

Vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Mudança de sintonia

Depois do primeiro estudo que demonstrou eficácia e avanços em outras áreas de pesquisa, uma nova onda de otimismo tomou conta da Conferência sobre Vacinas Contra a Aids de 2010 *Por Kristen Jill Kresge e Regina McEnergy*

EMBORA O REGIME DE VACINAÇÃO primária-mais-reforço testado no controverso estudo RV144, na Tailândia, tenha produzido somente um índice de eficácia modesto (31,2%) na prevenção da infecção pelo HIV, este resultado foi suficiente para convencer Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) nos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos EUA.

“É viável bloquear o processo de infecção pelo HIV. Sabemos com base no estudo tailandês que isso pode ser feito. Antes, eu não tinha tanta convicção de que isso fosse algo viável”, disse Fauci na Conferência sobre Vacinas Contra a Aids de 2010, realizada em Atlanta, Geórgia, de 28 de setembro a 1 de outubro. “A prova de conceito aqui é excepcional. Agora, nossa tarefa é usar a ciência para chegar mais perto de uma vacina muito mais eficaz”, disse ele. “Não creio que exista qualquer dúvida de que vamos chegar lá.”

Durante o panorama geral que apresentou em sua apresentação na conferência anual, Fauci destacou o progresso recente no isolamento de anticorpos amplamente neutralizantes específicos ao HIV—proteínas que se ligam aos vírus e impedem que infeccionem as células humanas—e as abordagens inéditas que os pesquisadores estão agora empregando para tentar visualizar quais partes da superfície do vírus são alvos para estas proteínas. Ele também descreveu os planos para avançar sobre os resultados do RV144 e as estratégias para desenvolver novos ensaios clínicos.

Alan Bernstein, diretor executivo da Global HIV Vaccine Enterprise, responsável,

junto com o Centro de Pesquisa da Aids da Universidade Emory, pela realização da Conferência sobre Vacinas Contra a Aids de 2010, reiterou o otimismo de Fauci. “Acredito que estamos vendo um motivo real para o otimismo”, disse Bernstein.

RV144: A busca continua

Sem dúvida, os resultados do estudo RV144 ajudaram a galvanizar a pesquisa de vacinas contra a Aids (ver o artigo *Pesquisa de vacinas ganha força* na seção *Em foco* do VAX de outubro de 2009). Agora, os pesquisadores estão examinando detalhadamente as amostras do ensaio na busca de possíveis correlatos imunes de proteção (as respostas imunes específicas que estavam presentes nos indivíduos vacinados que não foram infectados pelo HIV) que poderiam permitir que os pesquisadores tentassem avançar sobre o que Nelson Michael, diretor do Programa de Pesquisa de HIV das Forças Armadas (MHRP) dos Estados Unidos, chamou de “eficácia precoce, mas não durável” do regime de vacinação primária-mais-reforço testado no estudo RV144. Um ano depois do início do ensaio de três anos e meio, o índice de eficácia chegou a 60%.

Michael reportou que o MHRP e os 35 investigadores em 20 instituições diferentes que estão colaborando na análise das amostras do RV144 ainda estão avaliando uma ampla gama de testes laboratoriais que podem ser usados, a partir de janeiro, para comparar as respostas imunes dos diversos subconjuntos de voluntários do RV144. Apesar de estes

estudos ainda não estarem em andamento, os pesquisadores do MHRP já fizeram algumas observações intrigantes. Em uma análise exploratória de 60 voluntários vacinados do RV144 que permaneceram livres de infecção pelo HIV, os pesquisadores observaram que tais indivíduos tinham alta frequência de respostas de células T a duas áreas distintas na superfície do HIV, algo não observado nos 68 voluntários que foram infectados pelo HIV durante o estudo e que muito raramente é visto em tailandeses infectados pelo HIV (apenas um indivíduo de um estudo de história natural de infecção pelo HIV apresentou resposta de células T à mesma região do HIV). Michael disse que os pesquisadores podem estar “no caminho certo” para determinar por que a vacina proporcionou eficácia modesta na prevenção da infecção pelo HIV, mas ressaltou que os resultados estão longe de ser conclusivos.

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Ensaios planejados para confirmar a eficácia do gel microbicida contendo tenofovir.
- ▶ Ensaio de Fase I de regime primária-mais-reforço baseado em adenovírus começa em Boston

BÁSICAS

- ▶ Entendendo as concepções de ensaios clínicos adaptativos

Além de estudar as amostras do RV144, os pesquisadores também estão planejando diversos estudos de seguimento para ajudar a elucidar os correlatos de proteção. Também existem planos para dois estudos de eficácia adicionais com as mesmas candidatas ou com candidatas semelhantes às testadas no RV144, que começarão em 2013 ou 2014.

O primeiro estudo de eficácia é um ensaio de Fase IIB na Tailândia, que Michael descreveu como “principal prioridade” por que tem potencial de levar ao registro para uso da vacina candidata nesta região. Este ensaio, que será financiado pelo Exército dos EUA, o governo tailandês, o NIH e a Sanofi Pasteur, estará o regime primária-mais-reforço do RV144 com a aplicação de um reforço adicional seis meses depois da quarta vacinação (12 meses depois da primeira vacinação). O ensaio recrutará homens que fazem sexo com homens (HSH) com alto risco

de infecção pelo HIV, um grupo muito diferente dos homens e mulheres heterossexuais de risco baixo a risco moderado do RV144.

Outro estudo de eficácia de Fase IIB, que começaria também em 2014, está sendo planejado na África meridional. Segundo Michael, o estudo envolverá voluntários heterossexuais de alto risco e está sendo financiado pela Fundação Bill e Melinda Gates, NIH, HVTN, Sanofi Pasteur e Novartis RSA, entre outros. Ele disse que o objetivo do ensaio é verificar se a eficácia vista no RV144 pode ser ampliada para outras regiões geográficas onde existe maior diversidade de cepas virais.

Outros ensaios

Espera-se que, junto com os estudos pós-RV144 que estão em andamento, diversos outros estudos clínicos comecem nos próximos anos, muitos deles para testar vacinas candidatas baseadas em vetor viral. Estas candidatas usam os vírus para injetar fragmentos de material genético do HIV no corpo, visando induzir o sistema imune a reagir ao HIV. Algumas das candidatas baseadas em vetores virais em desenvolvimento empregam cepas de um vírus do resfriado comum, conhecido como adenovírus (Ad). Os vetores Ad atuais que agora passaram a ser usados nos ensaios clínicos incluem uma candidata Ad35 desenvolvida pela IAVI e uma candidata Ad26 desenvolvida por Dan Barouch, professor associado de medicina do Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) e da Escola de Medicina de Harvard. Estes vetores também estão sendo avaliados independentemente e combinados em um ensaio de Fase I (ver *Notícias mundiais*, nesta edição). Há também planos para testar a candidata Ad26 em combinação com outra candidata baseada em vetor viral que usa vaccinia Ankara modificada (MVA), um vírus de vaccinia enfraquecido, em um ensaio de Fase I a ser iniciado no ano que vem.

Os pesquisadores também estão trabalhando para otimizar o que vai dentro dos vetores virais—os fragmentos de HIV conhecidos como antígenos. Uma abordagem que está sendo examinada propõe o desenvolvimento de antígenos com auxílio de computadores para lidar com a esmagadora diversidade genética do HIV (ver o artigo *Entendendo como insertos para vacinas candidatas são concebidas* na seção *Básicas* do VAX de março de 2009). Até o momento, estes antígenos, chamados de mosaicos, somente foram testados em modelos animais,

mas existem planos para três estudos clínicos de Fase I para avaliação de antígenos mosaicos nos próximos dois anos.

Continua a corrida dos anticorpos

Outra área de progresso recente no campo de vacinas contra o HIV é a descoberta de diversos anticorpos que conseguem neutralizar uma porcentagem incrivelmente alta de cepas de vírus em testes de laboratório (ver o artigo *Entendendo os avanços na busca por anticorpos que combatem o HIV* na seção *Básicas* do VAX de março de 2010). Estes anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) continuaram a chamar atenção em Atlanta, onde os pesquisadores apresentaram relatórios sobre diversos novos anticorpos que foram isolados de indivíduos infectados pelo HIV e também sobre o progresso adicional para entender como eles se formam e como podem ser induzidos por meio da vacinação.

Pesquisadores do Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC) do NIAID apresentaram um relatório sobre o isolamento de dois bNAbs que foram identificados a partir da coorte da IAVI de indivíduos cronicamente infectados pelo HIV. O Centro de Anticorpos Neutralizantes da IAVI no Instituto de Pesquisa Scripps (TSRI), na Califórnia, relatou o isolamento de 13 anticorpos monoclonais de quatro indivíduos considerados “neutralizadores de elite”—também da coorte da IAVI. Três dos anticorpos identificados pela equipe do NAC atacam uma área no exterior do vírus que não é alvo dos outros bNAbs descritos até agora. Ademais, pesquisadores do consórcio conhecido como Centro de Imunologia de Vacinas contra o HIV/Aids (CHAVI) relataram cinco outros anticorpos neutralizantes isolados de suas coortes de indivíduos infectados aguda e cronicamente pelo HIV.

Ao passarem a conhecer as estruturas da nova leva de anticorpos, os pesquisadores estão desenvolvendo um panorama mais claro de alguns de seus atributos singulares, inclusive o grau de evolução e maturação por que passam estes anticorpos para se transformarem em neutralizantes mais potentes do HIV. Pesquisadores de Atlanta descreveram como estão usando técnicas de sequenciamento genético de alto nível para registrar a evolução destes anticorpos em indivíduos infectados pelo HIV, o que pode ajudar os pesquisadores a conceber vacinas contra a Aids baseadas em anticorpos mais eficientes.

Mais atenção também está sendo dada ao entendimento de outro tipo de função dos anticorpos; em vez de neutralizar o vírus ao ligar-se diretamente a ele, o anticorpo liga-se

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO E WEBSITE

Nicole Sender

SUPERVISÃO DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

Alexandre Menezes

COLABORAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL

Grupo de Incentivo à Vida

ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura GRÁTIS do VAX por e-mail, para alterar as informações de sua assinatura ou receber cópias impressas do VAX para distribuir e/ou usar em seus programas, visite o site www.iavireport.org e clique no link *Subscribe* (Assinar).

O VAX é um boletim mensal do *IAVI Report*, um periódico sobre a pesquisa de vacinas contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, francês, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado pela Internet ou recebido por meio de um boletim eletrônico.

A IAVI é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para acelerar a busca por uma vacina para a prevenção da infecção por HIV e da Aids. Fundada em 1996 e atuando em 25 países, a IAVI e a sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também luta para que a descoberta de uma vacina seja uma prioridade global e trabalha para garantir que uma futura vacina seja acessível a todos que dela necessitem. Para obter mais informações, acesse www.iavi.org.



Copyright 2010.

às células já infectadas pelo HIV, facilitando assim o extermínio dessas células por outras células imunes (ver o artigo *Entendendo as funções dos anticorpos: além da neutralização* na seção *Básicas* do VAX de janeiro de 2010). No momento, existem diversos estudos em andamento para tentar entender melhor este mecanismo de ação dos anticorpos. Pesquisadores de Atlanta

apresentaram dados de animais e clínicos que sugerem que a capacidade de gerar este tipo de função de anticorpos não neutralizantes poderia, possivelmente, melhorar a eficácia das futuras vacinas.

Também foi comunicado progresso em novas abordagens para conceber antígenos para vacinas que possam fazer com que o sistema imune produza tais bNAbs. Um

método para conceber estes antígenos envolve ligar a parte exata do HIV à qual o bNAb se liga em uma estrutura de proteína concebida por método computacional. Este método, conhecido em inglês como “scaffolding” (andaime), mostrou potencial em um estudo animal recente e foi considerado um caminho promissor na reunião por diversos pesquisadores. ■

NOTÍCIAS MUNDIAIS

Ensaios planejados para confirmar a eficácia do gel microbicida contendo tenofovir.

APÓS A DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS ENCORAJADORES do recente estudo 004 do Centro para o Programa de Pesquisa sobre Aids da África do Sul (CAPRISA) demonstrando que a aplicação vaginal de um gel microbicida com 1% do antiretroviral tenofovir, que é usado no tratamento do HIV, reduziu em 39% a incidência de HIV em 889 mulheres sul-africanas, os pesquisadores estão planejando dois estudos de confirmação que podem, possivelmente, levar ao registro para uso do microbicida candidato (ver o artigo *Microbicidas, Um gel finalmente garante lugar de destaque em Viena* na seção *Em foco* do VAX de setembro de 2010).

Agora, os pesquisadores esperam conseguir duplicar o resultado do CAPRISA 004 em um estudo de confirmação com 3.000 mulheres recrutadas em seis centros de pesquisa clínica na África do Sul. O estudo conhecido como FACTS 001 avaliará o mesmo regime de dosagem testado no estudo CAPRISA 004, e está sendo avaliado pelas autoridades reguladoras da África do Sul. As mulheres que participaram do CAPRISA 004 receberam aconselhamento regular sobre prevenção do HIV e foram instruídas a aplicar o gel até 12 horas antes e logo que possível depois de terem relações sexuais (no máximo 12 horas depois), um regime conhecido como BAT24. Os critérios de qualificação para participação no estudo FACTS 001 serão expandidos para incluir adolescentes de 16 e 17 anos, pois são

consideradas um grupo sob alto risco para a infecção pelo HIV decorrente de relações heterossexuais. Salim Abdool Karim, diretor do CAPRISA, diz que espera começar o estudo de confirmação no início de 2011, com expectativa de resultados em 2013.

Um segundo estudo de confirmação também está sendo planejado para determinar se uma única dose do gel microbicida aplicada próxima do momento da relação sexual é suficiente para proporcionar proteção contra o HIV. Um estudo conhecido como MDP 302 comparará a eficácia do regime de dosagem BAT24 do CAPRISA 004 com uma dose de gel de tenofovir logo antes da relação sexual ou, se isso não for feito, assim que possível depois da relação sexual. O plano é recrutar 3.750 mulheres de até cinco países africanos, incluindo Uganda, Tanzânia e Moçambique.

O Departamento Sul-Africano de Ciência e Tecnologia e a Agência Norte-Americana para o Desenvolvimento Internacional (USAID), que financiaram juntos o CAPRISA 004, financiarão a maior parte do FACTS 001. O estudo MDP 302 será parcialmente financiado pelo Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido, com outras fontes de financiamento a serem determinadas.

Outros estudos de seguimento determinarão a melhor maneira de aplicar o microbicida e como o uso do gel de tenofovir afeta a segurança e a eficácia do tenofovir oral para o tratamento do HIV. —*Regina McEnergy*

Ensaio de Fase I de regime primária-mais-reforço baseado em adenovírus começa em Boston

UM ENSAIO DE FASE I CONCEBIDO PARA testar a segurança de duas vacinas candidatas e sua capacidade de induzir respostas imunes ao HIV começou recentemente no Brigham and Women's Hospital, em Boston. As vacinações dos voluntários do estudo, conhecido como IAVI B003/IPCAVD-004, começaram em outubro, após aprovação pelo FDA dos EUA e do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de Harvard. Dependendo de aprovação regulatória, os investigadores também recrutarão voluntários adicionais para o estudo na África. A meta geral é recrutar aproximadamente 212 indivíduos não infectados pelo HIV com baixo risco de infecção pelo vírus em até seis centros de pesquisa clínica.

As duas vacinas candidatas usam tipos diferentes de adenovírus (Ad26 e Ad35), um vírus do resfriado comum, como vetor para injetar genes não infecciosos do HIV no corpo, visando induzir uma resposta imune contra o HIV. As duas candidatas serão testadas em combinação ou isoladamente. Uma candidata, conhecida

como Ad26. ENVA.01, foi desenvolvida por Dan Barouch, professor associado de medicina do Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) e da Escola de Medicina de Harvard, e fabricada pela companhia farmacêutica holandesa Crucell. A outra, conhecida como Ad35-ENV, foi desenvolvida pela IAVI e fabricada pela companhia farmacêutica francesa Transgene.

Os dados dos ensaios clínicos em andamento que foram apresentados na recente Conferência sobre Vacinas Contra a Aids de 2010, em Atlanta, sugerem que tanto a vacina candidata Ad26 quanto a Ad35 são seguras e imunogênicas.

O estudo é um esforço conjunto da IAVI, BIDMC, Instituto Ragon, Universidade de Harvard, Instituto de Tecnologia de Massachusetts, Divisão de Aids (DAIDS) do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), Rede de Ensaios de Vacinas Contra o HIV (HVTN) e Crucell. É financiado pela HVTN, DAIDS, Instituto Ragon e IAVI. —*Andreas von Bubnoff*

Entendendo as concepções de ensaios clínicos adaptativos

Pesquisadores estão examinando novas metodologias para tornar os testes avançados de eficácia mais flexíveis e rápidos *Por Regina McEnergy*

ANTES QUE VACINAS CANDIDATAS contra a aids possam ser aprovadas e registradas para uso, sua segurança e eficácia devem ser demonstradas em uma série de estudos com animais e seres humanos. O processo começa com estudos com animais e passa depois para ensaios clínicos de Fase I pequenos que são primariamente conduzidos para avaliar a segurança da vacina candidata em humanos.

As candidatas mais promissoras são, por fim, testadas em ensaios clínicos maiores concebidos para determinar a eficácia da vacina candidata. Estes ensaios são tipicamente ensaios de testes de conceitos de Fase IIb ou mesmo testes de eficácia maiores de Fase III (ver o artigo *Entendendo ensaios para “Teste de Conceito”* na seção *Básicas* do VAX de setembro de 2005). Até o momento, somente um número pequeno de testes de eficácia foram realizados para vacinas candidatas contra o HIV e, até recentemente, nenhum deles produziu resultados positivos. Isto mudou em 2009, quando os resultados do estudo RV144, na Tailândia, que envolveu 16.000 voluntários, proporcionou a primeira evidência de proteção contra a infecção pelo HIV por meio da vacinação.

Depois da divulgação desses resultados, muitos pesquisadores e ativistas em pesquisas de vacinas contra a Aids passaram a destacar a necessidade de mais ensaios clínicos e maneiras mais eficientes de realizá-los. A Global HIV Vaccine Enterprise, uma aliança de pesquisadores formada em 2003 para acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids, chamou a atenção para a necessidade de investigar novas abordagens para realizar ensaios clínicos em seu Plano Científico Estratégico de 2010, lançado em setembro deste ano. E na Conferência Sobre Vacinas Contra a Aids de 2010, em Atlanta, houve muito debate a respeito de desenhos alternativos de ensaios clínicos. Uma abordagem que está sendo promovida pela

Rede de Ensaios de Vacinas Contra o HIV, importante patrocinadora de testes de vacinas contra a Aids no mundo todo, é uma concepção de ensaio clínico adaptativo que testa múltiplas candidatas

simultaneamente, comparando-as ao mesmo grupo de placebo em um ensaio de Fase IIb randomizado, cego, para verificar se conseguem prevenir a infecção pelo HIV (ver o artigo *Entendendo testes clínicos randomizados e controlados* na seção *Básicas* do VAX de outubro-novembro de 2007). Ensaios adaptativos permitem que os investigadores modifiquem o ensaio enquanto este está em andamento, dando a eles mais flexibilidade para abandonar candidatas que não parecem estar produzindo resultados. Este tipo de concepção de ensaio não permitiria uma comparação direta de diferentes vacinas candidatas, mas permitiria que os investigadores classificassem as diversas candidatas com base na sua eficiência.

Ensaios adaptativos permitem que os investigadores modifiquem o ensaio enquanto está em andamento, dando a eles mais flexibilidade para abandonar candidatas que não parecem estar produzindo resultados.

Ensaios mais ágeis

Como a metodologia usada nos ensaios adaptativos se diferencia da usada nos testes de eficácia de vacinas contra a Aids anteriores? Nos testes de vacinas de estágio avançado realizados até agora, como o estudo RV144 ou o STEP, um ensaio de Fase IIb da vacina candidata contra o HIV MRKAd5 da Merck, a eficácia de cada regime de vacinação foi avaliada comparando seus resultados entre os voluntários vacinados com seus resultados entre os indivíduos que receberam placebo. Os ensaios foram cegos—ou seja, durante sua realização os voluntários não sabiam se tinham recebido a vacina ou o placebo—mas os Conselhos de Monitoramento de Dados e Segurança (DSMB) coletaram e analisaram os dados de segurança e eficácia em momentos predefinidos durante a realização dos ensaios, podendo, assim, determinar se deveriam continuar ou ser interrompidos por motivo de segurança ou futilidade caso não houvesse evidência de que a vacina candidata estava funcionando. Uma análise preliminar realizada durante o estudo STEP foi o que levou ao DSMB do estudo a recomendar que as imunizações

fossem interrompidas, pois os dados sugeriram que a vacina candidata não era eficaz.

Além de interromper um estudo por motivos de segurança ou futilidade, os pesquisadores de vacinas contra a Aids têm tido capacidade limitada de responder imediatamente a qualquer dado preliminar. Isso significa que todo ensaio já realizado foi levado até a conclusão, ou até um estágio próximo da conclusão no caso do estudo STEP. No entanto, com os ensaios clínicos adaptativos, análises preliminares mais frequentes podem permitir que os investigadores identifiquem candidatas promissoras com mais rapidez e descartem as que não apresentam benefício aparente.

Se os dados preliminares indicarem que uma vacina candidata claramente não atinge os níveis de eficácia predefinidos, os pesquisadores têm a flexibilidade de reduzir ou abandonar aquele braço do estudo e continuar com outros. Por exemplo, em uma população de estudo com um índice de incidência anual do HIV de 4% e 2.000 voluntários por grupo, seria possível chegar a um ponto de decisão sobre se uma vacina candidata está funcionando em aproximadamente 20 meses, desde que os voluntários sejam recrutados rapidamente para o estudo. Segundo os pesquisadores, se este tipo de concepção de ensaio adaptativo fosse empregado em testes de eficácia passados, o RV144 poderia ter sido interrompido dois anos e meio antes e o estudo STEP poderia ter sido interrompido nove meses mais cedo.

Uma limitação importante dos ensaios clínicos adaptativos é que eles não são adequados para o registro de novos produtos. Isso significa que os resultados de um ensaio clínico adaptativo não poderiam ser apresentados a um órgão regulatório para servir de base para registrar a vacina para uso. As análises preliminares mais frequentes realizadas em ensaios adaptativos e a flexibilidade que os pesquisadores terão para reagir frente aos dados, reduzem o poder geral do estudo, fazendo com que fique mais difícil interpretar os resultados. Por este motivo, os ensaios adaptativos visam servir mais como uma ferramenta de pesquisa que permite que os investigadores priorizem rapidamente as vacinas candidatas para estudos mais aprofundados. As que parecerem promissoras podem então ser testadas em ensaios clínicos com concepções mais rigorosas que poderiam servir de base para o registro. ■

