

# PREP

---

# ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES

Sion Riera  
Secció de Malalties  
Infeccioses  
HUSE

# DOCUMENTO GESIDA. PLAN NACIONAL CONTRA EL SIDA.

La epidemia de infección por el VIH sigue sin estar controlada en España. Este hecho se refleja en la elevada incidencia, tasa de infección oculta y proporción de diagnósticos tardíos; todo ello a pesar de las medidas preventivas puestas en marcha durante años.

Son necesarias nuevas estrategias de prevención, especialmente en los colectivos de mayor incidencia. La profilaxis preexposición (PrEP), basada en el uso de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por VIH, ha mostrado su eficacia, seguridad y coste-eficacia en distintos grupos de población de riesgo.

# NUEVOS CASOS DE INFECCIÓN VIH 2017

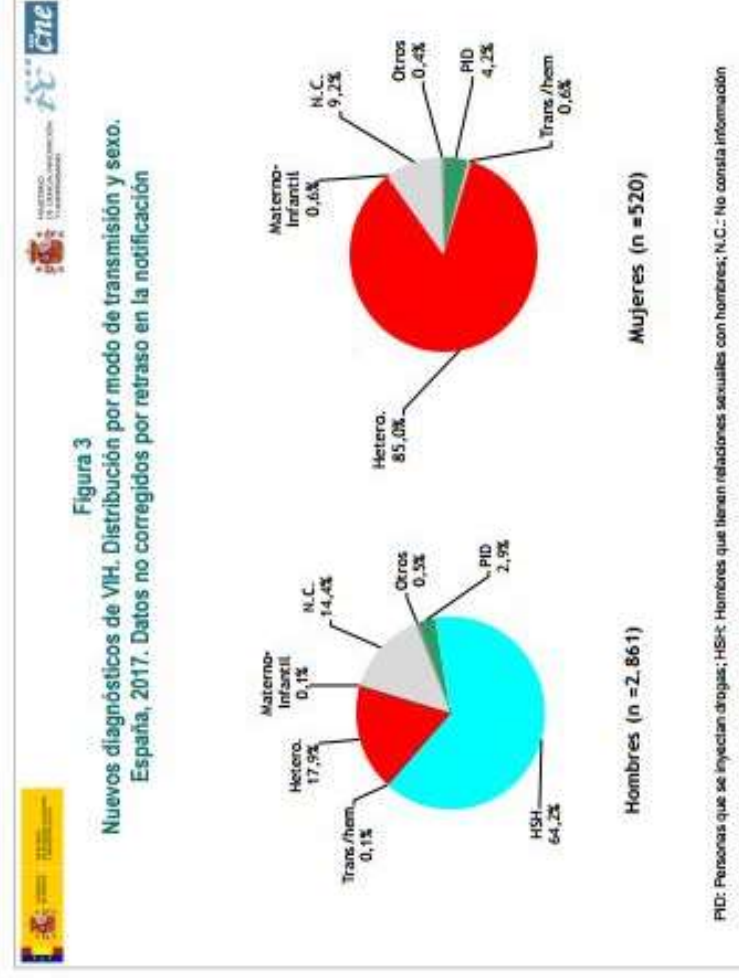


Figura 3. Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por modo de transmisión y sexo. España, 2017. Datos

# DIAGNÓSTICO TARDÍO DE INFECCIÓN VIH

Figura 8  
Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío España, 2017. Datos no corregidos por retraso en la notificación

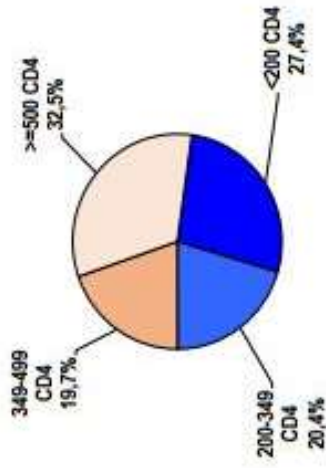
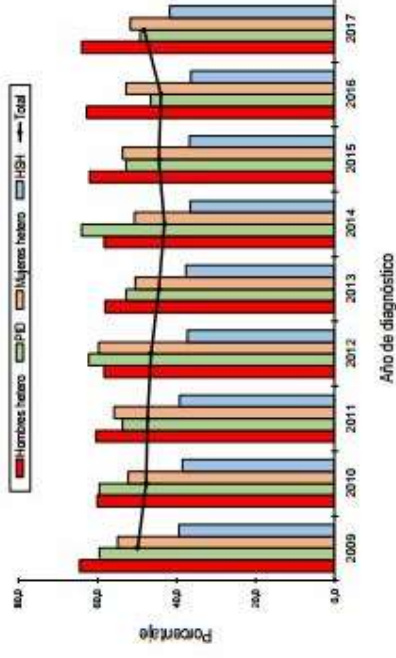


Figura 20

Nuevos diagnósticos de VIH.  
Diagnóstico tardío (<350 CD4) por año de diagnóstico y modo de transmisión. España\*, 2009-2017. Datos no corregidos por retraso en la notificación



# ESTUDIO EPI-VIH

Riesgo de adquirir la infección en los trabajadores sexuales masculinos, 3,0% (IC95%, 2,2 a 4,1).

En los HSH, 2,5% (IC95%, 2,3 a 2,7) . Cifras similares obtenidas en BCN Check point.

UDP, 1,6% (IC95%, 1,1 a 2,2) por 100 personas-año.

En hombres y mujeres heterosexuales y en trabajadoras sexuales femeninas, la incidencia fue de 0,1 por 100 personas-año

---

# ESTUDIO EPI VIH

El número de parejas sexuales, el tipo de práctica sexual y el diagnóstico de otras ITS permiten identificar a los HSH con mayor riesgo de infectarse por el VIH

Entre los HSH se ha registrado una elevada prevalencia de conductas sexuales de alto riesgo asociadas al sexo en grupo, consumo de drogas de ocio y/o drogas para estimular las relaciones sexuales.

# ¿QUE ES LA PREP?

Utilización de fármacos antirretrovirales para prevenir la infección por el VIH en personas no infectadas con exposición de riesgo (profilaxis pre-exposición [PrEP]).



Los estudios se han realizado casi exclusivamente con la combinación de emtricitabina (FTC) y/o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), administrados de forma continua o en pautas intermitentes relacionadas con el contacto de riesgo.



---

# EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA PREP

- 1) Eficacia en ensayos clínicos en diferentes colectivos.
- 2) Seguridad
- 3) Eficacia en estudios observacionales



# IPREX

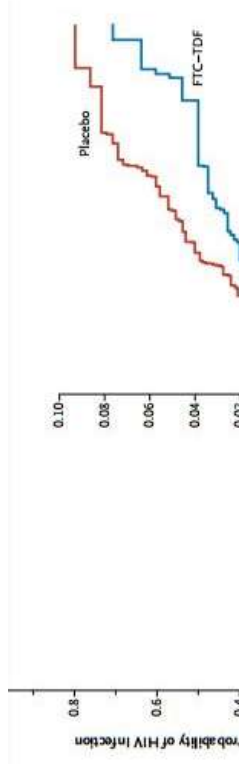
GRANT RM ET AL N ENGL J MED. 2010 DECEMBER 30; 363(27): 2587–2599.

## Estudio aleatorizado incluyó

2499 HSH, VIH seronegativos a recibir TDF/FTC o placebo diariamente. Todos los pacientes recibieron preservativos y consejos de prevención de ITS.

Res 332 año se il reci seg TDF plac 44%

Para la selección de sujetos se consideró “alto riesgo” la detección de alguna de las siguientes situaciones en los 6 meses previos: 1) relación anal sin uso de preservativo con un varón VIH positivo o con serología desconocida; 2) contacto anal con más de 3 varones diferentes; 3) relaciones sexuales con un varón a cambio de dinero, regalos, protección o drogas; 4) diagnóstico de ITS en los 6 meses previos o en el momento de la inclusión; 5) pareja de un varón infectado por VIH sin uso de preservativo de forma consistente.

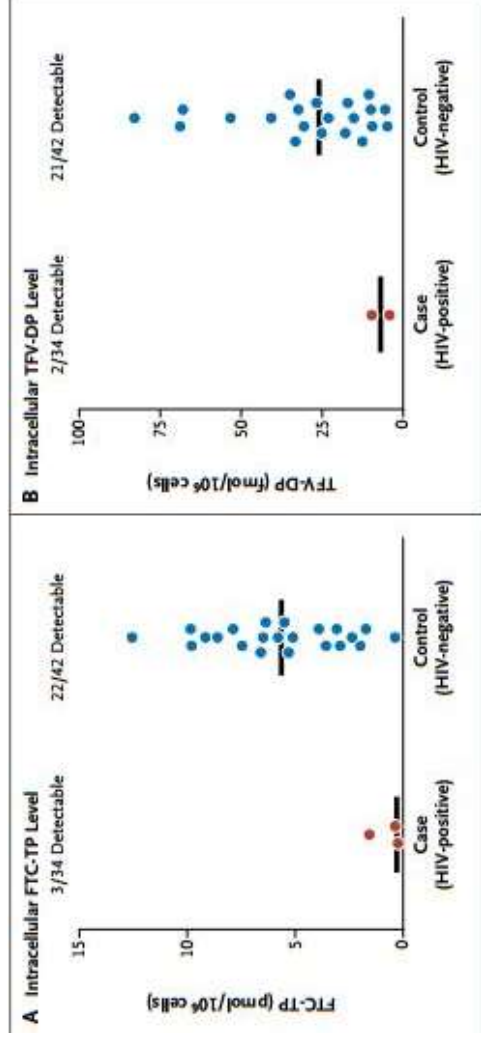


# ADHERENCIA EN ESTUDIO

## IBREX

La eficacia se asoció con la adherencia al tratamiento. En los periodos de adherencia  $\geq 90\%$  de los días (49% de las visitas) la eficacia fue del 73% (IC95%, 41 a 88;  $p < 0,001$ ).

En los sujetos con niveles detectables de fármacos la reducción relativa del riesgo de infección con respecto a los que no tenían niveles de fármaco fue del 92% (IC95%, 40 a 99;  $p$



---

# PROUD STUDY

SHEENA MCCORMACK\*, DAVID T DUNN\*, MONICA DESAI. LANCET 2016.

Ensayo clínico abierto y aleatorizado para establecer la efectividad de la PrEP con TDF/FTC en HSH con alto riesgo de infección por el VIH (HSH seronegativos que habían mantenido al menos una relación sexual anal sin protección en los 90 días previos).

El diseño pretendía ser lo más parecido posible a lo que sería la implementación de esta estrategia en clínicas de control de ITS

Se aleatorizaron a recibir TDF/FTC 1 comp/día de forma inmediata (en la propia visita de selección) o a diferir su inicio hasta pasado 1 año.

Se realizó un análisis interino de factibilidad y seguridad al año tras incluir 500 pacientes.

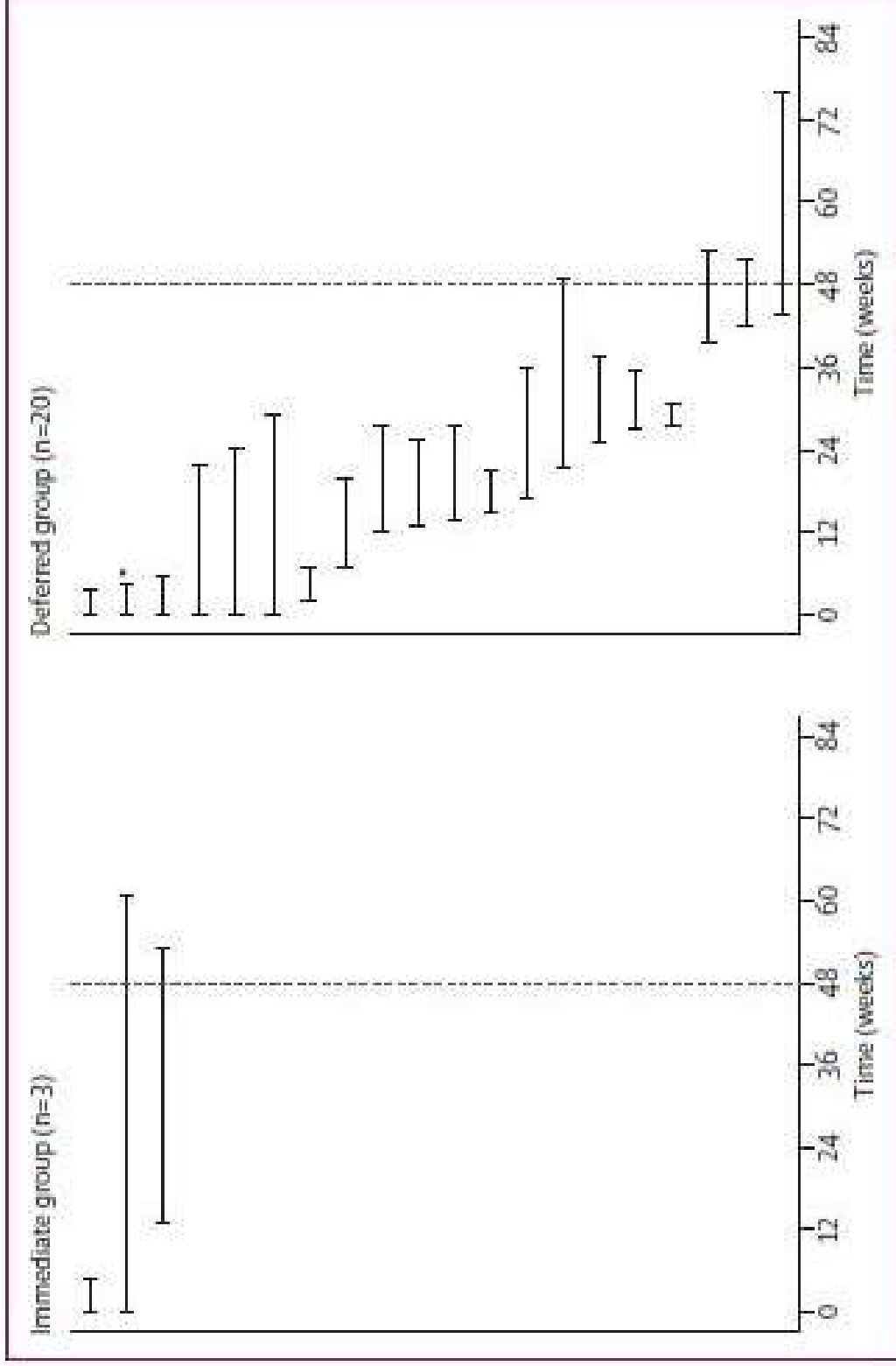


Figure 2: Incident HIV infections

Al año se había realizado un seguimiento de 243 personas en el grupo de PrEp inmediato y a 222 personas en el grupo diferido. 20 personas en el grupo diferido presentaron una nueva infección por VIH (Tasa incidencia 9 x 100 pers/año) vs 3 en el grupo de PrEp inicial (Tasa de incidencia 1,2 casos por 100 pers/año), reducción de riesgo 86%. 13 personas en PrEp evitaron 1

---

# ESTUDIO IPERGAY

JM MOLINA, C CAPITANT, B SPIRE ET AL NEJM 2015

Ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, se incluyeron HSH seronegativos con elevado riesgo de infección. Se definió el alto riesgo de infección como el antecedente de relaciones sexuales anales sin protección con al menos 2 personas diferentes en los últimos 6 meses.

Se les asignó a recibir TDF/FTC o placebo en cada exposición sexual con el siguiente esquema: 2 comprimidos juntos entre 24 y 2 horas antes del contacto sexual, 1 comprimido 24 horas después de los primeros, y un cuarto comprimido 24 horas después del tercero .

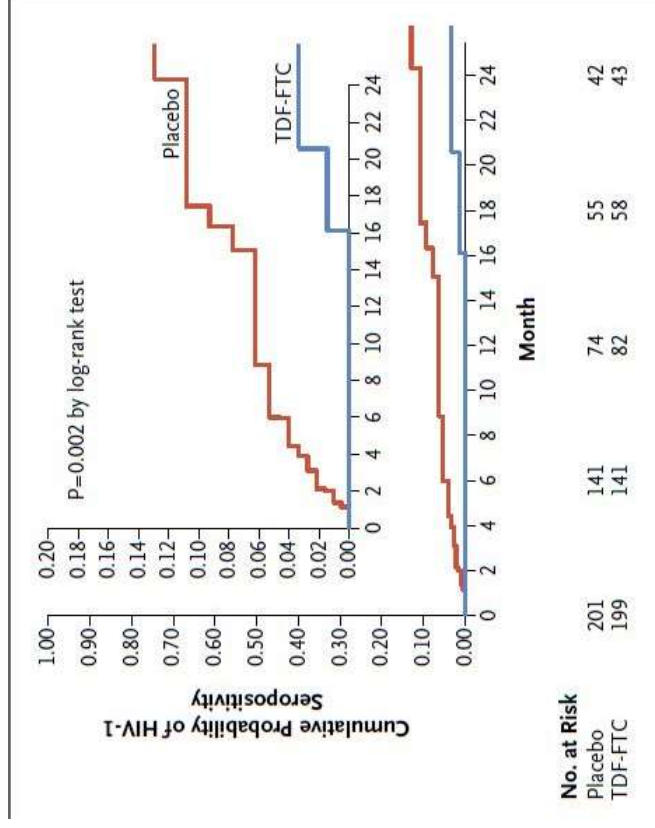
Se paró la rama de placebo cuando se llevaban aleatorizados 414 sujetos, de los cuales 400 llegaron a recibir la intervención, con una mediana de seguimiento de 9,3 meses. ,

# ESTUDIO IPERGAY

Por término medio cada participante tomó 15 comprimidos al mes de TDF/FTC o placebo.

Dieciséis participantes se infectaron por el VIH durante el seguimiento: 2 en el grupo de tratamiento (incidencia 0,91 por 100 personas-año) y 14 en el grupo placebo (incidencia 6,6 por 100 personas-año), reducción relativa del riesgo de infección del 86% (IC95%, 40 a 98%;  $p=0,002$ ).

Los 2 infectados en el grupo de tratamiento tenían una adherencia, valorada por la medicación devuelta, prácticamente nula.



**Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of HIV-1 Infection.** The cumulative probability of HIV-1 acquisition is shown for the two study groups in the modified intention-to-treat analysis. The inset shows the same data on an enlarged y axis.

# ESTUDIOS EN HTSX.PARTNERS PREP

BAETEN JM, DONELL D ET AL.NEJM 2012

Participaron 4.747 parejas serodiscordantes de Kenia y Uganda, la pareja VIH no recibía TAR por no cumplir criterios. Los miembros seronegativos de cada pareja se asignaron aleatoriamente a recibir TDF, TDF/FTC o placebo durante 36 meses.

El brazo del placebo fue suspendido prematuramente por el comité de seguridad debido al hallazgo de que ambas estrategias de profilaxis, TDF y TDF/FTC, reducían de forma significativa el riesgo de infección.

# ESTUDIOS EN HTSX.PARTNERS PREP

BAETENI IM DONELI I D ET AL I N I EJM 2012

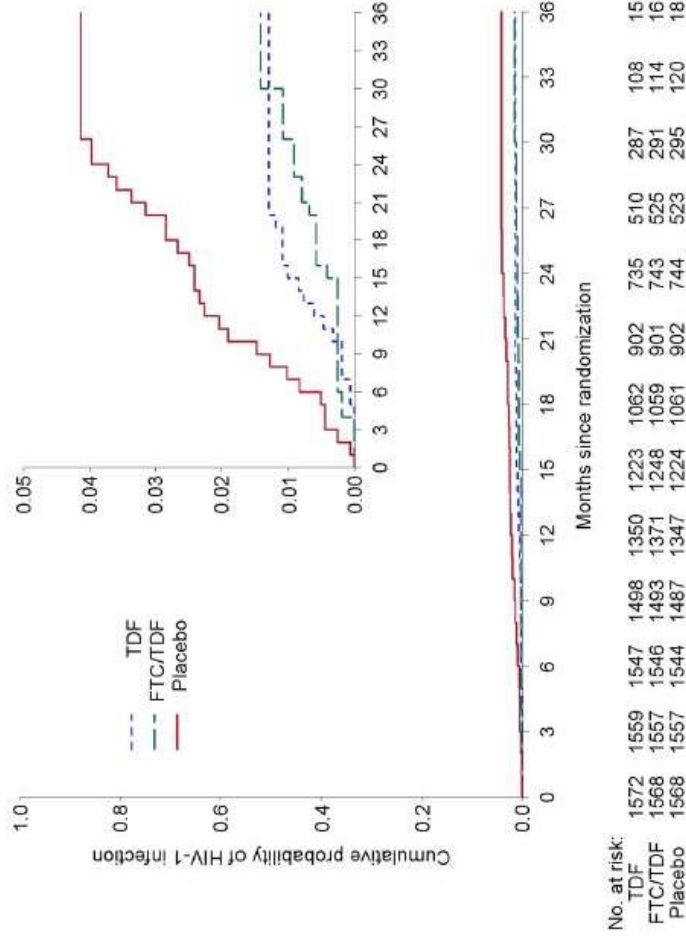


Figure 2. Kaplan-Meier curve for the primary modified intention-to-treat analysis. The cumulative probability of HIV-1 acquisition by study arm is presented.

El uso de TDF y TDF/FTC disminuyó el riesgo de infección por el VIH en un 67% (IC95%, 44 a 81,  $p < 0,001$ ) y 75% (IC95%, 55 a 87,  $P < 0,001$ ) respectivamente.

Hubo 17 infecciones en la rama TDF y 13 TDF/FTC comparadas con 52 en el brazo del placebo.

No hubo diferencias por sexo.



# RESUMEN ENSAYOS PREP

Tabla 1. Ensayos clínicos de PrEP oral basada en regímenes con TDF (con o sin FTC)

| Estudio (año)                      | Población, lugares de reclutamiento   | N            | Diseño  | Intervención             | Infecciones VIH, N |          | Reducción en la tasa de infección por el VIH, % (IC 95%) |
|------------------------------------|---|--------------|---|--------------------------|--------------------|----------|--|
|                                    |   |              |   |                          | PrEP               | Placebo* |  |
| iPrEx <sup>6</sup> (2010)          | HSH y mujeres transexuales de 11 ciudades de EE.UU., Sudamérica, África y Tailandia | 2499         | Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo                  | TDF/FTC                  | 36                 | 64       | 44 (15 a 63)   |
| PROUD <sup>15</sup> (2016)         | HSH y mujeres transexuales de Inglaterra  | 544          | Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario inmediato o diferido       | TDF/FTC inicio inmediato | 3                  | 20*      | 86 (IC90%, 64 a 96)                                      |
| IPERGAY <sup>16</sup> (2015)       | HSH y mujeres transexuales de Francia y Canadá                                      | 400          | Aleatorización 1:1 a TDF/FTC "a demanda" o placebo                  | TDF/FTC                  | 2                  | 14       | 86 (40 a 98)   |
| Partners PrEP <sup>19</sup> (2012) | Parejas serodiscordantes de Kenia y Uganda  | 4747 parejas | Aleatorización 1:1:1 a TDF, TDF/FTC o placebo                       | TDF                      | 17                 | 52       | 67 (44 a 81)   |
|                                    |   |              |   | TDF/FTC                  | 13                 |          |  |
| TDF2 <sup>20</sup> (2011)          | Hombres y mujeres heterosexuales en Botsuana  | 1219         | Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo                  | TDF/FTC                  | 9                  | 24       | 62 (21 a 83)   |
| FEM-PrEP <sup>21</sup> (2012)      | Mujeres sexualmente activas de Kenia, Sudáfrica y Tanzania                          | 2120         | Aleatorización 1:1 a TDF/FTC oral diario o placebo                  | TDF/FTC                  | 33                 | 35       | 6 (-34 a 41)<br>HR 0,94 (0,59 a 1,52)                    |
| VOICE <sup>24</sup> (2013)         | Mujeres sexualmente activas de Sudáfrica, Uganda y Zimbabue                         | 5029         | Aleatorización 1:1:1:1 a TDF oral, TDF/FTC, oral, placebo oral, gel | TDF                      | 52                 | 35       | -49<br>HR 1,49<br>(0,97 a 2,29)                          |

# RELACIÓN EFICACIA PREP Y ADHERENCIA MEDIDA POR NIVELES TDF.

| Estudio<br>(año)                              | Adherencia*   | Eficacia (mITT) |
|---|---------------|-----------------|
| PROUD <sup>15</sup>                           | No disponible | 86%             |
| IPERGAY <sup>16</sup>                         | 86%           | 86%             |
| Partners PrEP <sup>19</sup><br>(rama TDF/FTC) | 81%           | 75%             |
| TDF2 <sup>20</sup>                            | 80%           | 62%             |
| Thai IDU-<br>Bangkok Study <sup>21</sup>      | 66%           | 49%             |
| iPrEx <sup>6</sup>                            | 51%           | 44%             |
| FEM-PrEP <sup>22</sup>                        | 26%           | 6%              |
| VOICE <sup>24</sup>                           | 29%           | -4%             |

---

# SEGURIDAD

En el IPrEx y en la mayoría de estudios los sujetos que recibieron TDF/FTC presentaron con mayor frecuencia alteraciones gastrointestinales :nauseas , vómitos y diarreas durante las 4 primeras semanas de tratamiento.

Hubo un descenso pequeño, pero estadísticamente significativo, en el aclaramiento de creatinina estimado en los que recibieron TDF/FTC comparado con el placebo. El descenso se observó ya en la semana 4 (cambio medio: -2,4 vs. -1,1 ml/min;  $p=0,02$ ).

Subestudio del IPREX de DMO en los aleatorizados a TDF/FTC se objetivó un descenso de DMO pequeño pero estadísticamente significativo, a las 24 semanas. Este descenso se objetivó tanto en columna (-0,91% [IC95%, -1,44% a -0,38%];  $p=0,001$ ), como en cadera (-0,61% [IC95, -0,96% a -0,27%],  $p=0,001$ ).

Mutaciones de resistencia poco frecuentes en infectados por VIH, principalmente la M184V.

# CARACTERES DIFERENCIALES ENSAYOS CLINICOS-ESTUDIOS OBSERVACIONES EN PREP

## **Ensayos clínicos**

Utilizan de forma aleatorizada placebo en una rama del estudio de PrEP.

Criterios de reclutamiento estricto  
Controles frecuentes

## **Estudios observacionales**

No utilizan placebo  
Criterios de inclusión en consonancia con criterios de PrEP (CDC, OMS).

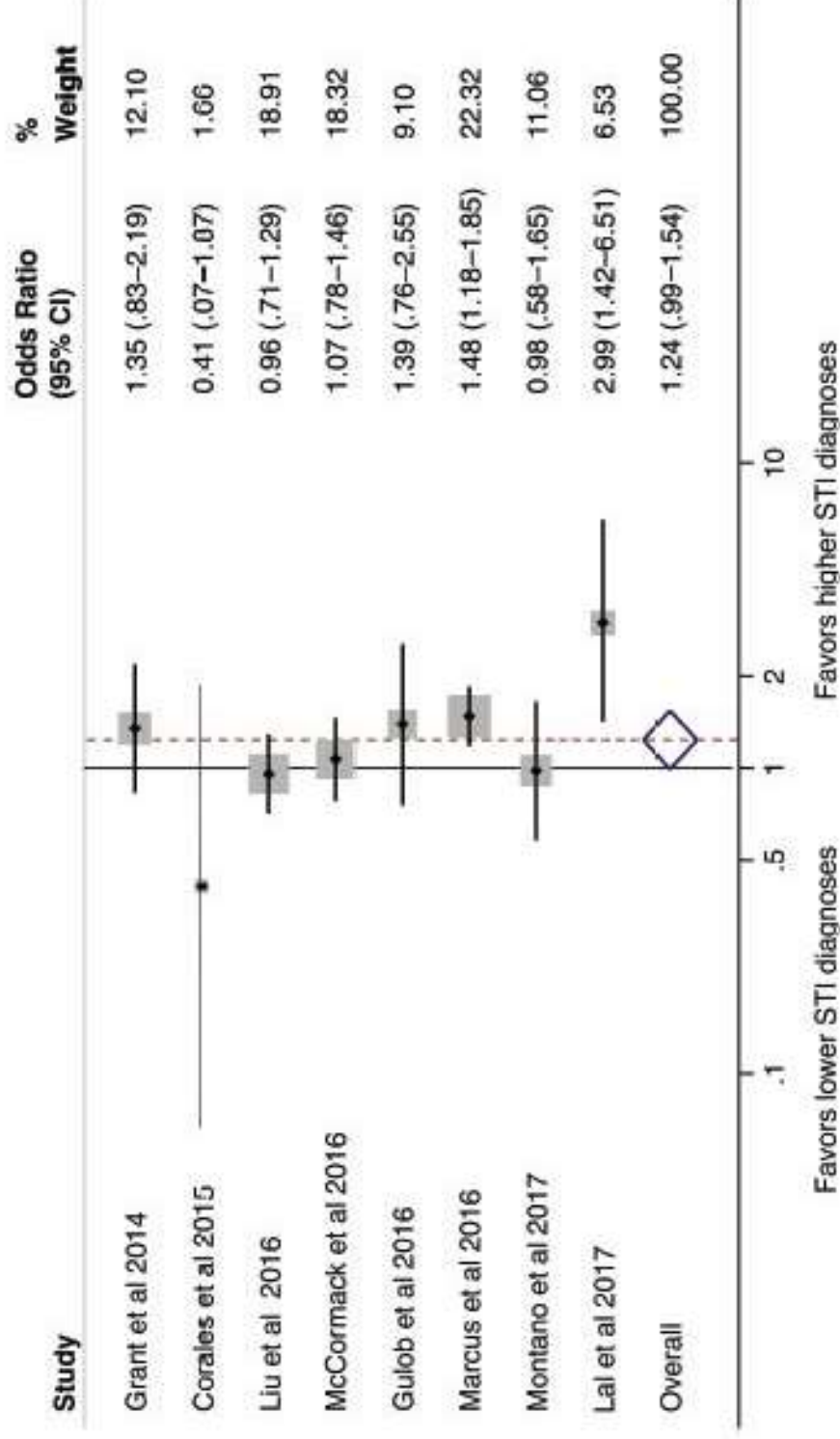
Controles más laxos  
Permite conocer cambios en conductas sexuales en la práctica real.

# ESTUDIOS

## OBSERVACIONALES PrEP

| Estudio  | Nº patient                 | Categoría   | Pausa PrEP                     | Reducción Tasa incidencia   | Adherencia a segu                    | Adherencia  |
|--|----------------------------|---|--------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| Open label iPrEx<br>OLE. Grant RM<br>Lancet 2014             | 1603<br>/1205<br>PrEP      | MSM or<br>transgender<br>EEUU, SA,<br>Peru, Ecuador                       | TDF/FTC<br>qd                  | 1,8 x 100 py<br>Vs 2,6 x 100 py<br>(HR 0.51, 95% CI<br>0.26-1.01)                       | 93% 12 w                             | Autoref 83%<br>TDF leve 70%<br>PrEP<br>interruptions<br>35% |
| Open Label<br>Partner iPrEP<br>study. Ndase P.<br>JAIDS 2014 | 858                        | HTSX until 6<br>months partner<br>ART started                             | TDF/FTC<br>qd, free<br>of cost | 2 x 885 p y<br>Risk reduction 98%<br>(IC 95 81-99%)                                     |                                      |   |
| Proud. Mc<br>Cormack Sh. Lancet<br>2016                      | 544<br>275 inm<br>/269 def | MSM with anal<br>intercourse<br>ncRAI last 3<br>months<br>STD clinics UK  | TDF/FTC<br>qd, free<br>of cost | 1,2 x 100 py<br>Vs 9 x 100 py<br>Decrease red<br>86% (90% CI<br>64-96)                  | 94% vs<br>90%                        |   |
| Demo Project<br>Liu AY Jama 2016                             | 557                        | MSM or transg<br>ncRAI last year<br>>= 2 people or<br>HIV+ or STI<br>EEUU | TDF/FTC<br>qd free<br>of cost  | 3 Acute HIV+ at<br>enrollment<br>HIV incidence of<br>0,43 x 100 py<br>(95% CI 0.05-1.5) | 69% (5<br>visits)<br>78 % at<br>48 w | TDF lev:<br>86 %-80%<br>PrEP<br>interruption<br>15%         |
| Kaiser Permanent   | 657                        | MSM   |                                | 0x 320 py. IC 95 0<br>a 1%)   |                                      |   |

# METANÁLISIS DE RIESGO ADQUISICIÓN DE ITS EN HSH, EFECTOS DEL PREP. *TRAEGER MW ET AL. CID*



**Figure 2.** Random effects meta-analysis of effects of pre-exposure prophylaxis on sexually transmitted infection diagnosis. Abbreviations: CI, confidence interval; STI, sexually transmitted infection.

La mayoría de estudios excluyen rama ciega, se aprecia una disminución del uso de preservativo

en las RS anales especialmente en HSH que ya usaban condón de forma irregular

# OPEN LABEL STUDY TEACHING

PrEP es escogido por la población con percepción de mayor riesgo.

Buena eficacia en la incidencia de nuevos casos de infección VIH en los pacientes con buena adherencia.

La adherencia inicial medida por atender a la visita a la semana 4 del programa es altamente predictiva de la adherencia al final del seguimiento.

4 tomas de TDF/FTC semanal es suficiente para conseguir títulos séricos protectivos.

La adherencia al PrEP es mayor entre las personas de mayor edad, mayor nivel escolarización y con mayor percepción de riesgo. Menor adherencia en afro-americanos.

No se aprecian efectos adversos a corto plazo importantes, pero desconocemos efectos adversos a largo plazo.

Se precisan medidas preventivas adicionales para evitar aumento de otras ITS.