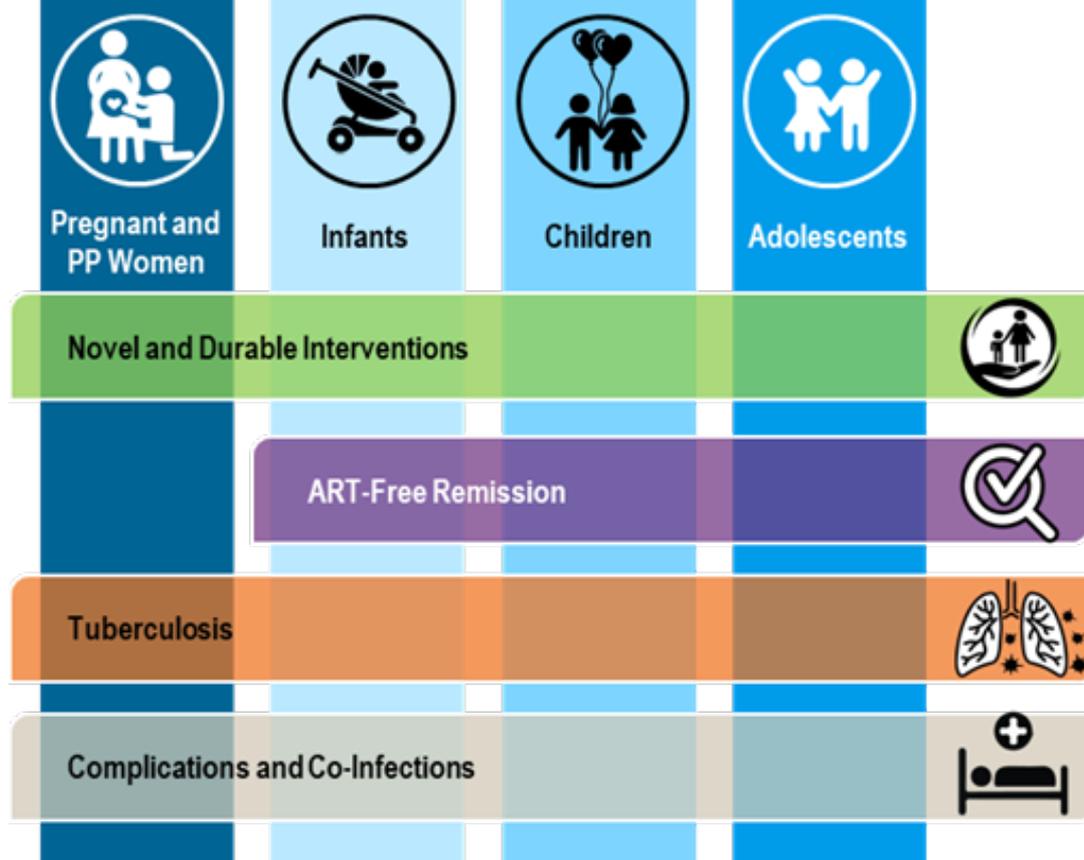
Por que precisamos de pesquisas aplicadas a bebês, crianças, adolescentes e mulheres grávidas?

- ▶ O sistema imunológico do feto e dos recém-nascidos ainda está em desenvolvimento. Essa imaturidade pode alterar a patogênese e o tratamento do HIV e outras doenças concomitantes.
- ▶ Na fase de crescimento e no caso das mulheres grávidas, ocorrem mudanças fisiológicas que podem afetar o uso de antirretrovirais e outros medicamentos e intervenções.
- ▶ O cérebro em desenvolvimento é afetado pelo HIV. Quais são os efeitos e estes podem ser prevenidos ou tratados?

Plano de pesquisa da rede IMPAACT, 2020 - 2027

IMPAACT Annual **Meeting** 2021





IMPAACT Annual Meeting 2021

Plano de pesquisa

- ▶ Desenvolver o **tratamento** de mulheres grávidas e em pós-parto que vivem com HIV, com o objetivo de otimizar os resultados de saúde para a mãe e para a criança e acelerar o processo de avaliação (FC, segurança, eficácia antiviral), licenciamento e uso recomendado de ARVs potentes e duráveis em mulheres grávidas e bebês, crianças e adolescentes com HIV .
- ▶ Avaliar novas abordagens à **prevenção, diagnóstico e tratamento da tuberculose** em mulheres grávidas e em pós-parto e em bebês, crianças e adolescentes com e sem HIV, o que levará ao desenvolvimento das dosagens e regimes adequados, ao licenciamento e a melhores resultados em termos de tratamento.

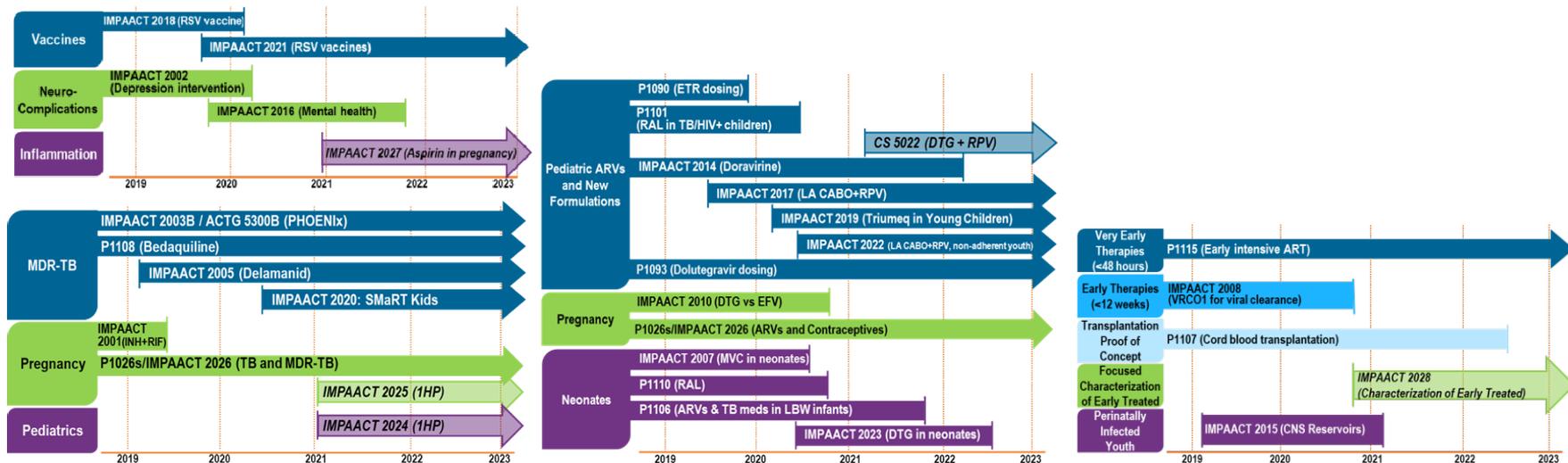


Plano de pesquisa



- ▶ Determinar métodos recomendáveis e viáveis para a prevenção e tratamento de **complicações do HIV e doenças concomitantes** e seu tratamento em bebês, crianças, adolescentes e mulheres grávidas e em pós-parto.
- ▶ Avaliar o potencial de **remissão sem TARV** por meio de intervenções terapêuticas voltadas para a prevenção, eliminação e controle pós-tratamento dos reservatórios de HIV em bebês, crianças e adolescentes com HIV.

A Rede tem um portfólio robusto e progressivo de estudos atuais e novos conceitos em desenvolvimento em todas as áreas de foco científico



IMPAACT Annual Meeting 2021

Tuberculose

Presidentes do Comitê Científico: Anneke Hesselning e Amita Gupta

IMPAACT Annual **Meeting** 2021



Comitê Científico para a Tuberculose

Sessão do ICAB

Anneke C. Hesselring, Amita Gupta

Sharon Nachman

24 de junho de 2021

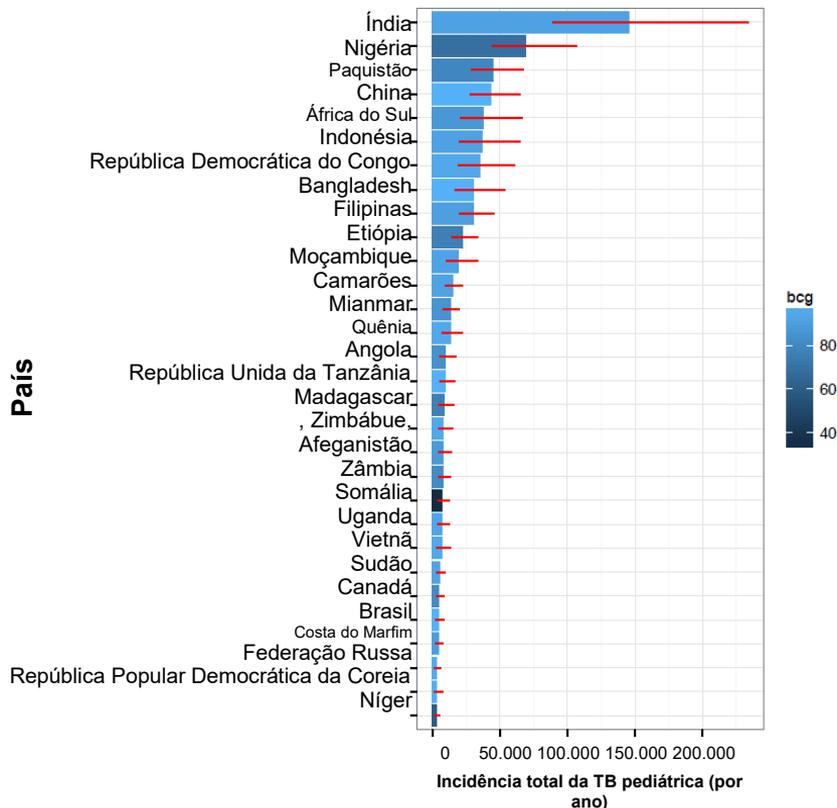


Objetivos gerais do Comitê Científico para a TB

“Avaliar novas abordagens para prevenção, diagnóstico e tratamento da TB em bebês, crianças, adolescentes e mulheres grávidas e em pós-parto infectados e não infectados com HIV que levarão ao desenvolvimento das dosagens e regimes adequados, ao licenciamento e à prestação de melhores cuidados aos pacientes”.

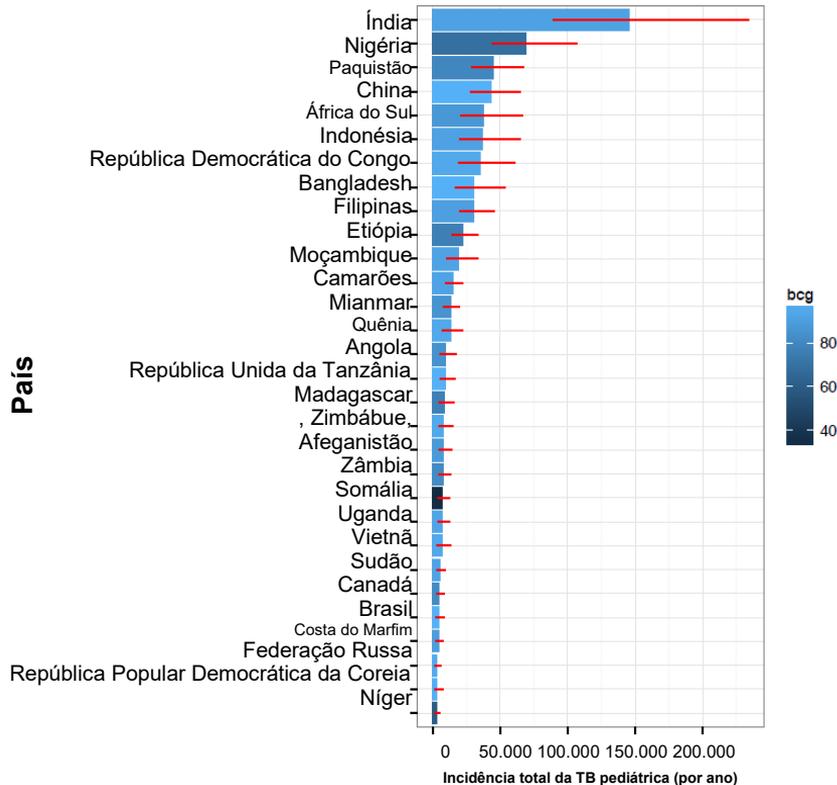
Incidência global da TB em crianças (< 15 anos)

43



- ▶ 12% de incidência global
- ▶ Mortalidade estimada:
 - < 15 anos: 240.000
 - < 5 anos: 190.000
 - Excesso de mortalidade por TB no HIV: 17%
 - TB: 10 principais causas de morte em crianças com < 5 anos
- ▶ > 95% da incidência da doença é tuberculose sensível aos fármacos
- ▶ Diagnosticar continua sendo difícil

Incidência global da TB em crianças (< 15 anos)



- > 95% da incidência da doença é tuberculose suscetível aos fármacos
- Diagnosticar continua sendo difícil

Estimativas vs. casos reportados: estimativa global das lacunas na detecção de casos de TB em crianças de diferentes grupos etários, 2019 *

% de pacientes com TB em falta nos diferentes grupos etários



- Em falta (sub-diagnóstico e sub-...
- Reportados

Risco relacionado à idade de progressão da doença para TB: "história natural"

**Progressão
da doença
(porcentagem)**



Incidência da TB e espectro da doença: uma função da idade

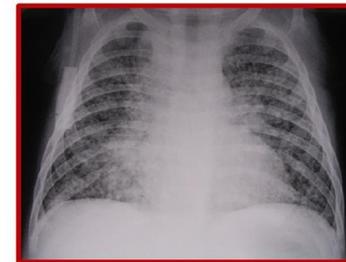
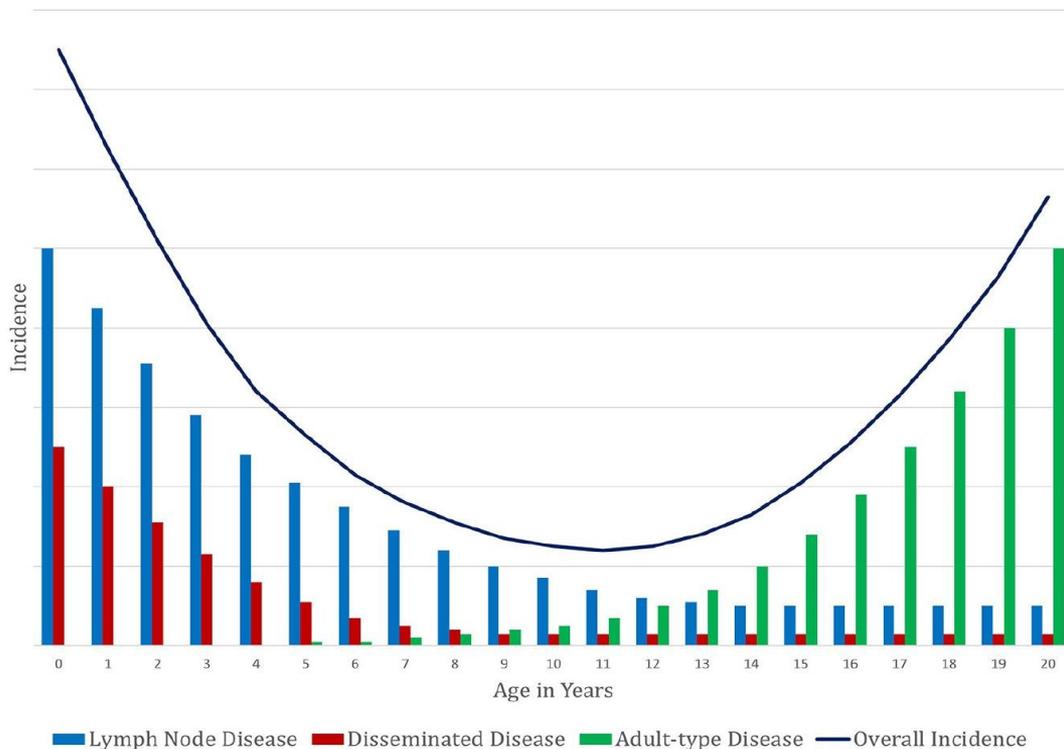
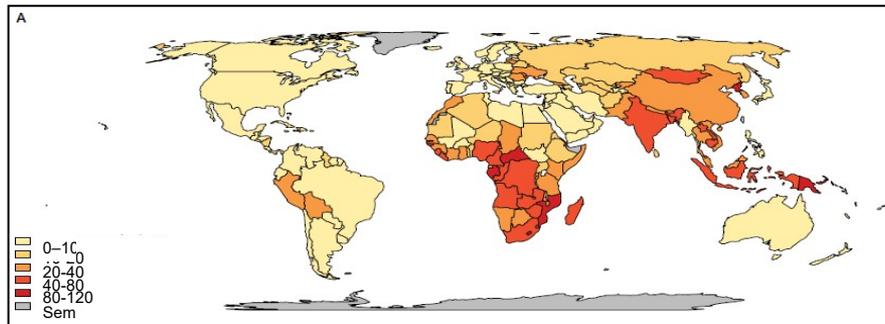
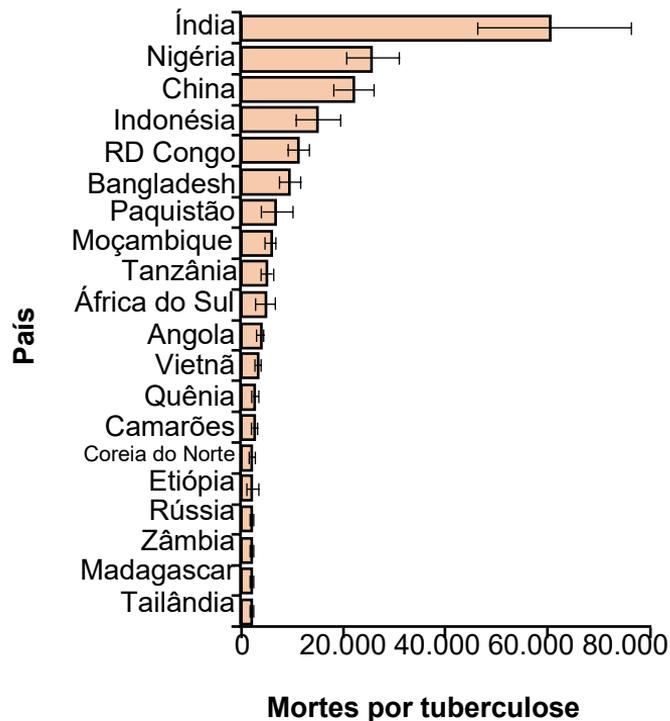


FIGURE 1 | Conceptual framework to demonstrate the pattern of change in tuberculosis incidence with age. This represents a composite of risk of infection and risk of subsequent disease progression. The presentation of disease is demonstrated by a representative X-ray in a box colored according to the disease phenotype legend.

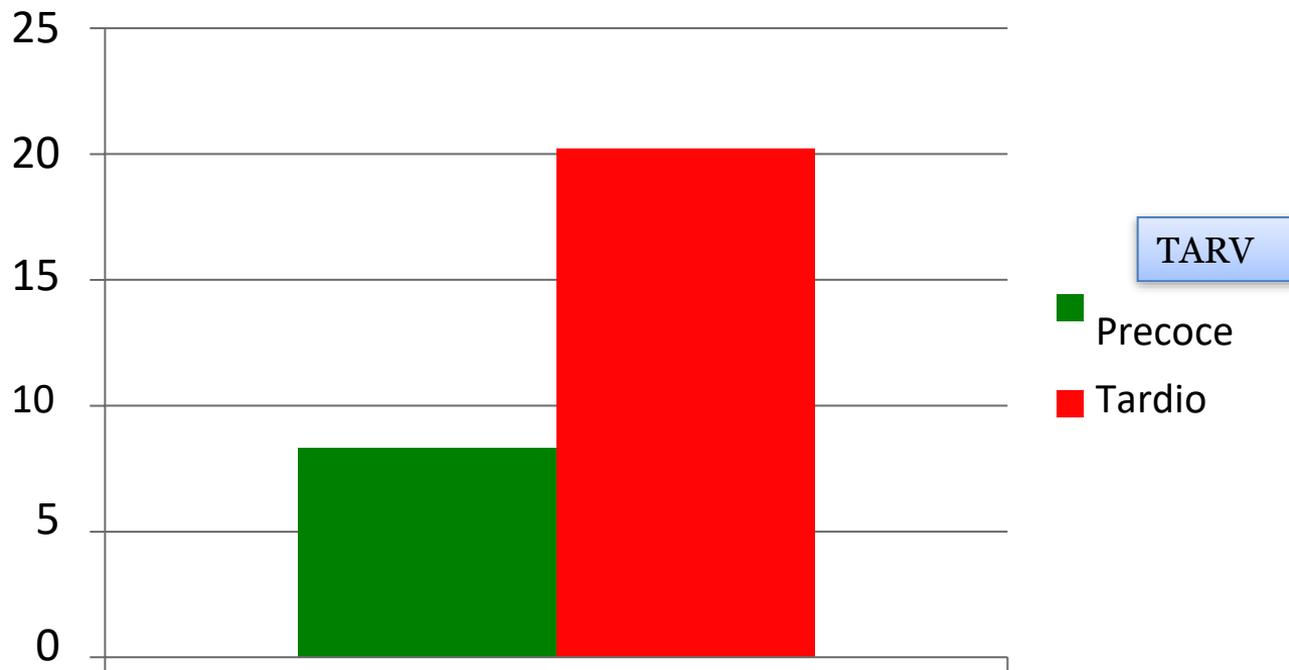
Mortalidade por TB em crianças com < 15 anos



Mortalidade estimada:

- < 15 anos: 240.000
- < 5 anos: 190.000
- **Excesso de mortalidade por TB no HIV: 17%**
- **TB: uma das 10 principais causas de morte em crianças com < 5 anos**

A administração precoce de TARV reduz a TB no 1.º ano de vida em > 3 vezes (por 100 paciente-anos)



The CHER Trial: Violaro et al. N Engl J Med 2008

Cinco protocolos de TB atualmente em desenvolvimento

2035	Estudo de fase I/II da segurança e imunogenicidade da vacina VPM1002 e nova vacinação de BCG contra a tuberculose em pré-adolescentes sul-africanos com e sem HIV
2034	Estudo de fase I da FC, segurança e aceitabilidade de pretomanida em crianças com tuberculose resistente à rifampicina
2025	Segurança e FC do regime de isoniazida e rifapentina administradas 1 vez ao dia durante um mês vs. 1 vez por semana durante 3 meses em mulheres grávidas e em pós-parto que vivem com HIV
2024	Estudo de fase I/II de determinação de dose e da segurança de rifapentina diária em combinação com isoniazida (1HP) para a prevenção da tuberculose em crianças e adolescentes
2020	Estudo de fase II do tratamento oral encurtado da tuberculose multirresistente em crianças (SMaRT Kids)

Destaque do estudo: IMPAACT 2034

FC e segurança de pretomanida em bebês, crianças e adolescentes com TB-RR com ou sem HIV

- ▶ Discussão da necessidade crítica de melhores medicamentos para tratar crianças com tuberculose resistente a fármacos
- ▶ Estudo colaborativo com a TB Alliance

Antecipar a versão 1
até dezembro de 2021



IMPAACT Annual Meeting 2021

Destaque do estudo: IMPAACT 2035

Segurança e imunogenicidade da vacina VPM1002 e nova vacinação de BCG contra a TB em pré-adolescentes com e sem HIV

- ▶ Discussão da necessidade crítica de vacinação contra a tuberculose
- ▶ Estudo colaborativo com a HVTN

Antecipar a versão 1
até o final de 2021



Crianças com TB na África do Sul
©WHO/TBP/Gary Hampton

IMPAACT Annual Meeting 2021

Estudos previstos relacionados à tuberculose

▶ Avaliar a eficácia, a FC e a segurança de regimes de fármacos novos e mais curtos para prevenir a TB em bebês, crianças, adolescentes e mulheres grávidas e em pós-parto com e sem HIV

▶ Avaliar novas ferramentas de diagnóstico de TB ativa, correlatos da resposta ao tratamento para a TB e marcadores de progressão da doença em bebês, crianças e adolescentes com e sem HIV

▶ Avaliar a eficácia, a FC, a segurança e a aceitabilidade de novos regimes de fármacos, otimizar a dosagem dos medicamentos existentes e avaliar novos medicamentos para o tratamento da tuberculose em bebês, crianças, adolescentes e mulheres grávidas e em pós-parto com e sem HIV.

- Estudar novos agentes
- Compreender melhor os medicamentos existentes para a TB e otimizar a dosagem no local da doença.

▶ Avaliar novas vacinas contra a tuberculose para a prevenção da TB em bebês, crianças, adolescentes e mulheres grávidas.

IMPAACT Annual Meeting 2021

Acesso a tratamentos para TB e HIV durante a era da COVID

- Procura tardia de cuidados de saúde
 - Medo de contrair COVID no hospital
 - Confinamento/mensagens “fique em casa”
- Diminuição do foco dos serviços de saúde
 - Serviços de saúde sobrecarregados
 - Sintomas conflitantes
 - Medo de coletar amostras respiratórias
- Redução dos serviços de laboratório
 - Sistema sobrecarregado
 - Cadeia de suprimentos/plataforma Xpert
- **Acesso reduzido a serviços de saúde infantil, pesquisa clínica, atraso dos dados necessários**



Plano de curto prazo: IMPAACT TBSC

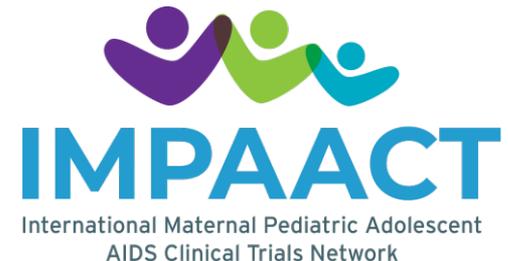
- P2024: conclusão do protocolo: 1 HP para prevenção de TB
 - P2034: conclusão do protocolo: pretomanida em TB resistente a fármacos (FC de dose única)
 - P2035: conclusão do protocolo: vacina VPM em crianças com HIV
 - P2020: conclusão do protocolo: tratamento totalmente oral para TBMR durante 6 meses
 - Desenvolver estudo de ponte RFPT (S31) para extrapolar para crianças (novo regime de 4 meses recomendado pela OMS para TB sensível aos fármacos)
-
- Implementar P1108, P2005, P 2026 (grupos de TB)
 - Implementar A5300/P2003
 - Reforçar a pesquisa social-comportamental em protocolos
 - P2201: divulgar
 - P1078 (subestudos)
 - P1113: divulgar
 - Colaborar no registro de grávidas com TB (TBTC, OMS)
 - Expandir o programa "*Mentored Investigator*", incluindo o ICAB

Plano de 5 anos ...

- Concluir o P1108
- Concluir o 2005
- Concluir o A5300/P2003
- Concluir o P2024
- Concluir o P2034
- Concluir o P2035
- Concluir o P2020
- Desenvolver e implementar estudo de encurtamento do tratamento: SHINE Plus
TB suscetível aos fármacos - podemos encurtar o tratamento para 2 meses?

Programa de tutoria do TBSC

- Ethel Weld: *MD, Pharm D*, JHU
- Yael Hirsch-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, África do Sul
- Christy Beneri, *MD*: Stony Brook
- Jennifer Hughes, *MD*: SU
- Nicole Salazar-Austin, *MD*: JHU
- Louvina van der Laan, *MD*, Pharmometrics: SU
- Megan Palmer, *MD* <África do Sul
- Faeza Patel, Shandukani





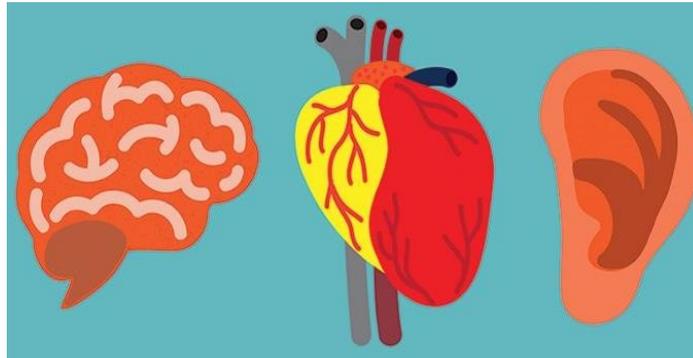
OBRIGADO

*Foto tirada com permissão, Sue Purchase
Anneke Hesselning, Desmond Tutu TB
Centre, Cidade do Cabo, África do Sul*



Complications

Complicações e comorbidades - escopo e prioridades



Allison Agwu, *MD ScM*
Presidente, IMPAACT C&C
Sessão Científica e Comunitária da Rede IMPAACT
24 de junho de 2021

Comitê Científico de Complicações e Comorbidades

Presidente: Allison Agwu

Vice-presidente: Jackie Hoare*

Linda Aurrpibul*

Sandy Burchett[‡]

Steve Innes*

Suad Kapetanovic

MacPherson Mallewa*

Evans Mpabalwani*

Savita Pahwa

Kunjai Patel [‡]

Adriana Weinberg

Representante do NICHD: Jack Moye

Representante do NIAID: Ellen Townley

Representante do NIMH: Pim Brouwers

Representante do CGD: Alex DiPerna

Representante principal do CEAD: Jane Lindsey

Representante secundário do CEAD:
Meredith Warshaw

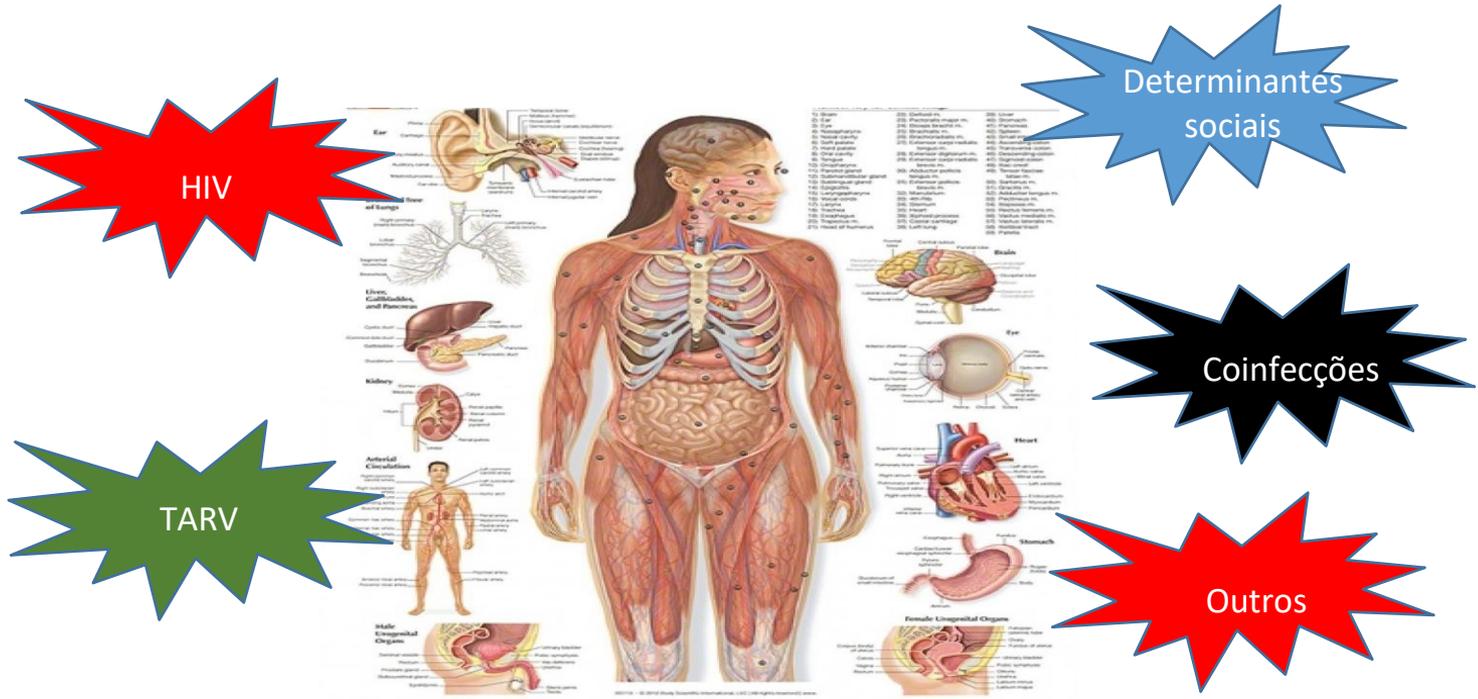
Representante do ICAB: Gwyneth Hendricks*;
Angie Partap

Representante do LC: Dale Dayton

Coordenador do centro de operações: Jen Libous,
Rachael Jeffrey, Sarah Buisson

Pessoa de contato do grupo de liderança científica (GLC):
Grace John-Stewart

Como é que as mulheres, bebês, crianças e jovens com infecção por HIV serão afetados?



O que fazer a respeito disso?

Phillips Pediatrics 2016; Malee AIDS Care 2011; Scharko AIDS Care 2006; Earnshaw AIDS & Behavior 2018; Griffith OFID 2017; Li JPIDS 2020; Venkataramani AIDS Pt Care 2010; Tieh et al. J Virus Eradication; Angrand AIDS Care 2018; Agwu JAMA 2012; Jao CID 2017; Lundberg Br J Inf Dis 2017

Resumo das prioridades por região

Prioridades	Ásia	África	América do Sul	EUA
Incapacidade cognitiva				
Saúde psiquiátrica e mental (depressão, ansiedade)				
Coinfecção por HIV e VHC				
HIV e envelhecimento				
Efeitos a longo prazo nas crianças nascidas de mulheres no programa opção B+				
Lipodistrofia (prevenção e resolução)				
Complicações de longo prazo do HIV e TARV				
Ativação imunológica				



Prioridades especificadas na proposta IMPAACT, agosto de 2019

- **Como é que a TARV afeta o cérebro?** Investigar os potenciais efeitos **neuroprotetores** e **neurotóxicos** da TARV para preservar o desenvolvimento neurocognitivo e a saúde mental em bebês, crianças e adolescentes
- **Como podemos avaliar e tratar melhor os efeitos no cérebro?** Refinar e otimizar a avaliação e o tratamento de transtornos neurocognitivos e de saúde mental, particularmente disfunção executiva, depressão e TSPT
- **Existem novas maneiras de prevenir/tratar outros aspectos que afetam as crianças com HIV?** Avaliação de novas abordagens preventivas e/ou terapêuticas a doenças de alta prioridade entre as populações pediátricas com ou afetadas pelo HIV, incluindo o vírus sincicial respiratório (VSR), trabalhando com o NIAID e outros parceiros
- **Que outras doenças afetam as mulheres, bebês, crianças e jovens com HIV? Qual é a melhor maneira de lidar com elas?** Avaliação de outras comorbidades e complicações de importância para populações pediátricas, adolescentes e grávidas com HIV, com outros parceiros e institutos do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido (NIH)

Prioridades especificadas na proposta IMPAACT, agosto de 2019

- **Como é que a TARV afeta o cérebro (de modo bom ou ruim)?**

Efeito do maraviroc na neuroinflamação e na função executiva.

MVC adicionado a um regime de TARV supressivo em crianças e adolescentes com incapacidades neurocognitivas.

- **Como podemos avaliar e tratar melhor os efeitos no cérebro?**

Intervenções para depressão em adolescentes com HIV, mulheres grávidas com depressão

Adaptação e teste das intervenções para melhorar a função executiva em crianças e adolescentes com HIV e déficits neurocognitivos.

- **Existem novas maneiras de prevenir/tratar outros aspectos que afetam as crianças com HIV?**

Estudos de fase I-III de vacinas experimentais contra VSR em bebês e crianças expostos e não infectados e não expostos ao HIV.

- **Que outras doenças afetam as mulheres, bebês, crianças e jovens com HIV? Qual é a melhor maneira de lidar com elas?**

Aspirina em baixa dose para prevenção de parto prematuro em mulheres com HIV (IMPAACT 2027) Tempo de resultados do parto prematuro; outras complicações do parto e citocinas inflamatórias

Crítica geral das prioridades especificadas na proposta

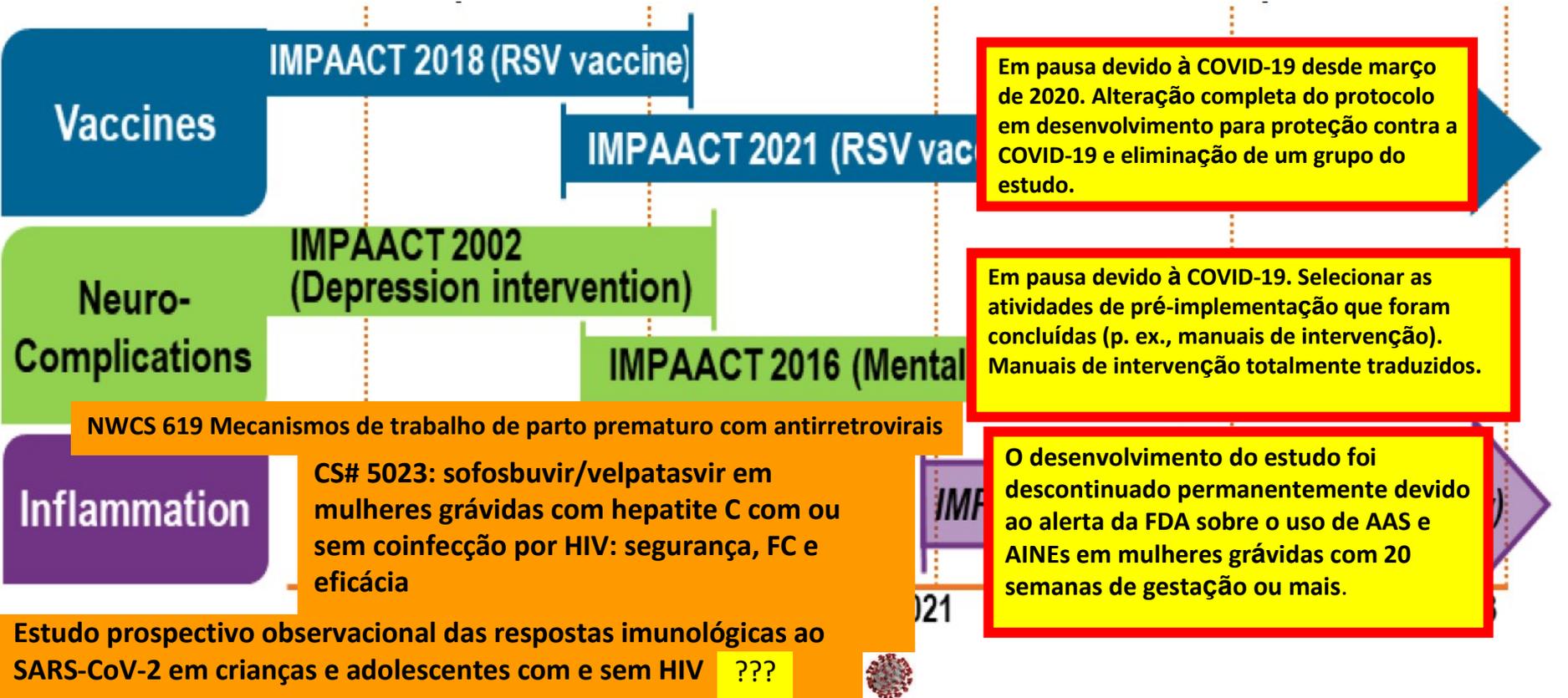
- Falta investigação sobre:
 - determinantes sociais e comportamentais da saúde que dificultam a administração e a retenção dos cuidados
 - adolescentes mais velhos em transição para a idade adulta
 - nutrição
 - crescimento
 - doença cardiovascular/cerebrovascular
- Falta de experiência/conhecimentos em:
 - Desenvolvimento de intervenções psiquiátricas para melhorar a cognição ou os resultados psiquiátricos
 - "Ciência da implementação" na população adolescente

Crítica geral das prioridades especificadas na proposta

- O plano geral para estudos neurocognitivos não é inovador e apenas propôs a adaptação de protocolos de pesquisa que não funcionaram bem em outras populações ou doenças
- Muitos dos objetivos serão prejudicados pela capacidade de realizar PL, especialmente em PBMR
- "O objetivo 4 é extremamente fraco. Parece improvável que muitos dos estudos propostos realmente possam ser realizados com sucesso, e ainda menos provável que os resultados afetem significativamente a área em questão".
- "Há vários estudos de intervenção previstos para ocorrer aparentemente em PBMR, apesar de a incapacidade cognitiva e neuropsiquiátrica em crianças com HIV de PBMR ser relativamente mal compreendida, havendo poucos estudos que avaliem quais são os fatores/vias causais da incapacidade cognitiva".



Portfólio e roteiro de complicações



Vaccines

IMPAACT 2018 (RSV vaccine)

IMPAACT 2021 (RSV vaccine)

Em pausa devido à COVID-19 desde março de 2020. Alteração completa do protocolo em desenvolvimento para proteção contra a COVID-19 e eliminação de um grupo do estudo.

Neuro-Complications

IMPAACT 2002 (Depression intervention)

IMPAACT 2016 (Mental health intervention)

Em pausa devido à COVID-19. Selecionar as atividades de pré-implementação que foram concluídas (p. ex., manuais de intervenção). Manuais de intervenção totalmente traduzidos.

NWCS 619 Mecanismos de trabalho de parto prematuro com antirretrovirais

Inflammation

CS# 5023: sofosbuvir/velpatasvir em mulheres grávidas com hepatite C com ou sem coinfeção por HIV: segurança, FC e eficácia

IMPAACT 2021

O desenvolvimento do estudo foi descontinuado permanentemente devido ao alerta da FDA sobre o uso de AAS e AINEs em mulheres grávidas com 20 semanas de gestação ou mais.

Estudo prospectivo observacional das respostas imunológicas ao SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes com e sem HIV

???

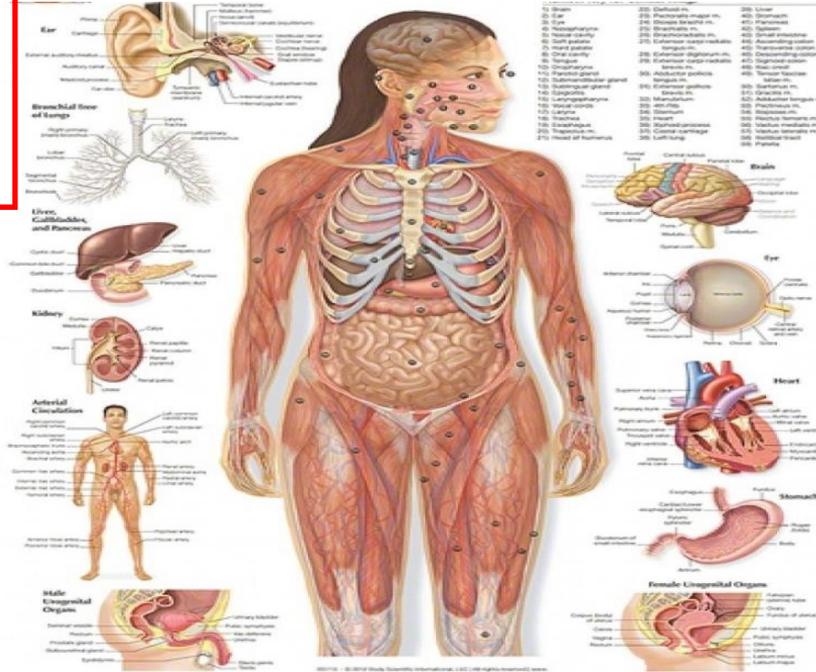


Propostas e respostas adicionais do comitê

Cérebro:
Jogos cerebrais*
Intensificação da TARV
Marcadores inflamatórios
Depressão, outras questões de saúde mentais

Coração:
Velocidade de onda de pulso*

Inflamação:
Óleo de peixe*
Microbicidas



Nascimento prematuro:
Aspirina
Fatores associados à prematuridade

Rim:
TDF vs. TAF

Fígado:
Hepatite B
Hepatite C*

O que fazer a respeito disso?



Time
to
REFLECT

Resultados da Pesquisa do Comitê Científico C&C, abril de 2021

(N = 7)

O comitê apresentou propostas que atendem às prioridades.

99% DE CONCORDÂNCIA

Desafios e oportunidades

Desafios:

- Plano científico abrangente
- Cada área requer conhecimentos específicos
- Muitos estudos requerem desenhos complicados
- É difícil saber o que priorizar / o que o GLC e o NIH apoiarão

Oportunidades:

- Esclarecer aquilo que se pede
- Desenvolver estratégias para adquirir ou expandir os conhecimentos
- Considerar um processo semelhante ao RFA
- Renovar o comitê

Considerações e observações do presidente

- Considerar se/como/quando trocar de comitê/revisar a infraestrutura e composição do comitê, incluindo a liderança
- Avaliar os conhecimentos/mecanismos para obter conhecimentos e experiência específicos
- Avaliar a participação e a produtividade dos membros do comitê
- Investir em investigadores juniores (\$\$\$, mecanismo para fornecer suporte em termos de tempo e projetos de forma rápida/confiável)
- Clareza sobre as prioridades da rede no que se refere a C&C

Qual é o plano?

- Reunião com o GLC sobre as próximas etapas
- Conseguir mais clareza por parte da liderança sobre as áreas de maior prioridade da rede
- Infraestrutura e formato do comitê
- Processo de cápsula/ideia revisitado



Prioridades	Ásia	África	América do Sul	EUA
Incapacidade cognitiva	X	X	X	X
Saúde psiquiátrica e mental (depressão, ansiedade)	X	X	X	X
Coinfecção por HIV e VHC	X			
HIV e envelhecimento	X			
Efeitos a longo prazo nas crianças nascidas de mulheres no programa opção B+		X		
Lipodistrofia (prevenção e resolução)			X	
Complicações de longo prazo do HIV e TARV	X			X
Ativação imunológica				X

Atualização do Comitê Científico de Cura do HIV da Rede IMPAACT (2021)

Deborah Persaud, *MD*

Presidente, Comitê Científico de Cura do HIV

Data: 24 de junho de 2021

Em
homenagem



William Borkowsky, MD
(1947-2021)

Agradecimentos

Membros do Comitê

Vice-presidente: Betsy McFarland

(William Borkowsky)

Yvonne Bryson

Ellen Chadwick

Ann Chahroudi

Mark Cotton

Katherine Luzuriaga

Betsy McFarland

Steve Spector

Thor Wagner

Especialistas do Comitê: [Anne Coletti e Charlotte Perlowski](#)

Representante do Conselho Consultivo Comunitário

Steven Mphonda

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

NICHD: Eric Lorenzo, Sai Majji

NIMH: Pim Brouwers

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

Pessoa de contato do GLC da rede IMPAACT: John Sleasman

Liderança da rede IMPAACT: Sharon Nachman, James McIntyre,

Pat Flynn e Philippa Musoke

Novos investigadores da equipe responsável pelo protocolo

Julie Rosebush, *DO* (2028)

Shaun Barnabas, *MD, PhD* (2028)

Samantha Fry, *MD* (2028)

Alka Khaitan, *MD* (2008)

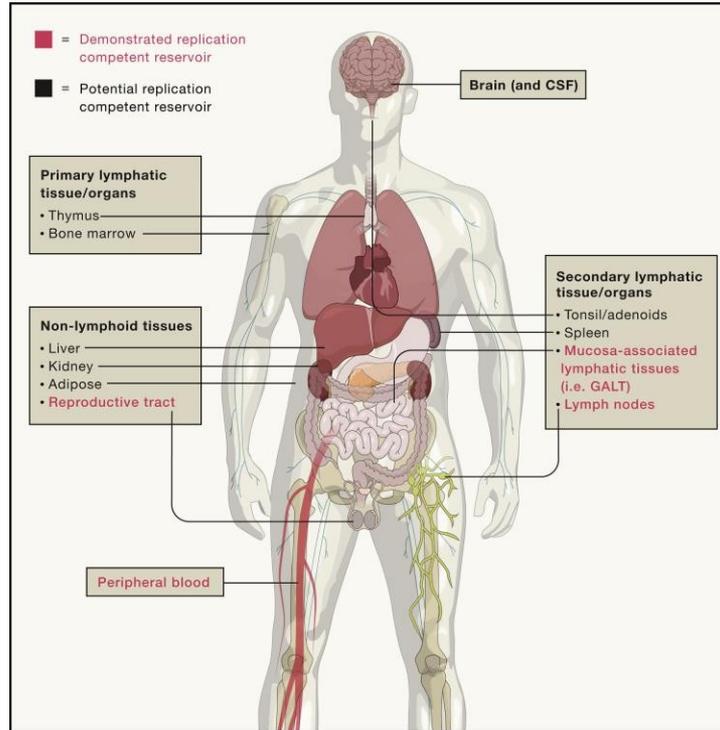
**Investigadores dos centros clínicos
Representantes dos pais, tutores e crianças
na comunidade**



Objetivo geral do Comitê Científico para a Remissão sem TARV/Cura para o HIV

- ▶ Encontrar novas maneiras de tratar a infecção do HIV em bebês, crianças e adolescentes que permitirão que o HIV permaneça controlado a níveis indetectáveis no plasma sem antirretrovirais (cura e remissão sustentada do HIV sem TARV)

Meta: Limitar as células que permitem que o HIV sobreviva por toda a vida, apesar da administração da TARV: obstáculos à cura



Revisado em: Margolis D et al. Cell 2020



Casos de cura do HIV (N = 2)

2021

Paciente
de Berlim
(2009)

Transplante de células-tronco hematopoiéticas
com células homozigotas CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ como
parte de tratamento oncológico

Paciente de
Londres
(2019)



O que queremos dizer com cura para o HIV

Cura: os tratamentos eliminaram todos os reservatórios de HIV para permitir que a TARV seja interrompida sem retorno do vírus no plasma

Paciente de Berlim: nenhum reaparecimento do vírus por 12 anos até seu falecimento devido à recidiva do câncer

Paciente de Londres: nenhum reaparecimento do vírus por 30 meses sem TARV 16 meses após o transplante; considerado curado

Revisado em: Chun TW, Eisinger RW, and Fauci AS. JAMA 2019

Cura e remissão

Cura: erradicação completa dos reservatórios de HIV para permitir a descontinuação da TARV

Remissão virológica sustentada: controle da recidiva viral sem administração de TARV, embora os reservatórios de HIV estejam presentes

Casos de remissão sustentada do HIV em crianças

Otimismo e esperança de remissão na infecção perinatal: TARV precoce e muito precoce

Bebê do Mississippi (2013)



Sem presença do vírus no plasma por 27 meses sem TARV

Sem recidiva do vírus no plasma por > 12 anos



Adolescente francês (2016)

Garoto sul-africano (2019)



Sem recidiva do vírus no plasma por 8,5 anos

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

Ensaio clínicos para a cura do HIV da rede IMPAACT (2013—

**TARV precoce e muito precoce mais imunoterapia (anticorpos
amplamente neutralizantes - IMPAACT P1115 e P2008**

IMPAACT P1115

Estudo prospectivo de fase I/II

Estudo de validação de conceito de administração de TARV muito precoce para atingir a remissão do HIV sem TARV em bebês

Presidentes do protocolo: Ellen Chadwick, Jennifer Jao

Vice-presidentes: Mark Cotton e Yvonne Bryson (presidente do V1.0)

P1115

1. ^a etapa	Início da TARV no espaço de 48 horas de vida no caso de bebês de alto risco
2. ^a etapa	TARV contínua com infecção por HIV-1 confirmada com monitoramento para determinar a elegibilidade para a interrupção da TARV entre os 2 e os 4 anos de idade
3. ^a etapa	Interrupção da TARV com monitoramento rigoroso quando à recidiva viral se os anticorpos derem negativo e não forem detectadas células infectadas com HIV
4. ^a etapa	Reinício da TARV em bebês que apresentem recidiva viral

Objetivo primário:

Avaliar a remissão do HIV entre recém-nascidos infectados no útero que iniciaram a terapia muito cedo no espaço de 48 horas após o nascimento

Remissão do HIV: definição de caso

Nenhum RNA de HIV confirmado no plasma \geq limite de detecção do ensaio de carga viral ao longo de 48 semanas após a interrupção da TARV

IMPAACT P1115: Progresso até a data

- ▶ 440 bebês expostos ao HIV com alto risco admitidos em **30 centros em 11 países (versão 1.0)**
- ▶ Países: **Brasil, Haiti, Quênia, Malawi, África do Sul, Tanzânia, Tailândia, EUA, Uganda, Zâmbia e Zimbábue**
- ▶ 34 bebês infectados na coorte 1 e 20 bebês na coorte 2
- ▶ A versão 2.0 está aberta e em fase de admissão (TARV à base de raltegravir +/- VRCO1; 100 pares de mãe-bebê admitidos até agora)
- ▶ **Os participantes do estudo estão começando a avaliação para a 3.^a etapa**

O que aprendemos com o IMPAACT P1115 (V 1.0)

- ▶ Os exames precoces aos bebês são viáveis em locais com recursos limitados
- ▶ A TARV muito precoce pode ser implementada com sucesso nos centros clínicos da rede IMPAACT
- ▶ A TARV preventiva com regime à base de nevirapina é segura e bem tolerada
- ▶ FC estabelecida para dosagens de tratamento de nevirapina para recém-nascidos (Ruel T et al. Lancet HIV 2020)
- ▶ Efeitos virológicos da TARV muito precoce no tamanho do reservatório (manuscrito *em preparação*)
- ▶ Estratégia suficientemente bem-sucedida para ter 8 dos 54 bebês em estudo para avaliar o resultado primário da remissão do HIV

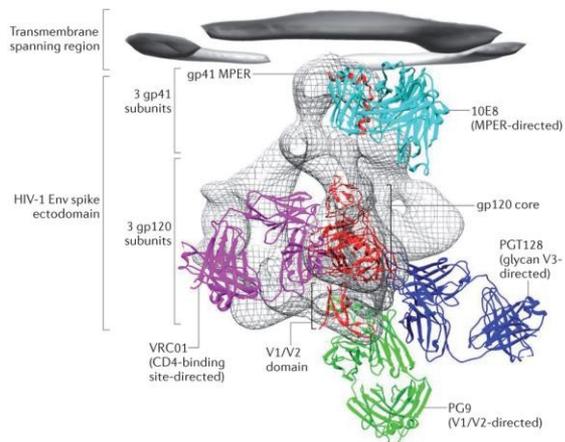
IMPAACT 2008

Estudo de fase I/II multicêntrico, randomizado, controlado do anticorpo monoclonal VRC01 com terapia antiviral combinada para promover a eliminação de células infectadas com HIV-1 em bebês

Presidentes do protocolo: Betsy McFarland, Alka Khaitan e William Borkowsky

IMPAACT 2008

Tratamento do estudo: quatro doses de VRC01 (0, 2, 6, 10 semanas + TARV)



Kwong PD et al. Nature Reviews/Immunology 2013



Presidentes do protocolo: **Betsy McFarland, Alka Khaitan e William Borkowsky (NYU)**; colaboração com o *Vaccine Research Center* do NIH (Rick Koup; Lucio Gama, Julie Ledgerwood e John Mascola e Barney Graham)

IMPAACT 2008

- ▶ Angariação encerrada em março de 2020
- ▶ 61 de 64 bebês previstos para admissão devido à pandemia da COVID
- ▶ Países: **Botswana, Brasil, Malawi e Zimbabué**
- ▶ Análise do *endpoint* primário antecipada para o final do verão de 2021

O que aprendemos com o IMPAACT 2008

- ▶ A angariação era viável
- ▶ Infusão subcutânea de múltiplas doses de anticorpos amplamente neutralizantes é viável e bem tolerada

IMPAACT 2015

Avaliação do reservatório de HIV-1 no sistema nervoso central de jovens e jovens adultos infectados no período perinatal com incapacidade cognitiva

Presidentes do protocolo: Ann Chahroudi e Thor Wagner

Objetivos do estudo (P2015)

Objetivo primário:

Avaliar o SNC como reservatório de HIV-1

Objetivo secundário:

Avaliar as associações dos reservatórios do HIV-1 no SNC e biomarcadores de inflamação e lesão neuronal no sangue e no LCR

Esquema do estudo

População do estudo: jovens e jovens adultos (13-24 anos de idade) com infecção perinatal; tomando terapia antirretroviral supressiva; historial de incapacidade neurocognitiva

Centro do estudo: apenas centros nos EUA

Tamanho da amostra: até 45 para atingir 30

RNA de HIV-1 plasmático < 20 cópias/ml

volume mínimo necessário (10 ml) de LCR para os objetivos do estudo.

Desenho: estudo observacional exploratório de coortes transversais, multicêntrico.

Centros participantes e atualização do estudo

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 Porto Rico

5052 Colorado

- ▶ 58 sujeitos selecionados em **10 de 12 centros** com início em outubro de 2018
- ▶ 24 participantes admitidos em 9 centros
 - ▶ com idades entre 13-18 anos (N = 8)
 - ▶ 16 com idades entre 19-24 anos (N = 16)
 - ▶ 22 participantes submetidos a PL; bem sucedida em 20
- ▶ A análise dos dados deverá ser concluída nos próximos 2-3 meses
- ▶ **Lições aprendidas: a punção lombar como parte dos estudos de cura do HIV era aceitável para a equipe do centro e os participantes do estudo**

IMPAACT P1107

Transplante de sangue do cordão umbilical usando células doadoras CCR5 delta 32 em pessoas infectadas com HIV-1 que requerem TMO e seus efeitos observados na persistência do HIV-1

Presidente do protocolo: Yvonne Bryson em colaboração com ACTG (Marshall Glesby e Koen van Biesen em Weill- Cornell Medical College)

Dois participantes admitidos: uma mulher afro-americana viva e em acompanhamento após transplante haploidêntica com células homozigóticas CCR5 delta 32 em 08/2017

Resumo dos ensaios clínicos de cura/remissão do HIV da rede IMPAACT

- ▶ Progresso substancial no desenvolvimento do protocolo, participação do estudo e conclusão do estudo nos ensaios clínicos de cura/remissão da rede IMPAACT em crianças e em todo o espectro etário
- ▶ Ênfase específica em locais com recursos limitados
- ▶ Os estudos têm contribuído para o desenvolvimento de novas terapias e abordagens à infecção perinatal em recém-nascidos e bebês
- ▶ As informações dos estudos atuais contribuirão para nossos futuros ensaios que visam promover as respostas imunológicas específicas do HIV por meio do uso de vacinas terapêuticas e combinações de anticorpos amplamente neutralizantes

Agradecimentos

Membros do Comitê

Vice-presidente: Betsy McFarland

(William Borkowsky)

Yvonne Bryson

Ellen Chadwick

Ann Chahroudi

Mark Cotton

Katherine Luzuriaga

Betsy McFarland

Steve Spector

Thor Wagner

Especialistas do Comitê: Anne Coletti e Charlotte Perlowski

Representante do Conselho Consultivo Comunitário

Steven Mphonda

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

NICHD: Eric Lorenzo, Sai Majji

NIMH: Pim Brouwers

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

Pessoa de contato do GLC da rede IMPAACT: John Sleasman

Liderança da rede IMPAACT: Sharon Nachman, James McIntyre,

Pat Flynn and Philippa Musoke

Novos investigadores da equipe responsável pelo protocolo

Julie Rosebush, *DO* (2028)

Shaun Barnabas, *MD, PhD* (2028)

Samantha Fry, *MD* (2028)

Alka Khaitan, *MD* (2008)

**Investigadores dos centros clínicos
Representantes dos pais, tutores e crianças
na comunidade**



Agradecimento e perguntas

Agradecimentos

O apoio geral dado à *International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network* (IMPAACT) foi fornecido pelo Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, NIAID) com cofinanciamento do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano Eunice Kennedy Shriver (*Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development*, NICHD) e do Instituto Nacional de Saúde Mental (*National Institute of Mental Health*, NIMH), todas as vertentes do Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido (*National Institutes of Health*, NIH), sob as Adjudicações UM1AI068632- 15 (IMPAACT LOC), UM1AI068616-15 (IMPAACT SDMC) e UM1AI106716-09 (IMPAACT LC) e número de contrato do NICHD HHSN275201800001I. O conteúdo é da exclusiva responsabilidade dos autores e não representa necessariamente as opiniões oficiais do NIH.



Atividades do Comitê Científico de Tratamento

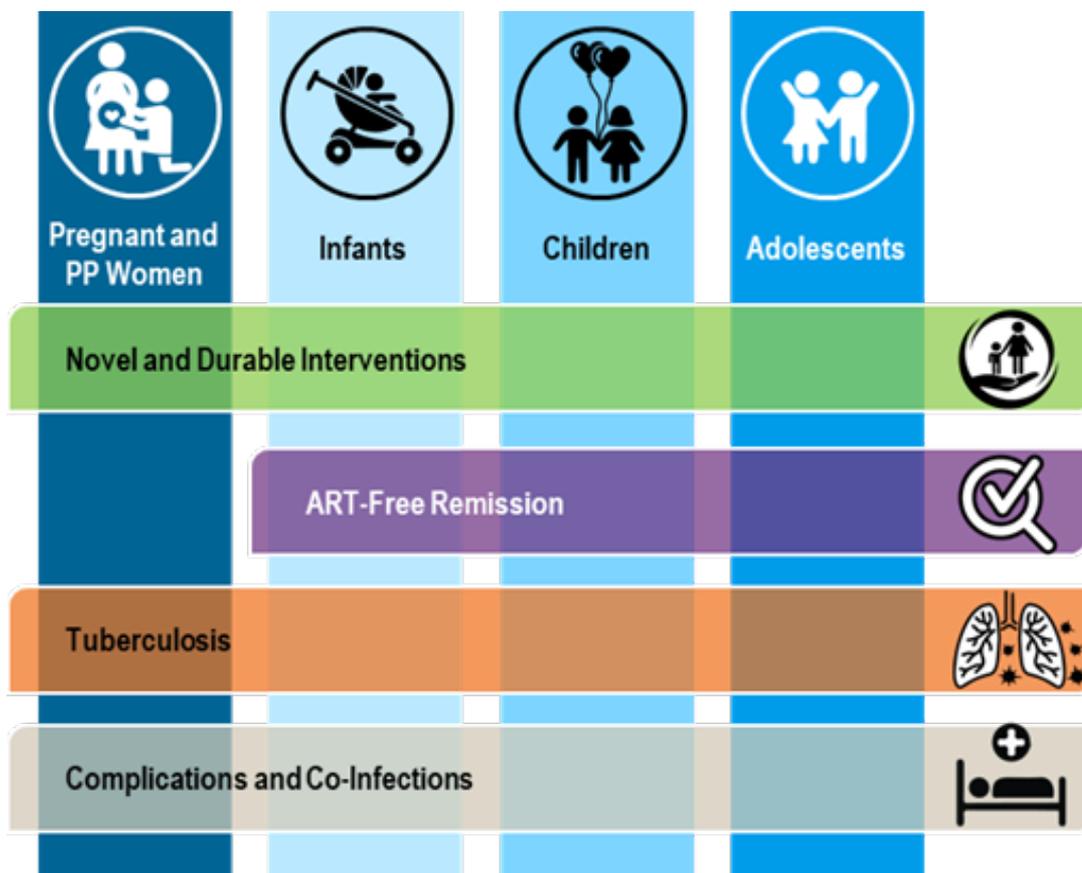
Pat Flynn, *MD*
Sessão do CAB
24 de junho de 2021

IMPAACT Annual Meeting 2021

Plano de pesquisa da rede IMPAACT, 2020 - 2027

IMPAACT Annual **Meeting** 2021





IMPAACT Annual Meeting 2021

Plano de intervenções (i.e., tratamentos) novas e prolongadas

106

- ▶ Desenvolver o **tratamento** de mulheres grávidas e em pós-parto que vivem com HIV, com o objetivo de otimizar os resultados de saúde para a mãe e para a criança e acelerar o processo de avaliação (FC, segurança, eficácia antiviral), licenciamento e uso recomendado de ARVs potentes e duráveis em mulheres grávidas e bebês, crianças e adolescentes com HIV.



IMPAACT Annual Meeting 2021

Tratamento do HIV

Presidentes do Comitê Científico: Theodore Ruel e Moherndran Archary

IMPAACT Annual **Meeting** 2021



Tratamento do HIV

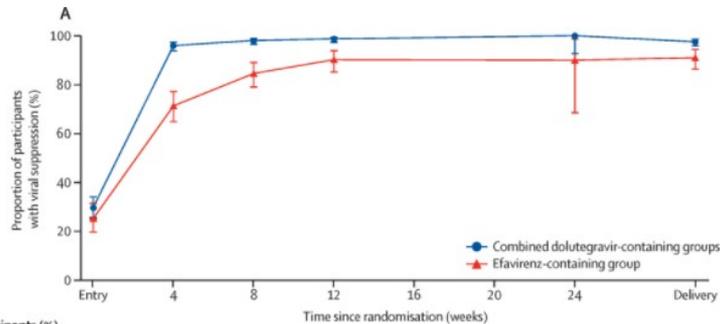
Mulheres grávidas e em pós-parto	Bebês (nascimento a 1.000 dias de vida)	Crianças (1.000 dias de vida a 13 anos)	Adolescentes (13 a 24 anos)
<p><u>Prioridade 1:</u> caracterizar as propriedades farmacocinéticas e a dosagem dos ARVs e as interações medicamentosas relevantes entre as mulheres durante a gravidez e a amamentação e seus bebês</p>			
	<p><u>Prioridade 2:</u> avaliar novos regimes de profilaxia para bebês nascidos de mulheres com HIV</p>		
	<p><u>Prioridade 3:</u> identificar e avaliar rapidamente a farmacocinética, a segurança e a eficácia antiviral dos ARVs mais promissores para o tratamento de primeira linha, acelerando o licenciamento para as populações pediátricas com HIV. Abordagens preventivas e/ou terapêuticas para doenças de alta prioridade</p>		
	<p><u>Prioridade 4:</u> realizar estudos de FC e clínicos necessários para otimizar o uso dos ARVs atuais para alcançar a supressão virológica entre as populações pediátricas com experiência com o tratamento em ARVs</p>		

Prioridade 1: caracterizar as propriedades farmacocinéticas e a dosagem dos ARVs e as interações medicamentosas relevantes entre as mulheres durante a gravidez e a amamentação e seus bebês

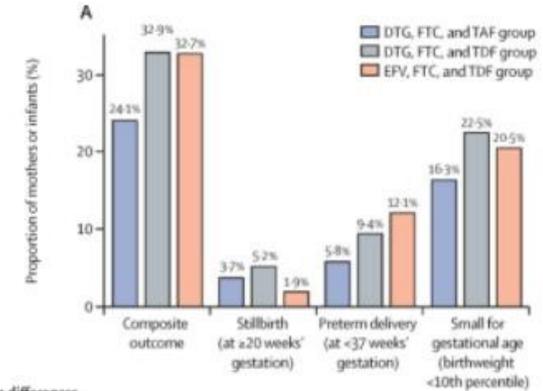
- ▶ P1026S - investigação de FC em mulheres grávidas e em pós-parto recebendo agente disponível comercialmente
 - 32 publicações e 42 resumos
- ▶ IMPAACT 2026 - Propriedades farmacocinéticas de antirretrovirais e fármacos anti-tuberculose durante a gravidez e pós-parto
 - Mulheres grávidas com HIV recebendo ARVs por via oral e nenhum medicamento para TB, e seus bebês
 - Mulheres grávidas com HIV e mulheres não infectadas com HIV que receberam ARVs de ação prolongada/liberação prolongada durante a gravidez e seus bebês
 - Mulheres grávidas com HIV recebendo ARVs e tratamento de primeira linha para TB, e seus bebês
 - Mulheres grávidas com HIV e mulheres não infectadas pelo HIV recebendo tratamento de segunda linha para TB, e seus bebês
 - Mulheres com HIV no pós-parto em amamentação durante a administração de ARVs por via oral, e seus bebês

IMPAACT 2010 / VESTED - Estudo de fase III da eficácia virológica e segurança de regimes de terapia antirretroviral contendo dolutegravir vs. efavirenz em mulheres grávidas infectadas com HIV-1 e seus bebês

- Quando iniciados na gravidez, os regimes contendo DTG apresentaram eficácia virológica superior no momento do parto em comparação com EFV/FTC/TDF
- DTG/FTC/TAF teve a menor frequência de resultados adversos compostos na gravidez e de mortes neonatais



Proportion of participants (%)	Entry	4	8	12	24	Delivery
Combined dolutegravir-containing groups	129/432 (30%)	404/421 (96%)	404/412 (98%)	382/387 (99%)	47/47 (100%)	395/405 (98%)
Efavirenz-containing group	53/209 (25%)	147/206 (71%)	170/201 (85%)	166/184 (90%)	18/20 (90%)	182/200 (91%)



Group differences (95% CI)

Comparison	Composite outcome	Stillbirth (at ≥20 weeks' gestation)	Preterm delivery (at <37 weeks' gestation)	Small for gestational age (birthweight <10th percentile)
DTG, FTC, and TAF group vs DTG, FTC, and TDF group	-8.8%	-1.5%	-3.6%	-6.2%
DTG, FTC, and TDF group vs EPV, FTC, and TDF group	0.2%	3.3%	-2.7%	2.0%
DTG, FTC, and TAF group vs EPV, FTC, and TDF group	-8.6%	1.8%	-6.3%	-4.2%

(95% CI values in parentheses below the table)

Prioridade 2: avaliar novos regimes de profilaxia para bebês nascidos de mulheres com HIV

- ▶ Com base nos estudos IMPAACT 1097 e 1110 de raltegravir
- ▶ IMPAACT 2023 - Um estudo de fase I da segurança, tolerabilidade e farmacocinética do dolutegravir em recém-nascidos expostos ao HIV-1
- ▶ Aguardando versão final, junho de 2021
- ▶ Centros do ensaio nos EUA, África do Sul, Tailândia, Brasil

Prioridade 2: avaliar novos regimes de profilaxia para bebês nascidos de mulheres com HIV

- ▶ IMPAACT - Colaboração da OMS
 - Objetivo - gerar consenso sobre o desenho ideal para investigar estratégias inovadoras para prevenir a transmissão vertical no período perinatal e pós-natal
 - Retrabalhando os ARVs atualmente disponíveis
 - Exploração de novos ARVs, incluindo injetáveis de ação prolongada
 - Anticorpos amplamente neutralizantes
 - Mecanismos de administração
 - Frequência de administração
 - Desenho do estudo

Prioridade 3: identificar e avaliar rapidamente a farmacocinética, a segurança e a eficácia antiviral dos ARVs mais promissores para o tratamento de primeira linha, acelerando o licenciamento para as populações pediátricas com HIV. Abordagens preventivas e/ou terapêuticas para doenças de alta prioridade

- ▶ P1093 - dosagem pediátrica de DTG - comprimidos revestidos por película e dispersíveis

Drug Topics

FDA Approves Dolutegravir Tablets for Oral Suspension for ...

Officials with the FDA have approved dolutegravir (Tivicay PD, ViiV ... The new approval is based on data from the ongoing P1093 and ...

Jun 12, 2020



PharmaTimes

EU approval for ViiV's Tivicay for children living with HIV

... formulation of its HIV-1 treatment Tivicay (dolutegravir) in paediatric patients ... The approval is based on data from the ongoing P1093 and ...

Jan 14, 2021

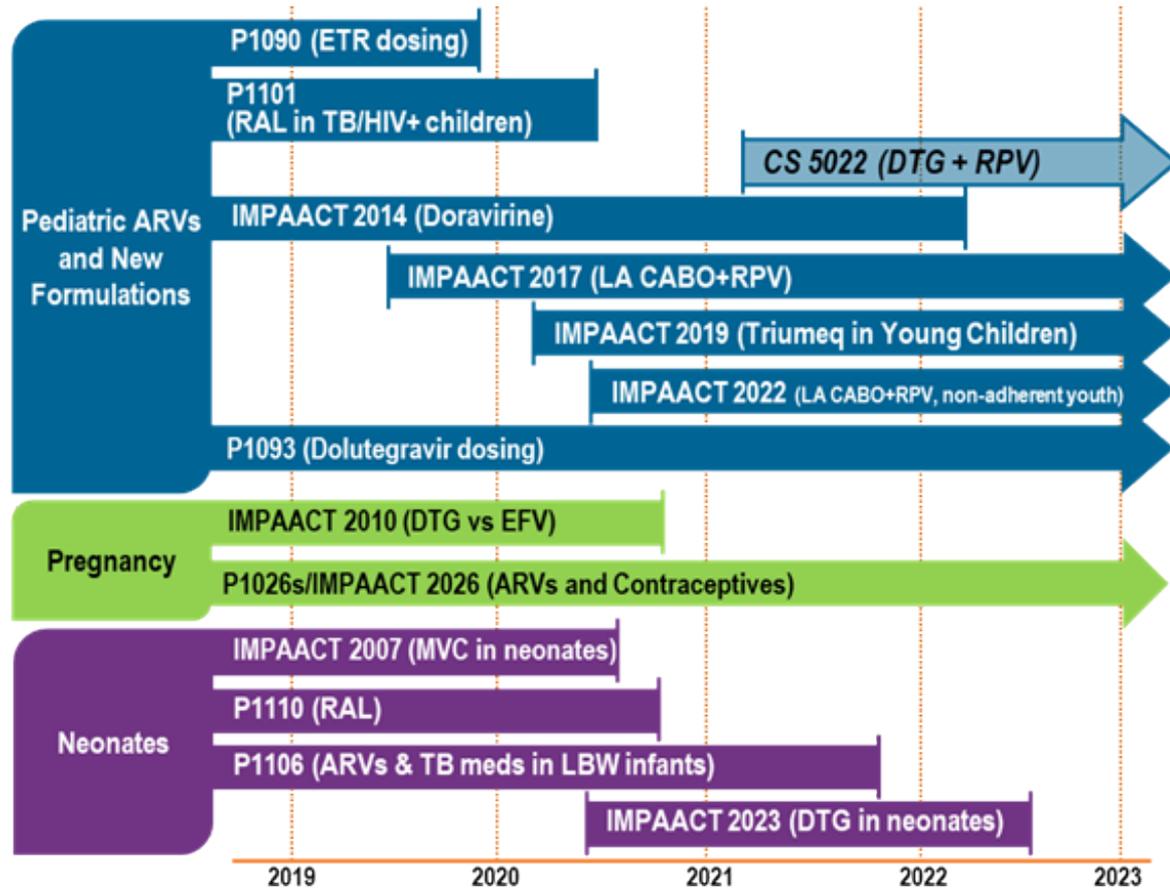


IMPAACT Annual Meeting 2021

Prioridade 4: realizar estudos de FC e clínicos necessários para otimizar o uso dos ARVs atuais para alcançar a supressão virológica entre as populações pediátricas com experiência com o tratamento em ARVs

- ▶ 2014 - definição da população apropriada para comprimidos para adultos, concluído
- ▶ 2017 - primeiro ensaio de agentes injetáveis de ação prolongada em adolescentes, em fase de admissão
- ▶ 2019 - confirmação de dose de ABC/DTG/3TC dispersível, quase finalizado
- ▶ 2022 - injetáveis de ação prolongada em jovens não aderentes ao tratamento, pendente
- ▶ 2029 - DTG/RPV - Troca para *Juluca*, previsto para o final de 2021
- ▶ 2036 - injetáveis de ação prolongada em crianças de 2 a < 12 anos de idade, em desenvolvimento, previsto para o final de 2021

Temos muito trabalho! 2020 a 2027



IMPAACT Annual Meeting 2021

Obrigado!

Uma andorinha só não faz verão!
Não conseguiríamos fazer isso sem você!

