

# Temos o melhor tratamento?

Jorge Beloqui

GIV-ABIA-RNP+-IMEUSP

# Tratamento

- O tratamento inclui vários fatores:
- Atenção por profissionais experientes, treinados e acolhedores sem demoras;
- Diagnóstico certo e oportuno;
- Acesso a exames, realizados sem demoras;
- Acesso a tratamento com medicamentos ou cirurgias sem demoras;
- Acesso a internações com a complexidade do caso sem demoras;

# Nesta apresentação

- E também o tratamento tem que ser individualizado! Perfil do paciente, história clínica, psiquiátrica, outras medicações que toma.
  - Abordaremos só uma pequena parte deste tema, que será:

Com qual terapia  
antirretroviral iniciar?

# De 1996...

- Em 1996, no início do TAR (tratamento com três antirretrovirais), somente estavam disponíveis medicamentos com vários efeitos adversos, uma alta carga de pílulas, várias vezes por dia (de 8 em 8 horas), algumas vezes com restrições na alimentação (jejum) ou necessidade de refrigeração (apresentação inicial do Ritonavir).

# Em diante...

- Posteriormente, o TAR avançou para diminuir :
- a carga de pílulas (Amprenavir: 8 pílulas 2 vezes por dia!),
- os efeitos adversos,
- a toxicidade,
- as restrições alimentares (Exemplos: de DDI para DDI-EC, de Indinavir para Indinavir/r) e
- a frequência diária.
- E para facilitar a adesão: tratamentos em pílula única ou combinações de 2 medicamentos

# ...deixando de lado alguns medicamentos

- Deste modo por exemplo foram deixados de lado alguns medicamentos como a zalcitabina (ddC), a estavudina (d4t), e a didanosina (ddI). O ritonavir atualmente é utilizado somente como reforço e não como agente antirretroviral.

# Até 2013

- Isto foi devido aos efeitos adversos , às vezes graves, que eles podiam causar
- Neste campo a pesquisa continua, e novos medicamentos mais benignos têm sido produzidos, além de haver outros em pesquisa.
- Até 2013, tratava-se as PVHA assintomáticas com  $CD4 < 350$  células.
- No Brasil passou para  $<500$  naquele ano
- As Diretrizes Britânicas continuaram com esta política até 2015, com os resultados do Estudo START

# Alguns tipos de evento adverso

- Diarréia, dor de cabeça, tonturas, alergias náuseas (todas leves e passageiras, ou persistentes e severas)
- Lipodistrofia: aumento de contagens de triglicérides, de colesterol, de glicemia e também redistribuição da gordura corporal (giba, papada, afundamento do rosto, têmporas, aumento de seios, etc)
- Alergias graves, rash, sonolência, insônia, tonturas
- Alteração da função renal, osteopenia
- Toxicidade hepática ou pancreática
- Pesadelos, insônia, depressão, ideias de suicídio, etc



# Metas 90-90-90 (UNAIDS-OMS)

- Em julho de 2014, as metas 90-90-90 da UNAIDS e OMS (Organização Mundial da Saúde). Explicitemos brevemente o que significam estas metas:
  - 1. 90% das pessoas com HIV diagnosticadas;
  - 2. 90% destas com acesso a TAR (ou 81% das PVHA)
  - 3. e 90 % destas com carga viral indetectável até 2020. Ou seja, 72,9% das pessoas com HIV com carga viral indetectável até 2020

# Metas 90-90-90 (II)

- Por este raciocínio, uma tal proporção reduziria notavelmente a transmissão do HIV e resultaria numa diminuição drástica das novas infecções.
- E o controle da epidemia até 2030!
- Pensamos que a finalidade era fundamentalmente evitar a transmissão do HIV e secundariamente tratar a saúde das PVHA

# Pergunta

- E como fica o benefício clínico do início do TAR para as PVHA assintomáticas e com mais de 500 CD4 (“início precoce”)?

# Contexto

- Antes do resultado do estudo START (2015), que mencionaremos a seguir, havia estudos com resultados contraditórios sobre a conveniência de iniciar TAR com contagens superiores a 500 CD4 em PVHA assintomáticas.

# Estudo START (I)

- O estudo START mostrou que as pessoas que iniciam a terapia antirretroviral, quando a sua contagem de células CD4 ainda é elevada (superior a 500 céls/mm<sup>3</sup>) ao invés de esperarem que a contagem diminua para valores inferiores a 350 células/mm<sup>3</sup>, têm um risco inferior (estatisticamente significativo) de desenvolver doença.

# Estudo START (II)

- Os resultados finais foram apresentados na Conferência IAS 2015 e publicados simultaneamente na edição avançada do *New England Journal of Medicine* (20 de julho de 2015). O estudo incluiu 4.685 adultos com HIV em 35 países do mundo. As pessoas que participaram no ensaio tinham uma contagem de células CD4 superior a 500 no início do mesmo.

# Estudo START (III)

- Foram divididas de forma aleatória em dois grupos:
- um grupo iniciaria imediatamente o tratamento e
- O outro grupo adiará o tratamento para quando a contagem de células CD4 fosse inferior a 350 ou desenvolvessem sintomas de AIDS ou outros.

# Estudo START (IV)

- A percentagem combinada de episódios graves relacionados com AIDS, episódios graves não relacionados com AIDS (doença cardiovascular, problemas renais e de fígado, etc.) e morte foi de 1,8% nos participantes que se encontravam no grupo de início imediato do tratamento, em comparação com os 4,1% no grupo que adiou a TAR – uma redução de 57%.



# Estudo START (V)

- Por esta razão, em setembro de 2015 a OMS (Organização Mundial da Saúde) nas suas novas orientações, recomenda TAR para todas as pessoas com HIV, independentemente da contagem de células CD4. Vale ressaltar que as pessoas foram acompanhadas por uma média de três anos, e que mais de 95% dos que adiaram o tratamento continuaram assintomáticos.

# Estudo START (VI)

- Mas para o tratamento ter sucesso, é essencial que a pessoa **esteja decidida a iniciar o tratamento dedicando a ele a adesão necessária.**
- Portanto o tratamento imediate nestes casos de CD4 superior a 500 e assintomáticos, não é indispensável e, como sempre, podemos esperar um pouco até a efetivação das condições de sua eficácia .

# Sociedade Sul Africana de Clínicos para HIV (2014)

- “Para pacientes assintomáticos com CD4 > 350 céls/ $\mu$ L, pode ter um tempo adicional (semanas a alguns meses) para aconselhamento e preparo do paciente para um TAR de longo prazo com boa adesão antes de iniciar. Naqueles com CD4 < 350 céls/ $\mu$ L (e especialmente < 200 cells/ $\mu$ L), ou sintomas, não pode haver retardo indevido.”

# Estudo START (VII)

- Um pesquisador observou que com os medicamentos disponíveis em 1997, provavelmente estes resultados poderiam ter sido diferentes. Isto deve-se aos efeitos adversos associados a medicamentos ora em desuso.
- **ISTO MOSTRA QUE NÃO É SOMENTE IMPORTANTE SE TRATAR, MAS COM QUAIS ARVs SE TRATAR!**

# Consequências (I)

- Oferecer TAR a PVHA com altos níveis de CD4, ou em geral às pessoas assintomáticas, coloca alguns desafios. Com efeito, em muitos casos o início do TAR estará dado por um exame, e não por sintomas.
- Esta pessoa estará levando sua vida normal, trabalhando, estudando, como tantas outras.

# Consequências (II)

- Um evento adverso repercute na sua vida imediatamente. O evento pode ser passageiro e leve. Ou não. Alguns médicos reagem prescrevendo um novo medicamento para suavizar ou eliminar os eventos adversos do TAR. Neste contexto, não surpreende que alguns abandonem o tratamento ou tenham uma adesão inadequada.

- Com efeito, se os medicamentos utilizados por uma pessoa em bom estado de saúde produzirem algum evento adverso, uma reação natural do paciente será pensar que
  - “antes, sem medicamento, estava bem e agora com medicamento me sinto mal.”

# Então

- Devemos tratar as pessoas com medicamentos de:
  - 1. máxima eficácia;
  - 2. menos eventos adversos;
  - 3. visando o uso por longo tempo;
  - 4. Com adesão facilitada (menor número de pílulas e tomadas por dia; se possível uma pílula só uma vez por dia).



# Os tratamentos em Pílula Única

- Diferentemente do entendimento propalado no Brasil, o 3-em-1 (TDF-3tc-EFV) não é uma novidade no mundo. Está disponível desde 2006 (data de aprovação pela FDA)
- Em 2011 o ENONG de Belém aprovou moção solicitando a produção ou o fornecimento desta combinação!
- No exterior, há na atualidade pelo menos 6 tratamentos em pílula única
- Alguns deles na Tabela que vocês receberam

# Tratamentos de Pílula Única

- TDF+3tc+EFV (600mg) (Só este no Brasil)
- TDF+FTC+EFV (600mg) (FDA: Julho 2006)
- EVG/cob+TDF+FTC (FDA: Agosto 2012)
- TDF+FTC+RPV (FDA: Agosto 2011)
- ABC+3tc+DTG (FDA: Agosto 2014)
- EVG/cob+TAF+FTC (FDA: Nov. 2015)
- TAF+FTC+RPV (FDA: Março 2016)

# Pílula única ou Combinações Incestuosas?

- Os 4 últimos tratamentos em pílula única são combinações de medicamentos do mesmo laboratório! 3 da Gilead e um do GSK

# Podemos melhorar o que temos?

- EFV400mg comprovou-se não inferior a EFV600 mg
- Observação: A eficácia do EFV em doses mais baixas em pessoas com HIV e TB e em gestantes está pendente
- Então no Brasil devemos modificar o 3-em-1 de 600 mg de EFV para 400 mg?
- Em estudo redução da dose do Darunavir
- Isto significa menos Eventos adversos e menor CUSTO porque usamos menos princípio ativo!

# Algumas Diretrizes

- Para avaliar se o que temos é o melhor, analisaremos Diretrizes de TAR de outros países. Quais são as terapias antirretrovirais para iniciar o tratamento em alguns países?
- As terapias iniciais compõem-se de:
  - 1. três antirretrovirais ou
  - 2. três antirretrovirais mais um medicamento de “reforço”

# Diretrizes da BHIVA (Reino Unido, 2015)

	<b>Preferido</b>	<b>Alternativo</b>
<b>Base de ITRN</b>	TDF + FTC (tenofovir mais emtricitabina)	ABC + 3TC*† (abacavir + lamivudina)
<b>Terceiro agente</b>	<b>Por Ordem Alfabética</b>	
	ATV/r (atazanavir mais ritonavir)	EFV
	DTG (dolutegravir)	
	DRV/r (darunavir com ritonavir)	
	ELV/COBI (elvitegravir com cobicistat)	
	RAL (raltegravir)	
	RPV† (rilpivirina)	

# Ressalvas

- \*ABC é contraindicado se o paciente tiver HLA-B\*57:01 positivo.
- † Uso recomendado só se a carga viral inicial for inferior a 100 000 cópias/mL
- Ainda faltam dados mais consistentes sobre a eficácia e segurança do dolutegravir em gestantes e em pessoas com TB usando rifampicina.

# EFV: de Preferido para Alternativo

- Até recentemente, o Efavirenz era um medicamento Preferido. Atualmente está passando para Alternativo como na Diretriz anterior



# O que é Alternativo?

- O que significa **Alternativo** neste contexto? São esquemas efetivos e toleráveis mas com desvantagens comparados com os esquemas listados como preferenciais. Um esquema alternativo pode ser o preferível para alguns pacientes. É o caso na atualidade, do EFV/TDF/FTC (Atripla) por exemplo.

# Por que o EFV passou de Preferencial para Alternativo para a BHIVA? (I)

- O DTG mostrou superioridade sobre o EFV no estudo SINGLE e o RAL mostrou também superioridade sobre o EFV no ensaio STARTMRK, para acompanhamento de maior prazo. O motivo principal da diferença entre o EFV e as comparações é uma taxa maior de descontinuação devido aos eventos adversos do EFV, entre eles toxicidade do Sistema Nervoso Central.
- Característica importante do DTG: neutralidade sobre o colesterol e triglicérides!

# Por que o EFV passou de Preferencial para Alternativo para a BHIVA? (II)

- Meta-análises de estudos ACTG mostraram um maior risco de depressão e suas consequências. Assim, é recomendada precaução quando for considerada a possibilidade de indicar o EFV a pessoas com história de problemas psiquiátricos.

# Outros dados do EFV

- 1. medicamento usado há mais tempo, o que fornece mais experiência com ele
- 2. preço mais baixo na atualidade
- 3. num estudo de prontuários dos EUA, após um ano de tratamento, 16,2% dos pacientes abandonaram o EFV por Eventos Adversos

# Diretrizes DHHS de (EUA) 2015

## Preferenciais

### Esquemas baseados em Inibidores de Integrase:

DTG/ABC/3TC (dolutegravir + abacavir + lamivudina) (uma pílula só = **Triumaq**)

- DTG mais TDF/FTC (dolutegravir + tenofovir + emtricitabina)
- EVG/c/TDF/FTC (só para pacientes com bom funcionamento renal )  
(elvitegravir (reforçado com cobicistat) + tenofovir + emtricitabina)  
(Uma pílula só chamada **Stribild**)
- RAL mais TDF/FTC (raltegravir + tenofovir + emtricitabina)

### Esquemas baseados em Inibidores de Protease:

- DRV/r mais TDF/FTC (darunavir (reforçado com ritonavir) + tenofovir + emtricitabina)

# Observação (I)

- Nas Diretrizes Dos EUA (DHHS) 2015, o ATAZANAVIR com Rtv (ATV/r) passou para Alternativo
- O ensaio ACTG 5257 mostrou maior abandono do ATV/r comparado com o Raltegravir ou o Darunavir devido à intolerância gastrointestinal e à hiperbilirubinemia (amarelo)

# Observação (II)

- Num estudo apresentado na CROI 2015, o risco de desenvolvimento de doença renal crônica foi de 4% depois de seis anos para o Atazanavir com ritonavir e para o Lopinavir com ritonavir (Kaletra).
- Efeito cumulativo.
- Único IP para início: Darunavir.
- 3 Inibidores de Integrase para início!

# Diretrizes Europeias 2015

ITRN preferencial: TDF+FTC ou ABC+3TC Mais um terceiro agente preferencial	Terceiro agente alternativo
DTG + ABC + 3TC (triumaq) (1 pílula)	EFV
DTG + TDF + FTC	LPV/r
EVG/c + TDF + FTC (Stribild) (1 pílula)	ATZ/r
RAL + TDF + FTC	ATZ/c
RPV+ TDF + FTC (1 pílula)	
DRV/r + TDF + FTC	
Obs: as Diretrizes recomendam as combinações dos 3 medicamentos para início de TAR	



# Observação

- Assim, nas Diretrizes Europeias, o EFV, o ATZ e o Kaletra passam para alternativos.
- Como nas Diretrizes Britânicas, os 3 inibidores de integrase estão como preferenciais e o único inibidor de protease que permanece é o Darunavir

# Diretrizes Gesida (Espanha, Janeiro 2016)

Início de Tratamento	
<b>Terceiro Antirretroviral</b>	<b>Tratamento</b>
<u>Preferencial</u>	
	ABC/3TC/DTG
	TDF/FTC+DTG
	TDF/FTC+RAL
	TAF/FTC/EVG/COBI*

# Definição de medicamento preferencial para Gesida

- **Preferencial:** aplicável à maioria dos pacientes e que em ensaios clínicos aleatorizados mostrou uma eficácia superior frente a outras, ou que mostrando não-inferioridade apresenta vantagens adicionais em tolerância, toxicidade ou um baixo risco de interações farmacológicas.

# Diretrizes da OMS (Novembro de 2015)

O que usar como primeira linha de TAR em Adultos	Esquema
<b>Preferencial</b>	TDF+XTC <sup>3</sup> +EFV600 mg
<b>Alternativos</b>	AZT+3TC+EFV600 mg
	AZT+3TC+NVP
<b>Nota: 3: XTC = 3TC ou FTC</b>	TDF+XTC <sup>3</sup> +NVP
	TDF+XTC <sup>3</sup> +DTG <sup>4</sup> (novo)
	TDF+XTC <sup>3</sup> +EFV400 mg (novo)

# Observação D. OMS

- Preferencial: EFV
- Alguns alternativos: DTG e EFV (400mg)

# Diretrizes França (act 2014)

- Preferenciais: também inibidores de Integrase (DTG, EVG e Ral)
- O Kaletra sai da preferência

# Esquemas Preferenciais para Início

esquema	BHIVA	DHHS	Europeias	Gesida (Espanha)	OMS
EFV/TDF/FTC					
RPV/TDF/FTC					
ATV/RTV + TDF/FTC					
DRV/RTV + TDF/FTC					
DTG/ABC/3TC					
DTG + TDF/FTC					
EVG/COB/TDF/FTC					
RAL + TDF/FTC					

Jorge Beloqui, maio 2016

# Medicamentos para o Futuro Imediato

- O TAF (tenofovir alafenamida) é uma forma do tenofovir, associada com menos eventos adversos (renais e ósseos) do que o Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), que é a apresentação mais comum na atualidade.
- Em novembro de 2015 a FDA aprovou a combinação numa pílula só de EVG/Cob/TAF/FTC! (Genvoya)
- Também foi aprovado em combinação com Rilpivirina e FTC (março 2016)



- Então, ao mesmo tempo em que o mundo deve-se preparar para tratar muitas PVHA, estamos felizmente com novos medicamentos **mais eficazes e benignos**, que são necessários para tratamentos de longa duração em pessoas em bom estado clínico. E mais alguns podem vir a aparecer.

# Conclusão sobre Diretrizes (I):

- Todas as diretrizes incluem Inibidores de Integrase na primeira linha;
- As diretrizes dos EUA, Britânica, Espanhola, Europeia e Francesa incluem os inibidores de Integrase como medicamentos preferenciais.
- A Diretriz da OMS inclui o Dolutegravir como alternativo porque esperam dados sobre ação em mulheres grávidas e pessoas com TB ativa.

# Conclusão sobre Diretrizes (II):

- A dose de EFV de 400 mg está incluída como alternativa nas diretrizes da OMS porque também esperam dados sobre ação em mulheres grávidas e pessoas com TB ativa

# Na minha opinião

- Comparando com as Diretrizes de TAR mostradas aqui eu concluo que
- **NÃO TEMOS O MELHOR TRATAMENTO** porque por exemplo **NÃO TEMOS NENHUM INIBIDOR DE INTEGRASE** em primeira linha.
- Pretexto? Estes medicamentos patenteados “são muito caros”

# Há outros ARVs em Fase II e III

- Doravirina (ITRNN)
- Fostemsavir (Inibidor de ligação . Liga-se diretamente à gp120)
- Raltegravir uma vez por dia
- Cabotegravir (Inibidor de Integrase) + Rilpivirina (ITRNN) INJETÁVEIS uma vez por MÊS ou a cada dois meses!
- Monoterapia ou Biterapia com Dolutegravir para manutenção?
- E outros (TAG-2015 pipeline Report)

# Estudos de Simplificação

- Também há estudos de simplificação de tratamentos.
- Esta simplificação, a ser avaliada cuidadosamente com cada paciente, e que poderia resultar na diminuição de medicamentos, de tomadas diárias, de menos tomadas por semana, etc, para pacientes em terapia inicial eficaz, significaria um alívio de eventos adversos e de custos de tratamento

# Necessidade

- Como ativistas e PVHA precisamos estar atualizados sobre as novidades em tratamentos.
- Também os medicamentos para **Hepatite C** são necessários para as PVHA coinfectadas – e para as pessoas mono infectadas com Hepatite C. Principalmente sofosbuvir e simeprevir

Devemos solicitar do M. S. que informem como vão continuar o fornecimento de medicamentos para as pessoas com Hepatite C depois do dia 30 de outubro de 2016.

# Brasil, Índia, Egito

- Preço do sofosbuvir (tratamento 12 semanas):
- EUA 84000 dólares
- Brasil 7500 dólares
- Índia 2000 dólares
- Egito 1000 dólares



# Acesso e Patentes

- Alguns destes medicamentos têm preços altos, e em vários países, como no Brasil, são protegidos por **patentes**. Por isto será necessário que o mundo e os países enfrentem estes desafios com as ferramentas disponíveis: licenças voluntárias, licenças compulsórias, parcerias público-privadas vantajosas para o sistema de saúde, importações paralelas, e outras que possam forçar uma diminuição de preços, compras por grupos de países, de modo a salvar vidas.

# Argumentos para preço elevado de produtos patenteados

- Até agora o argumento sobre os preços dos medicamentos patenteados tinha alguma racionalidade e era baseado em:
- Preço da pesquisa;
- Preço de produção e instalação fábrica;
- Recuperação de pesquisas mal sucedidas;
- Lucro básico

# Mas agora os argumentos mudaram!

- Com o Sofosbuvir mudou:
- a empresa detentora das patentes, Gilead, disse que o preço foi estabelecido tomando em conta o preço de um transplante de fígado nos EUA!
- Vejam que isto foge à lógica esboçada anteriormente. E a qualquer racionalidade, mostrando o IMPÉRIO do ABUSO baseado nas leis de Patentes e no Acordo TRIPS

# ABUSO (I)

- Este claro abuso mostra os **limites do sistema de patentes** estabelecido pela Organização Mundial do Comércio através do acordo TRIPS
- Os estados, incluindo o Brasil, não têm reagido à altura deste ABUSO.
- E isto resultará em mortes evitáveis!
- No campo do Câncer a situação é semelhante

# ABUSO (II)

- [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(15\)00430-9/abstract](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(15)00430-9/abstract)
- O preço médio de novos medicamentos de câncer aumentou entre 5 e 10 vezes em 15 anos, para mais de \$100.000 dólares/ano em 2012
- Uma Diferença: médicos dos EUA se mobilizam contra altos preços de remédios para câncer

# ABUSO (III)

- Devemos nos manifestar junto ao governo federal para que reaja contra estes abusos!
- Frente Parlamentar contra à AIDS
- Ministro da Saúde
- E agir globalmente junto com outras ONGs para agirmos em conjunto

# Abuso (IV)

- O VI Encontro Nacional da RNP+ (Brasília, 21 a 25 de outubro de 2015) pronunciou-se por contatar a C. de Deputados, a CCJ dos Deputados e o Relator solicitando a aprovação dos PL 139/99 e 5042/2013 que reformam a Lei de Patentes (9279/96)
- USO PÚBLICO NÃO COMERCIAL!

# Abuso (V)

- O Brasil não deve assinar o TPP (Tratado dos Países do Pacífico) porque este retira flexibilidades contempladas na nossa lei de patentes
- Mais sobre isto amanhã!



# OBRIGADO!

- Contatos
- GIV; [giv@giv.org.br](mailto:giv@giv.org.br)
- [www.giv.org.br](http://www.giv.org.br) (011) 50840255
- ABIA; [www.abiaids.org.br](http://www.abiaids.org.br)
- (021) 22231040