

O PAPEL DOS NOVOS FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DO HIV/AIDS, NO CENÁRIO BRASILEIRO ATUAL

Max Igor Banks Ferreira Lopes
HCFMUSP

O que é novo?

Novas Drogas não disponíveis no BR

- **Início de tratamento**
 - Inibidores de integrase
 - RAL
 - EVG
 - DTG
 - Rilpivirina
- **Resgate**
 - Dolutegravir
 - DRV 800mg/d

"Novas" Drogas para o Resgate

- Darunavir 800mg/d
- Dolutegravir



Dolutegravir em pacientes infectados experimentados e com resistência ao raltegravir e/ou ao elvitegravir: VIKING-3

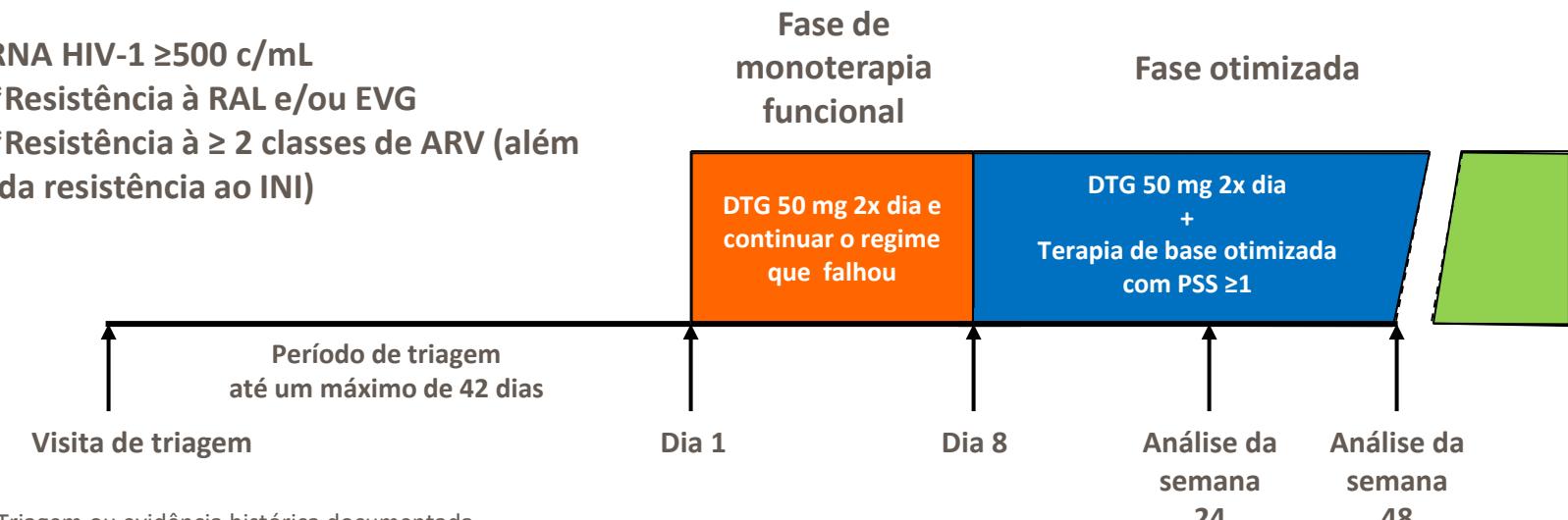
Antonella Castagna,¹ Franco Maggiolo,² Giovanni Penco,³ David Wright,⁴ Anthony Mills,⁵ Robert Grossberg,⁶ Jean-Michel Molina,⁷ Julie Chas,⁸ Jacques Durant,⁹ Santiago Moreno,¹⁰ Manuela Doroana,¹¹ Mounir Ait-Khaled,¹² Jenny Huang,¹³ Sherene Min,¹⁴ Ivy Song,¹⁴ Cindy Vavro,¹⁴ Garrett Nichols,¹⁴ and Jane M. Yeo,¹² for the VIKING-3 Study Group

Desenho do estudo

RNA HIV-1 ≥ 500 c/mL

*Resistência à RAL e/ou EVG

*Resistência à ≥ 2 classes de ARV (além da resistência ao INI)



*Triagem ou evidência histórica documentada.

PSS = pontuação geral de susceptibilidade

N=114 durante 48 semanas

N=183 durante 24 semanas

Figura 5 – Adaptada a partir da referência 7

CV < 50 c/mL (Snapshot)

- População da semana 24 (N = 183) inclui o número total de recrutados.
- População da semana 48 (N = 114) inclui aqueles indivíduos que atingiram a semana 48 no momento do corte de dados.

Resultados	DTG 50 mg 2x dia	
	Semana 24 ITT-E (N=183)	Semana 48 ITT-E (N=114)
Sucesso virológico	126 (69%)	64 (56%)
Sem resposta virológica	50 (27%)	44 (39%)
Sem CV no momento da análise	7 (4%)	6 (5%)
Descontinuado devido à EAs ou óbito	5 (3%)	5 (4%)
Descontinuado por outras razões	2 (1%)	1 (<1%)

Tabela 20 – Adaptada a partir da referência 7

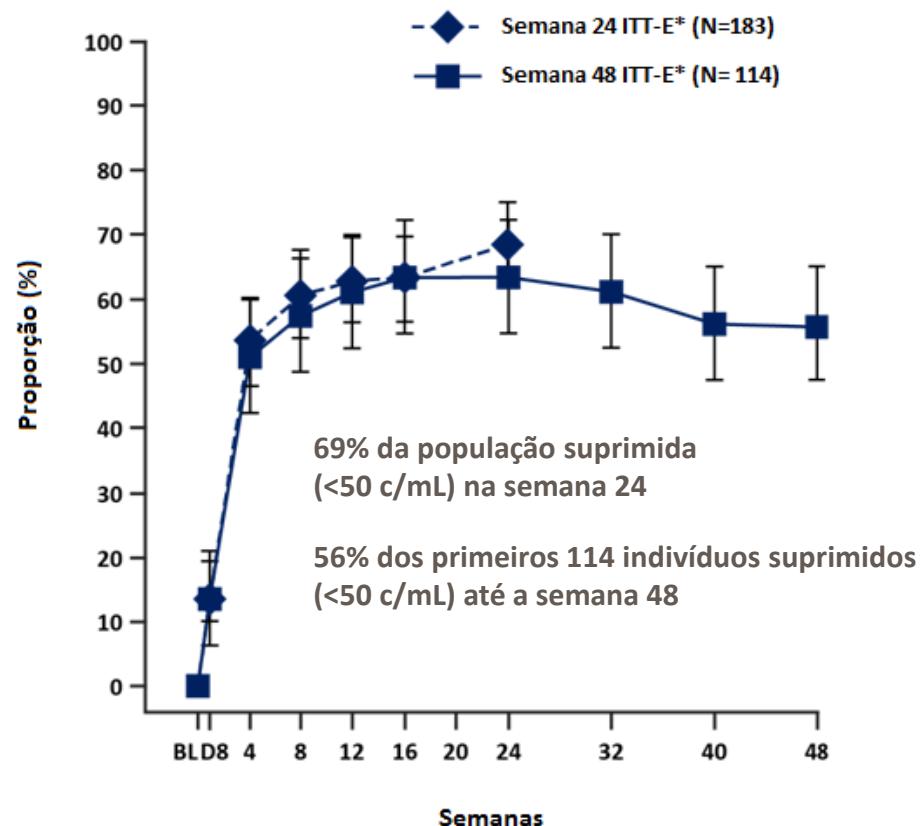


Gráfico 11 – Adaptado a partir da referência 7

*Intention-to-treat Exposed

Resposta do dia 8 e semana 24 pela resistência inicial

Em análises multivariadas, Q148 + ≥ 2 mutações e DTG FC aumentado eram altamente correlacionados com reduções menores no RNA HIV-1 no dia 8 ($p <0,001$).

Mutações de resistência primária de INI no início	N	Mudanças dos valores basais de RNA HIV-1 RNA (\log_{10}) no dia 8	% com <50 c/mL RNA HIV-1 na semana 24
Total	183	-1.4 (0.61)	69%
Sem mutações primárias	60	-1.6 (0.55)	78%
T66	1	-1.9	100%
Y143	28	-1.7 (0.42)	75%
N155	33	-1.4 (0.51)	88%
≥2 mutações primárias	8	-1.4 (0.76)	50%
Q148 + ≤1 mutação secundária*	32	-1.1 (0.51)	59%
Q148 + ≥2 mutações secundárias*	21	-1.0 (0.81)	24%

*Principais mutações secundárias foram G140A/C/S, L74I e E138A/K/T.

Tabela 21 – Adaptada a partir da referência 7



Dolutegravir versus raltegravir em pacientes adultos com HIV experimentados com antirretrovirais, mas naïve de INI: 48 semanas.

Pedro Cahn, Anton L Pozniak, Horacio Migrone, Andrey Shuldyakov, Carlos Brites, Jaime F Andrade-Villanueva, Gary Richmond, Carlos Beltran Buendia, Jan Fourie, Moti Ramgopal, Debbie Hagins, Franco Felizarta, Jose Madruga, Tania Reuter, Tamara Newman, Catherine B Small, John Lombaard, Beatriz Grinsztejn, David Dorey, Mark Underwood, Sandy Griffi th, Sherene Min, on behalf of the extended SAILING Study Team

Desenho do estudo

- ARV-experimentado, INI-Naïve
- RNA HIV-1 >400 c/mL^a
- 1:1 Randomização
- Estratificada por:
 - a) RNA HIV-1 (\leq or >50.000)
 - b) Uso de DRV/r e
 - c) nº de drogas totalmente ativas na TBO

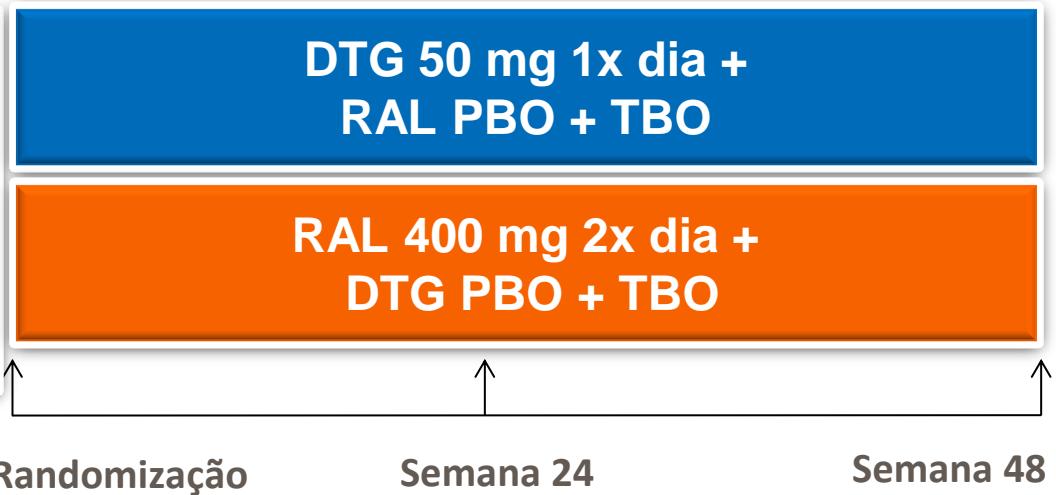


Figura 4 – Adaptada a partir da referência 6

- ^a Triagem e um segundo teste consecutivo > 400 c/mL antes da triagem (se triagem de RNA HIV-1 > 1000 c/mL).
- PBO = placebo;
- TBO = terapia de base otimizada, compreendendo pelo menos um e não mais de 2 agentes ativos.

Características basais

	DTG 50 mg 1x dia (n=354)	RAL 400 mg 2x dia (n=361)
Idade, média (anos)	42	43
Gênero, feminino	30%	34%
Etnia, branco	49%	48%
Afro-americano/Africano	40%	44%
RNA HIV-1, média (\log_{10} c/mL)	4.17	4.21
>50,000 c/mL	30%	30%
Contagem de CD4+, média (cells/mm ³)	205 (88-368)	193 (96-365)
<200 cells/mm ³	49%	51%
Coinfecção HBV e/ou HCV	14%	17%
Duração ARV prévia, média (anos)	6.7	6.0
≥3 Classes resistentes	48%	51%

DRV/r na terapia de base otimizada

- | | | |
|---|-----------|-----------|
| - Uso de DRV/r sem mutações primárias de IP | 72 (20%) | 77 (21%) |
| - Sem uso de DRV/r ou uso com mutações primária de IP | 282 (80%) | 284 (79%) |

Tabela 12 – Adaptada a partir da referência 6

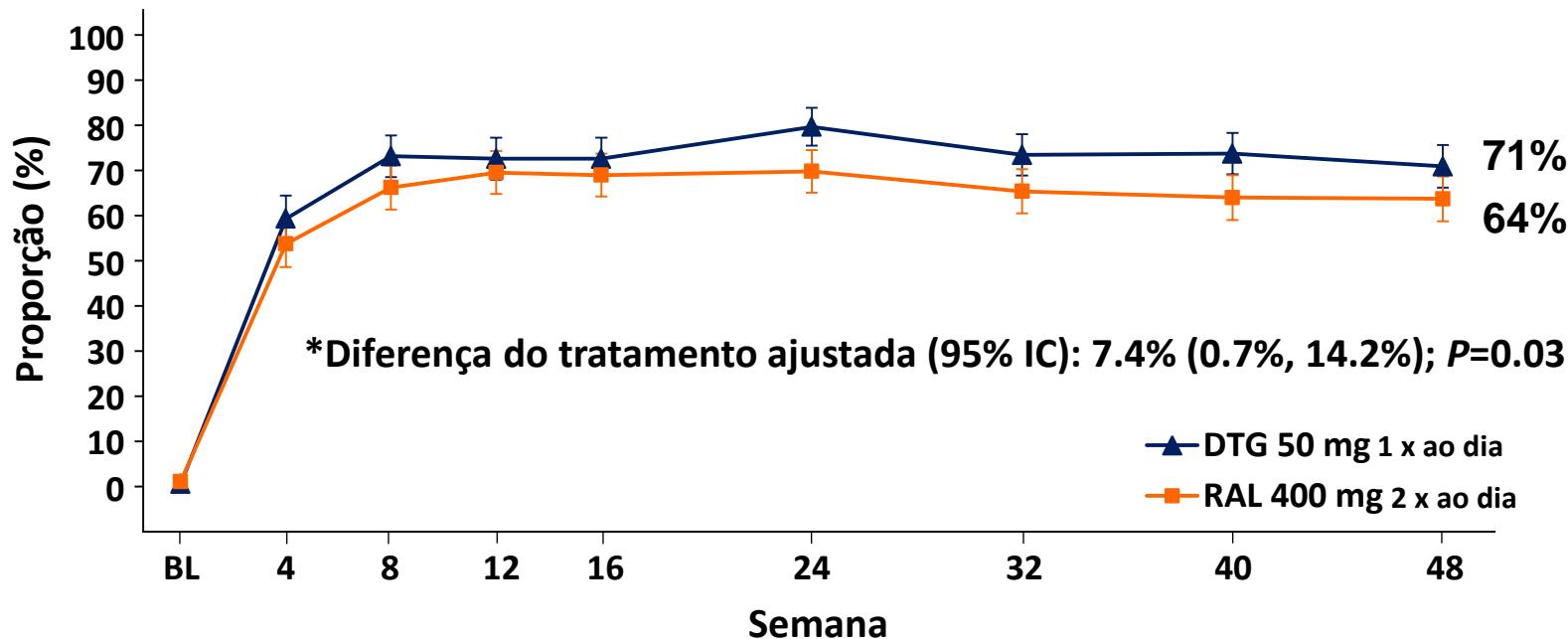
Características basais - Background

	DTG 50 mg 1x dia (n=354)	RAL 400 mg 2x dia (n=361)
Terapias de base (%)		
Darunavir-ritonavir, tenofovir	18%	20%
Lopinavir-ritonavir, tenofovir	11%	11%
Darunavir-ritonavir, etravirina	9%	11%
Lopinavir-ritonavir	10%	10%
Atazanavir-ritonavir, tenofovir	10%	9%
Darunavir-ritonavir, maraviroque	6%	5%

Continuação da Tabela 12 – Adaptada a partir da referência 6

CV < 50 c/mL

Dolutegravir foi estatisticamente superior ao raltegravir na semana 48.



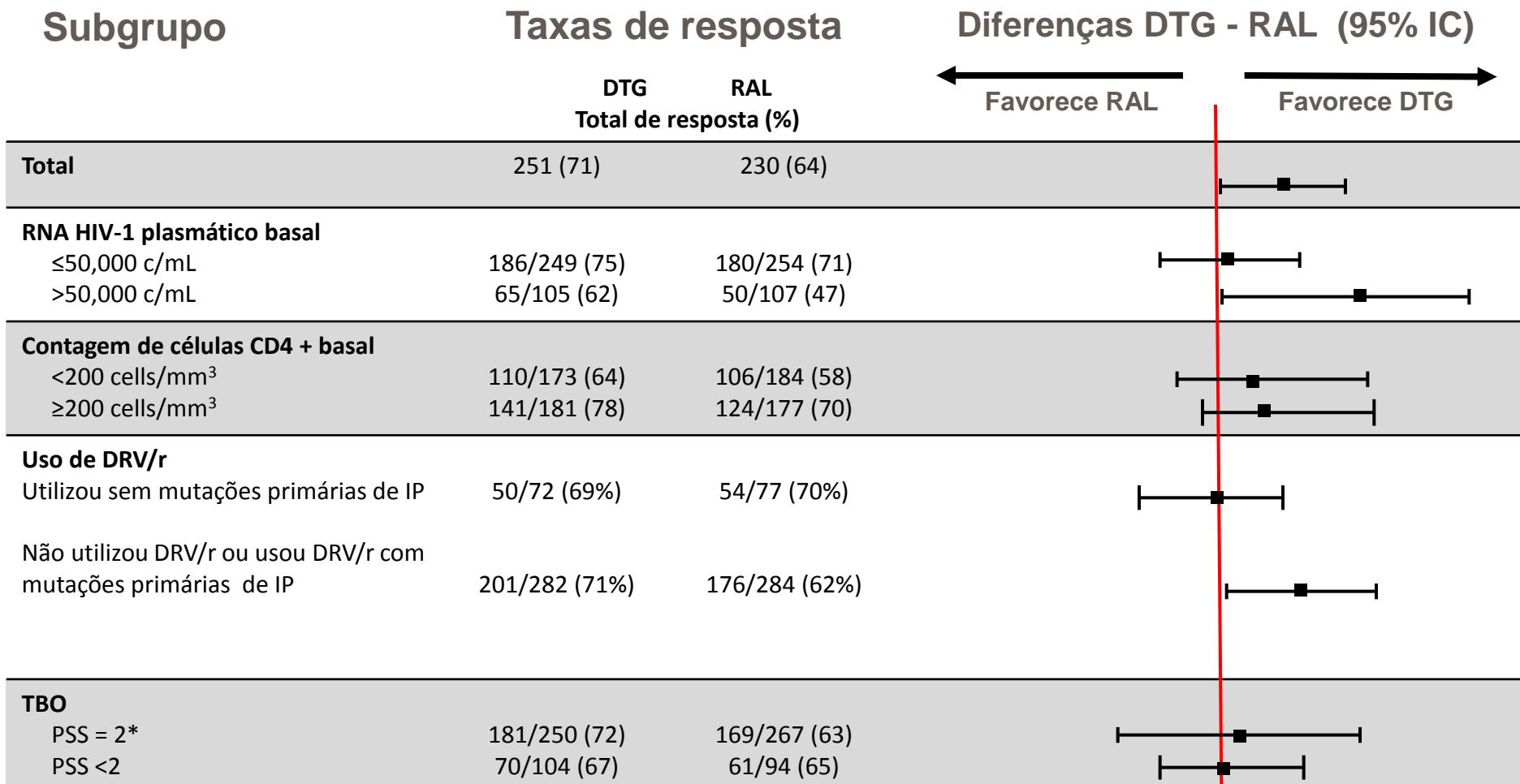
A mudança média nos valores basais de CD4+ foi semelhante entre os braços:

DTG: +162.4 células/mm³ (n=294); RAL: +153.2 células/mm³ (n=283).

*Diferença ajustada com base na análise estratificada para valores basais de RNA HIV-1 ($\leq 50.000 \text{ c/mL}$ vs $> 50.000 \text{ c/mL}$), o uso DRV/r sem mutações primárias de IP e valores basais do score fenotípico, PSS (2 vs <2).

Gráfico 10 – Adaptado a partir da referência 6

RNA HIV-1 <50 c/mL – Estratificação



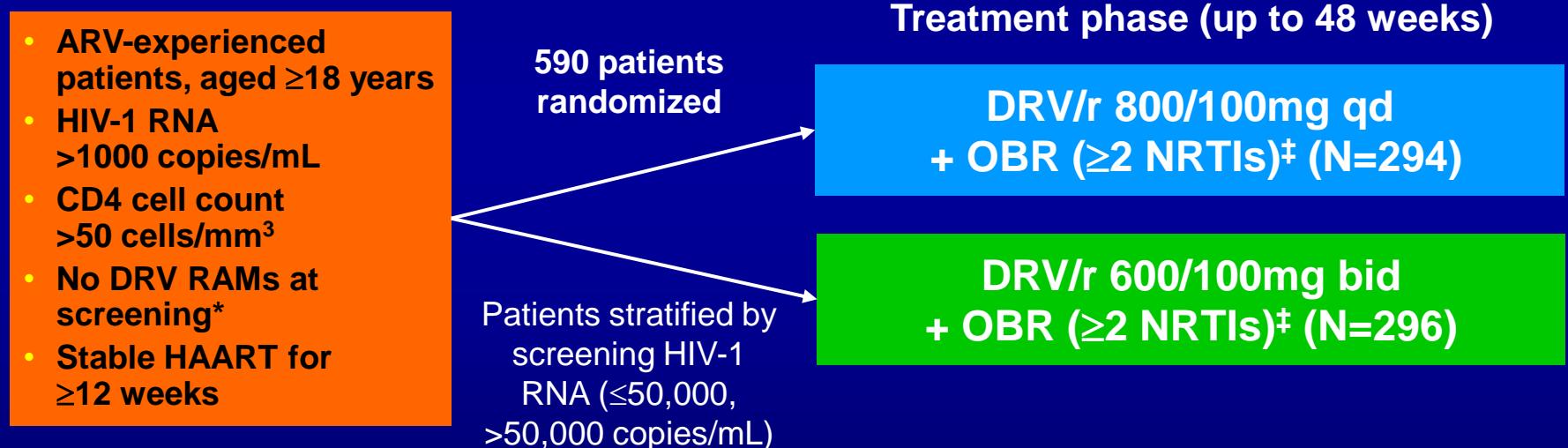
*PSS baseado na suscetibilidade completa, categoria relatada "2" inclui dois indivíduos com PSS = 3.

TBO = Terapia de Base Otimizada

Tabela 14 – Adaptada a partir da referência 6

ODIN: study design

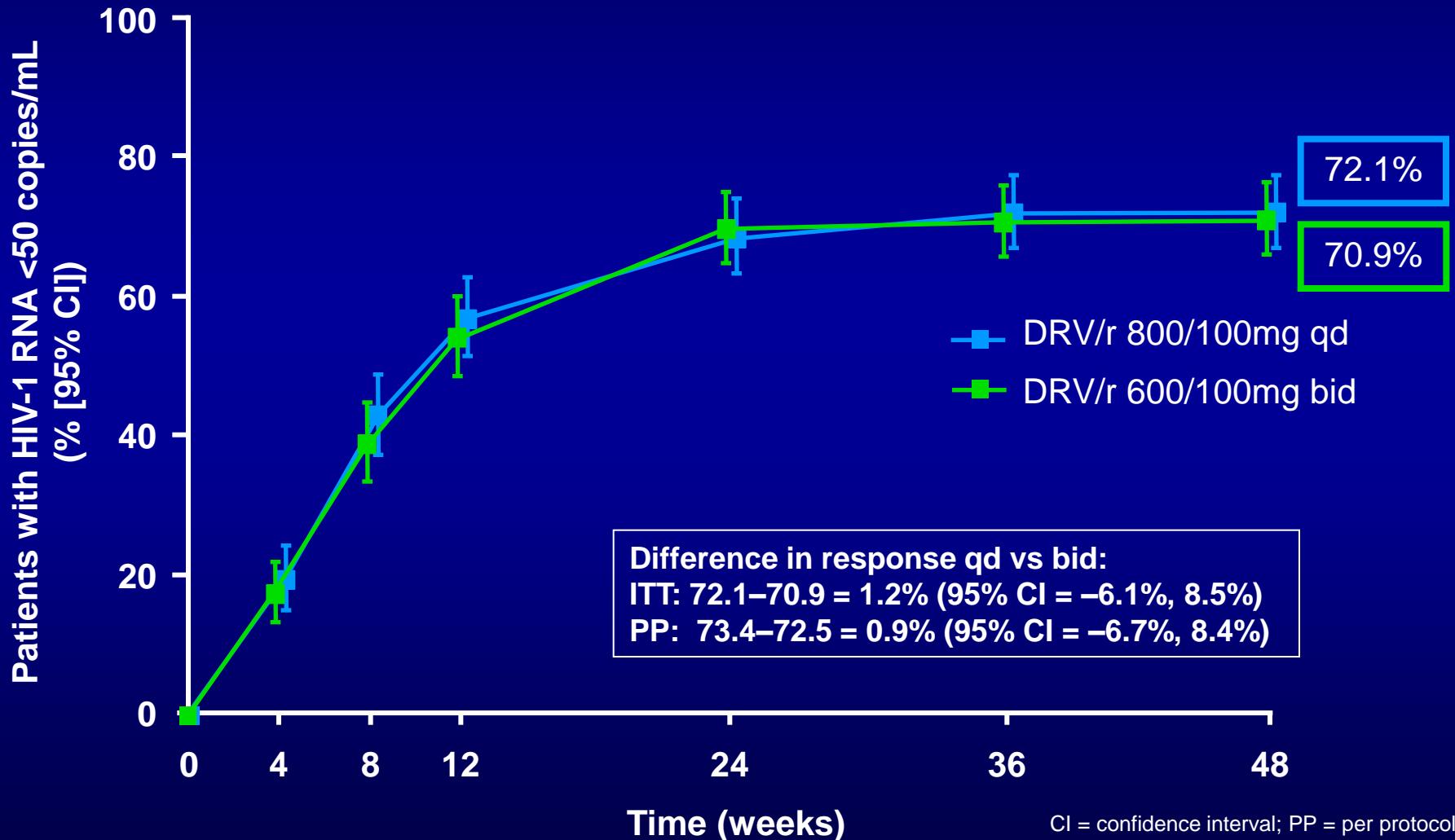
- ODIN (TMC114-C229) is a Phase IIIb, randomized, open-label study
 - compares efficacy, safety and tolerability at Week 48 in treatment-experienced adults with no DRV RAMs



*DRV RAMs include the following mutations: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V;

[‡]Individualized OBR included ≥ 2 N(t)RTIs based on ARV history and resistance testing

ODIN: viral load <50 copies/mL to Week 48 (ITT-TLOVR)



ODIN: laboratory abnormalities

Treatment-emergent grade 2–4 lipid and liver-related laboratory abnormalities ($\geq 2\%$ incidence), n (%)*	Once-daily DRV/r 800/100mg (N=294)	Twice-daily DRV/r 600/100mg (N=296)	P value
Triglycerides	15 (5.2)	31 (11.0)	<0.014
Total cholesterol*	29 (10.1)	58 (20.6)	<0.0007
LDLc cholesterol*	28 (9.8)	47 (16.7)	<0.019
ALT	5 (1.7)	10 (3.5)	0.20
AST	6 (2.1)	10 (3.5)	0.32
Non-graded lipid-related laboratory abnormalities, n (%)			
HDL below the lower normal limit	57 (19.9)	52 (18.4)	0.67

*Based on the Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Paediatric Adverse Events 2004, which does not have a grade 1 classification for triglycerides and grade 4 for total cholesterol and LDL.

ODIN: Virologic Response Rates and Resistance Outcomes

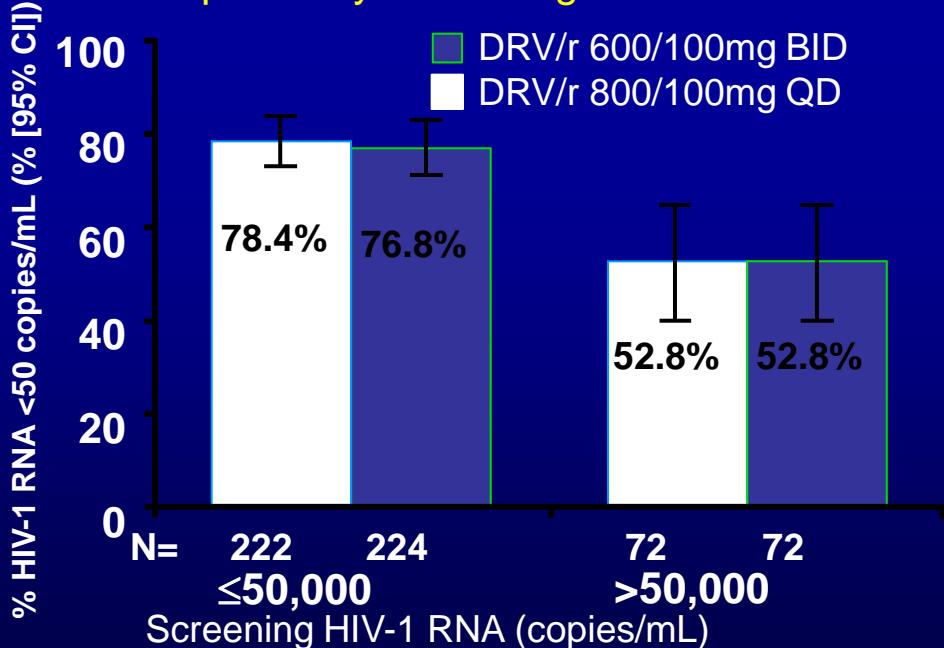
Overall Week 48 <50 c/mL (ITT, TLOVR)

DRV/r 800/100mg qd	72.1%
DRV/r 600/100mg bid	70.9%

Meets Noninferiority

Difference in response qd vs. bid (ITT):
 $72.1 - 70.9 = 1.2\%$ (95% CI = -6.1% , 8.5%)

Response by Screening HIV RNA



Resistance Summary

	DRV/r 800/100mg QD (n=294)	DRV/r 600/100mg BID (n=296)
Virologic failures	22.1%	18.2%‡
Never suppressed	18.4%	14.5%
Rebounders	3.7%	3.7%
Paired baseline/endpoint genotypes (No.)	60	42
Develop Primary PI RAMs	1§	0
Develop any PI RAMs	7	4
Developing NRTI RAMs	4	3

‡ Not significant; § Also DRV RAMs

Novas Drogas não disponíveis no BR

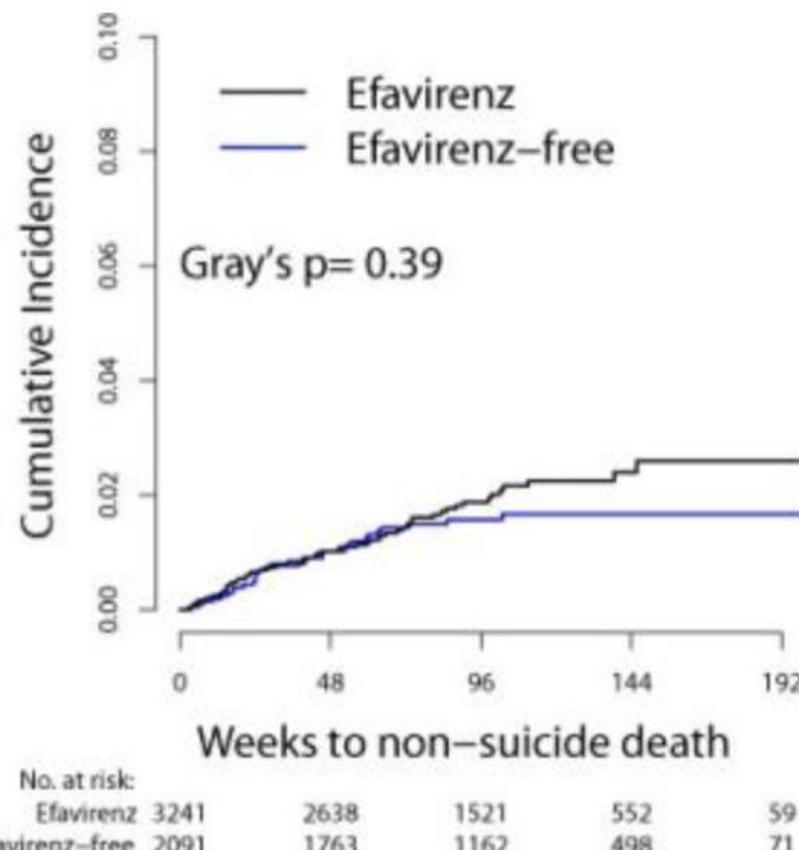
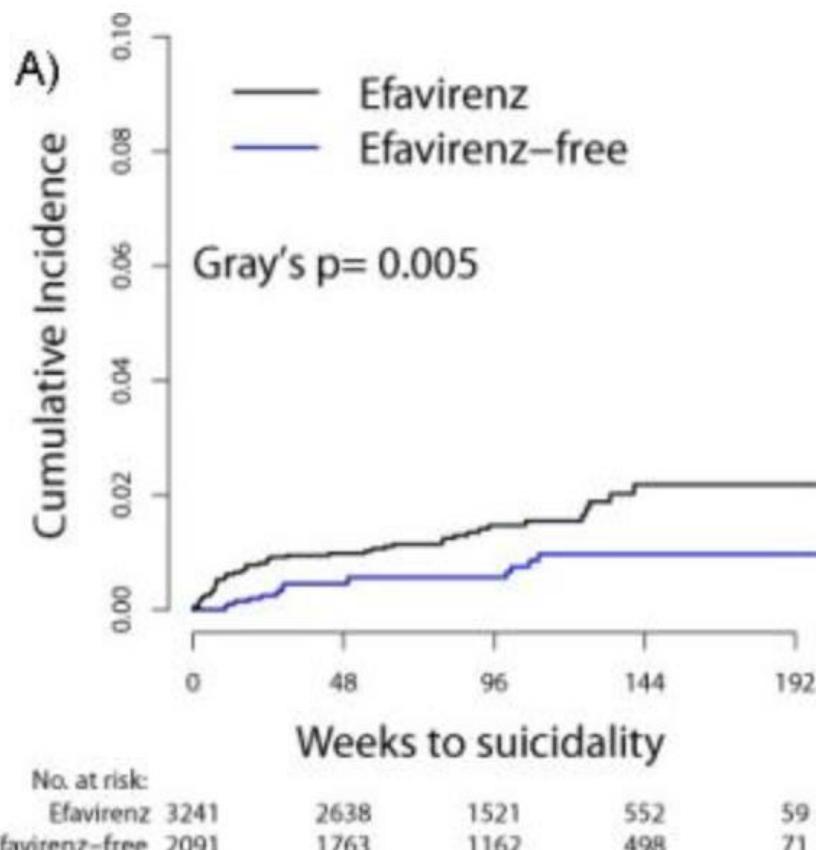
- **Início de tratamento**
 - Inibidores de integrase
 - RAL
 - EVG
 - DTG
 - Rilpivirina
- **Resgate**
 - Dolutegravir
 - DRV 800mg/d

Consensos Mundiais

	Brasil - 13	OMS - 13	DHHS - 15	EACS - 15
ITRNN				
- EFV				
- RPV				
IP				
- LPV/r				
- ATV/r				
- DRV/r				
II				
- RAL				
- EVG				
- DTG				

Association between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk of Suicidal Ideation, Attempted, or Completed Suicide

Katie R. Mollan, M.S.^{1,2}, Marlene Smurzynski, Ph.D.^{1,3}, Joseph J. Eron, M.D.², Eric S. Daar, M.D.⁴, Thomas B. Campbell, M.D.⁵, Paul E. Sax, M.D.⁶, Roy M. Gulick, M.D.⁷, Lumine Na, M.S.¹, Lauren O'Keefe, B.S.¹, Kevin R. Robertson, Ph.D.², and Camlin Tierney, Ph.D.¹



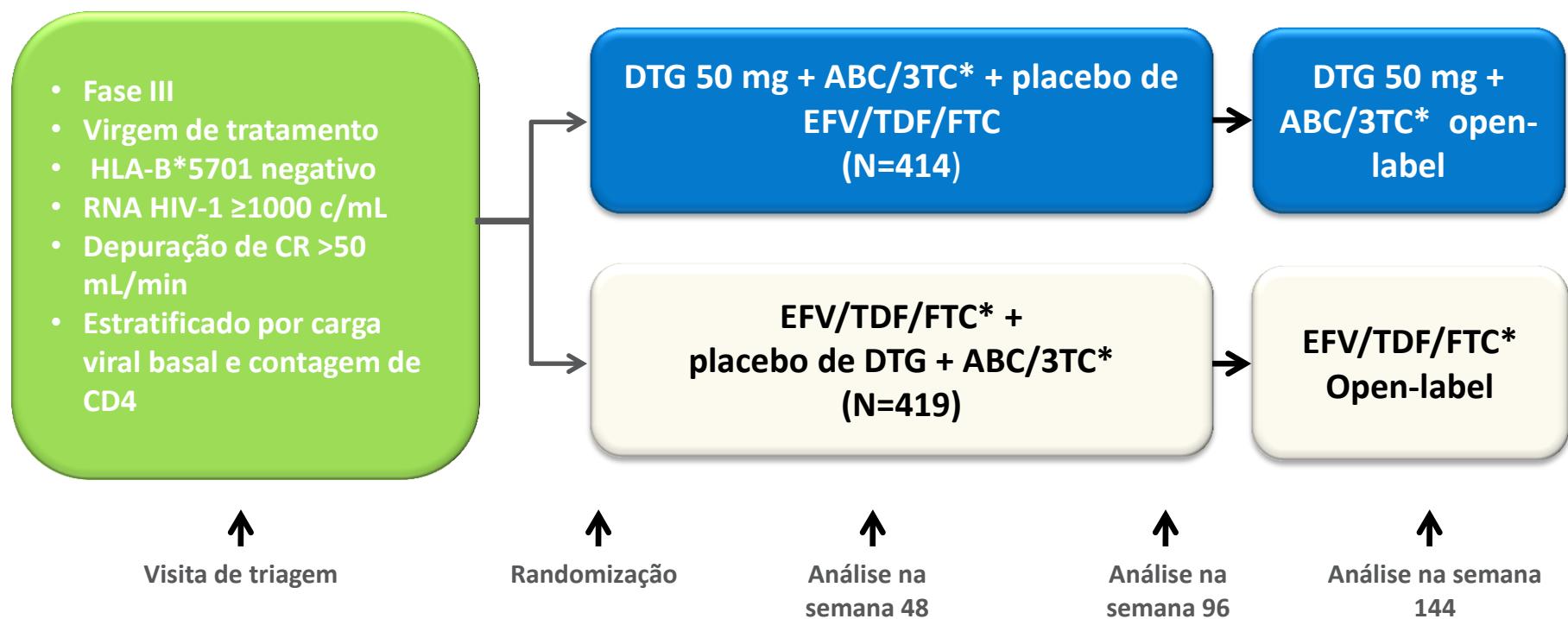


Dolutegravir combinado a abacavir–lamivudina no tratamento da infecção por HIV-1

Sharon L. Walmsley, M.D., Antonio Antela, M.D., Ph.D., Nathan Clumeck, M.D., Dan Duiculescu, M.D., Andrea Eberhard, M.D., Felix Gutiérrez, M.D., Laurent Hocqueloux, M.D., Franco Maggiolo, M.D., Uriel Sandkovsky, M.D., Catherine Granier, D.E.S.S., Keith Pappa, Pharm.D., Brian Wynne, M.D., Sherene Min, M.D., and Garrett Nichols, M.D., for the SINGLE Investigators*

Desenho do estudo

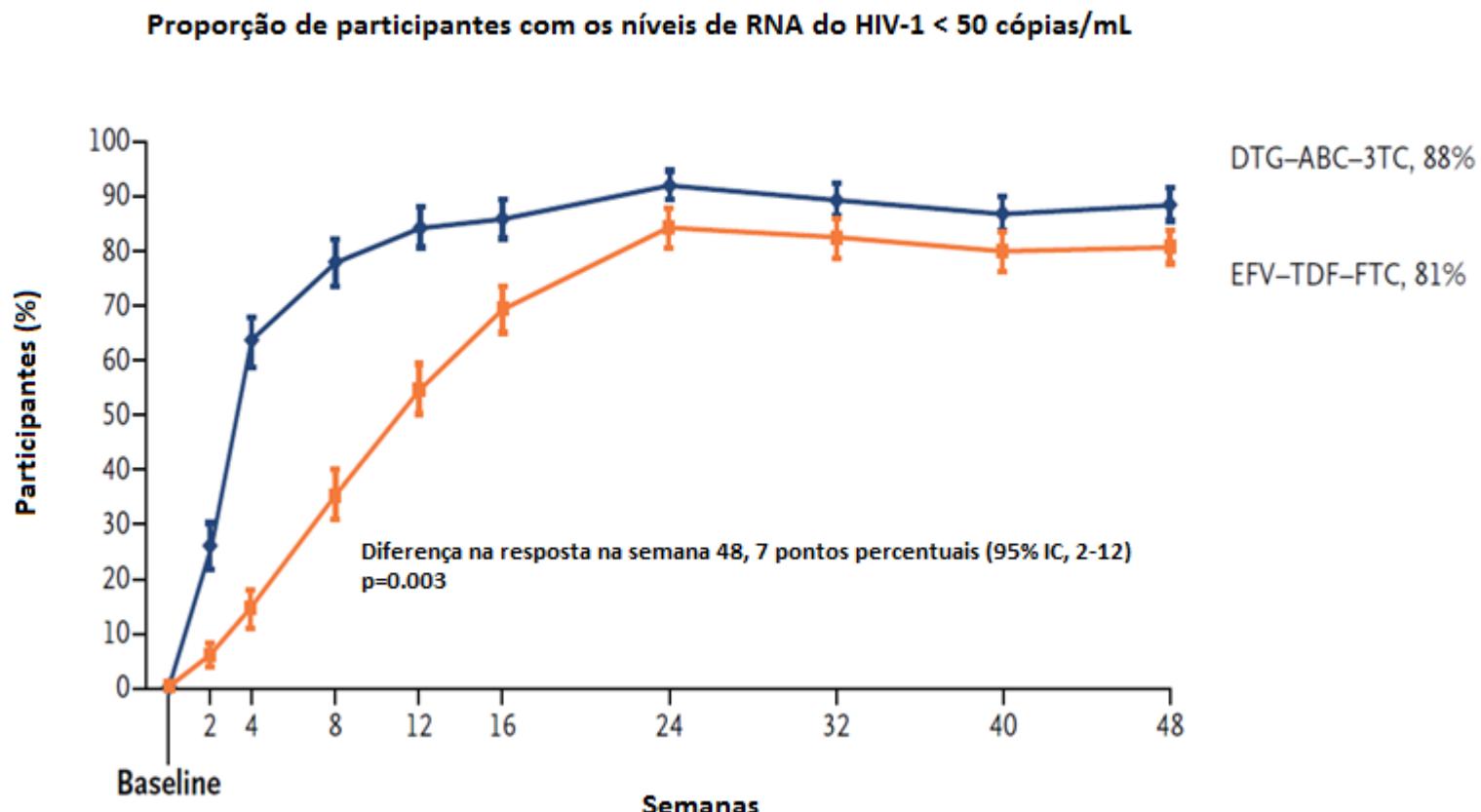
Estudo de fase 3, randomizado, duplo cego, envolvendo adultos virgens de tratamento antirretroviral com CV ≥ 1000 c/mL.



*Medicações administradas em dose fixa combinada.

Figura 3 – Adaptada a partir da referência 5

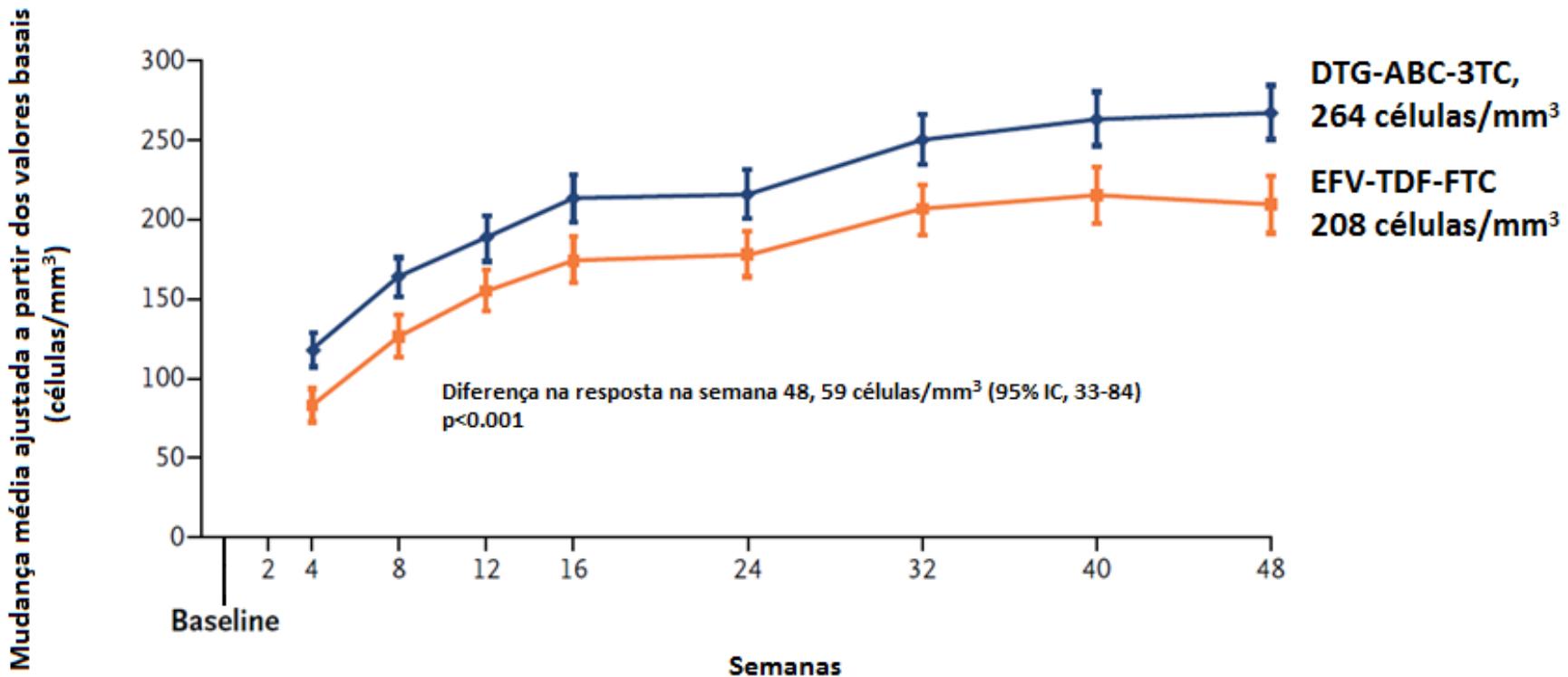
Resultados – Carga viral



Proporção de voluntários com carga viral menor que 50 c/mL de acordo com a visita do estudo, conforme calculado pelo algoritmo Snapshot do FDA.

Gráfico 6 – Adaptado a partir da referência 5

Resultados – CD4



Variação absoluta da contagem de linfócitos CD4.

Gráfico 7 – Adaptado a partir da referência 5

Dados de eficácia na semana 48 de acordo com estratificação e subgrupos

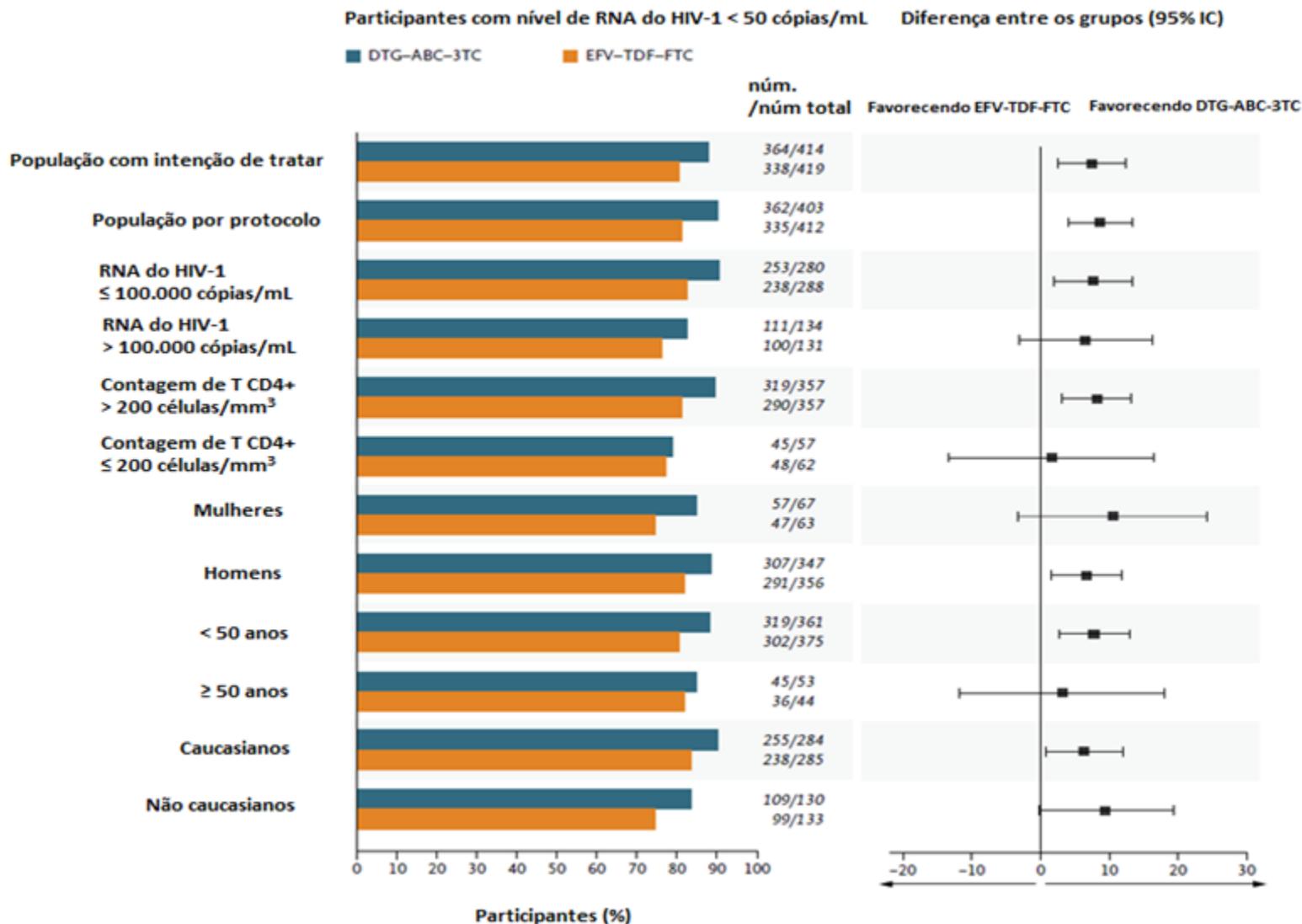
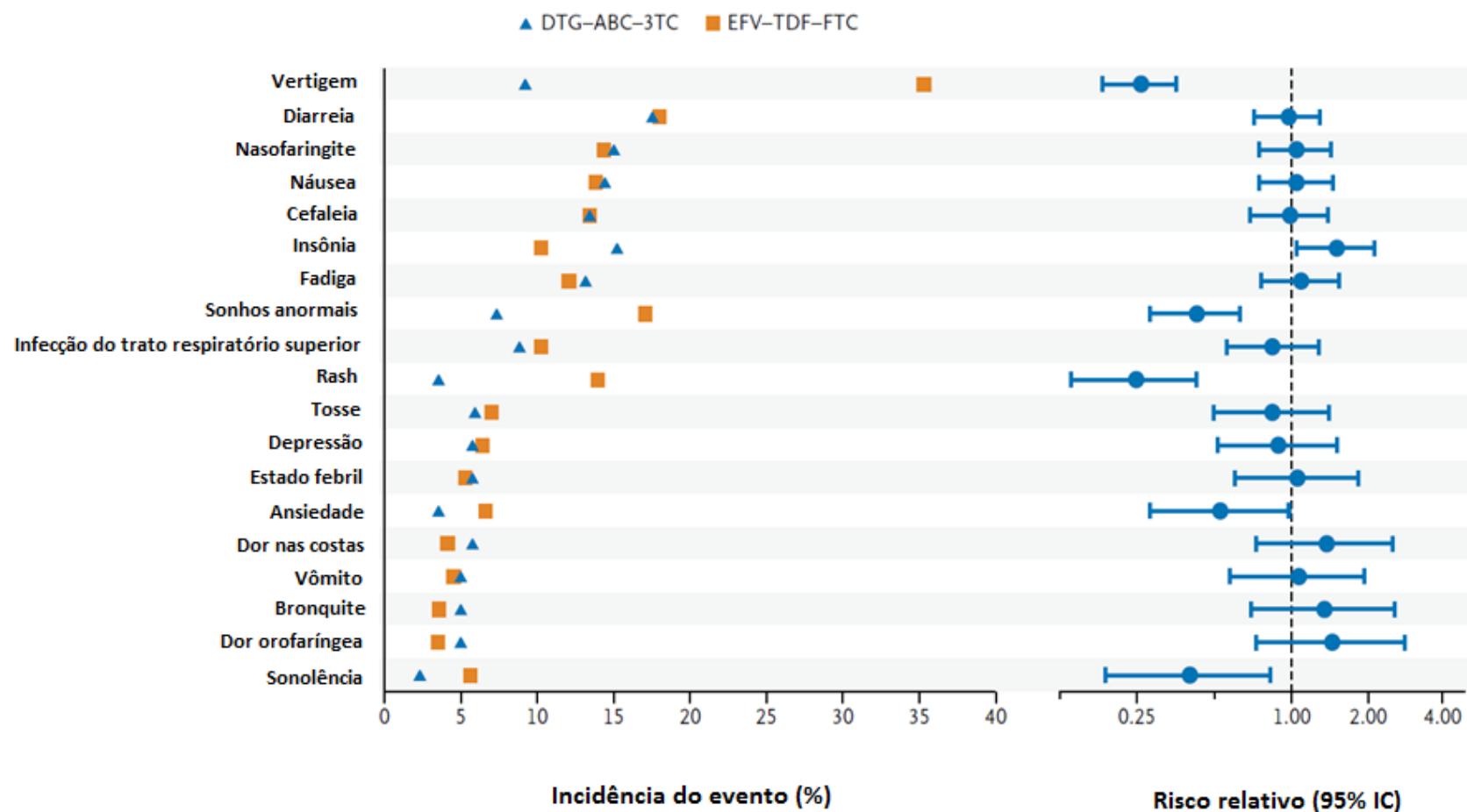


Gráfico 8 – Adaptado a partir da referência 5

Eventos adversos



Perfil de Segurança ao longo de 48 semanas. O painel A mostra os eventos adversos clínicos mais comuns (relatados em $\geq 5\%$ dos participantes em ambos os grupos) e dos riscos relativos. Os eventos adversos com um valor de risco relativo de menos de 1,0 ocorreu menos frequentemente com dolutegravir e abacavir-lamivudina que com efavirenz-tenofovir DF-emtricitabina, enquanto que aqueles com um valor de risco relativo superior a 1,0 ocorreu mais frequentemente com dolutegravir e abacavir-lamivudina; um valor de risco relativo de 1,0 indica que o risco era o mesmo em ambos os grupos. Os intervalos de confiança (barras horizontais), excluindo 1,0 indicam uma diferença significativa entre os dois grupos.

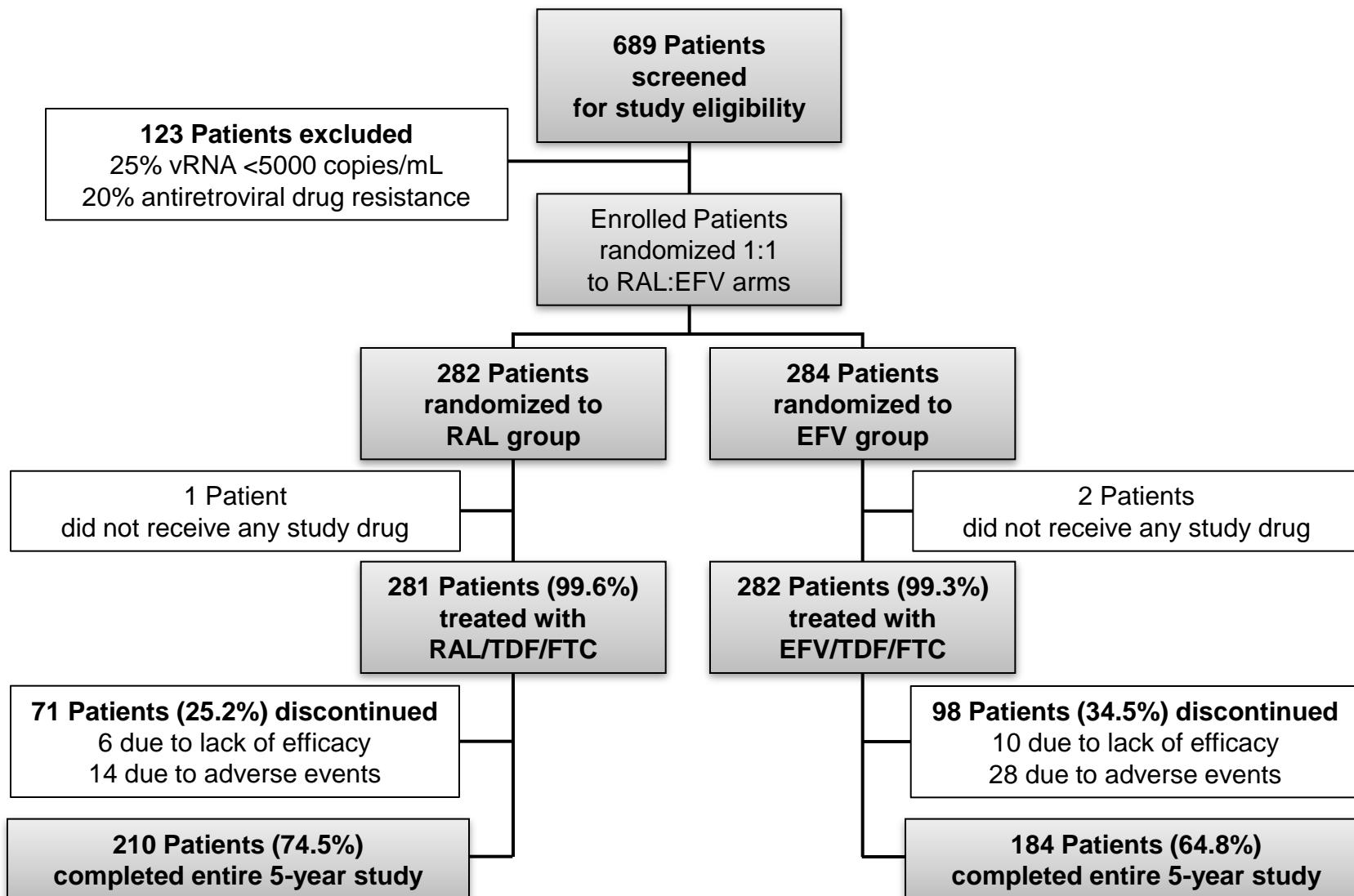
Gráfico 9 – Adaptado a partir da referência 5

Long-Term Safety and Efficacy of Raltegravir-Based Versus Efavirenz-Based Combination Therapy in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients:

***Final 5-Year Double-Blind Results
From STARTMRK***

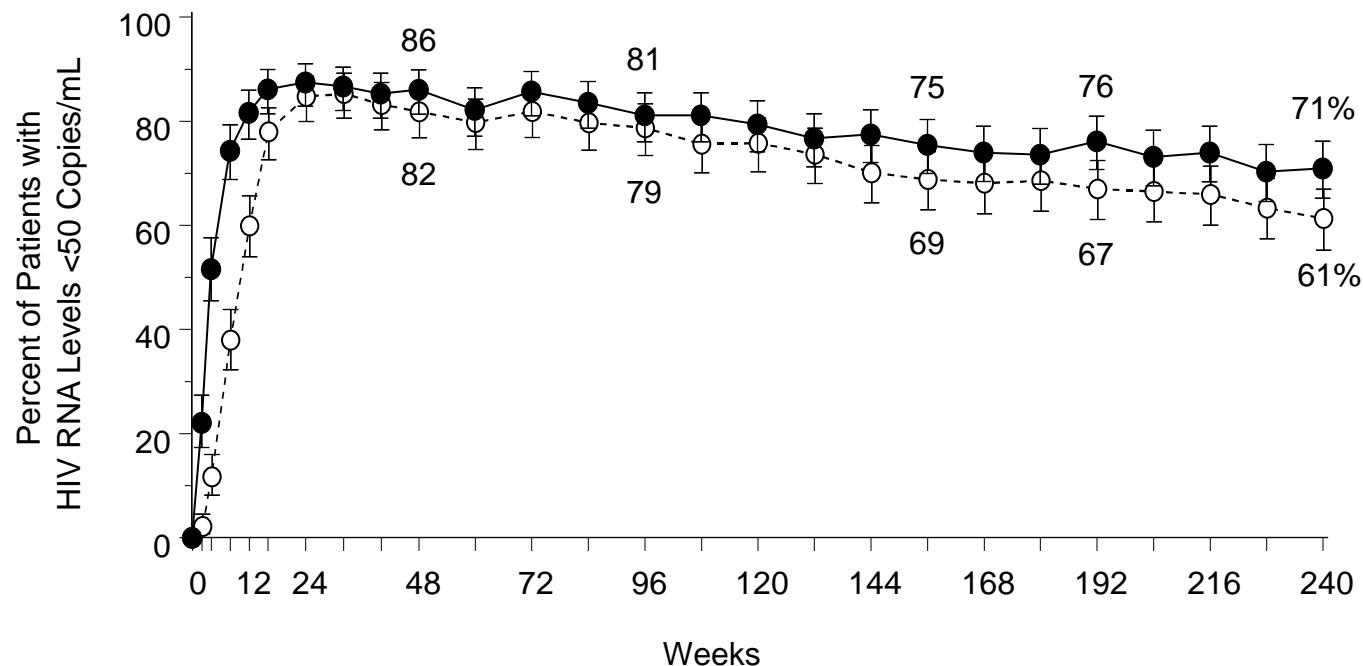
**AIDS 2012
Poster #LBPE19**

CONSORT Diagram



Proportion (%) of Patients Achieving HIV RNA <50 copies/mL (95% CI) Over Time

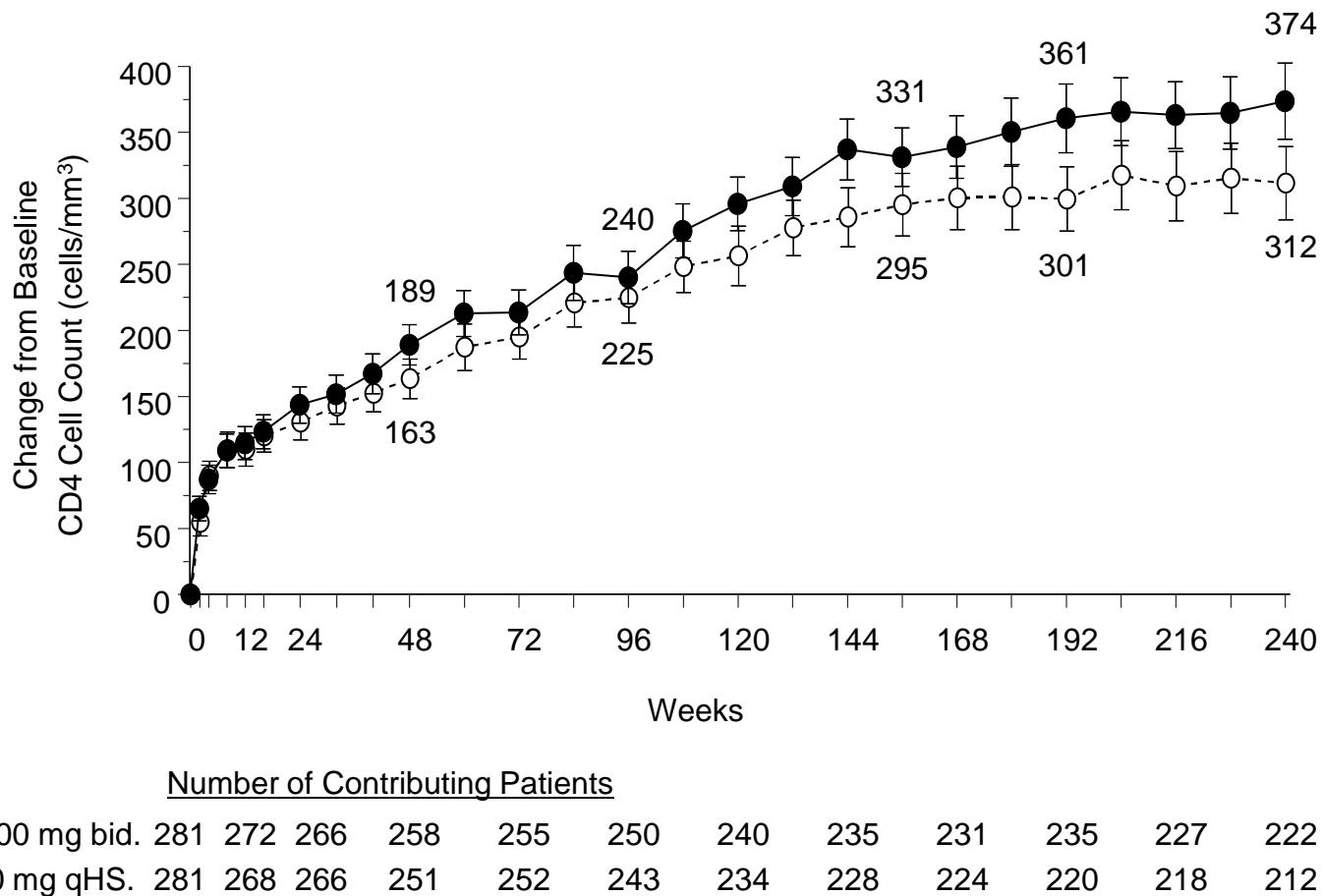
Non-Completer = Failure Approach



Number of Contributing Patients

● Raltegravir 400 mg bid.	281	278	279	280	281	281	277	280	281	281	277	279
○ Efavirenz 600 mg qHS.	282	282	282	281	282	282	281	281	282	282	282	279

Change From Baseline in CD4-Cell Count (95% CI) Over Time



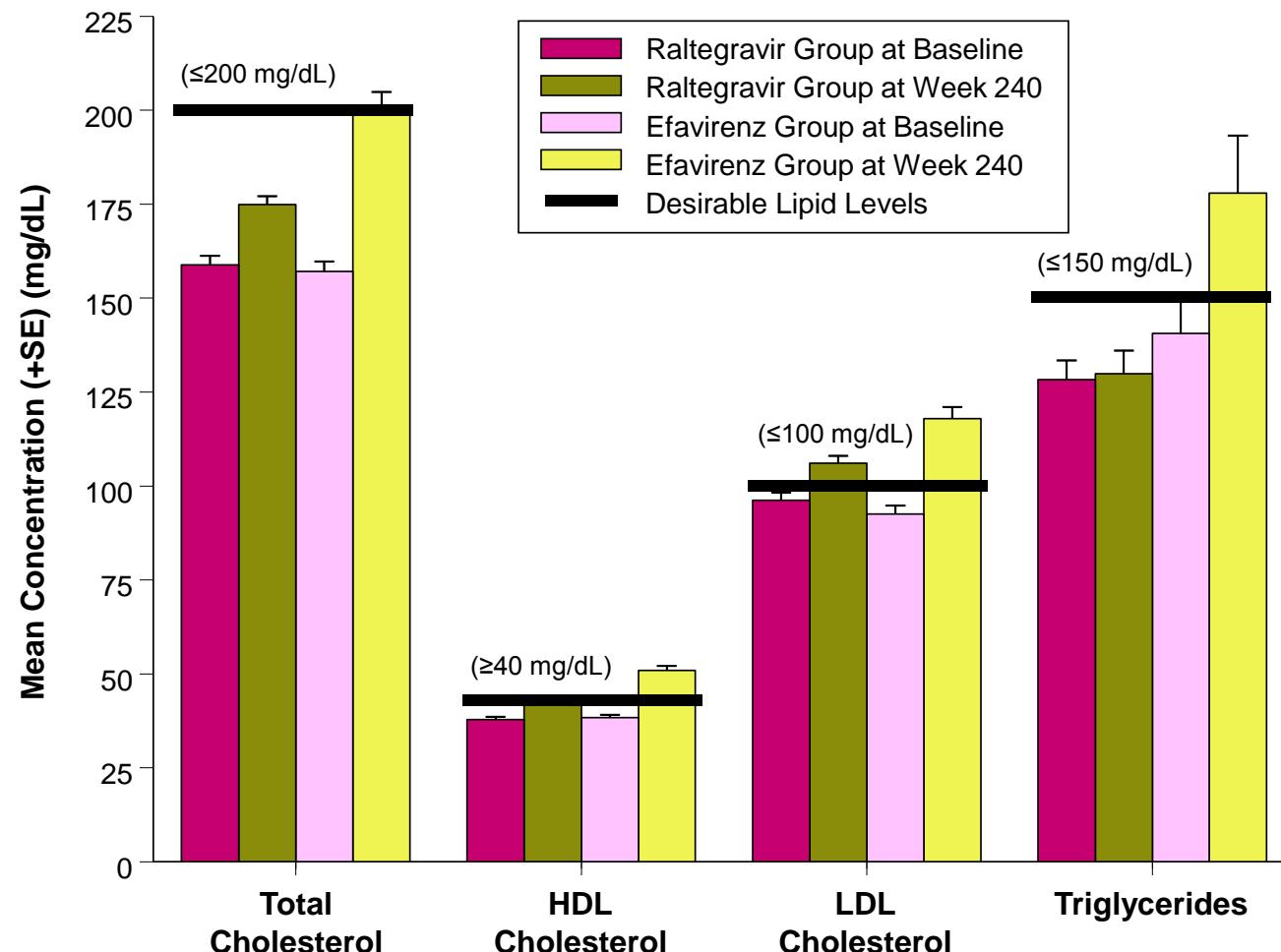
Yearly Efficacy Analyses

Study Week	% (n/N) of Patients with vRNA <50 copies/mL			Change (cells/mm ³) from BL CD4 Count		
	RAL (N=281)	EFV (N=282)	RAL – EFV (95% CI)	RAL (N=281)	EFV (N=282)	RAL – EFV (95% CI)
48	86.1 (241/280)	81.9 (230/281)	4.2 (-1.9, 10.3)*	189	163	26 (4, 47)
96	81.1 (228/281)	78.7 (222/282)	2.4 (-4.3, 9.0)*	240	225	15 (-12, 43)
156	75.4 (212/281)	68.8 (194/282)	6.6 (-0.8, 14.0)*	331	295	36 (3, 68)
192	76.2 (214/281)	67.0 (189/282)	9.0 (1.6, 16.4)**	361	301	60 (24, 95)
240	71.0 (198/279)	61.3 (171/279)	9.5 (1.7, 17.3)**	374	312	62 (22, 102)

* P-value for non-inferiority <0.001.

° Met criteria for superiority.

Fasting Lipid Levels at Baseline and Week 240 Compared With NCEP Goals[†]



[†]Taken from the Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002.



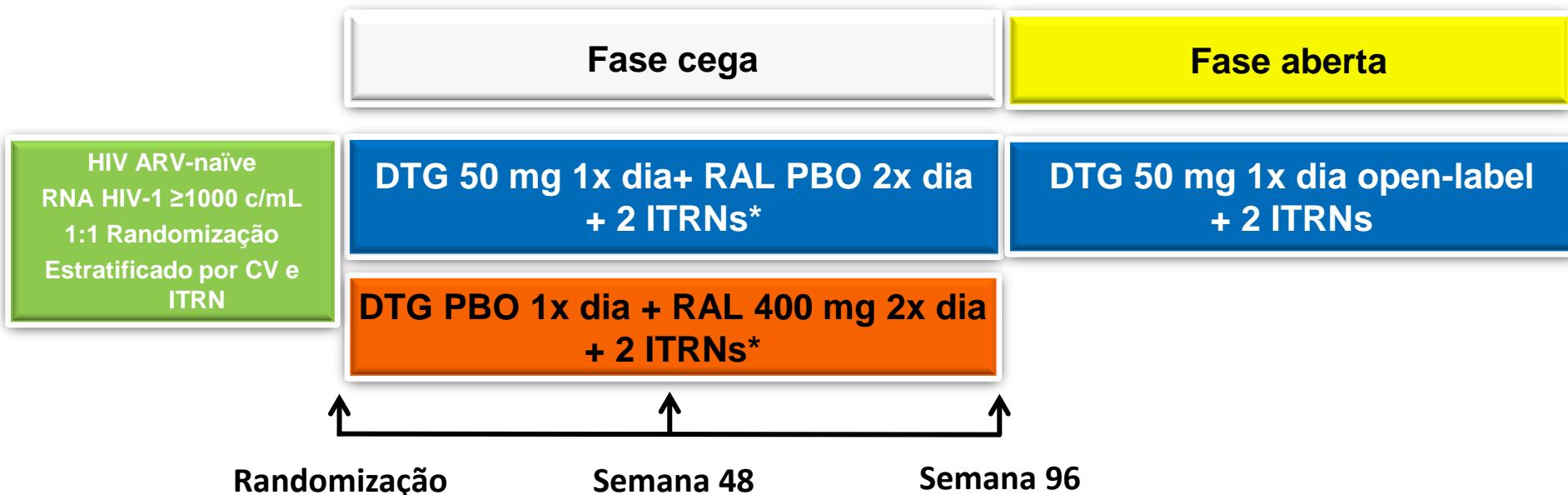
SPRING²

Dolutegravir uma vez ao dia versus raltegravir em adultos com infecção pelo HIV-1 e virgens de tratamento antirretroviral: resultados de 48 semanas do SPRING-2, um estudo randomizado, duplo-cego e de não inferioridade

Raffi F1, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, Bloch M, Podzamczer D, Pokrovsky V, Pulido F, Almond S, Margolis D, Brennan C, Min S; SPRING-2 Study Group.

Desenho do estudo

- Fase III, randomizado, duplo-cego, duplo-placebo, multicêntrico, de grupos paralelos, estudo de não inferioridade, pacientes virgens de tratamento
- Ambos os braços incluem 2 ITRNs (backbone) administrados uma vez ao dia (ABC/3TC ou TDF/FTC)
- Desfecho primário: % <50 c/mL na semana 48 (“snapshot”), margem de não-inferioridade de 10%



* ABC/3TC ou TDF/FTC (escolha do investigador)

Figura 2 – Adaptada a partir da referência 4

Resposta Virológica

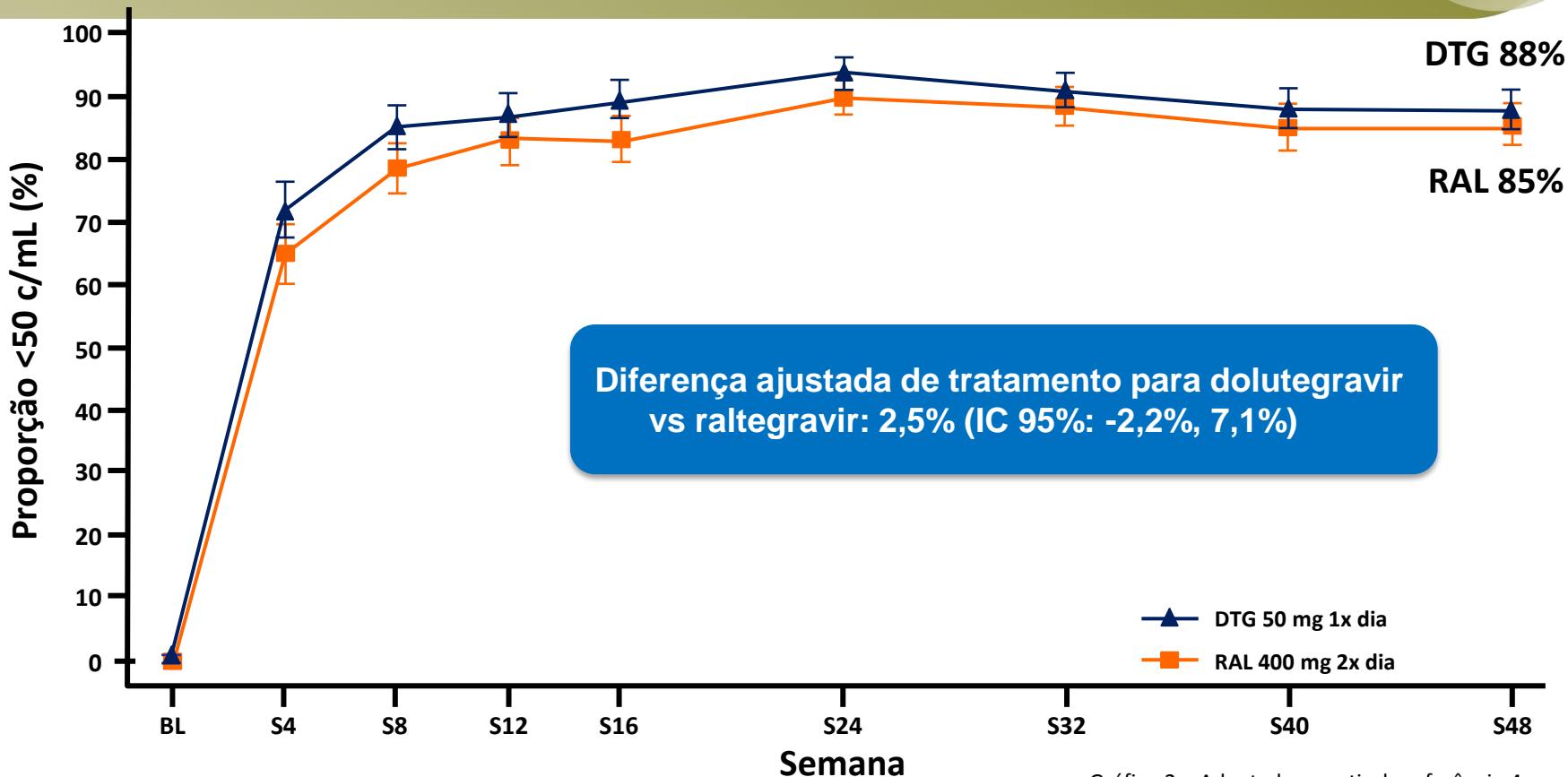


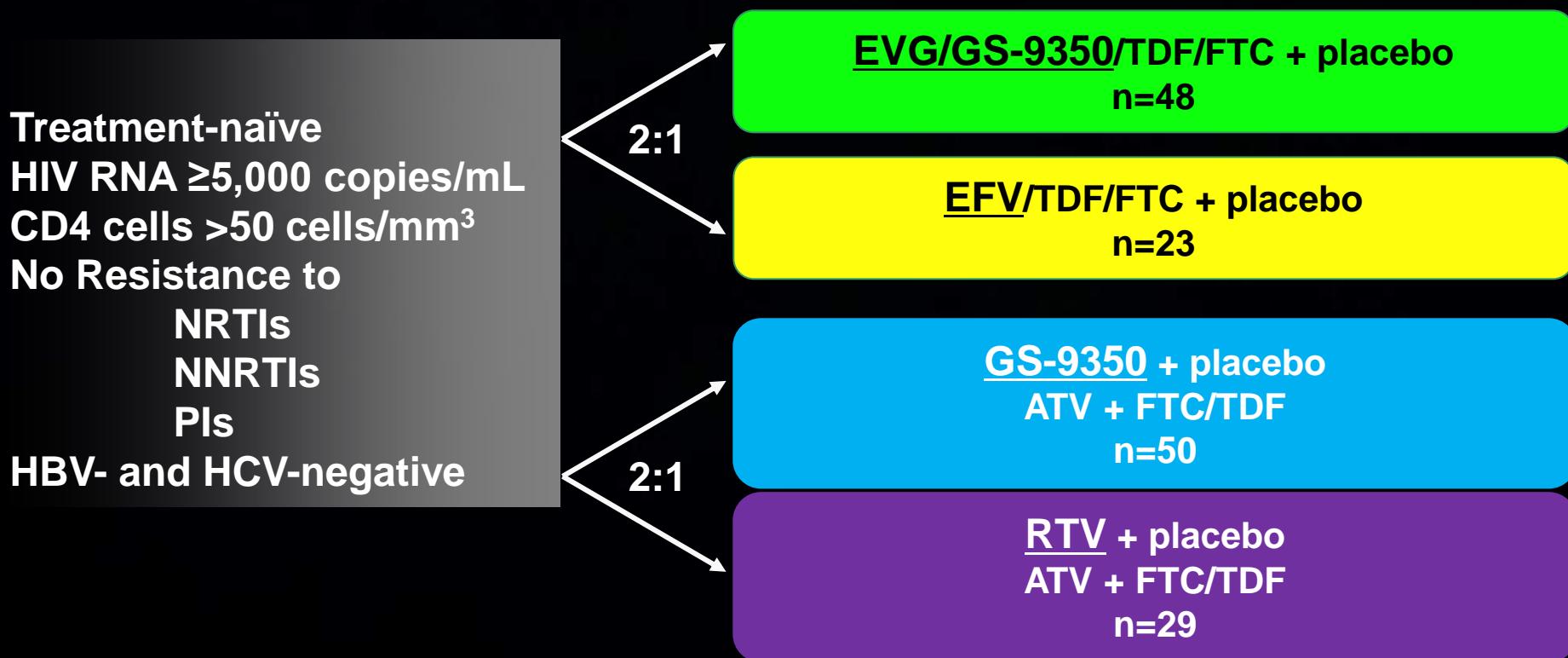
Gráfico 2 – Adaptado a partir da referência 4

Variação média da contagem basal de células CD4+ (células/mm³)

	S4	S24	S48
DTG 50 mg 1x dia	87 (26, 149)	183 (100, 295)	230 (128, 338)
RAL 400 mg 2x dia	88 (32, 163)	182 (94, 296)	230 (139, 354)

Tabela 4 – Adaptada a partir da referência 4

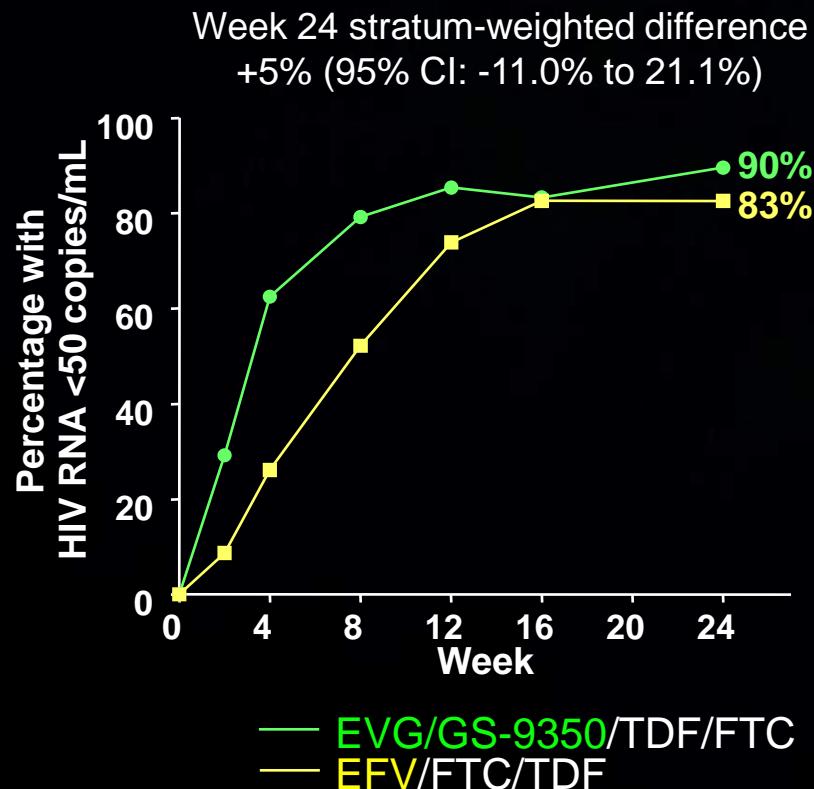
Elvitegravir and Cobicistat (GS-9350): Design of the Two Phase 2 Studies



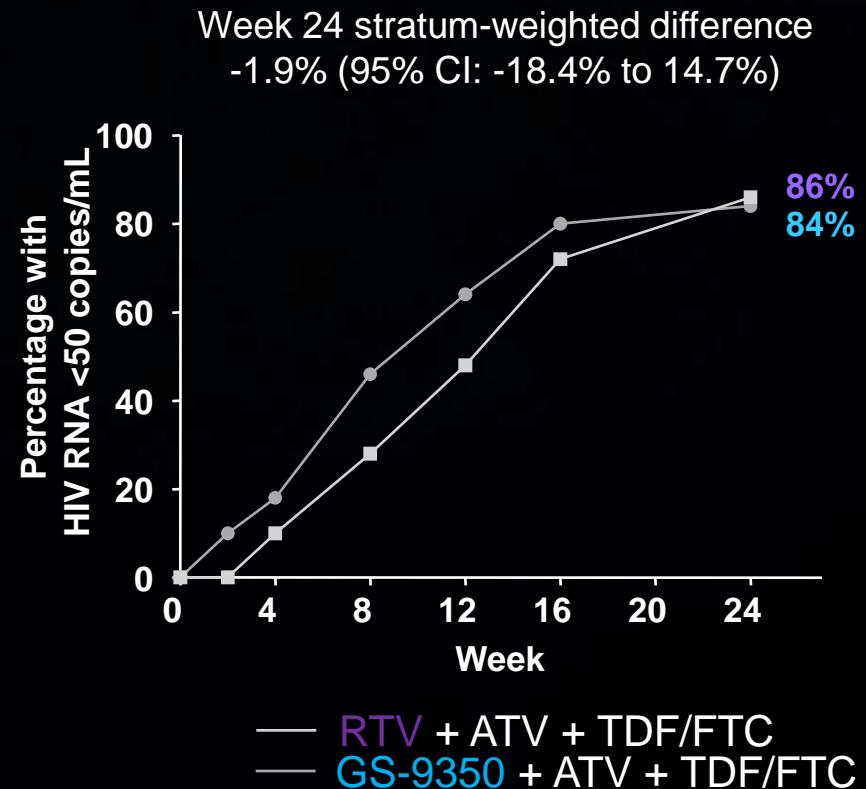
- Randomization stratified by HIV RNA (\leq or $>$ 100,000 copies/mL)
- Primary Endpoint: Proportions with HIV RNA <50 copies/mL at Week 24
- 48-week trials

Primary Endpoint: Percentage with HIV RNA <50 copies/mL (ITT M=F)

EVG/GS-9350 vs. EFV



RTV vs. GS-9350

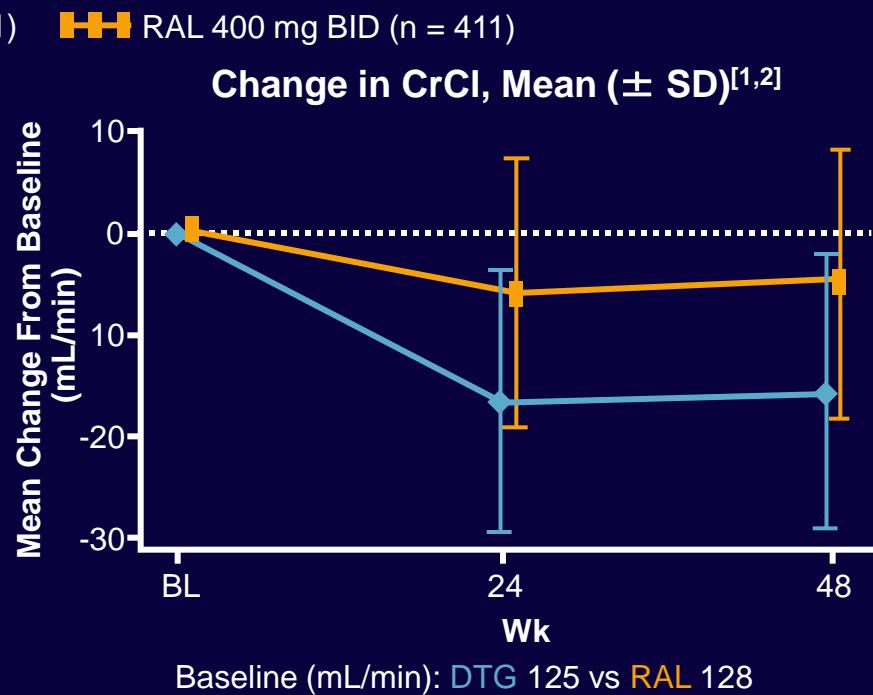
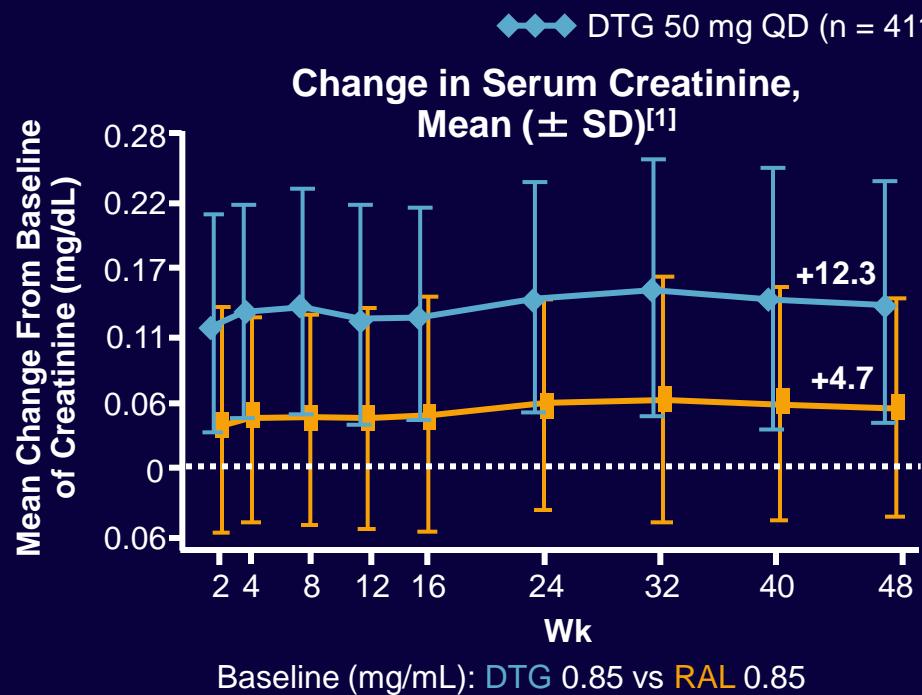


Adverse Events >5% Related to Randomized Drug

	EVG/GS-9350/TDF/FTC (n=48)	EFV/FTC/TDF (n=23)	GS-9350 (n=50)	RTV (n=29)
Abnormal Dreams, Nightmares	5 (10%)	8 (35%)	0	0
Dizziness	0	3 (13%)	0	0
Fatigue	4 (8%)	3 (13%)	1 (2%)	2 (7%)
Somnolence	2 (4%)	2 (9%)	0	0
Headache	2 (4%)	2 (9%)	1 (2%)	0
Diarrhea	4 (8%)	1 (4%)	3 (6%)	3 (10%)
Nausea	2 (4%)	1 (4%)	5 (10%)	1 (3%)

RAL vs DTG: Changes in Serum Creatinine and CrCl

- SPRING-2: phase III trial in which treatment-naïve pts with HIV-1 RNA \geq 1000 copies/mL were randomized to RAL (n = 411) or DTG (n = 411) + 2 NRTIs

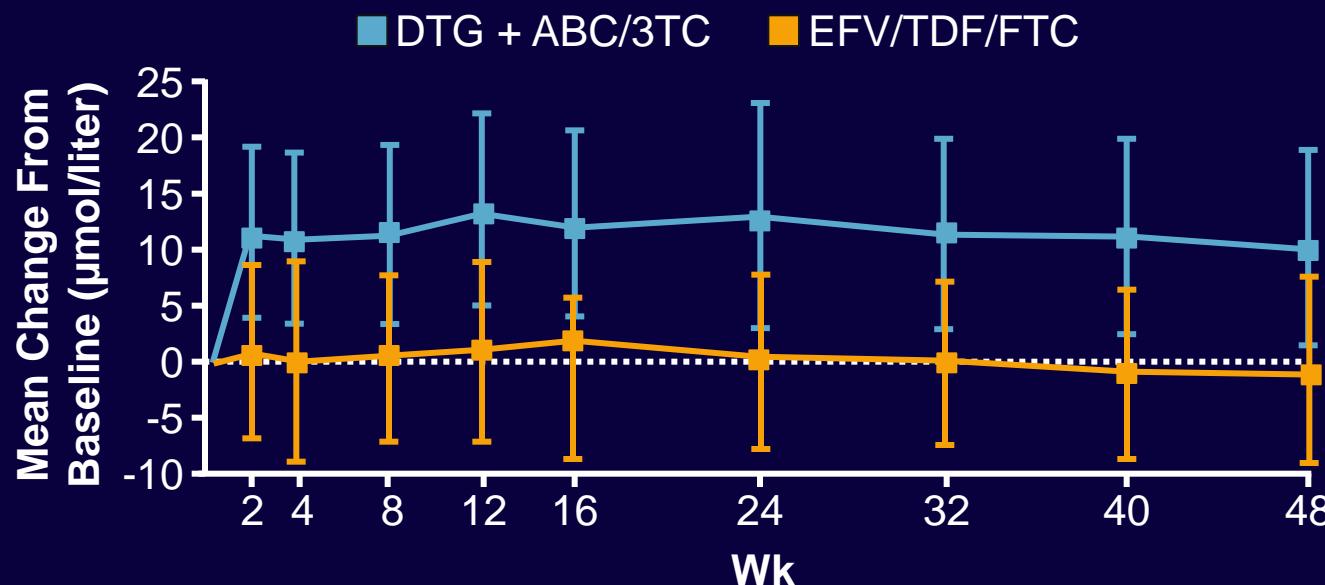


- DTG inhibits creatinine secretion, increasing creatinine levels, but does not affect eGFR

1. Raffi F, et al. Lancet. 2013;381:735-743. 2. Curtis LD, et al. IAS 2013. Abstract TUPE282.

DTG/ABC/3TC vs EFV/TDF/FTC: Change in Creatinine Level

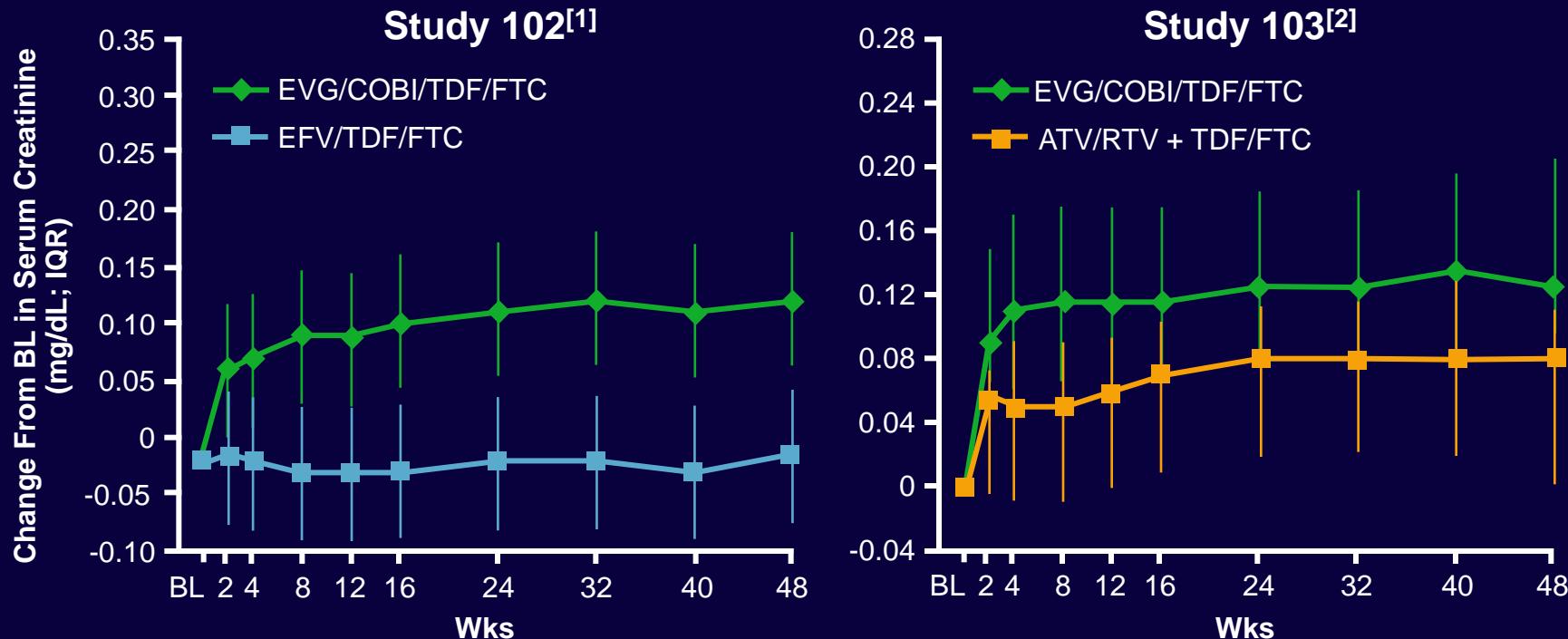
- SINGLE: randomized phase III trial in which ART-naive pts with HIV-1 RNA ≥ 1000 c/mL who were HLA-B*5701 negative and had CrCl > 50 mL/min were randomized to DTG + ABC/3TC ($n = 414$) or EFV/TDF/FTC ($n = 419$)



- EFV/TDF/FTC associated with smaller changes in serum creatinine vs DTG/ABC/3TC

EVG/COBI/TDF/FTC: Creatinine Changes

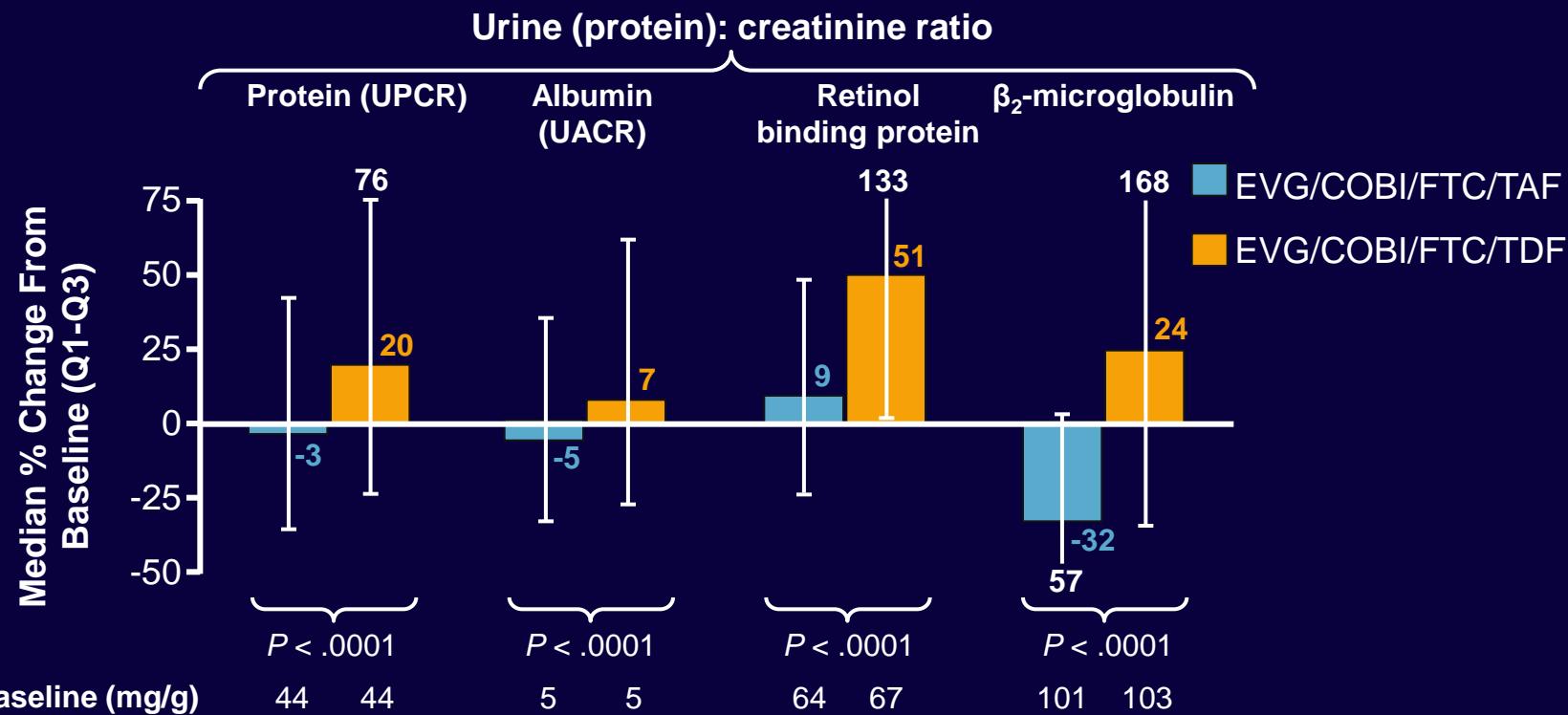
- Studies 102/103: randomized, active-controlled phase III studies in treatment-naive pts with HIV-1 RNA \geq 5000 copies/mL and eGFR \geq 70 mL/min



- COBI inhibits creatinine secretion, increasing creatinine levels, but does not affect eGFR

1. Sax P, et al. Lancet. 2012;379:2439-2448. 2. DeJesus E, et al. Lancet. 2012;379:2429-2438.

EVG/COBI/FTC/TAF: Impact on Renal Function (GS-US-292-0104/0111)



- TAF treatment was also associated with a significantly lower median change in eGFR vs TDF treatment (-6.4 vs -11.2 mL/min; $P < .001$)
- The TAF and TDF groups had 0 and 4 discontinuations due to renal AEs, respectively

Conclusões

- Dolutegravir necessário para resgate de RAL
- Dolutegravir é uma alternativa no resgate
- Darunavir/r 800mg/100mg é uma alternativa importante para resgate
- Outras opções seguras e toleráveis são importantes e necessárias – ao menos para subgrupos da população infectada pelo HIV

Conclusões

- Brasil – 7a. Maior economia do mundo
 - EUA, China, Japão, Alemanha, França, Reino Unido.
- Brasil – Posição 61 em PIB nominal per capita
 - Brasil - US\$ 11.310
 - UK US\$ 39.596
 - França – US\$ 42.999
 - Alemanha – US\$ 44.999

Obrigado!