



29 DE JULIO

DÍA NACIONAL DE
RESPUESTA AL VIH

Artículo comentado de nuestra Cátedra.

Dra. Virginia Antelo, Dra. Zaida Arteta y Dra. Susana Cabrera.

29 de Julio 2022



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

29 DE JULIO - DÍA NACIONAL DE RESPUESTA AL VIH

Artículo comentado de nuestra Cátedra

Dra. Virginia Antelo¹, Dra. Zaida Arteta² y Susana Cabrera³

¹ Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina, UdeLaR.

² Prof. Agda. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina, UdeLaR.

³ Prof. Agda. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina, UdeLaR.



29 DE JULIO

DÍA NACIONAL DE
RESPUESTA AL VIH

Artículo comentado de nuestra Cátedra.

Dra. Virginia Antelo, Dra. Zaida Arteta y Dra. Susana Cabrera.



Cabotegravir inyectable de acción prolongada para la prevención del VIH en Hombres Cisgénero y Mujeres Transgénero

Fuente: Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al; HPTN 083 Study Team. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. N Engl J Med 2021; 385(7): 595-608.

APORTES AL CONOCIMIENTO

- Se demostró una eficacia 66% mayor de cabotegravir (CAB) inyectable en la prevención de VIH respecto al uso de la tradicional combinación de emtricitabina/tenofovir (FTC/TDF)
- La administración inyectable cada 2 meses mejora la adherencia y esto influyó en los mejores resultados en prevención respecto a FTC/TDF
- Si bien las reacciones adversas fueron frecuentes en el sitio de inyección, raramente fueron motivo de suspensión del fármaco
- En 4 pacientes que desarrollaron infección recibiendo CAB, se demostró resistencia a la familia de inhibidores de integrasa
- El estudio fue realizado en varones y mujeres transgénero que tienen sexo con varones. Recientemente se ha demostrado su elevada eficacia en mujeres cis.

A pesar de la disponibilidad de estrategias altamente efectivas para la prevención de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el número de nuevas infecciones en todo el mundo continúa superando las 5000 por día. Esto ha conducido a evaluar e incorporar nuevas intervenciones biomédicas en prevención, entre ellas la Profilaxis Pre-Exposición (PrEP).

La PrEP es la toma de antirretrovirales para prevención en personas VIH negativas y es una estrategia recomendada por la OMS desde el año 2012 fundamentada en los primeros ensayos clínicos publicados en el año 2010.

La asociación de los antirretrovirales tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina (TDF-FTC) vía oral de manera diaria o intermitente, tiene probada eficacia y un uso extendido en países donde la PrEP

ha sido incluida en el sistema sanitario. La eficacia de los agentes orales de profilaxis previa a la exposición está directamente relacionada con adherencia a la dosificación prescrita

Se ha propuesto que, agentes de la PrEP que no requieren dosificación oral regular o planificada pueden aumentar la aceptabilidad y la protección durante los períodos de riesgo, reduciendo así el riesgo de adquisición del VIH. Cabotegravir inyectable de acción prolongada (CAB-LA) es un inhibidor de la transferencia de cadena de la integrasa (INSTI) que se administra como una inyección intramuscular en el músculo glúteo.

En este documento se presentan los resultados principales del ensayo 083 de la Red de Ensayos de Prevención del VIH (HPTN), una fase 2b-3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, ensayo de doble simulación

con control activo. Se comparó la seguridad y eficacia de CAB-LA, administrado por vía intramuscular cada 8 semanas, con dosis diarias TDF-FTC oral en hombres cisgénero que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y en mujeres transgénero que tienen sexo con hombres en los Estados Unidos, América Latina, Asia y África.

Material y método

Los criterios de inclusión fueron: adultos (≥ 18 años de edad), sin comorbilidades, con una prueba serológica de VIH negativa en el momento de la inscripción, carga viral de ARN del VIH en sangre indetectable dentro de los 14 días antes del ingreso al ensayo, y aclaramiento de creatinina ≥ 60 ml/minuto. Los hombres cisgénero HSH y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres incluidos en el ensayo tenían un alto riesgo de infección por VIH.

Los criterios de exclusión clave fueron el uso de drogas ilícitas por vía intravenosa dentro de los 90 días previos, participación previa en el grupo de tratamiento activo de un ensayo de vacuna contra el VIH, coagulopatía, implantes o rellenos de glúteos, un trastorno convulsivo o un intervalo QT corregido de más de 500 mseg. También se excluyeron los participantes que tuvieron resultados positivos en una prueba de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B o en una prueba de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C.

Los participantes elegibles fueron asignados, 1:1, para recibir cabotegravir activo con placebo de TDF-FTC (grupo de cabotegravir) o TDF-FTC activo con placebo de cabotegravir (grupo de TDF-FTC). El ensayo incluyó tres fases: una "**fase inicial**" de tabletas orales, una "**fase de inyección**" y una "**fase final**" que comprende el período

de tiempo que comienza 8 semanas después de la inyección final y continúa durante aproximadamente 48 semanas, cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco están en su punto final. Durante la **fase inicial**, todos los participantes recibieron dos tabletas orales (una activa y un placebo) diariamente durante 5 semanas para verificar la seguridad de las tabletas. El cabotegravir activo se administró en tabletas de 30 mg y el TDF-FTC activo en una combinación de dosis fija de 300 mg de TDF más 200 mg de FTC. A los participantes que tenían al menos un 50% de adherencia a las tabletas orales, según lo determinado por el recuento de píldoras, y tenían resultados de laboratorio de seguridad aceptables, se les permitió pasar a las inyecciones. Durante la **fase de inyección**, los participantes recibieron un suministro de tabletas orales diarias y una inyección intramuscular de 3 ml al inicio de esta fase, 4 semanas después del comienzo de la fase y LUEGO cada 8 semanas. CAB-LA se administró como una sola inyección de 3 ml que contiene 600 mg de cabotegravir (grupo cabotegravir) y el placebo para CAB-LA era una grasa inyectable emulsión (solución de intralípidos al 20%) que era visualmente similar a CAB-LA y se administró al grupo TDF-FTC. Si una visita de inyección planificada se retrasó 8 semanas o más, se utilizó un intervalo de 4 semanas para las siguientes dos inyecciones. Los participantes que interrumpieron las inyecciones recibieron TDF-FTC de etiqueta abierta durante 48 semanas para proporcionar la PrEP continua contra el VIH durante la fase final.

Las visitas de prueba se programaron en las semanas 2 y 4 durante la fase inicial de comprimidos orales donde solo se evaluó la seguridad y se programaron a las semanas 6 y 10, y luego 2 semanas después de cada inyección. A partir de la última visita

programada del fase de inyección (semana 153), los participantes fueron provistos con TDF-FTC de etiqueta abierta diariamente durante 48 semanas, con cuatro visitas de prueba trimestrales. Todas las visitas incluyeron una prueba rápida de VIH y una prueba de antígeno y anticuerpo del VIH de laboratorio, evaluación de eventos adversos, recolección y almacenamiento de muestras de plasma, adherencia y asesoramiento para la reducción de riesgos. Se realizaron pruebas de laboratorio de rutina en todas las visitas excepto la visita de la semana 5. Las reacciones en el lugar de la inyección se evaluaron en visitas que ocurrieron 1 o 2 semanas después de cada inyección. Prueba de sífilis y prueba de amplificación de ácido nucleico para gonorrea uretral y de recto, y clamidia fueron realizadas al menos cada 6 meses. Prueba para anticuerpos contra el virus de la hepatitis C y medición de niveles de glucosa y lípidos en ayunas anualmente.

Se realizaron entrevistas estructuradas aproximadamente cada segundo ciclo de inyección para la evaluación de la adherencia, comportamientos sexuales, alcohol y uso de drogas y aceptabilidad de las tabletas orales e inyecciones. Entre los participantes en los que la infección por VIH había sido confirmada al inicio del enroscamiento, se realizó medición del conteo de células T CD4+ y carga viral del VIH para uso clínico en visitas trimestrales durante 1 año después del diagnóstico.

El criterio principal de valoración de eficacia fue la incidencia de infección por VIH. Un comité independiente, cuyos miembros desconocían el grupo de prueba asignado, adjudicaron las infecciones por VIH y determinaron las fechas de la primera evidencia de infección. El criterio principal de valoración de la seguridad fue la ocurrencia de un evento adverso de grado 2 o más alto.

Se determinó el margen de no inferioridad en un HR (razón de riesgo) de 1.23, elegido sobre la base de ensayos previos controlados con placebo. Para lograr el 90% de potencia para detectar una HR alternativa de 0.75 (error tipo I de 0.025), se estimó que 172 infecciones incidentes de VIH (eventos) tendrían que ocurrir. Suponiendo una incidencia de 1.75 eventos por 100 años-persona, la muestra estimada era de 4500 participantes.

El primer criterio de valoración fue un análisis por intención de tratar modificado, que excluyó a los participantes que tenían la infección por VIH en el momento de la inscripción. Todas las infecciones incidentes se incluyeron en el análisis, independientemente de cuándo la infección ocurrió e independientemente de si el participante recibió una inyección.

Resultados

Entre el 6 de diciembre de 2016 y el 16 de marzo de 2020, un total de 6333 participantes fueron evaluados en 43 sitios en los Estados Unidos, América Latina, Asia, y África. De los 4570 participantes que se sometieron a aleatorización y se inscribieron, 4 eran no elegibles, lo que resulta en una población por intención de tratar de 4566 participantes. Cinco participantes que adquirieron infección por VIH antes de la inscripción (2 en el grupo cabotegravir y 3 en el grupo TDF-FTC) y 71 participantes que no se sometieron a pruebas de seguimiento del VIH después de la inscripción fueron excluidos del análisis de eficacia primaria. La retención de participantes fue del 86.5 % al cabo de 1 año, con una mediana de seguimiento de 1.4 años (rango intercuartílico [RIC], 0,8 a 1,9). Los comprimidos orales enmascarados y las inyecciones se suspendieron permanentemente

en 908 participantes (19,9%), incluidos 445 participantes en el grupo cabotegravir y 463 en el Grupo TDF-FTC.

Adherencia a las tabletas orales e inyecciones

La mediana de la adherencia durante la fase inicial de administración de tabletas orales, según lo determinado por el recuento de píldoras, fue del 96.6 %. (IQR, 89.7 a 100.0) en los grupos de prueba. Durante el transcurso del ensayo, en un grupo seleccionado al azar de 390 participantes en el TDF-FTC grupo, el 74.2% tenía concentraciones de tenofovir de mayor a 40 ng por mililitro, lo cual es consistente con la recepción de dosis diarias de TDF-FTC en la semana anterior; 86.0% tenían concentraciones por encima del límite inferior de cuantificación (0,31 ng por mililitro). Concentraciones de tenofovir-difosfato (medido en gotas de sangre seca) que fueron consistentes con la recepción de al menos cuatro dosis de TDF-FTC por semana en el 72.3% de las muestras en general. Se consideró que el 91.5% de los años-persona habían estado "cubiertos" por CAB-LA inyectable placebo, que se definió como las inyecciones recibidas con un retraso de menos de 2 semanas.

Infección por VIH

Usando un algoritmo de prueba preespecificado, se identificó la infección por VIH en 57 participantes, incluidos 5 (2 en el grupo de cabotegravir y 3 en el grupo TDF-FTC) que tenían infección por VIH no detectada en el momento de la inscripción (infecciones de "línea de base"). Un total de 52 participantes que adquirieron la infección por el VIH después de la inscripción se incluyeron en el análisis de eficacia primaria preespecificado: 13 en el grupo de cabotegravir (incidencia, 0.41 por 100

años-persona y 39 en el grupo TDF-FTC (incidencia, 1.22 por 100 años-persona). La razón de riesgo para la infección por VIH incidental en el grupo cabotegravir en comparación con el grupo TDF-FTC fue de 0.34 (95% intervalo de confianza [IC], 0.18 a 0.62; $p < 0,001$). Pruebas centralizadas post hoc de plasma almacenado las muestras resultaron en la readjudicación del tiempo de la primera visita en la que una prueba de VIH fue positiva para 2 participantes en el grupo cabotegravir; 2 de las 13 infecciones incidentes originales por VIH en el grupo cabotegravir fue readjudicado como "infección de línea de base". Por lo tanto, el número final de infecciones observadas fue de 58 (16 en el grupo cabotegravir y 42 en el grupo TDF-FTC). Las 16 infecciones en el grupo cabotegravir se clasificaron en cuatro grupos (A a D). Cuatro infecciones ocurrieron antes de la inscripción (casos A1 a A4). Se produjeron cinco infecciones sin exposición reciente a cabotegravir (casos B1 a B5); en 2 de estos casos (B1 y B4), TDF-FTC de etiqueta abierta se inició después de que el participante había interrumpido CAB-LA. Tres infecciones ocurrieron antes de la inyección de cabotegravir (casos C1 a C3); en 1 de estos casos (C2), el participante no era adherente a cabotegravir oral, y en los otros 2 casos (C1 y C3), la infección ocurrió durante el inicio de la fase de tableta oral. Las 4 infecciones restantes ocurrieron en participantes con CAB-LA en el tiempo apropiado, dosis y concentraciones plasmáticas previstas de cabotegravir (casos D1 a D4).

Mutaciones de resistencia a fármacos

Se detectaron mutaciones de resistencia a inhibidores de integrasa (INSTI) en 1 de los 4 casos identificados como infección de base y en 4 de 9 casos incidentes que tuvieron un resultado de la prueba de resis-

tencia. No se detectó resistencia cuando el escape viral o la adquisición del VIH ocurrió durante el período de caída de cabotegravir después de la última inyección (fase final). En el grupo TDF-FTC, 2 de las 39 infecciones incidentes por VIH ocurrieron en casos en los que las concentraciones de fármaco que fueron medidas, fueron consistentes con una buena adherencia a la PrEP. Cuatro infecciones incidentales y 2 infecciones basales tenían mutaciones para el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido o nucleótido (K65R, M184V, M184I, o una mezcla de M184V y M184I con o sin mutación para inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido [INNR-T]).

Seguridad

Eventos adversos grado 2 o superior se informaron en 92.5% del total de participantes, sin marcada diferencia en la frecuencia total entre los grupos de prueba. Eventos adversos de grado 3 o superior se informaron en 1494 participantes (32.7%) en general; la frecuencia total de estos eventos fue similar en los dos grupos de prueba. La interrupción permanente de los comprimidos orales o tanto de tabletas orales como inyecciones debido a efectos adversos distintos a las reacciones en el lugar de la inyección, ocurrieron en 172 participantes (3.8%) en general, con una similar frecuencia global en los dos grupos. Se informaron eventos adversos graves en 241 participantes (5.3%) en general y fueron equilibrados entre los dos grupos. Eventos adversos de interés adicional incluyeron convulsiones y alteraciones en la función hepática que resultaron en la interrupción de las tabletas orales o de ambas, tabletas orales e inyecciones; ambos fueron poco comunes, y la frecuen-

cia general de tales eventos fue similar en el dos grupos. Un total de 11 participantes murieron (7 en el grupo TDF-FTC y 4 en el cabotegravir grupo; cociente de riesgos instantáneos, 0.57 [IC del 95 %, 0.17 a 1.96]).

Reacciones en el lugar de la inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección se informaron en 1724 participantes (81.4%) en el grupo de cabotegravir que recibió al menos una inyección y en 652 participantes (31.3%) en el grupo TDF-FTC que recibió al menos una inyección de placebo. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron en su mayoría leves o moderadas en gravedad y disminuyeron la frecuencia con el tiempo. De los 2117 participantes que recibieron al menos una inyección CAB-LA activa, 50 (2.4%) interrumpió permanentemente las inyecciones debido a un evento adverso relacionado con la inyección; la interrupción se asoció fuertemente con un aumento en la gravedad de las reacciones en el lugar de la inyección. De 10.666 reacciones en el sitio de inyección en el grupo cabotegravir, 6486 (60.8%) eran dolor y 2530 (23.7%) aumento de la sensibilidad.

Cambios metabólicos y aumento de peso

En un análisis post hoc, un aumento medio anualizado del peso corporal de 1.23 kg por año (95 % IC, 1.05 a 1.42) se observó en el cabotegravir grupo, en comparación con un aumento de 0.37 kg (IC del 95%, 0.18 a 0.55) en el grupo TDF-FTC. Diferencias en el cambio de peso entre los grupos se observaron principalmente en las primeras 40 semanas de participación y fueron similares en los dos grupos más adelante en el transcurso del estudio.

Discusión

En el ensayo HPTN 083, se comparó la seguridad y eficacia de CAB-LA con la de TDF-FTC para la prevención de la infección por VIH en hombres cisgénero que tiene sexo con hombres y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres. Aunque se sabe que TDF-FTC es eficaz en prevenir la infección por VIH cuando la adherencia es alta, se encontró que el riesgo de infección por VIH era inferior en un 66% en el grupo de cabotegravir que en el grupo TDF-FTC en el análisis pre especificado, un resultado que demostró la superioridad de CAB-LA a TDF-FTC. Este hallazgo fue similar en magnitud y dirección en poblaciones clave que tienen tasas informadas más bajas de adherencia a los tratamientos orales diarios de PrEP, incluidos HSH negros en los Estados Unidos, mujeres transgénero y participantes menores de 30 años de edad.

Aunque la mayoría de los participantes en el grupo cabotegravir notificó reacciones en el lugar de la inyección, solo el 2.4 % optó por no recibir más inyecciones como resultado. Aumentos en el peso corporal asociados con el uso de INSTI en el tratamiento de la infección por VIH han sido reportados en la literatura, no se observaron diferencias significativas en el aumento de peso entre los participantes no infectados por VIH que recibieron CAB-LA y los que recibieron placebo; participantes en ambos grupos ganaron aproximadamente 1 kg durante el curso de 41 semanas.

CAB-LA proporcionó protección contra la adquisición del VIH; sin embargo, 4 infecciones incidentes fueron observadas a pesar de las inyecciones a tiempo y las concentraciones esperadas de cabotegravir en plasma. El riesgo de falla de la PrEP puede explicarse por concentraciones bajas plas-

máticas de cabotegravir entre las inyecciones iniciales, concentraciones bajas de cabotegravir en tejido rectal, inflamación rectal relacionada con infección de transmisión sexual, o una combinación de estos factores.

Se detectó resistencia a INSTI en 5 participantes del grupo de cabotegravir (1 con infección de base y 4 con infección incidental). INNTR o inhibidores de proteasa potenciados debería suprimir la replicación viral en tales casos, en ausencia de resistencia transmitida. La replicación viral en algunos de estos participantes puede ser suprimido por un régimen que incluye dolutegravir dos veces al día. Para reducir el riesgo de resistencia, ensayos de VIH con mayor sensibilidad están siendo evaluados para minimizar el intervalo entre la infección por el VIH y el diagnóstico; los fármacos ARV deberían de iniciarse de inmediato cuando los agentes de la PrEP de acción prolongada ha sido usado.

CAB-LA brindó mayor protección contra infección por VIH que TDF-FTC entre hombres cisgénero que tienen sexo con hombres y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres. Un ensayo controlado aleatorizado de diseño similar evaluando la eficacia de CAB-LA en mujeres cisgénero en África recientemente se abrió el cegamiento temprano tras mostrar la superioridad de CAB-LA sobre TDF-FTC oral diario; la seguridad y aceptabilidad de CAB-LA en adolescentes está en evaluación.

A pesar de que la adherencia general a TDF-FTC oral diario fue más alto de lo previsto en el ensayo actual, la adherencia inadecuada de TDF-FTC entre algunos participantes pareció determinar el hallazgo general de incidencia de adquisición de VIH que fue tres veces más que la incidencia en el grupo cabotegravir; TDF-FTC

oral diario, cuando se usa según lo prescrito, se ha estimado que tiene más del 99 % de protección.

Este ensayo mostró que CAB-LA fue superior a TDF-FTC en la prevención de la adquisición de VIH entre HSH y mujeres


transgénero que tienen sexo con hombres. La logística involucrada en la implementación de el uso de CAB-LA para PrEP requerirá nuevas consideraciones. CAB-LA es una estrategia efectiva para la prevención de la infección por el VIH que ampliará las opciones de PrEP.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

 Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Piso 16. Av. Italia, S/N.
Montevideo, 11600. Uruguay.

 clinfec@fmed.edu.uy

 +598 2 4876981

 [@Infectologia_uy](https://twitter.com/Infectologia_uy)

 [/infectologia.edu.uy](https://www.facebook.com/infectologia.edu.uy)

 www.infectologia.edu.uy