

Summary

O estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de não inferioridade DISCOVER comparou a eficácia e a segurança da profilaxia pré-exposição (PrEP) com emtricitabina e tenofovir alafenamida (F/TAF) diários à emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF) para a prevenção do HIV entre homens cisgênero que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transgênero (MTG) que fazem sexo com homens. O estudo envolveu HSH e MTG na América do Norte e na Europa que eram HIV negativos e apresentavam alto risco de adquirir o HIV. Os participantes foram randomizados para receber F/TAF oral ou F/TDF diariamente e foram acompanhados por 48-96 semanas. O desfecho primário de interesse foi a infecção por HIV incidente. Descobriu-se que o regime F/TAF não é inferior a F/TDF para a prevenção do HIV, com biomarcadores mais favoráveis de segurança renal e densidade mineral óssea. Ambos os regimes tiveram tolerabilidade e taxas de eventos adversos semelhantes. Esses resultados levaram a Food and Drug Administration dos EUA a aprovar o F/TAF como uma opção de PrEP para a população do estudo, tornando-o apenas o segundo medicamento a ser aprovado para PrEP desde que o F/TDF foi aprovado pela primeira vez em 2012.

ICAP Journal Club

O Journal Club do ICAP foi criado para informar a equipe e os colegas do ICAP sobre a literatura científica mais recente, fornecendo um resumo sucinto e uma análise crítica de estudos importantes e discutindo as implicações da pesquisa no trabalho clínico.

Artigo

Mayer KH, Molina J, Thompson MA, et al. **Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): Primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial.** *Lancet.* 2020;396(10246):239-254.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31065-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31065-5)

Resumo do estudo

O estudo DISCOVER é um ensaio randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de não inferioridade que comparou a eficácia e a segurança da profilaxia pré-exposição (PrEP) com emtricitabina e tenofovir alafenamida (F/TAF) à emtricitabina e tenofovir disoproxil fumarato (F/TDF) para a prevenção do HIV entre homens cisgênero que fazem sexo com homens (HSH) e mulheres transgênero (MTG) que fazem sexo com homens.

Cenário de Estudo

- Noventa e quatro clínicas comunitárias, de saúde pública e associadas a hospitais, localizadas na Europa (Áustria, Dinamarca, França, Alemanha, Irlanda, Itália, Holanda, Espanha e Reino Unido) e na América do Norte (Canadá e Estados Unidos da América) onde a prevalência e/ou incidência de HIV era alta entre HSH cisgênero e MTG que fazem sexo com homens.

Métodos

- O estudo incluiu HSH cisgênero e MTG que fazem sexo com homens que eram HIV-negativos, adultos, com alto risco de adquirir HIV com base em sexo anal sem preservativo com ≥ 2 parceiros nas últimas 12 semanas ou que tinham tido sífilis, gonorreia retal ou clamídia retal nas 24 semanas anteriores.
- Indivíduos com as seguintes condições foram excluídos: infecção grave ativa suspeita ou confirmada; hepatite A, B ou C aguda, ou infecção por hepatite B crônica; histórico de osteoporose ou fraturas por fragilidade; ou comprometimento da função renal, conforme definido por uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) pela fórmula de Cockcroft-Gault de <60 mL/minuto.
- Os participantes foram designados aleatoriamente (1:1) para receber uma vez ao dia comprimidos de emtricitabina 200 mg e tenofovir alafenamida 25 mg (grupo F/TAF) ou emtricitabina 200 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (grupo F/TDF). Os participantes de ambos os grupos também receberam comprimidos de placebo que eram idênticos em aparência ao medicamento alternativo do estudo, portanto, todos os participantes tomaram dois comprimidos por dia.
- Após a inscrição, as visitas do estudo ocorreram nas semanas 4 e 12 e, em seguida, a cada 12 semanas. Em cada visita, os participantes foram submetidos a avaliação clínica, avaliação de eventos adversos, teste de HIV com um teste rápido de anticorpos de terceira geração ou teste

de antígeno-anticorpo de quarta geração e testes de laboratório para infecções sexualmente transmissíveis (IST).

- Os centros forneceram aconselhamento local padrão de atendimento para redução de risco , aconselhamento de adesão, preservativos e lubrificantes. Foram oferecidos tratamento para ISTs e profilaxia pós-exposição de acordo com as diretrizes locais.
- A adesão foi avaliada nas visitas de acompanhamento por meio de uma autoentrevista assistida por computador para autorrelato e contagem de comprimidos. Em um subconjunto aleatório de 10% dos participantes, a adesão foi avaliada posteriormente pela quantificação das concentrações de difosfato de tenofovir em gotas de sangue seco (DBS).
- Na linha de base e a cada 48 semanas, varreduras de absorciometria de raio-x de dupla energia (DXA) do quadril e da coluna lombar foram feitas em um subconjunto de 383 participantes.
- O desfecho primário de eficácia foi infecção por HIV incidente, que foi avaliada quando todos os participantes haviam sido acompanhados por um mínimo de 48 semanas, e pelo menos 50% haviam sido acompanhados por 96 semanas.
- Os desfechos secundários pré-especificados incluíram: alterações nos biomarcadores renais e densidade mineral óssea em 48 semanas; eventos adversos emergentes do tratamento; mudanças no peso; e adesão por autorrelato, contagem de comprimidos e teste de DBS.
- O desfecho primário foi avaliado em todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e tiveram pelo menos um teste de acompanhamento de HIV. A população de análise de segurança incluiu todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo.

População de estudo e seguimento

- Entre setembro de 2016 e junho de 2017, 5857 indivíduos passaram por triagem e 5399 foram aleatoriamente designados para o grupo F/TAF (n = 2.700) ou o grupo F/TDF (n = 2.699).
- O conjunto de análise para o ponto final primário consistiu em 5335 participantes (2670 no grupo F/TAF e 2665 no grupo F/TDF). A população de análise de segurança consistiu em 5387 participantes (2.694 no grupo F/TAF e 2.693 no grupo F/TDF).
- A idade média dos participantes foi de 34 anos (intervalo interquartil [IQR] 28-43). A maioria dos participantes era branca (84%), com 24% se identificando como de etnia hispânica ou latina e 9% se identificando como negra.
- A maioria dos participantes (91%) se autoidentificou como gay, 1% eram MTG e 23% relataram já usar TDF para PrEP.

Desfecho Primário

- Após 8.756 pessoas-ano de acompanhamento, 22 participantes foram diagnosticados com HIV, sete no grupo F/TAF (0,16 infecções por 100 pessoas-ano, IC de 95% 0,06–0,33) e 15 no grupo F/TDF (0,34 infecções por 100 pessoas-ano, IC 95% 0,19-0,56).
- Daqueles com diagnóstico de HIV, um participante do grupo F/TAF e quatro do grupo F/TDF eram suspeitos de ter adquirido o HIV antes da inscrição.
- F/TAF foi não inferior a F/TDF para a prevenção do HIV, pois o limite superior do IC de 95% da razão da taxa de incidência (IRR) foi menor que a margem de não inferioridade pré-especificada de 1,62 (IRR 0,47 , IC 95% 0,19-1,15).

Desfechos Secundários

- F/TAF foi superior a F/TDF após 48 semanas em todos os biomarcadores renais pré-especificados e pontos finais de segurança de densidade mineral óssea.
 - No subconjunto DXA, uma diferença significativa na mudança da linha de base foi observada entre os dois grupos na densidade mineral óssea do quadril ($p < 0,0001$) e densidade mineral óssea da coluna ($p < 0,0001$), com uma diminuição na densidade óssea no grupo F/TDF e densidade óssea estável ou aumentada no grupo F/TAF.
 - Os participantes do grupo F/TAF tiveram uma diminuição mediana na creatinina sérica (Cr) de $0,88 \mu\text{mol/L}$ e um aumento médio na eTFG de $1,8 \text{ mL/min}$ em relação à linha de base, enquanto os participantes do grupo F/TDF tiveram um aumento na creatinina mediana de $0,88 \mu\text{mol/L}$ e uma diminuição na eTFG de $2,3 \text{ mL/min}$ ($p < 0,0001$ para ambos).
- Os participantes de ambos os grupos tiveram números semelhantes de eventos adversos, com sintomas gastrointestinais mais comumente atribuídos aos medicamentos do estudo, incluindo diarreia (5% dos participantes no grupo F/TAF e 6% no grupo F/TDF) e náusea (4% no grupo F/TAF e 5% no grupo F/TDF) nas primeiras quatro semanas.
- A incidência de eventos adversos que levaram à descontinuação prematura do medicamento do estudo foi similarmente baixa entre os dois grupos (1% do grupo F/TAF e 2% do grupo F/TDF).
- Eventos adversos renais ocorreram em 10% dos participantes nos grupos F/TAF e F/TDF, respectivamente, com eventos que foram considerados relacionados ao medicamento do estudo ocorrendo em 0,5% dos participantes no grupo F/TAF e 1% no Grupo F/TDF.
- Os participantes do grupo F/TDF tiveram uma mudança média de peso de $-0,1 \text{ kg}$, enquanto aqueles no grupo F/TAF tiveram um aumento médio de peso de $1,1 \text{ kg}$ na semana 48 ($p < 0,0001$).
- Não houve diferenças na adesão entre os dois grupos por autorrelato, contagem de comprimidos e análise DBS.
 - Entre 96-98% dos participantes relataram tomar o medicamento do estudo mais de 80% do tempo em todas as visitas do estudo.
 - A adesão média pela contagem de comprimidos foi de 98% (IQR 93,4-99,8) no grupo F/TAF e 98% (93,5-99,9) no grupo F/TDF.
 - A análise DBS em um subconjunto de participantes mostrou que 84-96% tinham concentrações de difosfato de tenofovir consistentes com a ingestão de quatro ou mais comprimidos por semana.

Análise crítica

O ensaio DISCOVER randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de não inferioridade da PrEP descobriu que F/TAF diário tem eficácia não inferior em comparação ao F/TDF diário para a prevenção do HIV em HSH cisgênero e MTG que fazem sexo com homens de alto risco em ambientes de alta renda. F/TAF também teve efeitos mais favoráveis sobre a densidade mineral óssea e biomarcadores de segurança renal em comparação com F/TDF, no entanto, ambos os regimes foram seguros e bem tolerados.

Os seguintes pontos devem ser considerados ao interpretar os achados do estudo:

- Excluindo os cinco participantes com suspeita de infecções de base pelo HIV, a maioria (88%) dos 17 participantes restantes que foram diagnosticados com HIV durante o acompanhamento

tinha concentrações baixas (média de <2 doses por semana) ou indetectáveis de tenofovir difosfato em DBS no dia do diagnóstico de HIV. Isso sugere que a adesão continua sendo essencial para que os medicamentos da PrEP sejam eficazes na prevenção da infecção pelo HIV.

- A taxa de incidência de HIV na população do estudo foi menor do que o esperado, no entanto, ainda havia evidência de comportamento sexual de risco, pois $\geq 10\%$ dos eventos adversos foram ISTs bacterianas e as taxas de IST foram semelhantes entre os dois grupos.
- Um número muito pequeno de MTG foi incluído no estudo, portanto, não foi possível avaliar quaisquer diferenças potenciais nos resultados entre HSH e MTG.
- O estudo não foi desenhado para avaliar a eficácia de F/TAF como PrEP para aqueles que se envolvem principalmente em sexo vaginal, portanto, esses resultados não podem ser generalizados para populações femininas envolvidas em sexo vaginal receptivo.
- Embora F/TAF tivesse biomarcadores mais favoráveis de segurança renal e densidade mineral óssea do que F/TDF, não houve diferença em eventos adversos clinicamente significativos entre os grupos. É possível, no entanto, que uma perda clinicamente significativa da função renal ou da densidade mineral óssea possa se desenvolver com uma exposição mais prolongada à PrEP do que a avaliada neste estudo.

Implicações

O ensaio DISCOVER foi um estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico que demonstrou que F/TAF oral diário tinha eficácia não inferior a F/TDF como PrEP para prevenir a infecção por HIV em HSH e MTG que fazem sexo com homens. Como resultado, F/TAF se tornou o segundo regime de PrEP aprovado pela Food and Drug Administration dos Estados Unidos em 2019.¹ No entanto, essa aprovação permanece limitada às populações estudadas e, portanto, não inclui mulheres envolvidas em sexo vaginal receptivo. Embora ensaios de F/TAF em outras populações estejam planejados, seu uso provavelmente será limitado a ambientes de alta renda até que se tenha uma indicação mais ampla e uma versão genérica esteja amplamente disponível. A aprovação de um regime que requer monitoramento renal menos frequente pode permitir o fornecimento de PrEP em uma variedade mais ampla de ambientes não clínicos, o que poderia aumentar o acesso para aqueles que precisam.

Esta sinopse do artigo foi escrita por Cassia Wells. Compartilhe sua opinião sobre este artigo ou sugira um artigo para o Journal Club enviando um e-mail para caw2208@columbia.edu.

Referências

- 1) U.S. Food and Drug Administration, FDA News Release, “FDA approves second drug to prevent HIV infection as part of ongoing efforts to end the HIV epidemic”, 3 de outubro de 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-second-drug-prevent-hiv-infection-part-ongoing-efforts-end-hiv-epidemic>