

SEMINÁRIO WEB

Evidências científicas da **PrEP^{HIV}**

Dr. Ricardo Vasconcelos | Médico Infectologista da
Faculdade de Medicina da USP



02 de março de 2018
(sexta-feira)

Das 11h às 12h30

Link para acesso:

<https://paho.webex.com/paho/j.php?MTID=m283a09f31840c1fb452498c173c8f51a>

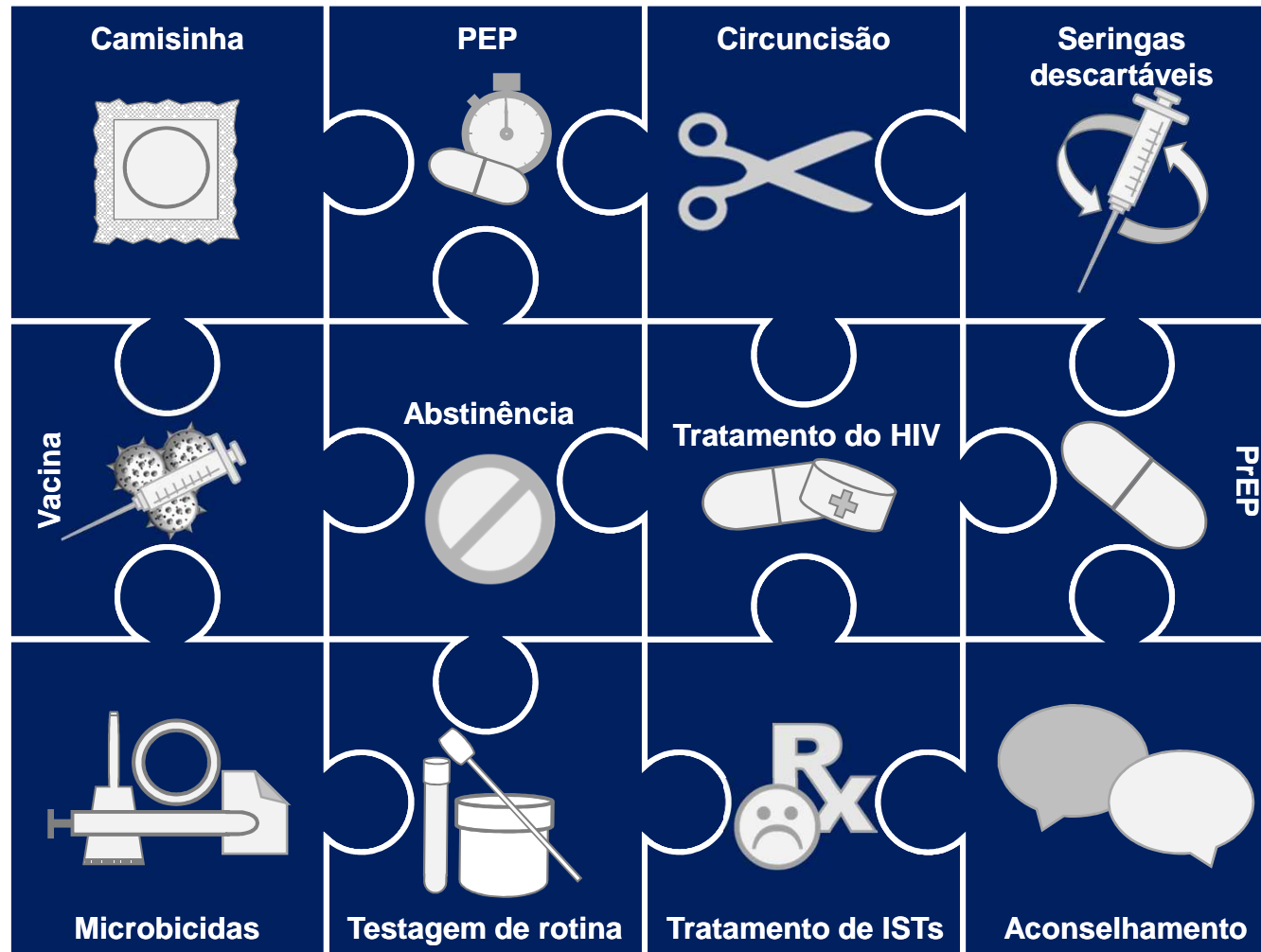
Senha de acesso: 641 938 543



PrEP na Prevenção Combinada



Modalidades de Prevenção



Global HIV data

| | 2000 | 2005 | 2010 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016/* June 2017 |
|---|--|--|--|--|--|--|--|---|
| People living with HIV | 27.7 million [23.2 million– 32.3 million] | 31.0 million [26.0 million– 36.3 million] | 33.2 million [27.6 million– 39.2 million] | 34.3 million [28.5 million– 40.3 million] | 34.9 million [29.0 million– 40.9 million] | 35.5 million [29.5 million– 41.6 million] | 36.1 million [30.2 million– 42.2 million] | 36.7 million [30.8 million– 42.9 million] |
| New HIV Infections (total) | 3.0 million [2.6million– 3.4 million] | 2.5 million [2.2 million– 2.8 million] | 2.2 million [1.9 million– 2.4 million] | 2.1 million [1.8 million– 2.3 million] | 2.0 million [1.7 million– 2.3 million] | 2.1 million [1.9 million– 2.4 million] | 1.9 million [1.6 million– 2.2 million] | 1.8 million [1.6 million– 2.1 million] |
| New HIV infections (aged 15+) | 2.5 million [2.2 million– 2.9 million] | 2.1 million [1.8 million– 2.3 million] | 1.9 million [1.6 million– 2.1 million] | 1.8 million [1.6million– 2.0 million] | 1.8 million [1.5 million– 2.0 million] | 1.7 million [1.5 million– 2.20million] | 1.7 million [1.5 million– 2.0 million] | 1.7 million [1.4 million– 1.9 million] |
| New HIV infections (aged 0–14) | 460 000 [370 000– 540 000] | 430 000 [340 000– 510 000] | 300 000 [230 000– 370 000] | 270 000 [250 000– 190 000] | 220 000 [160 000– 280 000] | 190 000 [130 000– 260 000] | 170 000 [110 000– 240 000] | 160 000 [100 000– 220 000] |
| AIDS-related deaths | 1.5 million [1.2 million– 1.8 million] | 1.9 million [1.7 million– 2.2 million] | 1.5 million [1.3 million– 1.7 million] | 1.3 million [1.1 million– 1.5 million] | 1.2 million [1.0 million– 1.4 million] | 1.1 million [940 000– 1.3 million] | 1.1 million [880 000– 1.3 million] | 1.0 million [830 000– 1.2 million] |
| People accessing antiretroviral therapy | 685 000 [600 000– 710 000] | 2.056 million [1.8 million– 2.1 million] | 7.7 million [6.8 million– 8.0 million] | 11.2 million [9.8 million– 11.6 million] | 13.1 million [11.6 million– 13.7 million] | 15.1 million [13.3 million– 15.7 million] | 17.1 million [15.1 million– 17.8 million] | 19.5 million [17.2 million– 20.3 million] / *20.9 million [18.4 million– 21.7 million] |
| Resources available for HIV (low- and middle-income countries) | US\$ 4.8 billion* | US\$ 9.4 billion* | US\$ 15.9 billion* | US\$ 18.8 billion* | US\$ 19.5 billion** | US\$ 19.2 billion** | US\$ 19.0 billion** | US\$ 19.1 billion** |

* Includes countries classified as low- and middle-income level per the World Bank 2012 classification.

** Includes countries classified as low- and middle-income level per the World Bank 2013 classification.

INFECÇÕES POR HIV E MORTES POR AIDS NO BRASIL

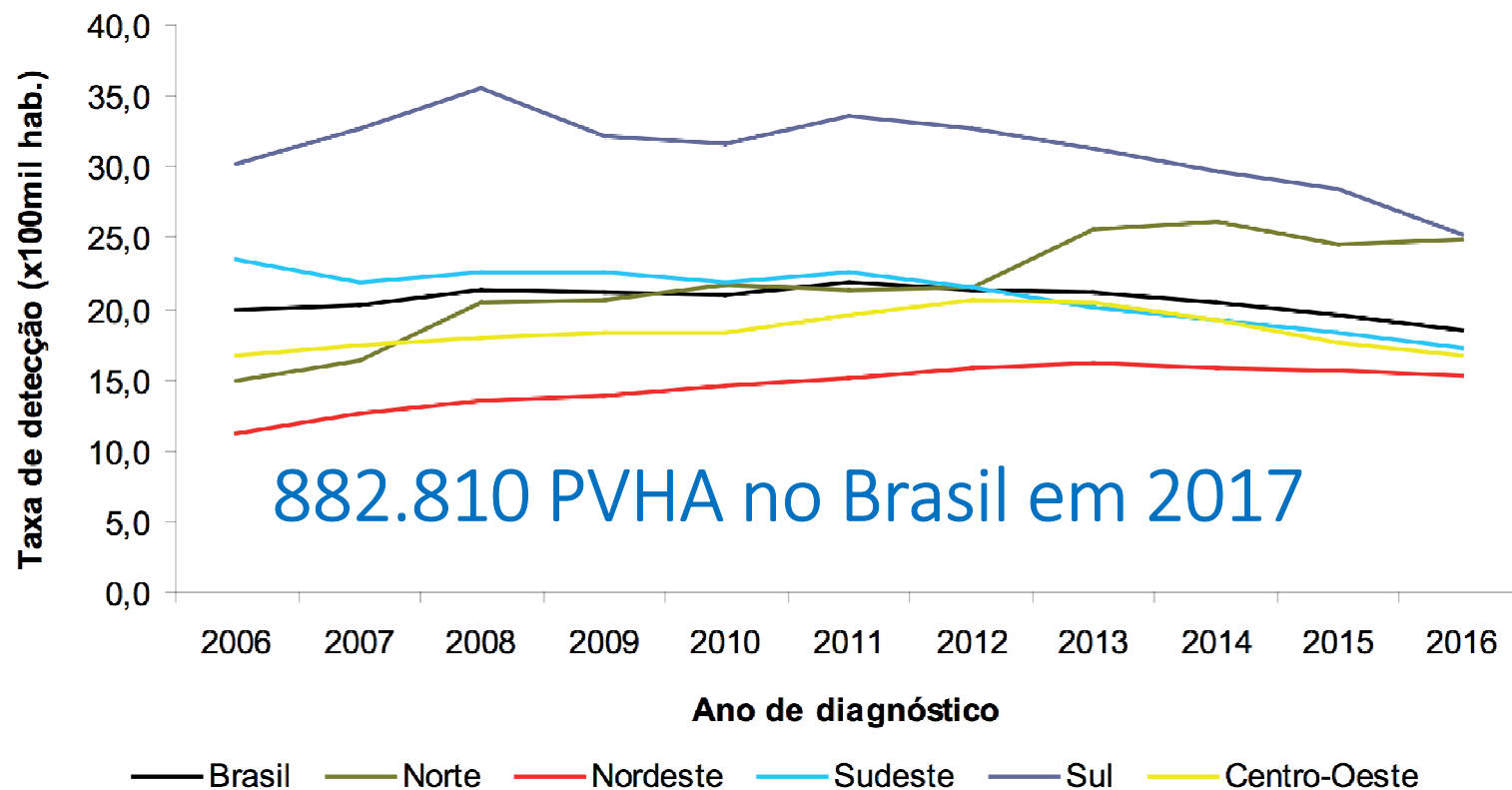
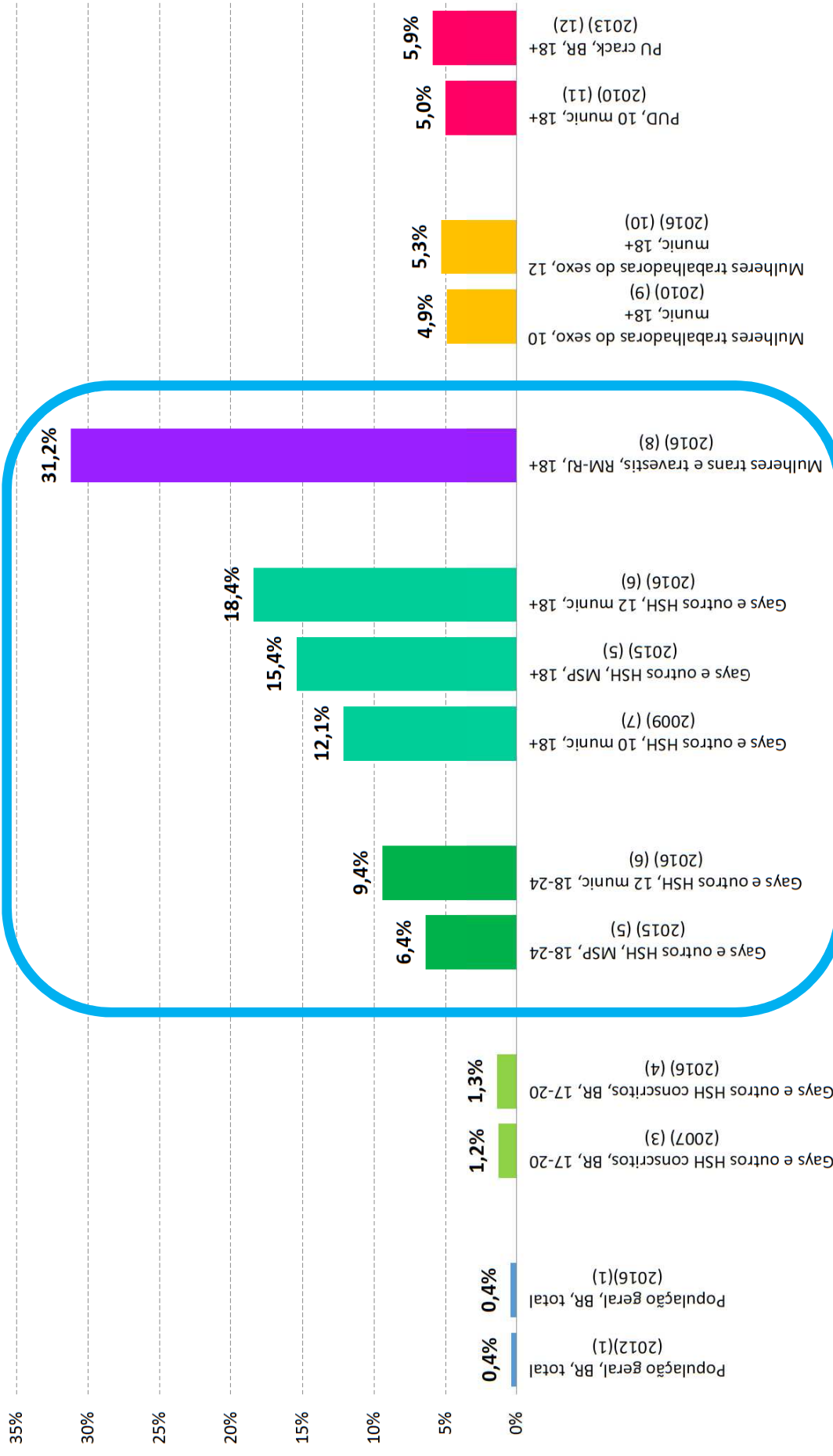


Figura 3 – Taxa de detecção de aids (/100 mil hab.) segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2006 a 2016^a.

Fonte: Sinan (atualizado em 30/06/2017).

^aCasos notificados no Sinan e Siscel/Siclam até 30/06/2017; no SIM, de 2000 a 2016.

Prevalência de HIV por população



Fontes: (1) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Saúde. Departamento de Monitoramento Clínico do HIV. Brasília, 2016; (3) Szwarcwald et al. Práticas de risco relacionadas à infecção pelo HIV entre jovens brasileiros do sexo masculino, 2007. Cad. Saúde Pública [online]. 2011, vol.27, suppl.1, pp.s19-s26; (4) Sperhake et al. Apresentação realizada no Departamento das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2017; (5) Veiras et al. High HIV Prevalence among Men who have Sex with Men in a Time-Location Sampling Survey, São Paulo, Brazil. AIDS Behav. 2015 Sep;19(9):1589-98; (6) Kerr et al. Comportamento, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre homens que fazem sexo com homens (HSH) em 12 cidades brasileiras. Relatório técnico entregue ao Departamento das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2017; (7) Kerr et al. HIV among MSM in a large middle-income country. AIDS. 2013 Jan 28;27(3):427-35; (8) Grimsztejn et al. Unveiling of HIV dynamics among transgender women: a respondent-driven sampling in Rio de Janeiro, Brazil. The Lancet HIV. 3018(17)30015-2, fev, 2017; (9) Damacena et al. Risk factors associated with HIV prevalence among female sex workers in 10 Brazilian cities. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Aug;57 Suppl 3:S144-52; (10) Szwarcwald et al. Comportamento, atitudes, práticas e prevalência de HIV e sífilis entre mulheres profissionais do sexo em 12 cidades brasileiras. Relatório técnico entregue ao Departamento das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2017; (11) Bastos et al. Taxas de infecção de HIV e sífilis e inventário de conhecimento, atitudes e práticas de risco relacionadas às infecções sexualmente transmissíveis entre usuários de drogas em 10 municípios brasileiros. Relatório técnico entregue ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2010; (12) Bastos et al. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Rio de Janeiro, 2014. 224 p.

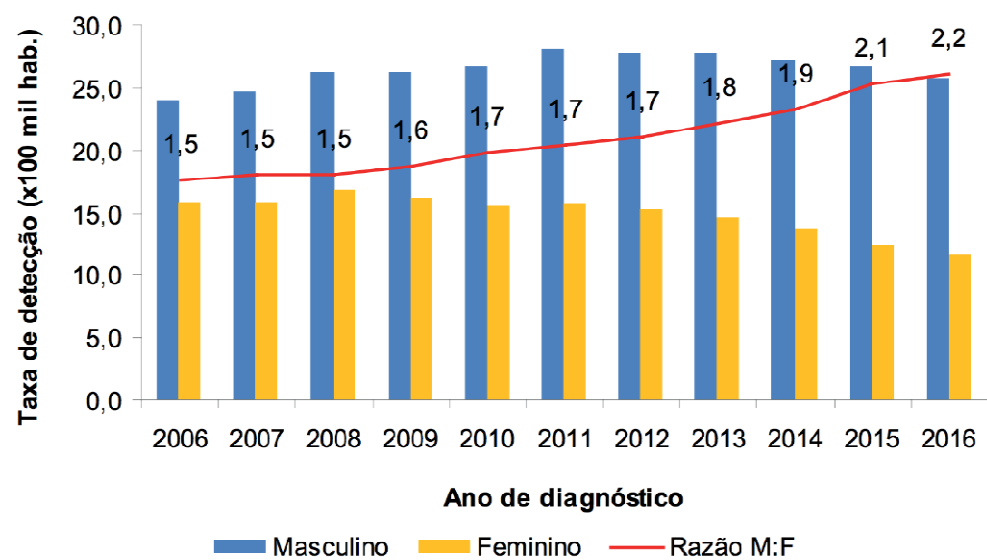
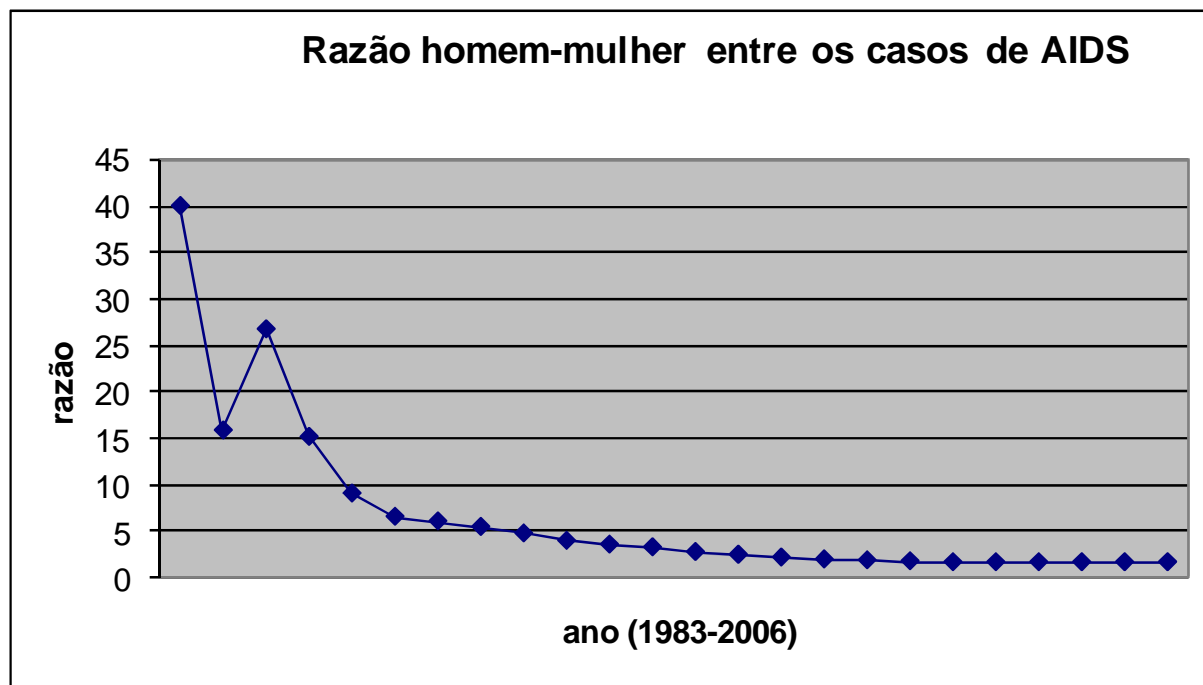


Figura 6 – Taxa de detecção de aids (/100 mil hab.) segundo sexo e razão de sexos, por ano de diagnóstico. Brasil, 2006 a 2016^a.

Fonte: Sinan (atualizado em 30/06/2017).

^a Casos notificados no Sinan e Siscel/Sicem até 30/06/2017; no SIM, de 2000 a 2016.

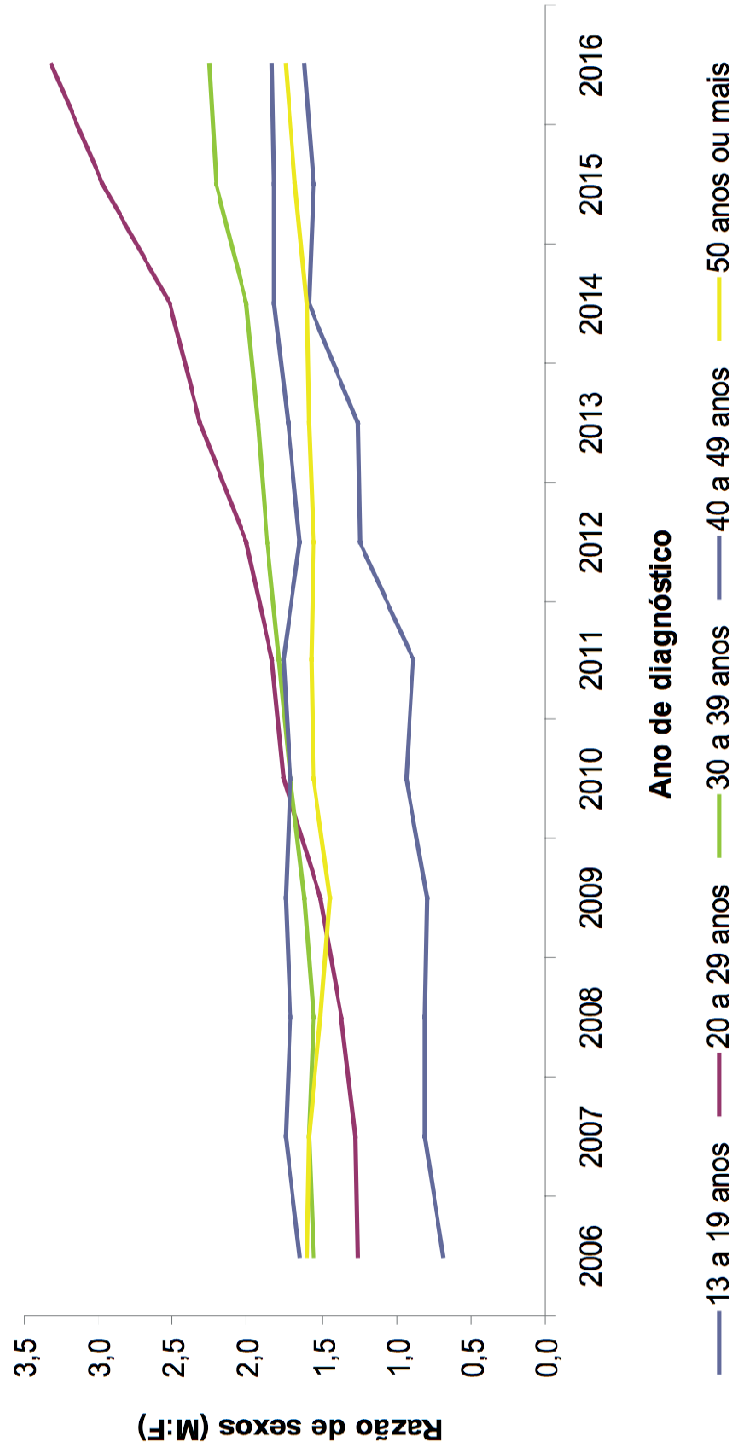


Figura 8 — Razão de sexos segundo faixa etária, por ano de diagnóstico. Brasil, 2006 a 2016^a.

^a Casos notificados no Sinan e Sisrel/Siclom até 30/06/2017; no SIM, de 2000 a 2016.

Fonte: Sinan (atualizado em 30/06/2017).



Figura 10 – Taxa de detecção de aids (/100 mil hab.) em homens, segundo faixa etária e sexo, Brasil. 2006 e 2016^a.

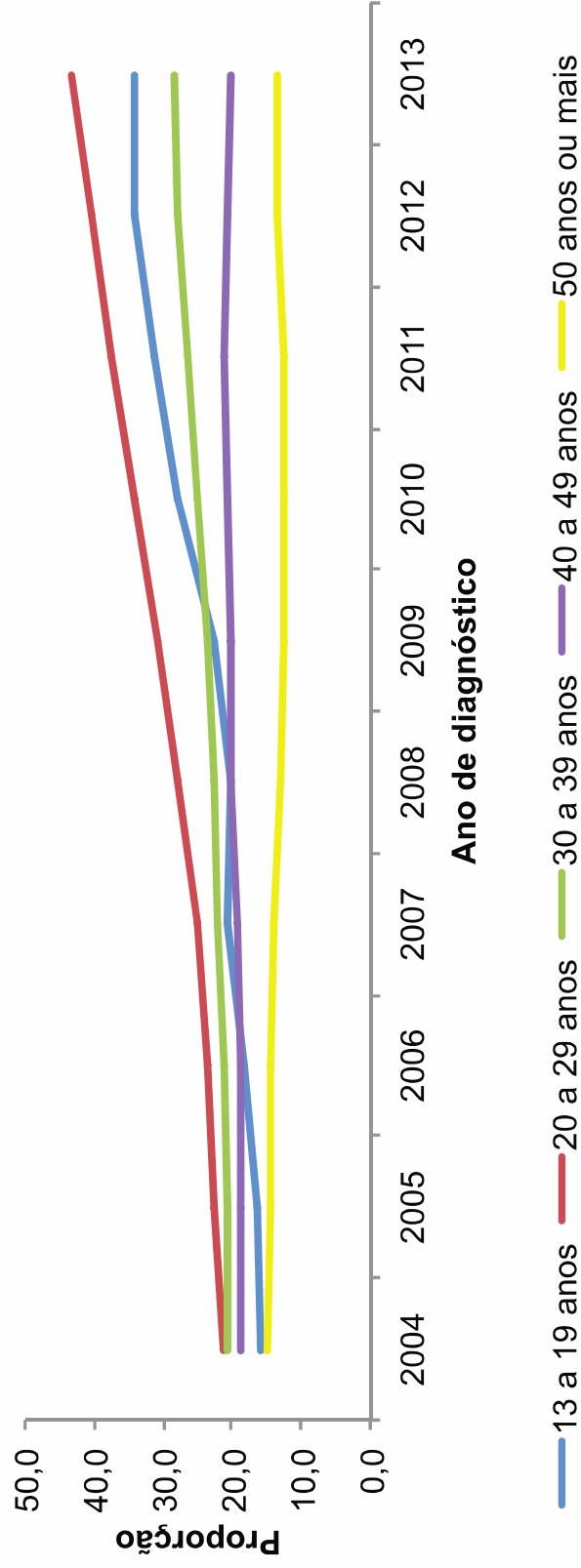
^a Casos notificados no Sinan e Siscel/Siclom até 30/06/2017; no SIM, de 2000 a 2016.

Fonte: Sinan (atualizado em 30/06/2017).

Nos últimos 10 anos:

- A taxa de detecção entre os 15 a 19a triplicou
- A taxa de detecção entre 20 a 24a dobrou

Gráfico 15 - Proporção de casos de aids em HSH com 13 anos ou mais de idade segundo faixa etária por ano de diagnóstico. Brasil, 2004 a 2013⁽¹⁾

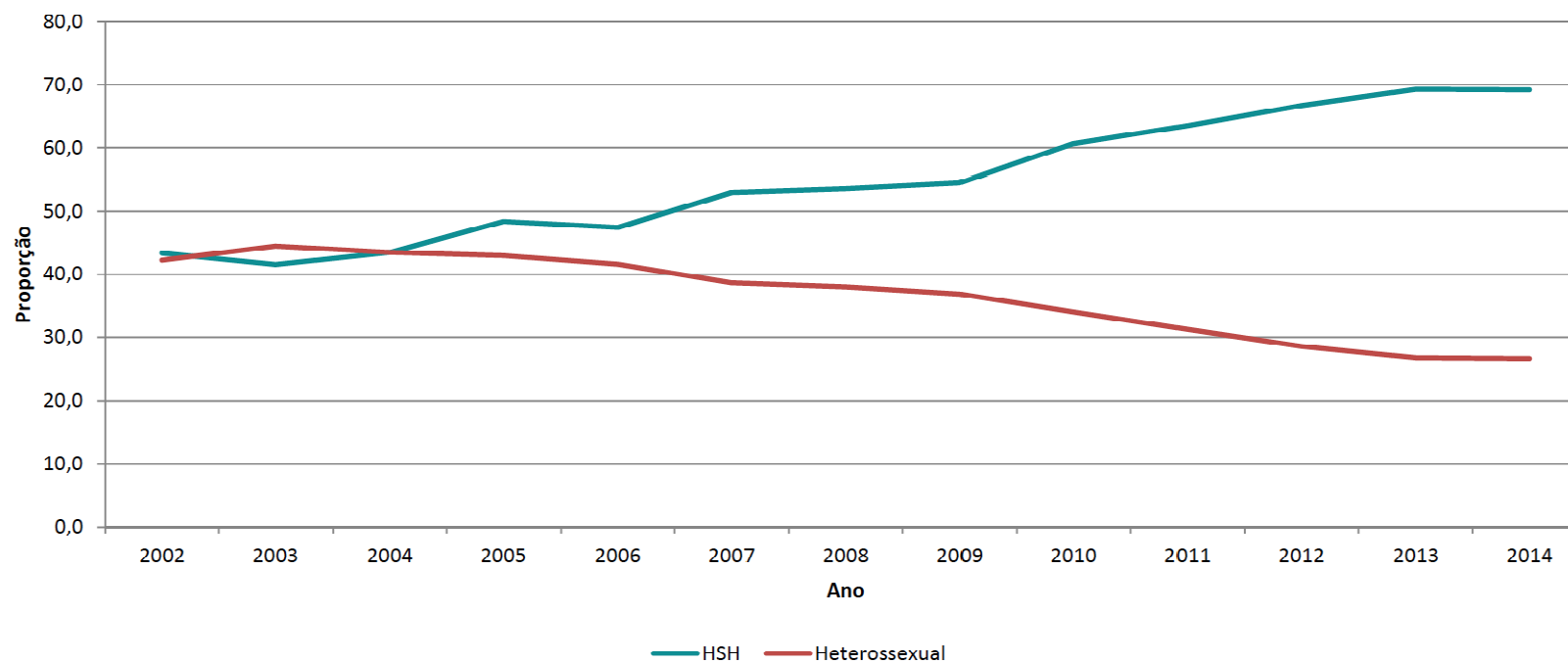


Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Nota: (1) Casos notificados no Sinan até 30/06/2014.

CASOS DE AIDS NO SEXO MASCULINO COM IDADE DE 15-24 ANOS

Proporção de casos de AIDS do sexo masculino entre 15 e 24 anos de idade, segundo categoria de exposição, Brasil, 2002-2014.



FONTE: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

NOTAS: (1) Casos notificados no Sinan até 30/06/2015.

(2) Dados preliminares para os últimos 5 anos.

(3) Para o período de 1980 a 2001, consultar Boletins Epidemiológicos anteriores ou acessar www.aids.gov.br no menu Publicações > Boletim epidemiológico.

Cortesia de Grinstejn

PrEP - Definição

- Estratégia de prevenção biomédica
- Uso contínuo de antirretrovirais por uma pessoa soronegativa, porém com risco de infecção por HIV, com o objetivo de reduzir as chances dessa infecção

Eficácia da PrEP com TDF/FTC em Ensaios Clínicos

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 30, 2010

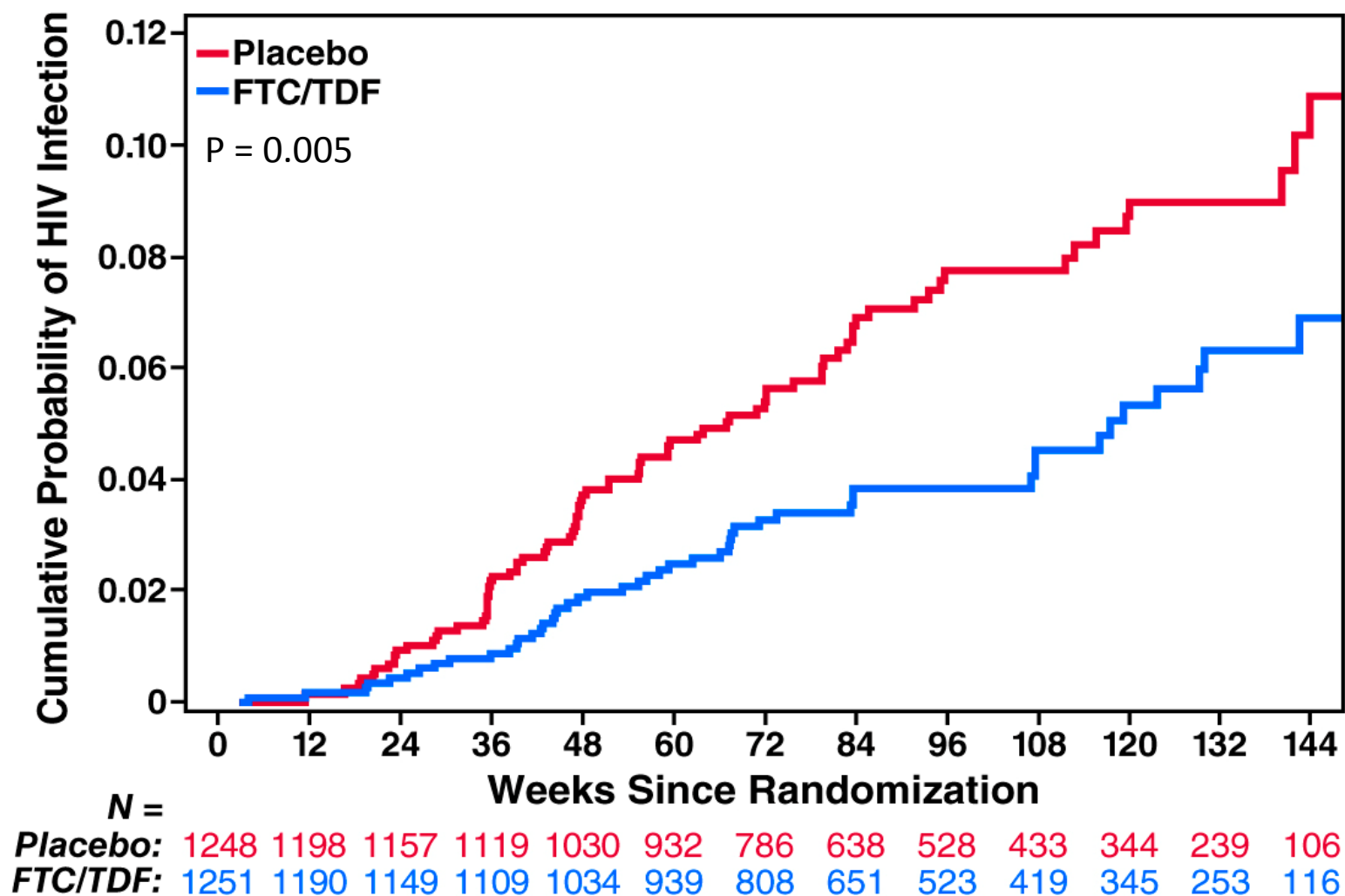
VOL. 363 NO. 27

Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men

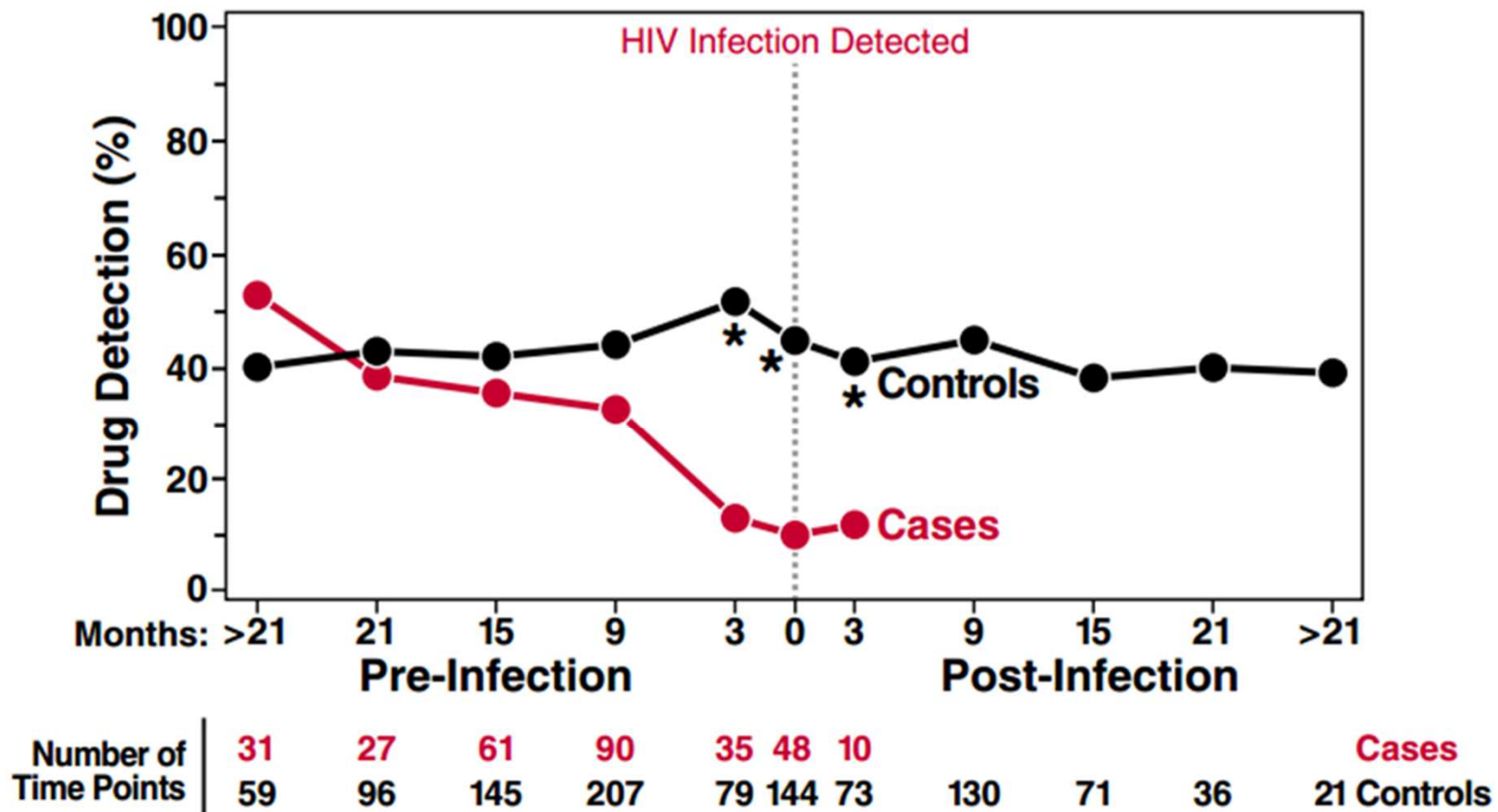
Robert M. Grant, M.D., M.P.H., Javier R. Lama, M.D., M.P.H., Peter L. Anderson, Pharm.D., Vanessa McMahan, B.S., Albert Y. Liu, M.D., M.P.H., Lorena Vargas, Pedro Goicochea, M.Sc., Martín Casapía, M.D., M.P.H., Juan Vicente Guanira-Carranza, M.D., M.P.H., Maria E. Ramirez-Cardich, M.D., Orlando Montoya-Herrera, M.Sc., Telmo Fernández, M.D., Valdilea G. Veloso, M.D., Ph.D., Susan P. Buchbinder, M.D., Suwat Chariyalertsak, M.D., Dr.P.H., Mauro Schechter, M.D., Ph.D., Linda-Gail Bekker, M.B., Ch.B., Ph.D., Kenneth H. Mayer, M.D., Esper Georges Kallás, M.D., Ph.D., K. Rivet Amico, Ph.D., Kathleen Mulligan, Ph.D., Lane R. Bushman, B.Chem., Robert J. Hance, A.A., Carmela Ganoza, M.D., Patricia Defechereux, Ph.D., Brian Postle, B.S., Furong Wang, M.D., J. Jeff McConnell, M.A., Jia-Hua Zheng, Ph.D., Jeanny Lee, B.S., James F. Rooney, M.D., Howard S. Jaffe, M.D., Ana I. Martinez, R.Ph., David N. Burns, M.D., M.P.H., and David V. Glidden, Ph.D., for the iPrEx Study Team*

Eficácia no Ensaio Clínico iPrEX

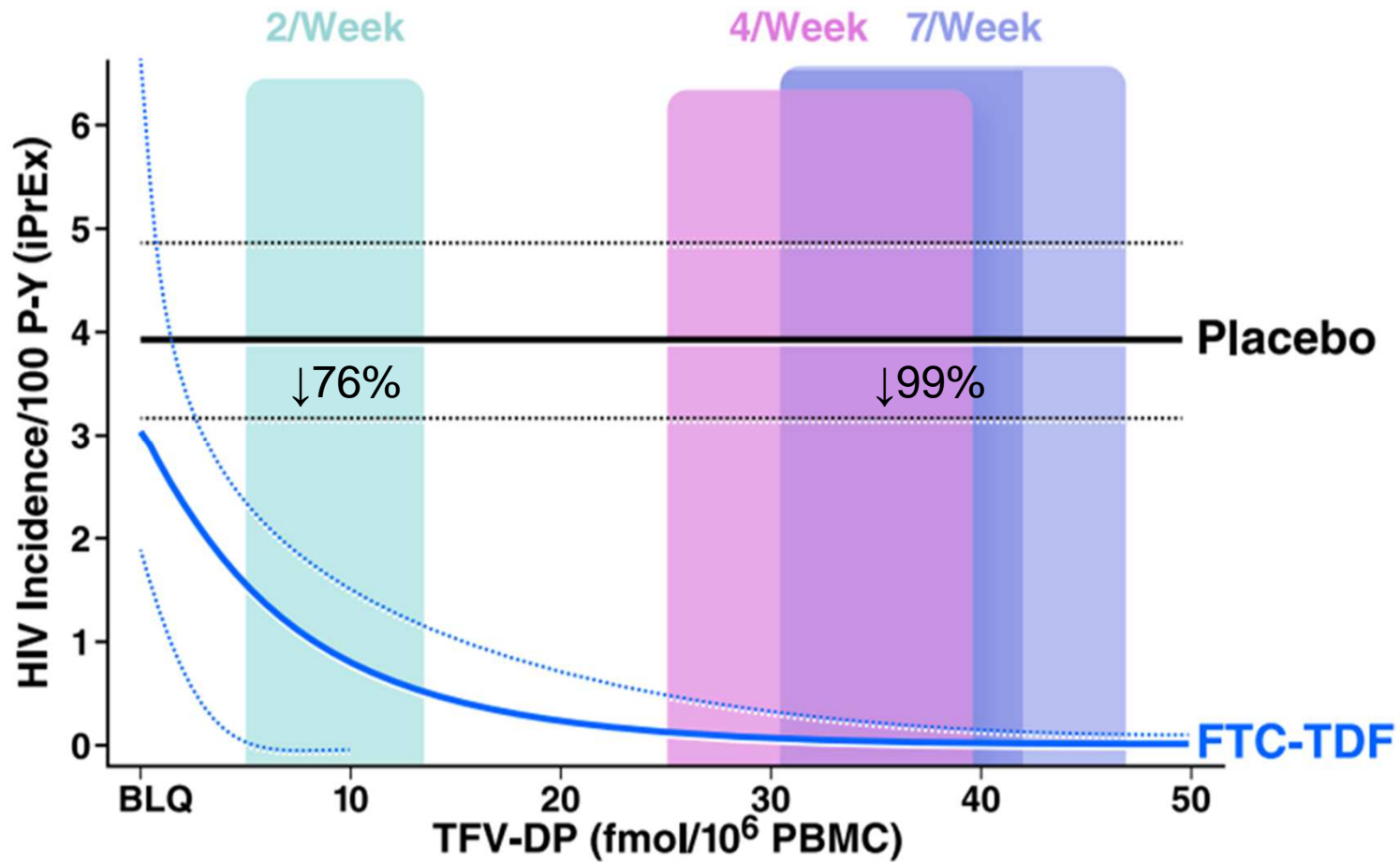
Redução de 42% nas novas infecções



Atividade profilática do TDF/FTC no iPrEX



Atividade profilática do TDF/FTC no iPrEX



Eficácia da PrEP com TDF/FTC em Ensaios Clínicos

| | | | | |
|--------------------|-----------------------|-------------------|-------|--------------------|
| iPrEx (TDF/FTC) | FEM-PrEP (TDF/FTC) | TDF2 (TDF/FTC) | (TDF) | VOICE (TDF/FTC) |
|--------------------|-----------------------|-------------------|-------|--------------------|

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Preexposure Prophylaxis for HIV Infection among African Women

Lut Van Damme, M.D., Amy Corneli, Ph.D., Khatija Ahmed, M.Med., Kawango Agot, Ph.D., Johan Lombaard, M.B., Ch.B., Saidi Kapiga, M.D., Mookho Malahleha, M.B., Ch.B., Fredrick Owino, M.B., Ch.B., Rachel Manongi, M.D., Jacob Onyango, M.A., Lucky Temu, M.D., Modie Constance Monedi, Adv.Dip.Mid., Paul Mak'Oketch, B.Pharm., Mankalimeng Makanda, M.B., Ch.B., Ilse Reblin, B.Soc.Sc., Shumani Elsie Makatu, M.A., Lisa Saylor, B.A., Haddie Kiernan, B.S.N., Stella Kirkendale, M.P.H., Christina Wong, Ph.D., Robert Grant, M.D., Angela Kashuba, Pharm.D., Kavita Nanda, M.D., Justin Mandala, M.D., Katrien Fransen, M.S., Jennifer Deese, M.P.H., Tania Crucitti, Ph.D., Timothy D. Mastro, M.D., and Douglas Taylor, Ph.D., for the FEM-PrEP Study Group*

Pre-
infe-
of a

Sheena M
Gabriel Sc
Saye H Kh

Nyar
Ariar
Bani
Cyntl

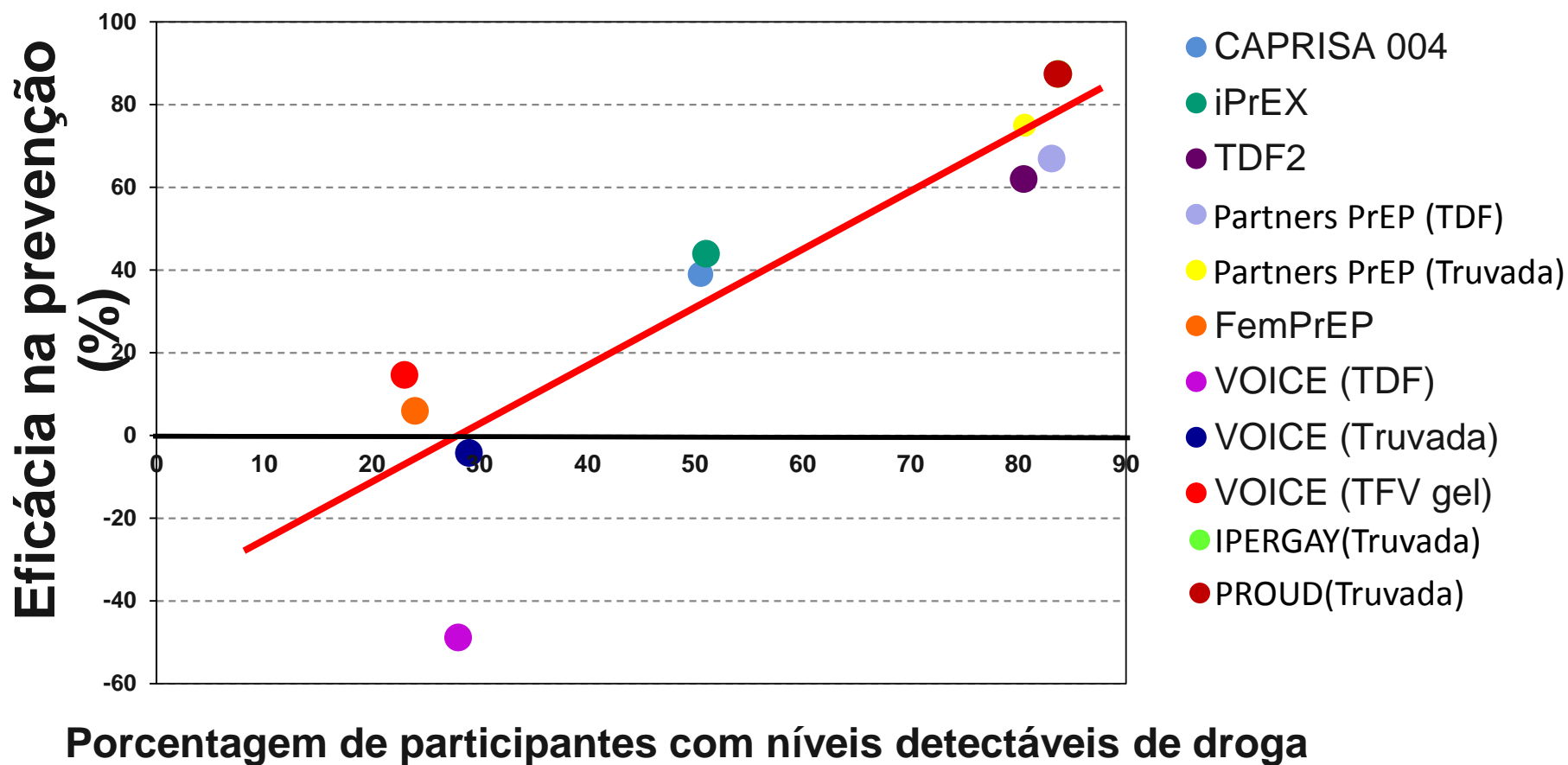
Cl: 20-

tion

I.P.A.,
to, M.Med.,
sh, M.Med.,
âsse, Ph.D.,
inke, Ph.D.,
Team*

Relação entre Eficácia e Adesão ao Antirretroviral nos Ensaio Clínicos de PrEP

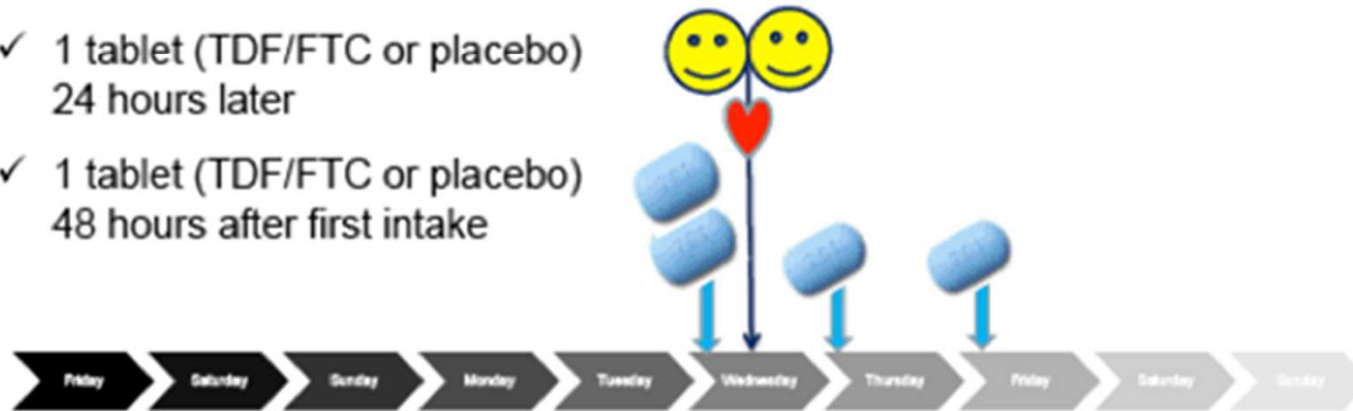
PrEP Funciona, se você tomar!!





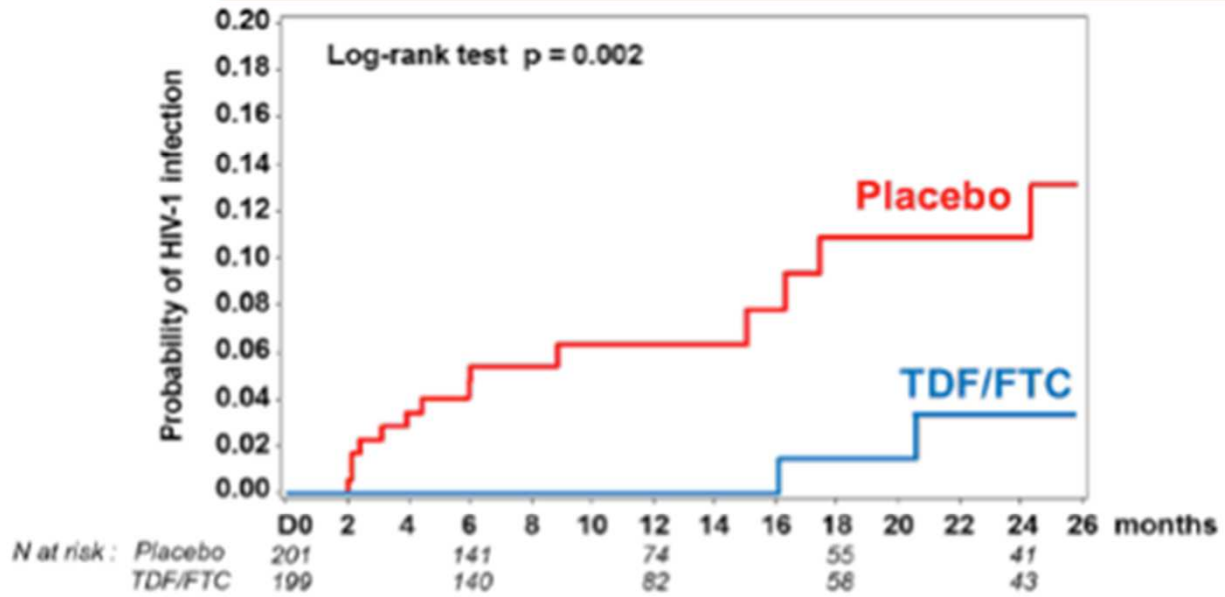
Ipergay : Event-Driven iPrEP

- ✓ 2 tablets (TDF/FTC or placebo)
2-24 hours before sex
- ✓ 1 tablet (TDF/FTC or placebo)
24 hours later
- ✓ 1 tablet (TDF/FTC or placebo)
48 hours after first intake





KM Estimates of Time to HIV-1 Infection (mITT Population)



Mean follow-up of 13 months: 16 subjects infected

14 in placebo arm (incidence: 6.6 per 100 PY), **2 in TDF/FTC arm** (incidence: 0.94 per 100 PY)

86% relative reduction in the incidence of HIV-1 (95% CI: 40-99, p=0.002)

NNT for one year to prevent one infection : 18



Incidência de HIV (mITT Analysis)

| Tratamento | Seguimento (pct-ano) | Incidência de HIV por 100 pct-ano (95% IC) |
|---------------------------|-------------------------|--|
| Placebo | 212 | 6.60 (3.60-11.1) |
| TDF/FTC (randomizada) | 219 | 0.91 (0.11-3.30) |
| TDF/FTC (fase aberta) 361 | 515 | 0.19 (0.01-1.08) |

Mediana de seguimento na Fase Aberta: 18.4 meses (17.5-19.1)

97% redução da incidência vs. placebo

- Mediana de comprimidos tomados por mês:

- Randomizada: **15 comprimidos**

- Fase Aberta: **18 comprimidos**

- E nos usuários esporádicos?



Planned, Ongoing and Completed PrEP Evaluation Studies (June 2015)



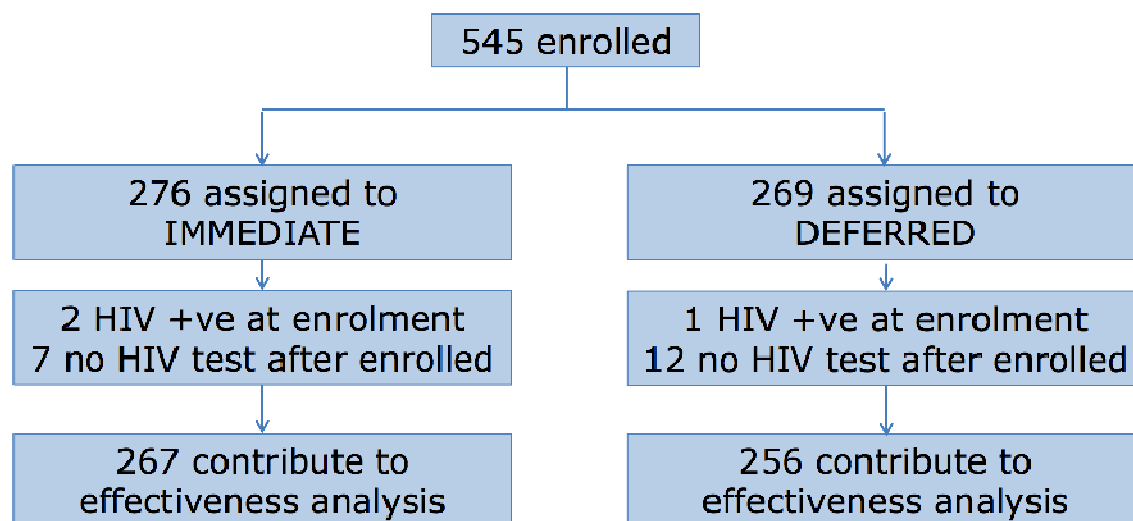
KEY Ongoing Planned Completed

Data from demonstration projects and open-label extension studies are beginning to come in. So far, the findings suggest that people want and will take daily oral PrEP correctly outside of a clinical trial setting. Expanded and faster rollout is key.

For the latest on these studies, visit www.avac.org/prep/track-research.



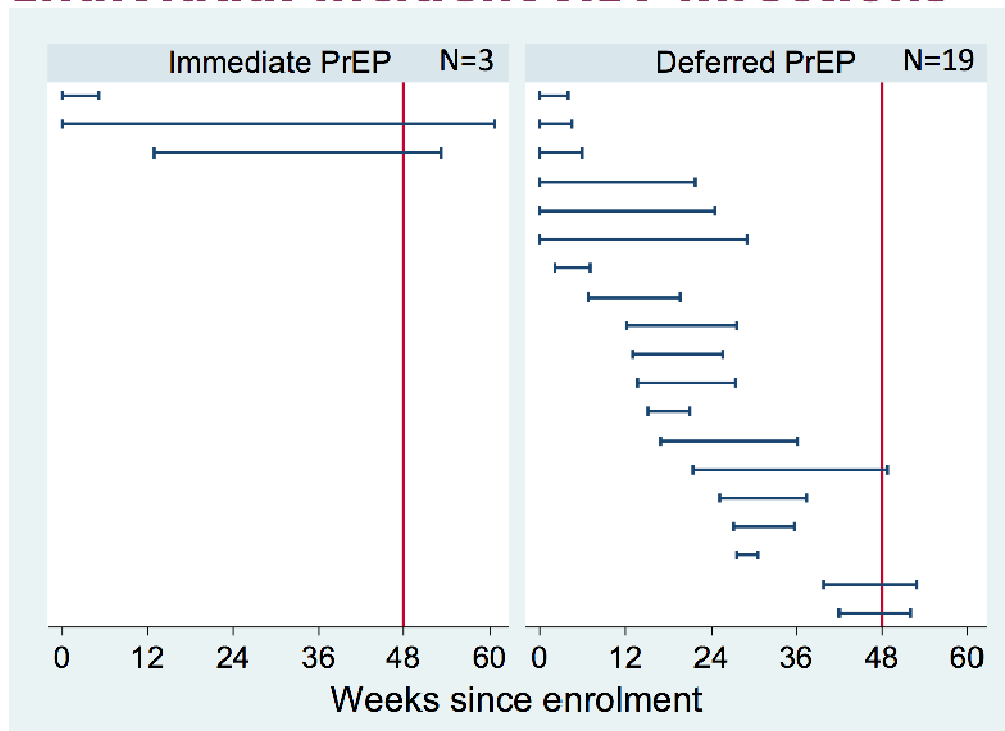
Eficácia em Projetos Demonstrativos





Eficácia em Projetos Demonstrativos

Individual incident HIV infections





Eficácia em Projetos Demonstrativos

HIV Incidence

| Group | No. of infections | Follow-up (PY) | Incidence (per 100 PY) | 90% CI |
|-----------|-------------------|----------------|------------------------|----------|
| Overall | 22 | 453 | 4.9 | 3.4-6.8 |
| Immediate | 3 | 239 | 1.3 | 0.4-3.0 |
| Deferred | 19 | 214 | 8.9 | 6.0-12.7 |

Efficacy =86% (90% CI: 58 – 96%)

P value =0.0002

Rate Difference =7.6 (90% CI: 4.1 – 11.2)

Number Needed to Treat =13 (90% CI: 9 – 25)



Eficácia em Projetos Demonstrativos

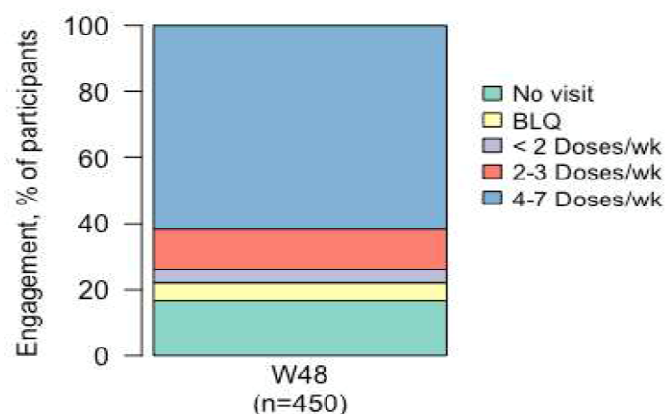
- Cerca de 500 HSH e Mulheres trans com alto risco de infecção por HIV (SP, RJ, RS e AM)
 - 60,9% dos triados iniciaram PrEP
 - 2 soroconversões em indivíduos sem TDF-FTC detectável no sangue

RESULTADOS

Retenção em PrEP

450 participantes iniciaram a PrEP, dos quais 376 (83%) mantiveram seu uso durante 48 semanas

PrEP engagement:



Adesão à PrEP

74% (277/450) apresentaram níveis de proteção consistentes com ≥ 4 doses / semana

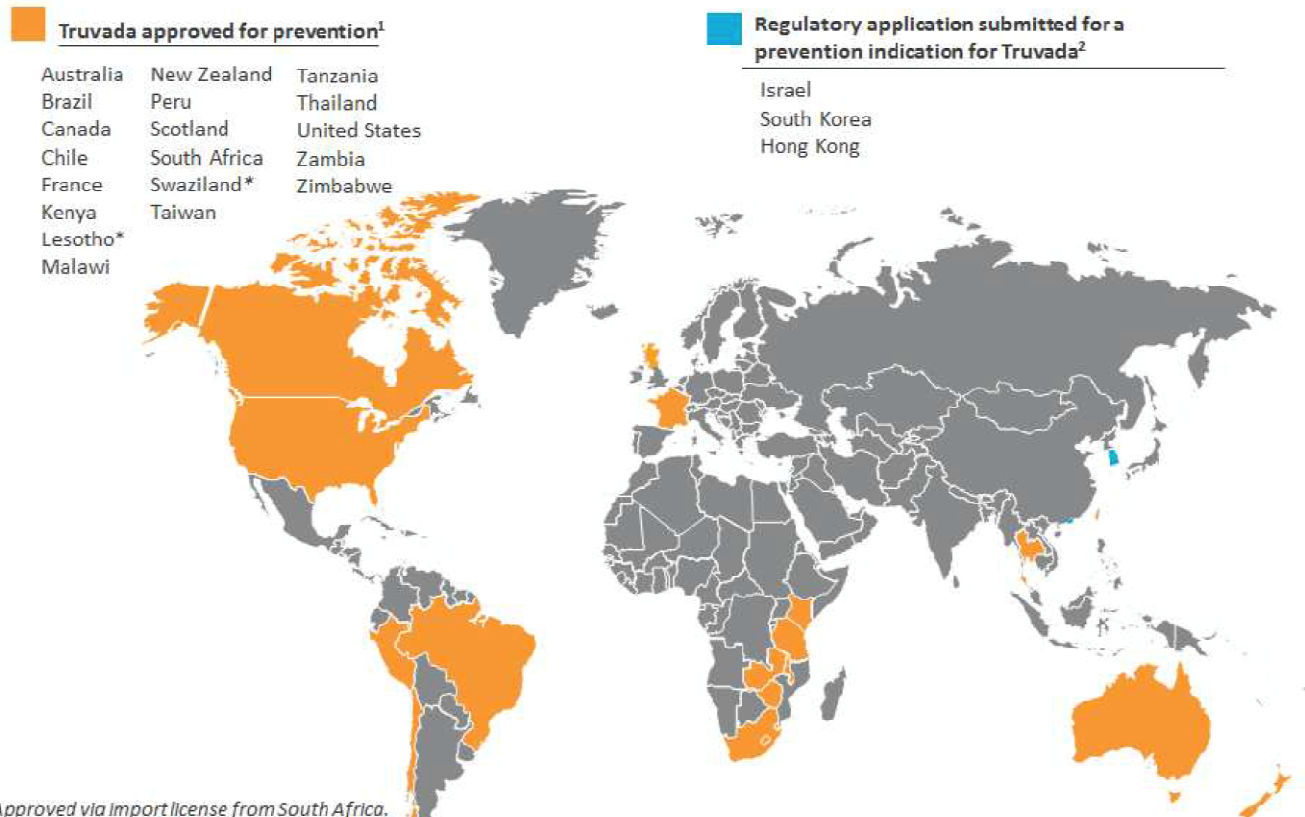
Observou-se maior probabilidade de atingir níveis de proteção entre os participantes que: tiveram níveis de proteção na semana 4, que relataram sexo com parceiros infectados pelo HIV e que usaram estimulantes.

Para os jovens participantes, a cor de pele negra e ter um parceiro estável diminuíram as chances de alcançar níveis de proteção, enquanto que maior escolaridade e recebimento de mensagens de texto duplicaram as chances de alcançar níveis de proteção.

| | ≥ 4 doses/ semana na semana 4 | Sexo com parceiro HIV+ | Uso de Estimulantes | Escolaridade (≥ 12 anos x <12anos) | Raça/Cor (Negro x Branco) | Parceiro Fixo (Sim x Não) | Mensagens de texto (Sim x Não) |
|-------|--|------------------------------|------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| ALL | 3.28 | 1.78 | 2.23 | -- | -- | -- | -- |
| Young | 3.39 | 3.08 | -- | 2.48 | 0.35 | 0.36 | 2.15 |

PrEP - Aprovação Regulatória Global

Agosto de 2017



*Approved via import license from South Africa.

1. India, SA and Kenya have generic PrEP approval.

2. The European Commission granted Gilead marketing authorization for Truvada as PrEP in Q3 2016. This should encourage countries within the EU to make PrEP available within their national health systems, based on cost factors and individual country regulatory requirements.

Updated August 2017

Segurança: **Eventos Adversos**

Usar PrEP é SEGURO!

- Semelhantes aos do grupo placebo
- “Síndrome do início do tratamento” auto-limitada em até 20%
- Lesão renal discreta e reversível com a interrupção da droga em < 1%
- Redução da densidade mineral óssea reversível com a interrupção da droga em < 2% (Sem fraturas associadas)

Resistência Antirretroviral

HIV-1 Resistance to Tenofovir (TNV) or FTC in Oral TDF/FTC PrEP Trials

| Study | TDF/FTC Arm | Tenofovir Resistance ^a | | FTC Resistance ^b | |
|--------------------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| | | Standard Genotype | Sensitive Genotype | Standard Genotype | Sensitive Genotype |
| <u>Infection After Enrollment</u> | | | | | |
| FEM-PrEP | 33 | 0 | 0 | 4 ^c | 1 |
| iPrEx | 36 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| TDF2 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Partners PrEP | 21 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| VOICE | 61 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Total | 160 | 0 (0%) | 1 (0.6%) | 5 (3%) | 10 (6%) |
| <u>Acute Infection at Enrollment</u> | | | | | |
| FEM-PrEP | 1 | 0 | - | 0 | - |
| iPrEx | 2 | 0 | - | 2 | - |
| TDF2 | 1 | 1 | - | 1 | - |
| Partners PrEP | 4 | 0 | - | 2 | - |
| VOICE | 9 | 0 | - | 2 | - |
| Total | 17 | 1 (6%) | - | 7 (41%) | |

^aK65R or K70E detected by standard population genotype or above 1% frequency by sensitive genotype (allele-specific PCR or 454 sequencing).

^bM184V or M184I detected by standard population genotype, or above 1% frequency by sensitive genotype (allele-specific PCR or 454 sequencing).

Compensação de Risco

- Não há evidências que PrEP leve à desinibição de práticas sexuais de maior risco (compensação de risco)
- PrEP pode facilitar práticas mais seguras:
 - Promove melhor avaliação de risco para o HIV e aconselhamento
 - Testagem regular para HIV e outras IST
 - Tratamento de IST
 - Imunização HPV, Hepatites A e B
 - Sensações de medo e ansiedade podem ser substituídas por uma ação

Grinsztejn, et al, Lancet HIV 2018

Hoagland B et al. Journal of the International AIDS Society 2017

Grant RM, et al. CROI 2011

Baeten JM, et al. N Engl J Med. 2012

McCormack S, et al. Lancet 2016

Compensação de Risco

•PROUD

| | Immediate | Deferred | Unadjusted odds ratio | Adjusted odds ratio (90% CI)* | p value |
|--------------------------------|---------------|---------------|-----------------------|-------------------------------|---------|
| Any | 152/265 (57%) | 124/247 (50%) | 1.33 | 1.07 (0.78–1.46) | 0.74 |
| Gonorrhoea† | 103/261 (39%) | 89/242 (37%) | 1.12 | 0.86 (0.62–1.20) | 0.46 |
| Chlamydia† | 77/261 (30%) | 54/242 (22%) | 1.46 | 1.27 (0.89–1.80) | 0.27 |
| Syphilis | 30/263 (11%) | 22/247 (9%) | 1.32 | 1.29 (0.79–2.10) | 0.39 |
| Rectal gonorrhoea or chlamydia | 93/258 (36%) | 77/238 (32%) | 1.18 | 1.00 (0.72–1.38) | 0.99 |

Infections diagnosed during deferral phase of follow-up. Analysis based on participants with at least one screen.

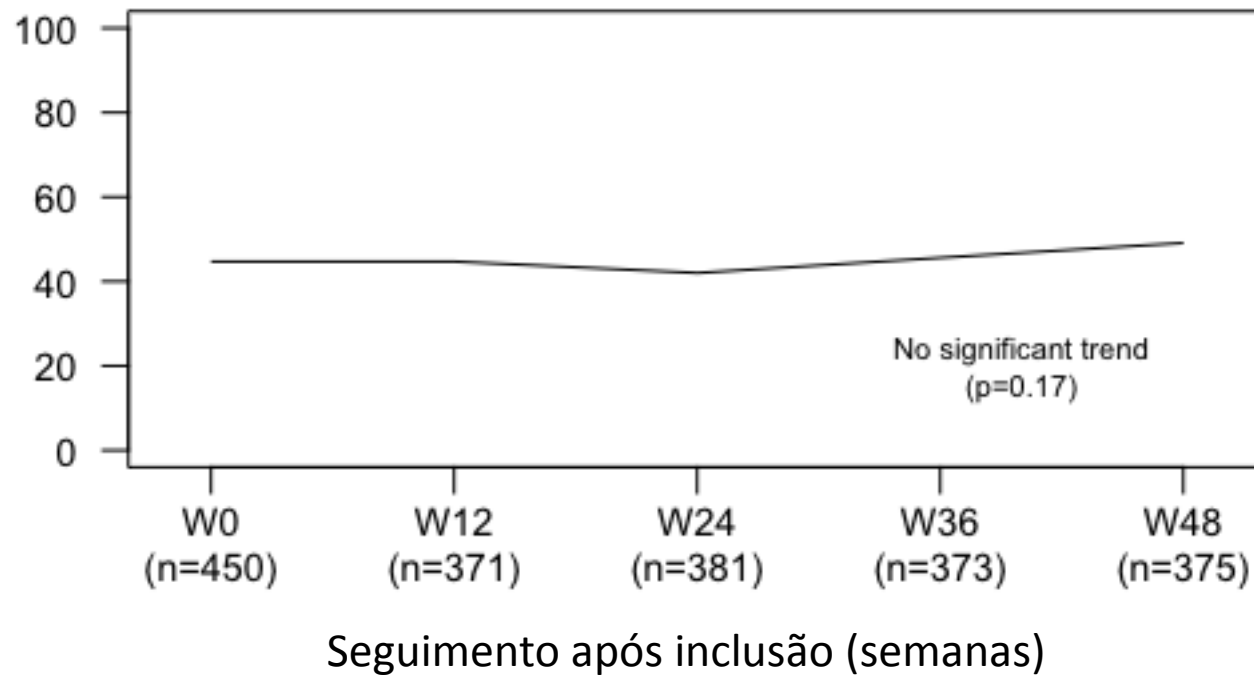
*Adjusted for the number of screens for specific infection. †Detected in throat, urethra, or rectum.

Table 3: Bacterial sexually transmitted infections

Compensação de Risco

•PrEP Brasil

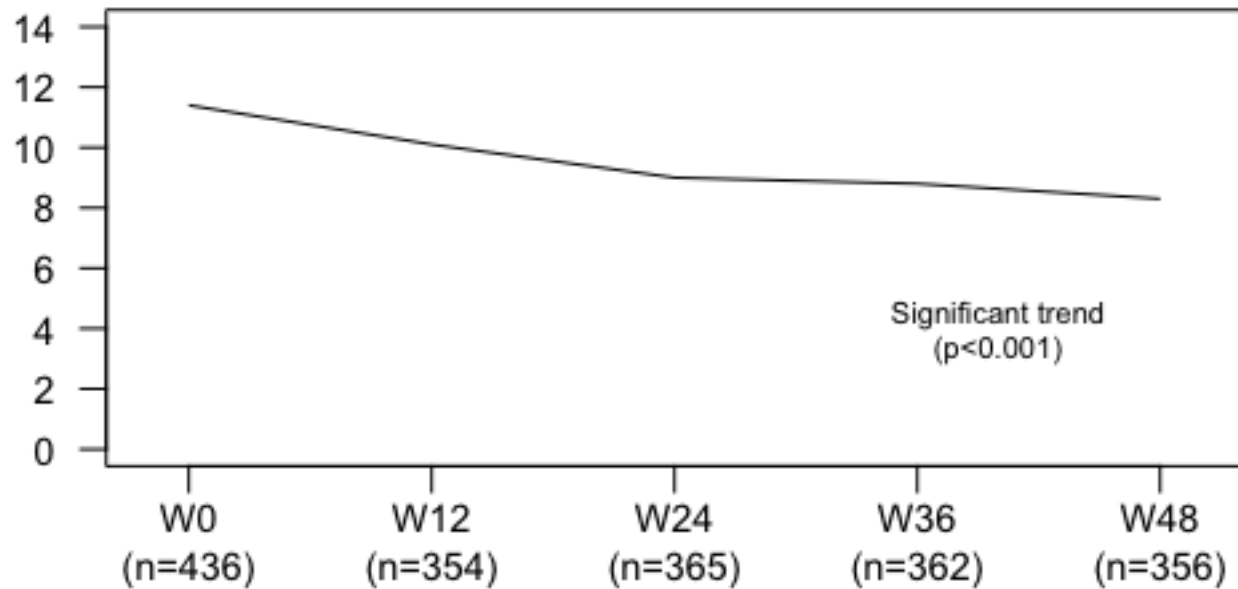
% de participantes relatando relações anais desprotegidas



Compensação de Risco

- PrEP Brasil

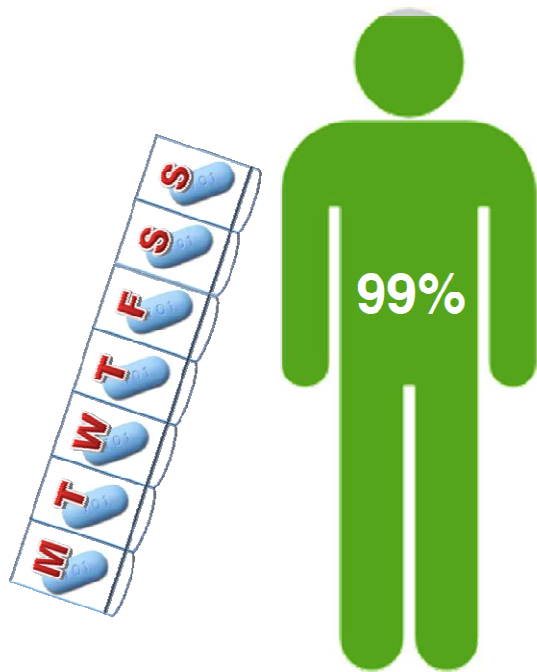
Número de parceiros sexuais (média)



Seguimento após inclusão (semanas)

MAXIMIZANDO A EFETIVIDADE

TDF/FTC (7x/semana)

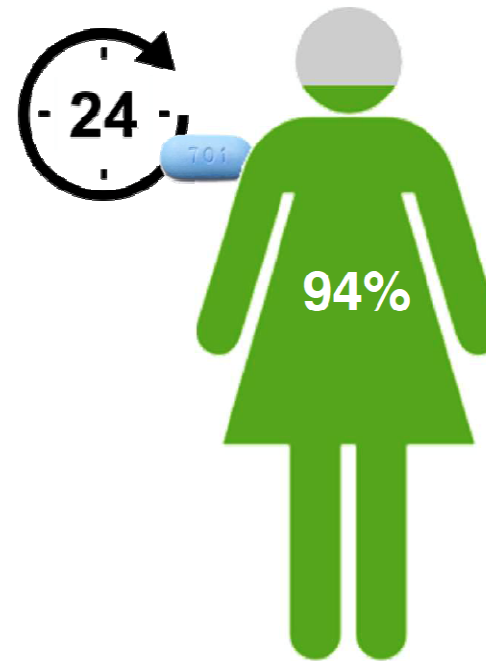


CI: 96 - 99

Níveis protetores mesmo com algumas falhas de adesão

Anderson P et al, Sci Transl Med. 2012.

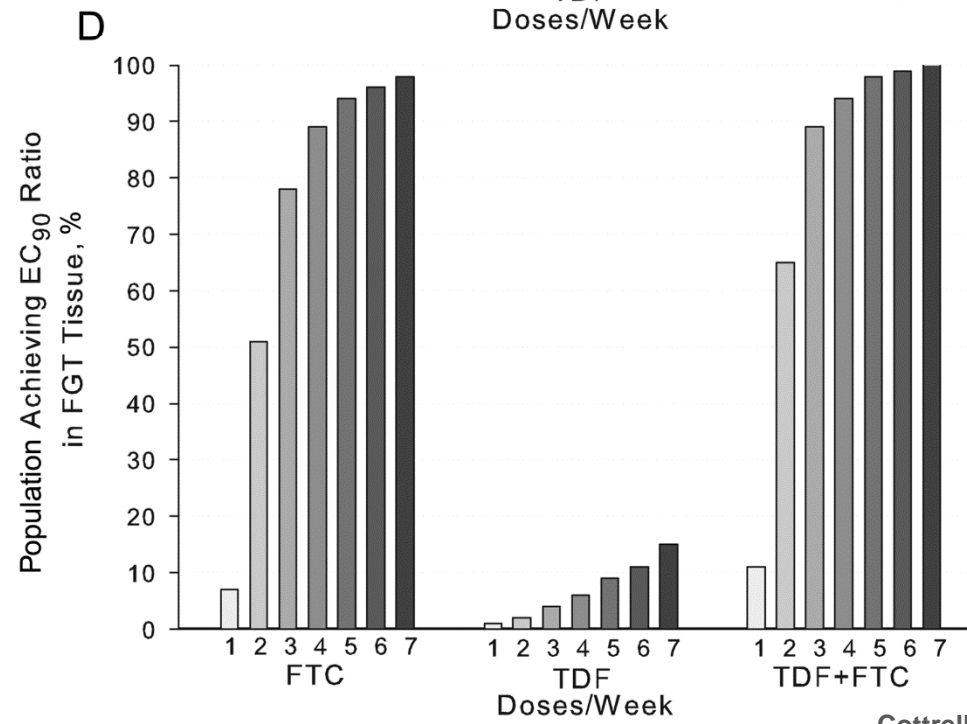
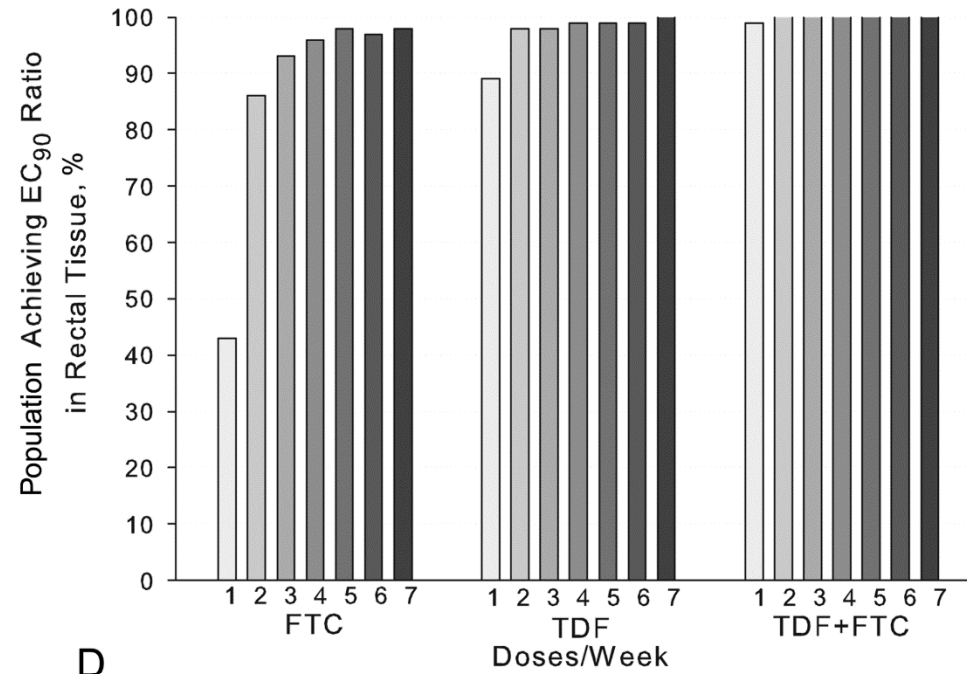
TDF/FTC (~1x/24h)



CI: -17 - 100

6-7 doses por semana é necessária

*Donnell D et al, JAIDS. 2014.
Cottrell ML et al, JID, 2016.*



Conclusões

- PrEP é eficaz para prevenção contra o HIV
- Requer uma boa adesão para garantir proteção
- Os eventos adversos graves são raros, mas devem ser rastreados
- Não promove compensação de risco e nem aumento das outras ISTs
- Não induz a seleção de resistência antirretroviral
- Bom desempenho em estudos de implementação

PCDT PrEP disponível em:

www.aids.gov.br/pcdt





 **Controle da
Epidemia**

Debate

Perguntas e respostas

