

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-288/V1/04072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cabotegravir (Apretude®) en Profilaxis PreExposición frente al VIH-1

Fecha de publicación: 04 de julio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Cabotegravir (Apretude®)	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Análisis de resistencias.....	6
Seguridad.....	7
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Grupo de expertos.....	10
Anexo.....	11
Referencias.....	12

Introducción

Según datos de ONUSIDA, se estima que el número de personas que viven con VIH (PVVIH) alcanzó los 39 millones en 2022 (1). De ellos, 29,8 millones estaban recibiendo tratamiento antirretroviral (TAR). Aunque la mortalidad por VIH ha descendido un 69% desde el pico de 2004, en 2022 se registraron 630.000 muertes relacionadas con esta infección a nivel mundial. De igual forma, se ha producido un descenso progresivo de los nuevos diagnósticos desde 1995, año en que se llegó al pico de infecciones; pero en 2022 hubo aún 1,3 millones de nuevos casos de infección VIH.

En España, se estimó que a finales de 2021 el número de PVVIH oscilaba entre 136.436 y 162.307, lo que supone una prevalencia a nivel nacional del 0,31% (2). De todas ellas, un 92,5% conocían su diagnóstico; de estos el 96,6% recibían TAR y de estos últimos el 90,4% tenían su carga viral suprimida. Dicho de otra forma, el 80,8% de las PVVIH en España en 2021 tenían su carga viral suprimida y por tanto no transmiten la infección mientras que el 19,2% podían transmitir la infección. Estos indicadores están cerca de alcanzar los valores marcados por ONUSIDA para el año 2030, establecidos en 95-95-95, respectivamente. Esta estrategia también incluye una reducción global del número de nuevas infecciones del 90% con respecto a aquellas del 2010. De hecho, en 2022 se reportaron en nuestro país 2.956 nuevos diagnósticos de VIH (3), con una tasa de incidencia de 6,23 nuevos casos por 100.000 habitantes sin corregir por retraso diagnóstico, estimándose en 7,71 casos por 100.000 habitantes una vez corregida. El 85,7% de los casos fueron varones, con una mediana de 35 años de edad. Un tercio de los nuevos diagnósticos se encuentran entre los 25 y los 34 años de edad, mientras que un 26,8% de los casos tenían 30 años o menos. Los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) son el



grupo que aporta mayor número de casos (55%), seguido de los individuos heterosexuales (24,5%) y en tercer lugar las personas que se inyectan drogas (PID), que suponen un 1,9%. Al diagnóstico la mediana de linfocitos CD4 fue tan solo de 359 células/microL, de forma que un 27,6% se presentaron al diagnóstico con enfermedad avanzada (<200 linfocitos CD4/microL o enfermedad definitoria de Sida) y un 48,6% con diagnóstico tardío (<350 linfocitos CD4/microL). Por tanto, casi la mitad de los nuevos diagnósticos de infección VIH en España en 2022 llegaron en una situación inmunológica tardía, lo que se asocia a una mayor morbilidad (4).

El inicio precoz y universal del TAR ha demostrado reducir la incidencia de infección por VIH (5, 6), pero la evidencia de que la pandemia sigue generando casos y cobrándose vidas obligó a desarrollar nuevas estrategias como la profilaxis preexposición (PrEP).

El fundamento de la PrEP consiste en la toma de medicación antirretroviral por parte de personas sin infección VIH para disminuir la posibilidad de adquirir dicha infección (7). Los programas de PrEP no se restringen sólo a sentar la indicación de los fármacos y proporcionarlos, sino que atienden al consejo preventivo individualizado, el despistaje de infecciones de transmisión sexual, el abordaje del consumo de sustancias, la evaluación de eventos adversos y la actualización de la vacunación (8). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la PrEP como una de las estrategias fundamentales para acabar con la infección VIH, junto con la promoción del diagnóstico, el uso del condón, la circuncisión voluntaria de los varones, la política de reducción de daños en personas que usan drogas y la profilaxis postexposición (7). En España, se aprobó la inclusión de la PrEP con tenofovir disoproxil fumarato 245 mg junto con emtricitabina 200 mg (TDF/FTC) en el Sistema Nacional de Salud a finales de 2019. La prevención de las infecciones por VIH constituye una prioridad estratégica para el Sistema Nacional de Salud (SNS) español, patente en el “Plan Estratégico para la Prevención y Control de la Infección por el VIH y las ITS en España, 2021-2030”, cuyo objetivo es proporcionar un marco de actuación para coordinar una respuesta unificada a la prevención y el tratamiento del VIH y otras Infecciones de Transmisión Sexual (ITS). (9)

La combinación de TDF/FTC como PrEP se ha mostrado superior a placebo en HSH y mujeres transgénero (10-12), mujeres y hombres cisgénero con prácticas heterosexuales (13) y TDF lo ha hecho en personas que se inyectan drogas (14). En los estudios PROUD (10) e Ipergay (11) se obtuvo una reducción del riesgo relativo de adquisición de la infección VIH de un 86%. Estos dos estudios se llevaron a cabo en países occidentales en población HSH sin que se evidenciara disminución de las prácticas sexuales de riesgo, lo que establecía de forma clara la ventaja de la toma de medicación. En nuestro país, está aprobado el uso de PrEP con toma diaria de TDF/FTC, aunque el estudio Ipergay demostró también la eficacia de las pautas a demanda en HSH.

La PrEP con TDF/FTC liga su eficacia a la adherencia, de forma que se estima que en HSH, la toma diaria con adherencia al 100% se asocia a una reducción del 99% del riesgo de infección, la toma de 4 comprimidos semanales a una reducción del 96% y la de 2 comprimidos semanales a una reducción del 75% (15, 16). Además, estudios de laboratorio han mostrado como para alcanzar niveles de metabolitos activos de TDF/FTC a nivel vaginal en comparación con tejido rectal, que se asocian a disminución de la adquisición de la infección VIH, es necesaria una adherencia de al menos el 85% en el caso del tejido vaginal frente a una adherencia del 28% a nivel rectal, de lo que se infiere que la adherencia debería ser mayor en mujeres cisgénero (17).

En cuanto al perfil de seguridad, TDF se puede asociar a un descenso del filtrado glomerular estimado (FGe), por lo que se contraindica la PrEP con TDF/FTC en individuos con FGe<60 mL/min (8). Esta disminución del FGe es más frecuente en individuos mayores de 50 años o que comienzan PrEP con un FGe<90 mL/min. Otra forma de daño renal descrita con el uso de TDF/FTC es la aparición de tubulopatía proximal y síndrome de Fanconi. Sobre todo en el primer mes de instauración de la PrEP, menos de un 10% de los usuarios pueden presentar molestias tipo disconfort abdominal, náusea o cefalea, que suelen resolverse de forma espontánea y rara vez llevan a la interrupción de la PrEP. La aparición de eventos renales y gastrointestinales es más frecuente con el uso de TDF/FTC que con placebo en los ensayos clínicos (18). Datos agregados de los diferentes ensayos muestran que existe un descenso transitorio de la densidad mineral



ósea (DMO) entre HSH usuarios de TDF/FTC como PrEP, sin que se asociara a un aumento de las fracturas atraumáticas (19).

A fecha de hoy, se recomienda el uso de PrEP a personas sin infección por VIH, con edad igual o mayor de 16 años, y que cumplan los siguientes criterios (8):

- HSH y personas transgénero que presenten al menos dos de los siguientes criterios:
 - o Más de 10 parejas sexuales diferentes en el último año.
 - o Práctica de sexo anal sin preservativo en el último año.
 - o Uso de drogas relacionado con el mantenimiento de relaciones sexuales sin preservativo en el último año.
 - o Administración de profilaxis post-exposición en varias ocasiones en el último año.
 - o Al menos una ITS bacteriana en el último año.
- Mujeres en situación de prostitución que refieran un uso no habitual del preservativo.
- Mujeres y hombres cis, que refieran un uso no habitual del preservativo y que presenten al menos dos de los mismos criterios que en HSH y personas transgénero.
- Usuarios de drogas inyectadas con prácticas de inyección no seguras.

Se puede finalizar la PrEP porque decaiga la situación de riesgo, por diagnóstico de infección VIH, por pérdida de seguimiento o por toxicidad.

En España se puso en marcha en 2020 el Sistema de Información de Programas de PrEP (SIPrEP), al que los centros aportan datos de forma voluntaria (20). Se estima que el total de usuarios de PrEP en nuestro país era de 18.075 en abril de 2023. De ellos, constan datos de seguimiento en SIPrEP de 2.852 usuarios provenientes de 42 centros de 11 comunidades y 2 ciudades autónomas. Un 99,2% son varones con una mediana de edad de 37 años y en un 96,6% se trataba de HSH. Un 13% habían interrumpido la PrEP durante el seguimiento, sobre todo por ausencia de percepción del riesgo (29%), pero en un 6,5% de los casos por deterioro de función renal y un 7,2% por otros eventos adversos. En los tres años de implementación de la PrEP sólo se han registrado tres nuevos diagnósticos de infección VIH en SIPrEP, en los tres casos varones que fueron diagnosticados en la segunda visita entre los dos meses y medio y tres meses después del inicio de la PrEP.

Cabotegravir (Apretude®)

Cabotegravir (Apretude®) es un inhibidor de la integrasa aprobado para reducir el riesgo de infección por VIH-1 adquirida por vía sexual en adultos y adolescentes que pesen al menos 35 kg.

Se presenta en forma de comprimidos de 30 mg y de viales con 600 mg de cabotegravir en solución de 3 mL para inyección intramuscular. Se puede proceder al inicio de las inyecciones de Cabotegravir (Apretude®) directamente o comenzar con un período de o comenzar con un periodo de inducción oral de al menos 28 días de cabotegravir 1 comprimido de 30 mg/día para observar la tolerancia al medicamento, de forma que el día de la última dosis oral recibirá la primera de las inyecciones. Se procederá a una primera inyección intramuscular en zona ventroglútea (recomendada) o dorsoglútea, siendo la segunda inyección al cabo de un mes y las posteriores cada dos meses. La segunda inyección y siguientes cuentan con un período ventana para su administración de ± 7 días.

Si un usuario tiene previsto omitir una visita programada de inyección más de 7 días, puede utilizar un comprimido de 30 mg de cabotegravir una vez al día (puente oral), durante un máximo de dos meses. La primera dosis de puente oral se debe tomar aproximadamente dos meses (+/- 7 días) después de la última inyección de cabotegravir. Para puentes orales de PrEP de más de dos meses de duración, se recomienda un régimen alternativo de PrEP. En cualquier caso, se reanudarán las inyecciones el día programado como última dosis oral.

Si la dosis de la que se ha programado la omisión es la segunda y han pasado menos de dos meses desde la primera inyección, se reanuda tan pronto como sea posible el programa de inyecciones cada dos meses. Si han pasado más de dos meses desde la primera inyección, se debe reanudar el programa con una primera dosis inyectable y otra al mes, pasando entonces a dosis cada dos meses.

Si la dosis de la que se ha programado la omisión es la tercera o posteriores y han pasado menos de tres meses desde la anterior inyección, se reanuda tan pronto como sea posible el programa de inyecciones cada dos meses. Si han pasado más de tres meses desde la anterior inyección, se debe reanudar el programa con una primera dosis inyectable y otra al mes, pasando entonces a dosis cada dos meses.

Farmacología

Cabotegravir (Apretude®) actúa uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena de la integración de ácido desoxirribonucleico (ADN) del VIH-1, esencial para el ciclo de replicación del VIH. Cabotegravir se absorbe lentamente desde el músculo glúteo hacia la circulación sistémica resultando en concentraciones sistémicas sostenidas. Se detecta principio activo en sangre desde el primer día de inyección, detectándose concentraciones de fármaco hasta 52 semanas después de la última. Tras una primera inyección de cabotegravir se logran concentraciones similares en tejido vaginal y rectal.

Cabotegravir se metaboliza principalmente por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 y, en menor medida, por la UGT1A9. Los inductores potentes de la UGT1A1 o la UGT1A9, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de cabotegravir disminuyendo su eficacia. Por esta razón, se contraindica su uso con fármacos como rifapentina o rifampicina así como con carbamacepina, oxcarbacepina, fenitoína o fenobarbital. Se puede usar concomitantemente con rifabutina, precisando ajuste de dosis. Cabotegravir se excreta en un 47% de forma inalterada por heces, mientras que un 27% se excreta por orina, principalmente como metabolito glucurónido.

No se han descrito en los ensayos clínicos diferencias de exposición a cabotegravir o eficacia según la edad, por lo que se puede usar en adolescentes de al menos 35 kg de peso y en población de edad avanzada.

No se han observado diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia renal grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min) y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia renal de leve a grave que no estén en diálisis. No se ha estudiado cabotegravir en usuarios en diálisis.

No se observaron diferencias farmacocinéticas clínicamente importantes entre sujetos con insuficiencia hepática moderada y sujetos sanos pareados. No es necesario el ajuste de dosis en usuarios con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B en la escala de Child-Pugh). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (clase C en la escala de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de cabotegravir.

Eficacia

Cabotegravir se ha comparado en dos ensayos clínicos doble ciego aleatorizados frente a TDF/FTC, estándar de PrEP en el momento de realización de dichos estudios (21, 22).

Eficacia en hombres cisgénero y mujeres transgénero: ensayo HPTN 083 (22)

Se trata de un ensayo doble ciego aleatorizado comparando Cabotegravir 600 mg im cada dos meses frente a TDF/FTC oral diario en HSH y mujeres transgénero. Se llevó a cabo en individuos con edad ≥ 18 años con serología de VIH negativa en el momento del reclutamiento, carga viral de VIH-1 también negativa en los 14 días previos al reclutamiento y $FGe \geq 60$ mL/min. Se trataba de individuos con alto riesgo de adquisición del VIH y quedaron excluidos aquellos que habían usado drogas intravenosas en los 90 días previos al reclutamiento, habían recibido previamente alguna vacuna frente a VIH, presentaban coagulopatía, implantes o rellenos de glúteos, crisis epilépticas previas, un $QTc > 500$ msec, un antígeno

de superficie de VHB o una serología de VHC positivos. Los participantes fueron aleatorizados 1:1 a recibir TDF/FTC diario y placebo intramuscular de cabotegravir cada dos meses o placebo de TDF/FTC diario con cabotegravir intramuscular cada dos meses. Antes de comenzar con cabotegravir intramuscular se hizo un período de inducción oral de cabotegravir con 1 comprimido de 30 mg diario durante 5 semanas (o su placebo según el brazo asignado) con vistas a comprobar tolerabilidad, el último día de cabotegravir oral se recibía la primera dosis intramuscular de cabotegravir 600 mg en zona ventrolateral de glúteo (o su placebo según brazo asignado), un mes después la segunda y a partir de ese momento cada dos meses.

En todas las visitas se realizaba un test rápido de VIH junto con una prueba de laboratorio de antígeno-anticuerpo. Se realizaban semestralmente serología de sífilis y toma de muestras rectales y uretrales para descartar infección por Chlamidia y Gonococo. En una muestra aleatoria de 390 individuos expuestos a TDF/FTC se tomaron muestras de sangre para medir niveles de tenofovir en plasma y de tenofovir difosfato intraeritrocítico. En todas las infecciones incidentes se determinaron los niveles del fármaco activo que correspondiera.

El objetivo primario del estudio fue la incidencia de infección VIH. La población por intención de tratar (ITT) fue de 4.566 individuos, pero 4 adquirieron la infección antes del reclutamiento y 71 no tuvieron ninguna visita de seguimiento, por lo que estas 75 personas fueron excluidas del análisis primario de eficacia. Al cabo de un año permanecían en el estudio un 86,5% de los pacientes. En cuanto a la adherencia, la calculada por el conteo de comprimidos fue de un 96,6%. En la muestra aleatoria de los que recibían TDF/FTC en los que se midieron niveles de tenofovir, un 74,2% tenían niveles congruentes con la toma diaria la semana previa a la toma de la muestra, pero un 14% presentaban niveles por debajo del dintel de detección. Sin embargo, un 91,5% de los participantes estaban correctamente cubiertos por las inyecciones, esto es, se habían administrado en la fecha indicada o con un retraso de menos de 14 días.

Se diagnosticaron 57 nuevas infecciones por VIH de las que 5 estaban presentes en el momento del reclutamiento y no se detectaron, por lo que se incluyeron 52 en el análisis de eficacia, 13 de ellos en el grupo de cabotegravir (tasa de incidencia: 0,41 por 100 personas-año) y 39 en el grupo de TDF/FTC (tasa de incidencia: 1,22 por 100 personas-año), con un Hazard Ratio (HR) de 0,34 (IC95%: 0,18-0,62), demostrando la superioridad de cabotegravir vs TDF/FTC. En el análisis de muestras centralizado se observó que uno de los pacientes infectados que habían recibido PrEP con cabotegravir presentaba la infección de forma basal, por lo que la HR quedaba recalculada en 0,32 (IC95%: 0,16-0,58). Con posterioridad un caso de infección fue recalificado como presente de forma basal. Un análisis retrospectivo en detalle de las infecciones del HPTN083 producidas al alcanzar el objetivo primario mostró que el número de infecciones en el brazo de cabotegravir fue de 16 (23), de las que 4 estaban presentes de forma basal, 3 antes de recibir ninguna dosis intramuscular de cabotegravir, 5 sin exposición reciente a cabotegravir (última exposición \geq 6 meses) y otras 4 con una adherencia adecuada a cabotegravir y buenos niveles de dicho fármaco en sangre.

Eficacia en mujeres cisgénero: ensayo HPTN 084 (20)

Ensayo doble ciego, aleatorizado y de superioridad de cabotegravir frente a TDF/FTC realizado en 20 países del África subsahariana. Se ofreció la participación a mujeres de entre 18 y 45 años que refirieran al menos dos coitos vaginales en los 30 días previos al reclutamiento y tuvieran un alto riesgo de infección VIH según la escala HIV Score(24). Se excluyó a las mujeres embarazadas o en período de lactancia, con enfermedad hepática, renal o cardiovascular significativas, historia de crisis epilépticas, coagulopatía o si habían participado en ensayos de vacunas o anticuerpos monoclonales frente al VIH. Las participantes debían tener de forma basal un test rápido de VIH negativo, una prueba de laboratorio de antígeno-anticuerpo de VIH negativa y una carga viral de VIH negativa en los 14 días previos. Las participantes fueron aleatorizadas 1:1 a recibir TDF/FTC diario y placebo intramuscular de cabotegravir cada dos meses o placebo de TDF/FTC diario con cabotegravir intramuscular cada dos meses. La pauta de administración de cabotegravir, incluidas las 5 semanas de comprimidos orales, fueron las mismas que las descritas en el HPTN 083. En una muestra aleatoria de 405 mujeres expuestas a TDF/FTC se tomaron muestras de sangre para medir niveles de tenofovir en plasma y de tenofovir difosfato intraeritrocítico. En todas las infecciones incidentes se determinaron los niveles del fármaco activo que

correspondiera. Se programó una duración de 185 semanas. Si se diagnosticaba un embarazo, se ofrecía el paso a TDF/FTC mientras durara este y la lactancia.

El objetivo primario del estudio fue la incidencia de infección VIH. Se aleatorizó 1:1 a 3.224 participantes, de las que 46 no acudieron a visitas de seguimiento, por lo que el análisis primario de eficacia se llevó a la cabo con las 3.178 que habían recibido la intervención (1.592 en el brazo activo de cabotegravir y 1.586 en el de TDF/FTC), con una mediana de seguimiento de 1,24 años y con una mediana de edad de 25 años. Un 6% de las participantes interrumpieron el estudio, sin diferencias entre ambos brazos.

Se diagnosticaron 40 nuevos casos de infección VIH, 4 de ellas en el brazo de cabotegravir (tasa de incidencia: 0,2 por 100 personas-año) y 36 en el brazo de TDF/FTC (tasa de incidencia: 1,85 por 100 personas-año), con un HR de 0,12 (IC95%: 0,05-0,31). De los 4 casos de infección en el brazo de cabotegravir, 2 de ellos nunca se habían expuesto previamente a este fármaco ni llegaron a recibir ninguna inyección del mismo, el tercero se diagnosticó en la fase de inyecciones, pero el análisis en el laboratorio central demostró que estaba infectado en el momento de inclusión en el ensayo. El cuarto caso se infectó también en la fase de inyecciones, habiendo retrasado el intervalo recomendado de forma que la última inyección se había producido 16,1 semanas antes del diagnóstico de la infección con una concentración de cabotegravir en sangre de menos de 4 veces la concentración necesaria para inhibir el crecimiento viral un 90%. Las 36 infecciones del brazo de TDF/FTC fueron incidentes. Ninguna de las pacientes que se infectaron presentaron concentraciones de TDF congruentes con toma de 6-7 comprimidos semanales y sólo una con concentraciones congruentes con toma de 4-6 comprimidos semanales; 35 de los 36 casos presentaban concentraciones de TDF que reflejaban una baja toma de comprimidos semanales (<2 dosis/semana). Tras excluir el caso basalmente infectado del brazo de cabotegravir, la HR fue de 0,09 (IC95%: 0,04-0,27).

Las 405 participantes en el subestudio de muestras para realizar concentraciones de TDF aportaron 1.939 muestras, de las que un 55,9% mostraron niveles cuantificables de TDF y un 41,9% niveles correspondientes con el uso diario; sin embargo, la adherencia a las inyecciones (bien de placebo o bien de cabotegravir) fue de un 93,1%.

Análisis de resistencias

Se realizó análisis de resistencias a las muestras con carga viral >500 copias/mL.

En el análisis retrospectivo en detalle de las infecciones del HPTN083 producidas al alcanzar el objetivo primario se detectaron resistencias en 5 de los 16 casos de infección VIH del brazo de cabotegravir (23). Uno de ellos en un caso de infección presente en la visita basal y otros dos en pacientes que hacía tiempo que no recibían cabotegravir y solo en dos casos que estaban recibiendo cabotegravir de forma adecuada. En el grupo de TDF/FTC 2 de los 39 casos de infección presentaban niveles adecuados de tenofovir. En 4 casos las resistencias fueron exclusivamente frente a inhibidores de la integrasa y en 1 caso frente a inhibidores de la integrasa y no análogos de nucleósido. En dos casos las resistencias fueron claramente adquiridas porque no estaban presentes en la primera visita en que fueron virémicos; de estos dos casos uno correspondía a un individuo que estaba basalmente infectado y el otro caso correspondía a un paciente con adherencia y niveles de cabotegravir adecuados. Los otros tres casos correspondían a dos pacientes infectados durante la fase oral de cabotegravir y otro con adherencia y niveles de cabotegravir adecuados. En estos tres casos había mutaciones de resistencia en la primera visita en que el paciente presentaba viremia, entre 35 y 141 días después de la primera visita en que la serología fue positiva.

El paciente que estaba basalmente infectado presentó las mutaciones E138K+Q148K después de una dosis de cabotegravir intramuscular. Uno de los dos pacientes infectados durante la fase de cabotegravir oral desarrolló las mutaciones L74I+Q148K en la primera visita en que fue virémico y a los 10 días presentaba L74I+E138E/K+G140E/S+Q148R, mientras que el segundo paciente desarrolló E138A+Q148R. En los dos pacientes que tuvieron buena adherencia uno de ellos presentó la mutación R263K y otro G140A+Q148R. Los tres primeros casos mantuvieron sensibilidad a dolutegravir.

En el ensayo HPTN 084 no se detectó la presencia de ninguna mutación mayor a inhibidores de la integrasa entre las cuatro pacientes infectadas. De entre las infectadas en el brazo de TDF/FTC sólo una presentó la mutación M184V (esta paciente presentaba baja adherencia), presentando otras mutaciones a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (principalmente K103N), fármacos a los que no se habían expuesto.

Seguridad

En el estudio HPTN 083 la incidencia de eventos adversos grado 3 o mayor fue similar en el brazo de TDF/FTC y el cabotegravir (32,7%). La interrupción de los fármacos por eventos adversos que no fueran reacciones locales a la inyección (RLI) también fue similar entre ambos brazos (3,8%). Las RLI sí fueron más frecuentes en el brazo de cabotegravir (81,4%) que en el que se inyectaba placebo (31,3%). Generalmente fueron de intensidad leve o moderada y descendieron en frecuencia a lo largo del tiempo. Un 2,4% de los individuos que recibieron cabotegravir lo interrumpieron por RLI. La RLI más reportada fue el dolor (60,8%) seguido de la sensibilidad en la zona de inyección (23,7%), comenzando al día de la inyección y con una mediana de duración de 3 días. Se observó en este estudio un incremento de peso de 1,23 kg/año en el brazo de cabotegravir vs 0,37 kg en el brazo de TDF/FTC.

En el estudio HPTN 084 la incidencia de eventos adversos de grado 3 o mayor fue similar en ambos brazos (17,3%) y vehiculizadas sobre todo por alteraciones de laboratorio. Sólo se interrumpió la medicación asignada por eventos adversos en el 1,1% de las pacientes que recibían cabotegravir y en el 1,4% de las que recibían TDF/FTC. Las RLI fueron más frecuentes en el brazo de cabotegravir (38%) que en de TDF/FTC (10,8%). El principal síntoma que se reportó fue el dolor (4,4% en el brazo de cabotegravir vs 1,1% en el grupo de placebo inyectado). Generalmente se refirieron las RLI en la primera inyección y decayeron con el tiempo (un 28,8% en el brazo de cabotegravir refirió alguna RLI frente a un 1,9% en la cuarta inyección). No hubo ninguna interrupción por RLI en este estudio. Se comunicaron 49 embarazos, 29 en el grupo de cabotegravir y 20 en el de TDF/FTC, con datos disponibles de 31 de ellos. 13 de 18 en el grupo de cabotegravir y 10 de 13 en el de TDF/FTC tuvieron un parto de niño vivo y sin alteraciones congénitas. Los 8 casos restantes (5 de 18 con cabotegravir y 3 de 13 con TDF/FTC) fueron interrupciones del embarazo espontáneas o inducidas. Se observó una ganancia media de peso de 2,4 kg/año en el brazo de cabotegravir vs 2,1 kg/año en el de TDF/FTC (p: 0,041).

Discusión

Cabotegravir intramuscular ha demostrado en dos ensayos doble ciego aleatorizados superioridad frente a TDF/FTC en la incidencia de nuevos diagnósticos de VIH, con una disminución del riesgo de infección por VIH de un 66% en hombres cisgénero y mujeres transgénero y del 88% en mujeres cisgénero.

Constituye además una opción de especial interés en aquellos individuos en los que se contraindica o no se ve recomendable el uso de TDF/FTC, así por ejemplo en aquellos pacientes con $F_{ge} \leq 60$ mL/min, descenso progresivo del F_{Ge} sin causa aparente, hipofosfatemia, proteinuria, fracturas osteoporóticas, osteoporosis u osteopenia. Otro grupo de personas que podrían obtener beneficio en términos de seguridad son aquellos que usan fármacos que pueden ser nefrotóxicos o aumentar la exposición a tenofovir, como aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, vanganciclovir, cidofovir, aminoglucósidos y altas dosis o uso de varios antiinflamatorios no esteroideos (25). Los pacientes con problemas de adherencia a la PrEP oral, bien sea por factores médicos, mentales o psicosociales, serían también candidatos al uso de cabotegravir en PrEP con una ventaja añadida (26). Además, la toma de comprimidos en el contexto de la PrEP puede asociarse en algunos casos al sentimiento de estigmatización (27, 28), por lo que la opción de una profilaxis cada dos meses puede ser una opción en estos pacientes.

La implementación de la PrEP busca disminuir la incidencia de VIH en sujetos sanos pero con alto riesgo de infección. En ese sentido, la toma diaria de comprimidos por parte de un sujeto sano puede llevar a una menor adherencia. Sin embargo, cabotegravir demostró una mejoría en la adherencia como revelan los porcentajes de participantes en ambos ensayos que recibían de forma adecuada las inyecciones frente a los porcentajes con concentraciones de TDF en

individuos preseleccionados. Este hecho de una diferente adherencia fue más marcado en el HPTN 084, que reclutó exclusivamente mujeres. En esta línea, en el caso de cabotegravir la adherencia es medida de forma real ya que se trata de una administración realizada directamente por un sanitario.

Un aspecto importante es cómo actuar una vez se suspende la PrEP con cabotegravir. Se debe advertir al paciente que los niveles de cabotegravir persisten hasta un año en sangre, de forma que cesa la protección, pero cabe la posibilidad de exponerse a concentraciones infraterapéuticas del fármaco con el consiguiente riesgo de adquisición de resistencias, si bien es cierto que en el estudio HPTN084 no se seleccionaron mutaciones de resistencia en los casos de infección (21) y el análisis del HPTN083 al año de abrir el ciego demostró que la adquisición del VIH ≥ 6 meses tras la última inyección de cabotegravir no parecía estar asociada con resistencia a inhibidores de la integrasa (29). Caso de que persista la indicación de PrEP, se debe ofrecer el paso al resto opciones válidas aprobadas comenzando a las 8 semanas de la última inyección de cabotegravir. Si no persiste la indicación de PrEP, las guías de PrEP de Estados Unidos recomiendan realizar un seguimiento trimestral durante un año con realización de carga viral en cada visita (25).

En el ensayo HPTN 083 se observaron casos de retraso en el diagnóstico de la infección VIH (23). En concreto, en 11 de 16 casos en el brazo de cabotegravir (68,8%) y en 10 de 42 en el brazo de TDF/FTC (23,8%), las pruebas realizadas por cada centro fracasaron al intentar diagnosticar la infección en al menos 1 visita del estudio. Esto repercutió en que en 10 de 11 pacientes que recibían cabotegravir y en 4 de 10 que recibían TDF/FTC se procedió a la administración o provisión del fármaco correspondiente. En el caso de cabotegravir, el retraso diagnóstico se produjo en los 4 casos que estaban infectados de forma basal y en 7 de 12 casos incidentes, con una mediana de retraso diagnóstico para las infecciones basales de 62 días (rango: 28-72) y para las incidentes de 98 (rango: 35-185). La determinación de carga viral hubiera sido positiva en los 4 casos de infección basal y en 5 de los 7 casos incidentes. Esta es la razón por la que las guías de PrEP de Estados Unidos recomiendan realizar una determinación de carga viral de VIH además de las determinaciones serológicas en cada administración del fármaco (25). Por el contrario, las guías de PrEP de Australia no añaden a su algoritmo la determinación de carga viral (26). La Organización Mundial de la Salud no exige la realización de carga viral en cada visita, pero deja abierta la recomendación a cada país en función de las recomendaciones nacionales (7). La ficha técnica de Apretude aprobada en España aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, pero especifica que si no se dispone de una estrategia de pruebas combinadas que incluya ambas, las pruebas deberán seguir las guías locales aplicables (30).

Por otro lado, aunque la experiencia comunicada en cuanto a los embarazos del ensayo HPTN 084 no desveló ninguna señal de alarma, es cierto que la experiencia acumulada es pequeña, por lo que se debe discutir con la mujer en edad fértil la conveniencia del uso de PrEP con cabotegravir y la persistencia de los niveles del fármaco. En el caso de la mujer embarazada se desaconseja su uso salvo que el beneficio exceda el potencial riesgo para el feto.

Atendiendo a los criterios de exclusión en el HPTN 083 no deberían incluirse en PrEP con cabotegravir inyectable las personas con implantes o rellenos en nalgas o aquellas que presentan coagulopatías (22). Sin embargo, en el HPTN084 no constaban los implantes o rellenos en nalgas como criterio de exclusión (21). La ficha técnica de Apretude no menciona precaución especial o contraindicación en el caso de la presencia de implantes glúteos (30). Las guías clínicas de PrEP australianas y las americanas de la IAS-USA recomiendan precaución en el caso de implantes glúteos para evitar administrar cabotegravir en ellos, ya que afectaría a la absorción (26, 31).

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha se han ceñido a la transmisión sexual, pero tanto la OMS como las guías nacionales de PrEP de Estados Unidos y las australianas consideran que su indicación se extiende también a los usuarios de drogas inyectadas (7, 25, 26). Así con todo, la ficha técnica aprobada en España mantiene como indicación la prevención de la transmisión sexual del VIH en combinación con prácticas sexuales más seguras en adultos y adolescentes que pesen al menos 35 kg.

El análisis de la aparición de mutaciones en el ensayo HPTN 083 nos muestra cómo es de importante el seguimiento de los usuarios que suspendan el uso de cabotegravir pero persistan con riesgo de adquisición del VIH. Esto hace que se

deba discutir con el usuario las implicaciones del inicio de la PrEP con cabotegravir, ya que conservará niveles de fármacos subterapéuticos durante cerca de un año caso de que la suspenda. Las estrategias de inclusión de la carga viral en el despistaje de la infección VIH buscan precisamente acortar los tiempos de diagnóstico de la misma. Probablemente estas estrategias disminuyan aún más la presencia de mutaciones en los nuevos casos al disminuir el decalaje entre la infección y el diagnóstico de la misma.

Los porcentajes de interrupción de cabotegravir por eventos adversos fueron muy bajos en ambos estudios y similares a los del comparador, en cuanto a las RLI sólo interrumpieron por este motivo un 2,4% de los usuarios en el HPTN 083 y ninguna usuaria en el HPTN 084. A través de notificación postcomercialización se han comunicado como reacciones adversas poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) las reacciones de hipersensibilidad, la ideación y los intentos suicidas (especialmente en población con enfermedad psiquiátrica preexistente), la urticaria y el angioedema (30). En cuanto a la ideación o intento suicida, ninguna guía de recomendaciones de PrEP publicadas hasta la fecha hace referencia a este hecho (7, 25, 26), ni las revisiones sistemáticas de la evidencia tanto de ensayos como de estudios observacionales (18).

Conclusión

Cabotegravir ha mostrado en dos ensayos doble ciego aleatorizados superioridad frente a TDF/FTC en la prevención de nuevas infecciones por VIH, con una disminución del riesgo frente a TDF/FTC que oscila entre el 66% y el 88%. Su perfil de seguridad es conocido no solo por los ensayos de PrEP sino por una experiencia acumulada en otros ensayos y en vida real en el contexto de biterapia para el tratamiento de la infección VIH.

Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y seguridad, cabotegravir se considera la opción terapéutica preferente en PrEP frente a la adquisición del VIH por vía sexual en adultos y adolescentes de edad igual o mayor a 16 años y con peso ≥ 35 kg, sobre todo en aquellos usuarios de PrEP que presentan contraindicación de uso de TDF/FTC o alto riesgo de toxicidad y problemas de adherencia a la PrEP oral. Sin embargo, a la hora de elección de tratamiento, se deben tener en cuenta las características individuales de los pacientes, la vía de administración y sus contraindicaciones, ya que, para ciertos pacientes, TDF/FTC podría ser más aconsejable.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Julián Olalla Sierra. Especialista en medicina interna del Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga).

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA (SEISIDA), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH (gTt-VIH), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas

Nombre	Tenofovir disoproxilo (TDF)/emtricitabina (FTC)	Cabotegravir (Apretude®)
Presentación	Comprimidos orales con 245 mg de TDF y 200 mg de FTC	Comprimidos de 30 mg Viales para inyección de 600 mg de cabotegravir en 3 mL
Posología	1 comprimido diario	Fase oral (opcional): 1 comprimido diario 5 semanas, iniciando inyectable el último día de la fase oral Inyectable: 600 mg intramuculares en glúteo, nueva dosis en un mes y posteriormente cada dos meses
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí
Efectos adversos*	<p>Muy frecuentes: hipofosfatemia, cefalea, mareos, diarrea, náuseas, vómitos, exantema, elevación de la creatinina quinasa, astenia.</p> <p>Frecuentes: neutropenia, reacción alérgica, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, insomnio, sueños anormales, elevación de amilasa incluyendo elevación de amilasa pancreática, elevación de lipasa sérica, vómitos, dolor abdominal, dispepsia dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, aumento de transaminasas, hiperbilirrubinemia, erupción vesiculobullosa, erupción pustular, erupción maculopapular, exantema, prurito, urticaria, alteración de coloración de la piel (hiperpigmentación), disminución de la densidad mineral ósea</p>	<p>Muy Frecuentes: Cefalea, diarrea, pirexia, RLI, aumento de transaminasas.</p> <p>Frecuentes: Sueños anormales, insomnio, depresión, ansiedad, mareo, náusea, dolor abdominal, flatulencia, vómitos, erupción, mialgias.</p>
Utilización de recursos	Tratamiento oral diario	Inyección intramuscular cada dos meses por personal sanitario (a excepción del primer mes)
Conveniencia**	Sin resistencias cruzadas	Sin resistencias cruzadas
Otras características diferenciales	Terapia oral	Terapia directamente observada

* Extraídos de la fichas técnicas.



Referencias

1. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023. Geneva: Joint United Nations. Programme on HIV/AIDS; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2023-unaids-global-aids-update_en.pdf.
2. Unidad de vigilancia del VIH, ITS y hepatitis B y C. Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2021. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología – Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis – Dirección General de Salud Pública; 2023 [Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/INFORMES%20ESPECIALES/ESTIMACION%20DEL%20CONTINUO%20DE%20ATENCIÓN%20DEL%20VIH%20EN%20ESPAÑA_Mayo%202023.pdf.
3. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2022: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/ División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Madrid; noviembre 2023. [Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/docs/Informe_VIH_SIDA_2023.pdf.
4. Antinori A, Johnson M, Moreno S, Yazdanpanah Y, Rockstroh JK. Report of a European Working Group on late presentation with HIV infection: recommendations and regional variation. *Antivir Ther.* 2010;15 Suppl 1:31-5.
5. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med.* 2016;375(9):830-9.
6. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 2016;316(2):171-81.
7. Guidelines on long-acting injectable cabotegravir for HIV prevention. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. GeSIDA GdE. Recomendaciones sobre la profilaxis pre-exposición para la prevención de la infección por VIH en España. Marzo 2023. [Disponible en: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/otras-guidas-vigentes/>.
9. Plan Estratégico para la Prevención y Control de la Infección por el VIH y las ITS en España. División de Control de VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad. Ministerio de Sanidad. Disponible en: [Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/planNalSida/Plan_de_Prevencion_y_Control1.pdf.
10. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10013):53-60.
11. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(23):2237-46.
12. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med.* 2010;363(27):2587-99.
13. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012;367(5):399-410.
14. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9883):2083-90.
15. Castillo-Mancilla JR, Zheng JH, Rower JE, Meditz A, Gardner EM, Predhomme J, et al. Tenofovir, emtricitabine, and tenofovir diphosphate in dried blood spots for determining recent and cumulative drug exposure. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29(2):384-90.
16. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(9):820-9.
17. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, Sykes C, White N, Malone S, et al. A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine. *J Infect Dis.* 2016;214(1):55-64.
18. Chou R, Spencer H, Bougatsos C, Blazina I, Ahmed A, Selph S. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2023;330(8):746-63.



19. Wassner C, Bradley N, Lee Y. A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2020;19:2325958220919231.
20. División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Sistema de información de programas de Profilaxis Pre-exposición al VIH en España (SIPrEP). Informe de resultados noviembre 2019-mayo 2023. Ministerio de Sanidad, julio 2023. [
21. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, Ouma SG, Hunidzarira P, Kalonji D, et al. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet*. 2022;399(10337):1779-89.
22. Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, Hanscom B, Cottle L, Coelho L, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. *N Engl J Med*. 2021;385(7):595-608.
23. Marzinke MA, Grinsztejn B, Fogel JM, Piwowar-Manning E, Li M, Weng L, et al. Characterization of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex With Men Receiving Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: HPTN 083. *J Infect Dis*. 2021;224(9):1581-92.
24. Balkus JE, Brown E, Palanee T, Nair G, Gafoor Z, Zhang J, et al. An Empiric HIV Risk Scoring Tool to Predict HIV-1 Acquisition in African Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(3):333-43.
25. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2021 Update: a clinical practice guideline. [Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>
26. The Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM) National PrEP Guidelines Update. Prevent HIV by Prescribing PrEP. Sydney, 2023 [Disponible en: https://prepguidelines.com.au/wp-content/uploads/2023/12/PrEP-Guidelines_Final_ver2.pdf.
27. Celum CL, Delany-Moretlwe S, Baeten JM, van der Straten A, Hosek S, Bukusi EA, et al. HIV pre-exposure prophylaxis for adolescent girls and young women in Africa: from efficacy trials to delivery. *J Int AIDS Soc*. 2019;22 Suppl 4(Suppl Suppl 4):e25298.
28. Velloza J, Khoza N, Scorgie F, Chitukuta M, Mutero P, Mutiti K, et al. The influence of HIV-related stigma on PrEP disclosure and adherence among adolescent girls and young women in HPTN 082: a qualitative study. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(3):e25463.
29. Landovitz RJ, Hanscom BS, Clement ME, Tran HV, Kallas EG, Magnus M, et al. Efficacy and safety of long-acting cabotegravir compared with daily oral tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine to prevent HIV infection in cisgender men and transgender women who have sex with men 1 year after study unblinding: a secondary analysis of the phase 2b and 3 HPTN 083 randomised controlled trial. *Lancet HIV*. 2023;10(12):e767-e78.
30. AEMPS-CIMA. FICHA TECNICA APRETUDE 600 MG SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1231760002/FT_1231760002.html.pdf.
31. Gandhi RT, Bedimo R, Hoy JF, Landovitz RJ, Smith DM, Eaton EF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2022 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2023;329(1):63-84.

