

Tenofovir-Based Preexposure Prophylaxis (PrEP) for HIV Infection among African Women

Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic (VOICE) trial (MTN-003)

Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, et al; VOICE Study Team.

N Engl J Med. 2015 Feb 5;372(6):509-18



Antecedentes

- **Ensayos previos con tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o TDF+FTC [Truvada] p.o. OD en PrEP:**
 - ▶ **TDF o Truvada:** eficaz en HSH, heterosexuales, y UDVP con reducción del riesgo de infectarse en un 50% o más en adherentes.⁽¹⁻⁴⁾
 - ▶ **Truvada:** ineficaz en el ensayo FEM-PrEP en mujeres africanas en las que la adherencia fue <40%.⁽⁵⁾
- **Ensayos previos con tenofovir tópico en PrEP:**
 - ▶ **Tenofovir gel 1% pericoital:** eficaz en mujeres que participaron en el CAPRISA 004: redujo el riesgo de infectarse por VIH-1 en un 39%, en comparación con placebo.⁽⁶⁾

1)Thigpen et al. N Engl J Med 2012;367:423-434; 2) Baeten et al.N Engl J Med 2012;367:399-410; 3) Grant et al. N Engl J Med 2010;363:2587-2599; 4) Choopanya, et al. Lancet 2013;381:2083-2090; 5) Van Damme et al. N Engl J Med 2012;367:411-422; 6) Abdool Karim Q, et al. Science 2010;329:1168-1174



Objetivo

- Evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento diario con TDF oral, TDF+FTC oral y TDF en gel vaginal, comparados con placebo, en la prevención de infecciones por el VIH adquiridas por vía sexual en mujeres.



Diseño y población de estudio

- EC doble ciego, aleatorizado llevado a cabo entre Sep 2009 y Jun 2011 en Sudáfrica, Uganda y Zimbabwe.
- **Criterios de inclusión:**
 - a) mujeres, 18-45 años, no embarazadas ni lactando.
 - b) relaciones sexuales vaginales recientes.
 - c) medidas de contracepción efectivas.
 - d) hemograma, función renal y hepática normales.
- **Aleatorización 1:1:1:1:1:**
 - TDF oral (300 mg) y TDF-FTC placebo
 - TDF-FTC oral (300 mg de TDF y 200 mg de FTC) y TDF placebo
 - TDF placebo y TDF-FTC placebo
 - Gel vaginal al 1% de tenofovir
 - Gel vaginal de placebo



Criterio principal de valoración de la eficacia

- Desarrollo de infección por el VIH-1, dx mediante **seroconversion**:
 - ▶ **Pruebas de VIH mensualmente**; interrupción de los fármacos inmediatamente ante cualquier test positivo, aún sin confirmación.
 - ▶ **Visita de follow-up a las 8 semanas de la última visita** para detectar seroconversiones tardías.



Procedimientos y Mediciones (I)

- **Pruebas para detectar ITS:** basal, anualmente, y ante sospecha.
- **Recomendaciones:** para reducir el riesgo de transmisión del HIV, sobre adherencia al tratamiento; entrega de condones y vacuna para la hepatitis B.
- **Visitas de seguridad:**
 - ▶ mensual: consulta-entrevista y prueba de embarazo
 - ▶ cada 3 meses: pruebas bioquímicas y análisis de orina
 - ▶ cada 6 meses: exploración ginecológica
- **Interrupción de los farmacos:** en caso de embarazo, inicio de lactancia, o eventos adversos clínicos o de laboratorio.



Procedimientos y Mediciones (II)

- **Evaluación de la adherencia:**
 - ▶ Mensual: cuestionario cumplimentado en la consulta y recuento de plastillas y envases vacíos o aplicadores vaginales no usados retornados.
 - ▶ Trimestral: auto-audioentrevista asistida con ordenador.
- **Concentraciones de tenofovir en plasma y secreciones cérvicovaginales:**
 - ▶ UPLC-MS/MS.
- **Genotipado de proteasa y transcriptasa:** en seroconvertoras con CV plasmática del VIH-1 ≥ 200 copias/ml.

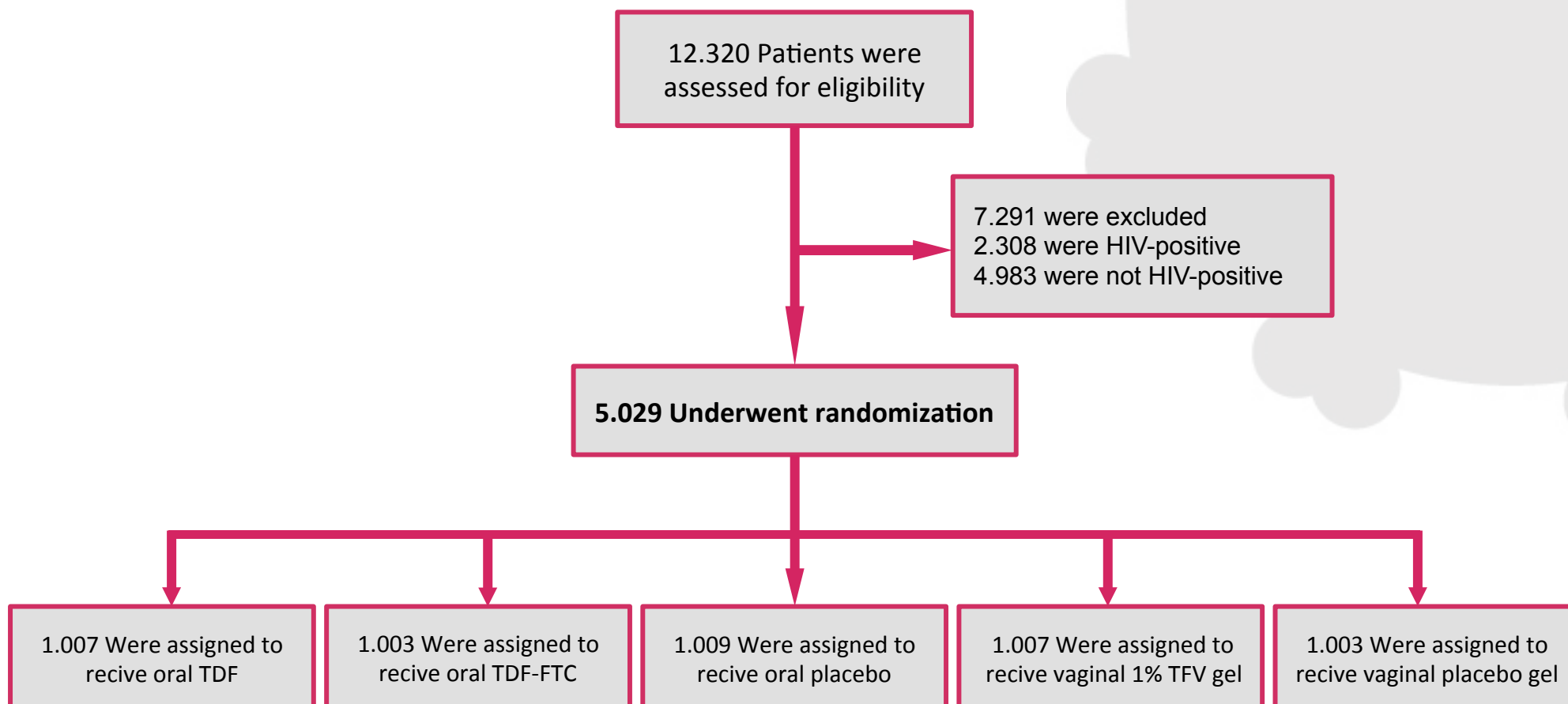


Análisis estadístico

- **Análisis primario:** ITT incluyendo como end-points solamente las infecciones adquiridas después de la inclusión en el estudio.
 - ▶ Modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados por el centro de reclutamiento para estimar el tiempo hasta seroconversión.
- **Análisis de las concentraciones plasmáticas de tenofovir:** diseño caso-cohorte.
 - ▶ Se estudió a 647 mujeres (2987 muestras) de los grupos con fármaco activo.



Resultados



Características basales

	Total N = 5029	TDF p.o. N = 1007	TDF+FTC p.o. N = 1003	Placebo p.o. N=1009	TFV gel N=1007	Placebo gel N = 1003
Edad (años); media	25,3	25,5	25,2	25,3	25,3	25,3
Casada (%)	21	21	21	21	21	21
> 2 parejas últimos 3 m.; (%)	22	24	21	24	22	20
Coitos vaginales, últimos 7 d; no.; media	2,5	2,5	2,5	2,5	2,6	2,6
% contracepción (inyectable/oral)	71/23	70/22	72/22	69/24	70/24	72/21
Chlamydia trachomatis; (%)	12	12	12	13	12	13
Neisseria gonorrhoeae; (%)	3	4	3	3	2	4
HSV-2; n (%)	46	48	45	45	44	47
Trichomonas vaginalis; (%)	6	7	5	7	6	5
Vaginosis bacteriana; (%)	40	42	41	40	40	39



Seguimiento y tasa de infecciones

- **% de evaluación del criterio principal de valoración:** 99% de las mujeres incluidas.
- **Tasa de retención en el estudio:** 91% sin diferencias significativas entre los grupos.
 - ▶ El DSMB recomendó interrumpir prematuramente el brazo de TDF oral y el de tenofovir gel por futilidad.
 - ▶ Se continuó con los grupos de TDF-FTC y placebo oral hasta el final del estudio.
- **Tasa de incidencia de infecciones:**
 - ▶ Hubo 312 seroconversiones: incidencia 5.7 por 100 p-a (0.8-9.9 x 100 p-a).
 - Incidencia mayor en mujeres < 25 años (8.0 x 100 p-a) y en las que no estaban casadas (7.2 x 100 p-a).



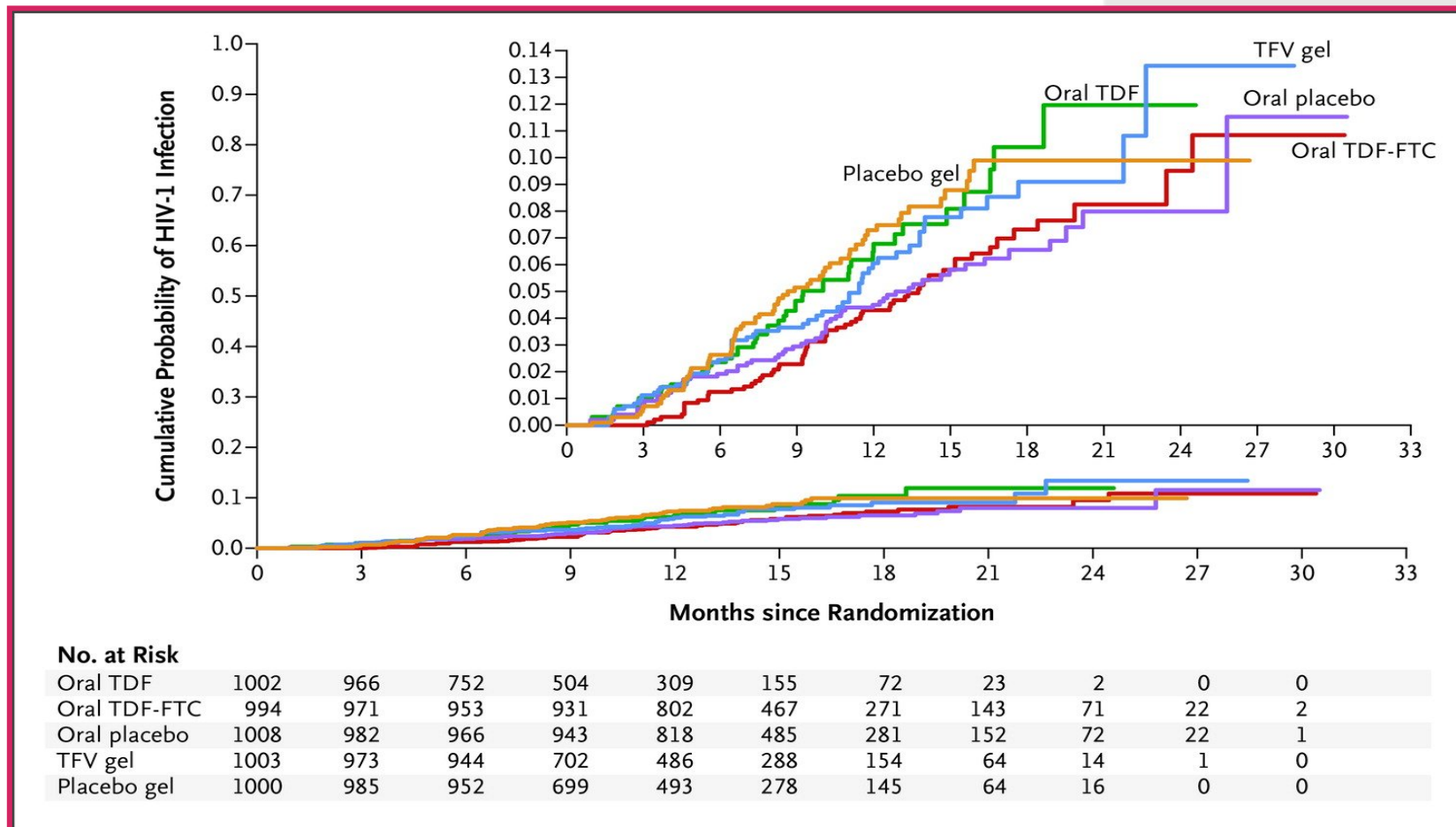
Efecto de los fármacos en el riesgo de infección

	TDF p.o (*)		TDF+FTC p.o	Placebo p.o	TFV gel	Placebo gel
	TDF p.o.	Placebo p.o.				
Personas-años	823	838	1284	1308	1024	1030
No. de infecciones	52	35	61	60	61	70
Incidencia-casos x 100 personas-años (IC 95%)	6,3 (4,7-8,3)	4,2 (2,9-5,8)	4,7 (3,6-6,1)	4,6 (3,5-5,9)	6,0 (4,6-7,6)	6,8 (5,3-8,6)
Hazard ratio (IC 95%)	1,49 (0,97-2,29)	-	1,04 (0,73-1,49)	-	0,85 (0,61-1,21)	-
Valor de p	0.07	-	0,81	-	0,37	-

(*) Datos censurados en la fecha en la que el DMSB recomendó interrumpir el grupo de TDF oral.



Efecto de los fármacos en el riesgo de infección



Marrazzo J et al. N Engl J Med. 2015 Feb 5;372(6):509-18



Evaluaciones de la adherencia

	Total	TDF p.o.	TDF+FTC p.o	Placebo p.o	TFV gel	Placebo gel
Medida de Adherencia	N = 5007	N = 1002	N = 994	N=1008	N=1003	N = 100
Tasa media de adherencia(%)						
Recuento de fármacos y aplicadores	86	84	88	90	83	84
Consulta/cara-cara	90	91	90	91	90	90
Autoasistida x ordenador	88	87	87	88	88	89
% muestras trimestrales de plasma con TFV detectable	NA	30	29	NA	25	NA
% mujeres con todas las muestras no detectables	NA	58	50	NA	57	NA
% muestras cervicovaginales con TFV detectable	NA	NA	NA	NA	49	NA
% mujeres con todas las muestras cervicovaginales detectables	NA	NA	NA	NA	41	NAA



Asociación entre detección de tenofovir en muestras y seroconversión

Característica basal	Detección de tenofovir en plasma en las mujeres incluidas en los 3 grupos de fármaco activo		Infección por el VIH en mujeres que recibieron placebo	
	Grupos de tratamiento oral; OR ajustada (*) (IC 95%)	Grupo de gel vaginal OR ajustada (*) (IC 95%)	HR ajustada (IC 95%)	Valor de P
Edad >25 años	2.17 (1.36, 3.47)	0.99 (0.56, 1.76)	0.35 (0.22, 0.54)	<0.001
Casada	2.96 (1.04, 8.38)	1.49 (0.54, 4.11)	0.12 (0.04, 0.41)	<0.001
Tener más de un hijo	2.03 (1.24, 3.33)	1.45 (0.84, 2.51)	0.44 (0.28, 0.67)	0.0002
Independencia económica	1.78 (1.08, 2.93)	1.03 (0.60, 1.76)	0.63 (0.44, 0.91)	0.01

(*) OR ajustada por centro de estudio, edad, estado civil, independencia económica y multiparidad.



Resistencias y acontecimientos adversos

- Resistencia a FTC (M184V) en 1/301 seroconvertoras.
- Elevaciones de creatinina más frecuentes con TDF-FTC que placebo (1.3% vs. 0.2%, $P=0.004$); todas de intensidad leve.
- No diferencias significativas entre los grupos en otras variables de seguridad.
- Incidencia de embarazos: 7.8 por 100 personas-años, sin diferencias entre grupos.



Conclusiones

- Ninguna de las pautas de profilaxis evaluadas en este ensayo, realizado mayoritariamente mujeres jóvenes, solteras, redujo la tasa de infección por el VIH.
- La adherencia evaluada mediante medición de las concentraciones de tenofovir fue muy baja y discrepante con los métodos tradicionales de entrevistas y recuento.
- Una menor adherencia se asoció con características que predijeron un mayor riesgo de adquirir infecciones.



Comentarios

- Resultados discrepantes con otros estudios, como el ensayo Partners PrEP: reducciones 71% con TDF y 66% con TDF-FTC en mujeres con buena adherencia (parejas serodiscordantes).⁽¹⁾
- Similares al ensayo FEM-PrEP: TDF-FTC ineficaz en mujeres con tasas de adherencia también bajas (<40%) evaluadas mediante niveles plasmáticos de tenofovir.⁽²⁾
- Alerta sobre la barrera de la adherencia en las estrategias de prevención: pueden requerirse programas específicos de apoyo a la adherencia en las PrEP.
- Necesidad de emplear mediciones precisas de adherencia en los ensayos de prevención que no se basen en la información que da el paciente o métodos que puedan ser fácilmente manipulados como el recuento.

1) Baeten et al. N Engl J Med 2012;367:399-410; 2) Van Damme et al. N Engl J Med 2012;367:411-422.

