

Journal Club de ICAP

El Journal Club de ICAP está diseñado para informar al personal y a los colegas de ICAP sobre la literatura científica más reciente dado que brinda un resumen sucinto y un análisis crítico de estudios importantes, y analiza las implicaciones de la investigación en el trabajo clínico.

Artículo

Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. **Cabotegravir para la prevención del VIH-1 en mujeres: resultados de HPTN 084, un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado.** *Lancet.* 2022;399(10337):1779-1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00538-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00538-4)

Resumen del estudio

El ensayo 084 de la Red de Ensayos de Prevención del VIH (HPTN) fue un ensayo de fase 3, aleatorizado, controlado, multicéntrico y con enmascaramiento doble, que comparó la seguridad y la eficacia del cabotegravir inyectable de acción prolongada (CAB-LA) con tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina (TDF-FTC) oral diario como profilaxis previa a la exposición al VIH (PrEP) en mujeres.

Marco del estudio

- Veinte centros de investigación clínica en Botsuana, Esuatini, Kenia, Malawi, Sudáfrica, Uganda y Zimbabue.

Métodos

- Las personas podían participar si se les había asignado el sexo femenino al nacer; tenían entre 18 y 45 años; informaron 2 o más episodios de coito vaginal en los 30 días anteriores; estaban en riesgo de infección por VIH según una puntuación de riesgo; y acordaron usar un método anticonceptivo reversible de acción prolongada. Además, todas las participantes debían tener resultados no reactivos en la prueba de VIH con una prueba rápida de anticuerpos y una prueba de antígenos y anticuerpos de laboratorio, además de ARN del VIH no detectado en los 14 días previos a la inscripción.
- Se excluía a las participantes si estaban embarazadas o amamantando; tenían una enfermedad renal, hepática o cardiovascular importante; tenían antecedentes de convulsiones, coagulopatía o alergia a cualquiera de los productos del ensayo; o si se inscribieron previamente en una vacuna contra el VIH o en un ensayo de anticuerpos monoclonales.
- Se asignó a las participantes al azar (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 constó de tres fases:
 1. Fase inicial de comprimidos orales: las participantes recibieron dos comprimidos orales con enmascaramiento (una activa y un placebo) diariamente durante 5 semanas. El cabotegravir activo se administró en comprimidos 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 las participantes que tenían al menos un 50 % de cumplimiento según el recuento de pastillas y resultados de laboratorio de seguridad aceptables se les permitió avanzar a la siguiente fase.

2. Fase de inyección: las participantes recibieron una inyección intramuscular al comienzo de la fase, una segunda inyección 4 semanas después y, luego, inyecciones cada 8 semanas hasta la semana 185. Se administró CAB-LA como una única inyección glútea intramuscular de 3 ml que contenía 600 mg de cabotegravir. El placebo para CAB-LA era una emulsión de grasa inyectable que lucía similar. Las participantes también recibieron pastillas orales (TDF-FTC o placebo).
 3. Fase de seguimiento: las participantes recibieron TDF-FTC diario sin enmascaramiento durante 48 semanas, a partir de 8 semanas desde la última inyección, para continuar con la cobertura de PrEP contra el VIH durante la fase de seguimiento, cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco cabotegravir disminuían de forma terminal.
- Las evaluaciones se realizaron en las semanas 2 y 4 durante la fase inicial de comprimidos orales; 1 semana después de la inyección inicial, 4 semanas después de la segunda y tercera inyecciones y en cada visita de inyección a partir de entonces durante la fase de inyección; y de forma trimestral en la fase de seguimiento.
 - En las visitas, se realizaron pruebas de VIH con pruebas rápidas de anticuerpos e inmunoanálisis de antígenos y anticuerpos de VIH en laboratorio; evaluación de eventos adversos, que incluyó un examen físico y pruebas de seguridad de laboratorio; recolección y almacenamiento de muestras de plasma; consejería de adherencia; y evaluaciones de riesgos conductuales con autoentrevista asistida por computadora. Además, se hizo una prueba de embarazo a las participantes antes de la administración del producto.
 - Se realizaron evaluaciones específicas de las reacciones en el lugar de la inyección en las semanas 6, 13, 21 y 42, aunque las participantes podían informarlas en cualquier visita.
 - Las participantes recibieron un paquete integral de prevención del VIH, que incluía asesoramiento sobre la reducción del riesgo del VIH; suministro de condones, lubricantes y anticonceptivos; y tratamiento para infecciones de transmisión sexual (ITS) sintomáticas, así como pruebas de laboratorio para ITS cada 6 meses.
 - Si una participante quedaba embarazada, se retenía el producto inyectable del ensayo y se ofrecía TDF-FTC sin enmascaramiento todos los días durante el embarazo y la lactancia. Se remitió a todas las participantes embarazadas a una ecografía en el primer trimestre para evaluar anomalías fetales, y los bebés vivos fueron evaluados 12 meses después del parto para detectar anomalías congénitas.
 - Se midieron las concentraciones plasmáticas de tenofovir y de tenofovir-difosfato intraeritrocitario en una cohorte de 405 participantes seleccionados al azar para evaluar la adherencia oral a TDF-FTC.
 - Entre las participantes con infección por VIH confirmada en los centros de investigación clínica, se recolectaron muestras para evaluar el recuento de células CD4, la carga viral y la resistencia a los medicamentos del VIH. Se realizaron pruebas adicionales retrospectivamente para determinar el momento de la infección por VIH, la presencia de mutaciones de resistencia, las concentraciones plasmáticas de cabotegravir (grupo de cabotegravir) y las concentraciones plasmáticas de tenofovir y tenofovir difosfato intraeritrocitario (grupo de TDF-FTC).
 - El criterio de valoración principal de la eficacia fue la infección por VIH incidente en las fases 1 y 2 combinadas, y la variable principal de seguridad fue la aparición de un evento adverso de grado 2 o superior.

- Los resultados secundarios y terciarios incluyeron la incidencia del VIH en subgrupos preespecificados (edad, método de uso de anticonceptivos e índice de masa corporal [IMC]), la incidencia y los resultados del embarazo, el peso y la resistencia a los medicamentos del VIH.
- El análisis de eficacia principal se realizó con una población por intención de tratar (ITT) que incluía a todas las participantes que se aleatorizaron y se confirmaron como no infectadas por VIH en el momento de la inscripción, de acuerdo con un algoritmo de prueba del VIH basado en el centro. En el análisis de seguridad primario, se incluyó a todas las participantes que habían recibido al menos una dosis del producto del ensayo.
- Los datos presentados provienen de análisis provisionales durante la fase con enmascaramiento del ensayo, hasta noviembre de 2020. En la actualidad, el ensayo está en curso con un diseño sin enmascaramiento.

Población del estudio y seguimiento

- Entre noviembre de 2017 y noviembre de 2020, se examinaron 4878 participantes, de las cuales 3178 se aleatorizaron e incluyeron en la población ITT (1592 en el grupo de cabotegravir y 1586 en el grupo de TDF-FTC).
- Las participantes tenían una edad mediana de 25 años (rango intercuartílico [IQR] 22-30), el 99,8 % se autoidentificó como mujer, el 54,7 % informó 2 o más parejas sexuales en el mes anterior a la inscripción, el 40,9 % informó tener sexo transaccional y el 34,3 % tenía una pareja principal portadora de VIH o con un estado de VIH desconocido.
- La mediana del tiempo de seguimiento fue de 1,24 años (IQR 0,92-1,56); el 90,3 % de las visitas planificadas se completaron en el mes 12 y el 86,0 % en el mes 24.
- Las participantes recibieron una mediana de 8 inyecciones (5-11), y el 6,0 % interrumpió el producto del ensayo antes de tiempo; la interrupción no varió según el grupo de ensayo.
- De las 405 participantes en el grupo de TDF-FTC cuyas muestras se evaluaron para la adherencia, el 55,9 % (1084/1939) de las muestras tenían concentraciones plasmáticas cuantificables de tenofovir, y el 41,9 % tenía concentraciones de tenofovir compatibles con el uso diario. Las concentraciones de difosfato de tenofovir intraeritrocitario no eran cuantificables en el 38,1 % (456/1197) de las muestras de gotas de sangre seca, y el 18,0 % de las muestras tenían concentraciones de fármaco de difosfato de tenofovir compatibles con al menos 4 dosis por semana durante el último mes.
- Se estimó que el 93,1 % de los años-persona en el ensayo estuvieron cubiertos por inyecciones, definidas como inyecciones recibidas a tiempo o con un retraso de menos de 2 semanas, sin diferencias según el grupo de ensayo.

Resultados de la eficacia

- En el análisis de eficacia principal, las participantes aportaron 3898 años-persona y se identificaron 40 infecciones por VIH.
- Se observaron cuatro infecciones por VIH en el grupo de cabotegravir (incidencia de VIH 0,20 por 100 años-persona; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,06-0,52) y 36 en el grupo de TDF-FTC (1,85 por 100 años-persona; IC del 95 %: 1,3-2,57). La diferencia de riesgo absoluto entre los grupos de cabotegravir y TDF-FTC fue de -1,6 % (IC del 95 %: de -1,0 % a -2,3 %).

- El riesgo de infección por VIH de las participantes del grupo de cabotegravir fue un 88 % menor que las del grupo de TDF-FTC (cociente de riesgos [HR] 0,12; IC del 95 %: 0,05-0,31; $p < 0,0001$) después de ajustar por sitio y diseño secuencial de grupo.
- Dos participantes en el grupo de cabotegravir con infección por VIH incidente informaron que no se habían expuesto recientemente a cabotegravir y no recibieron inyecciones de cabotegravir. En el caso de la tercera participante, la infección por VIH se detectó durante la fase de inyección; sin embargo, en las pruebas retrospectivas, se indicó que tenía infección por VIH en el momento de la inscripción en el ensayo, por lo que se reclasificó como una infección inicial. La cuarta infección ocurrió durante la fase de inyección del ensayo en una participante con visitas de inyección retrasadas, y su última inyección fue 16,1 semanas antes de la visita, cuando se detectó la infección por VIH.
- Las 36 infecciones en el grupo de TDF-FTC fueron incidentales, y ninguno de estos casos tuvo concentraciones de tenofovir y tenofovir difosfato compatibles con 6-7 dosis por semana; solo una participante tenía concentraciones de fármaco compatibles con una adherencia parcial (4-6 dosis por semana).
- Después de la exclusión de la infección inicial, se volvió a calcular la incidencia en el grupo de cabotegravir, en un análisis a posteriori, como 0,15 por 100 años-persona (95 % IC 0,03-0,45), con un HR revisado de 0,09 (95 % IC 0,04-0,27; $p < 0,0001$).
- Los resultados fueron compatibles entre los subgrupos de edad, uso de anticonceptivos e IMC al inicio del ensayo.
- No se detectaron mutaciones importantes de resistencia al inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) en ninguna de las cuatro infecciones por VIH observadas en el grupo de cabotegravir.

Resultados de seguridad

- En general, el 92,2 % de las participantes informó un evento adverso de grado 2 o peor, y no hubo diferencias significativas en la frecuencia de los eventos adversos de grado 2 o mayores por grupo de ensayo, aparte de las reacciones en el lugar de la inyección.
- Debido a los eventos adversos, se interrumpió de forma permanente la medicación con enmascaramiento del ensayo en el 1,2 % de las participantes; 1,1 % en el grupo de cabotegravir y 1,4 % en el grupo de TDF-FTC.
- Un total de 66 participantes experimentaron al menos un evento adverso grave; 33 en el grupo de cabotegravir y 33 en el grupo de TDF-FTC. Solo 6 eventos adversos graves se consideraron relacionados con el producto del ensayo (2 en el grupo de cabotegravir y 4 en el grupo de TDF-FTC). Hubo 3 muertes en el ensayo todas en el grupo de cabotegravir, pero ninguna se atribuyó al producto del ensayo.
- Se informaron reacciones en el lugar de la inyección en el 38,0 % de las participantes del grupo de cabotegravir, en comparación con el 10,8 % del grupo de TDF-FTC. El dolor fue el síntoma informado con mayor frecuencia, dado que un 4,4 % de las inyecciones en el grupo de cabotegravir se asociaron con el dolor, en comparación con un 1,1 % de las inyecciones en el grupo de TDF-FTC.
- No se interrumpió el producto del ensayo debido a reacciones en el lugar de la inyección, y la mayoría de dichas reacciones disminuyeron con el tiempo. En el grupo de cabotegravir, se

informaron reacciones en el lugar de la inyección en el 28,8 % de las participantes en la primera inyección y se redujeron al 1,9 % de las participantes en la cuarta inyección.

- En total, hubo 49 embarazos confirmados, 29 en el grupo de cabotegravir y 20 en el grupo de TDF-FTC.
- En el momento del cierre de los datos, se disponía de los datos de los resultados de 31 embarazos, y el resto de los embarazos seguían en curso. En la mayoría de los embarazos, se logró un nacimiento con vida (13 de 18 en el grupo de cabotegravir y 10 de 13 en el grupo de TDF-FTC), mientras que el resto terminó con una pérdida del embarazo (espontánea o inducida). No se observaron anomalías congénitas.
- En el grupo de cabotegravir, hubo un aumento pequeño pero significativo del aumento de peso inicial promedio en relación con el grupo de TDF-FTC (0,4 kg; IC del 95 %: 0,27-0,51; $p < 0,0001$). Posteriormente, ambos grupos mostraron un aumento de peso, con un aumento medio de 2,4 kg por año (IC 95 % 1,9-3,0) en el grupo cabotegravir en comparación con 2,1 kg por año (IC 95 % 1,9-2,4) en el grupo de TDF-FTC ($p = 0,041$).

Análisis crítico

En el ensayo 084 de HPTN, de fase 3, aleatorizado, controlado, multicéntrico y con enmascaramiento doble, se descubrió que la inyección de CAB-LA intramuscular administrada cada 8 semanas es más eficaz que el TDF-FTC oral diario para prevenir la infección por VIH incidente en mujeres. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron comunes en el grupo que recibió CAB-LA, pero no se identificaron problemas de seguridad importantes en ninguno de los grupos.

Los siguientes puntos deben tenerse en cuenta al interpretar los hallazgos del ensayo:

- Durante el segundo análisis intermedio planificado previamente de noviembre de 2020, la Junta de Supervisión de Datos y Seguridad del ensayo concluyó que los resultados cumplían con los criterios ya especificados para detener el ensayo antes de tiempo en función de la eficacia. Luego, el ensayo se cambió a un diseño sin enmascaramiento, que actualmente está en curso.
- El cambio temprano a un ensayo sin enmascaramiento limita cualquier evaluación con enmascaramiento de los resultados de seguridad a largo plazo. No obstante, se espera que tanto la fase sin enmascaramiento como la extensión del enmascaramiento proporcionen datos de seguridad importantes adicionales.
- La adherencia inadecuada entre las participantes pareció impulsar las infecciones por VIH incidentes en el grupo de TDF-FTC, lo que derivó en la eficacia superior de CAB-LA como PrEP en el análisis.
- En el ensayo, se realizaron extensas pruebas de referencia del VIH, incluido el uso de ARN viral, para asegurarse de que las participantes no estaban infectadas por el VIH. Además, la detección del VIH se retrasó en varias participantes, y un comité estuvo disponible para asesorar a los centros sobre el uso de métodos sofisticados de prueba de confirmación. Es poco probable que los recursos de pruebas similares estén disponibles en la mayoría de los entornos del mundo real, lo que genera preocupación por los diagnósticos retrasados con enfoques de prueba convencionales.
- No hubo infecciones incidentes en la fase de seguimiento durante el período de descomposición de cabotegravir después de la última inyección. Sin embargo, dado el riesgo de resistencia a INSTI, las

estrategias para reducir las infecciones incidentes y el tiempo desde la infección hasta el diagnóstico durante la fase final serán importantes en la implementación en el mundo real.

- Si bien este estudio se limitó a mujeres mayores de 18 años, los estudios para evaluar la seguridad y aceptabilidad de cabotegravir en adolescentes menores de 18 años y que pesan al menos 35 kg están actualmente en evaluación (NCT04692077 y NCT04824131).
- A pesar de limitar la inscripción a mujeres que usan anticonceptivos reversibles de acción prolongada, se confirmaron 49 embarazos durante el ensayo. Ninguno de los embarazos se asoció con defectos del tubo neural u otras anomalías congénitas; sin embargo, se necesitan más datos de seguridad antes de recomendar el uso de cabotegravir durante el embarazo y la lactancia.

Implicaciones

En el ensayo 084 de HPTN, de fase 3, aleatorizado, controlado, multicéntrico y con enmascaramiento doble, se descubrió que la inyección de CAB-LA intramuscular es más eficaz que la PrEP oral diaria para prevenir las infecciones por VIH incidente en mujeres en África subsahariana. Esta forma de PrEP de acción prolongada ayuda a superar los desafíos de adherencia que son comunes con el uso diario de PrEP, y los resultados de este ensayo conformaron la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. de CAB-LA como PrEP en 2021.¹ La integración de CAB-LA inyectable en los programas de prevención de VIH existentes conlleva varias consideraciones de implementación, sobre todo en los entornos de recursos limitados. No obstante, estos resultados sugieren que el uso de CAB-LA es una estrategia eficaz de prevención del VIH, que tiene el potencial de reducir significativamente las infecciones por VIH incidentes y ampliar las opciones de PrEP centradas en la persona.

Referencias

1. Comunicado de prensa de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. La FDA aprueba el primer tratamiento inyectable para la prevención antes de la exposición al VIH, 20 de diciembre de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-injectable-treatment-hiv-pre-exposure-prevention>

La sinopsis de este artículo fue escrita por la Dra. Cassia Wells. Comparta sus opiniones sobre este artículo o sugiera un artículo para Journal Club enviando un correo electrónico a caw2208@columbia.edu.