

The background of the cover features several thin, flowing orange lines that curve across the black space, creating a sense of movement and depth. These lines originate from the left side and sweep towards the right, with some crossing each other.

Pipeline Report » 2021

Profilaxis Preexposición y
Microbicidas en Desarrollo

TAG

Treatment Action Group

Profilaxis Preexposición y Microbicidas en Desarrollo

Por Richard Jefferys

El desarrollo científico de intervenciones médicas a veces puede llegar a focalizarse en soluciones universales. En el ámbito de la investigación biomédica de la prevención del VIH, los y las activistas han ayudado al declive de este modelo, haciendo hincapié en la importancia fundamental de crear una serie de opciones eficaces que las personas puedan elegir en función de su situación individual. Los estudios de profilaxis preexposición (PrEP, por sus siglas en inglés) y microbicidas reflejan la búsqueda de diversos enfoques, incluyendo opciones orales, inyectables y de uso tópico.

A pesar de la pandemia de COVID-19, 2020 fue un año de excepcional progreso en la investigación sobre la prevención del VIH. La noticia más significativa en el desarrollo de microbicidas es que, en julio de 2020, el anillo vaginal de dapivirina recibió una opinión positiva de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) para su uso por parte de mujeres cisgénero de 18 años o mayores en países en desarrollo con mayor incidencia, “cuando la PrEP oral no se utiliza, no puede utilizarse o no está disponible”. A esto le siguió la inclusión del anillo vaginal de dapivirina en la lista de medicamentos precalificados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, en enero de 2021, la OMS emitió una recomendación para el anillo como “una nueva opción para la prevención del VIH para las mujeres con riesgo considerable de infección del VIH.”

El Partenariado Internacional por los Microbicidas (IPM, por sus siglas en inglés) busca ahora la aprobación regulatoria del anillo en Kenia, Malawi, Ruanda, Sudáfrica, Tanzania, Uganda, Zambia y Zimbabue. En el caso de Suazilandia y Lesoto, IPM está tomando medidas para que el anillo esté disponible mediante procesos nacionales de licencia de importación. En diciembre de 2020, se presentó una solicitud a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).

Están en curso varios ensayos destinados a facilitar el uso del anillo vaginal de dapivirina (véase la tabla 2). Los resultados de los ensayos de extensión abiertos DREAM y HOPE que siguieron a los dos ensayos de eficacia se publicaron en *Lancet HIV* en febrero de 2021. Los estudios de modelización indican que el anillo vaginal de dapivirina podría contribuir a reducir aún más la incidencia del VIH en las poblaciones de riesgo y, lo que es más importante, representaría el primer método de prevención del VIH de acción prolongada controlado por la mujer (el anillo se sustituye una vez al mes).

El futuro de la investigación sobre microbicidas en general se ve amenazado por el próximo cierre de la Red de Ensayos de Microbicidas (MTN, por sus siglas en inglés) a finales de noviembre de 2021. El principal patrocinador de la MTN, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés), reestructuró recientemente las redes de ensayos clínicos sobre el VIH sin incluir la opción de que la MTN volviera a presentarse, una decisión por la que activistas protestaron. Finalmente, el NIAID prorrogó el

apoyo a la MTN durante un año más, pero en adelante los ensayos de prevención se llevarán a cabo principalmente bajo la tutela de la Red de Ensayos de Prevención del VIH (HPTN, por sus siglas en inglés) o de la Red de Ensayos de Vacunas contra el VIH (HVTN, por sus siglas en inglés). El NIAID no ha descartado la realización de futuros ensayos de microbicidas por parte de la HPTN, pero ha marcado varios criterios que tendrían que cumplirse, incluida una eficacia comparable a la de la PrEP oral.

El panorama de la PrEP también está cambiando. En el momento de nuestro último informe sobre tratamientos en desarrollo, acababa de conocerse que el inhibidor de la integrasa de acción prolongada cabotegravir (CAB LA) había demostrado no ser inferior a la PrEP con Truvada en el ensayo HPTN 083, en el que participaron 4.566 hombres cisgénero y mujeres transgénero que mantienen relaciones sexuales con hombres. Desde ese anuncio inicial, el panorama ha mejorado: en un análisis ampliado presentado en la conferencia virtual AIDS 2020 en julio de 2020, las inyecciones de CAB LA cada ocho semanas mostraron una eficacia superior a la PrEP con Truvada. De los 52 participantes que contrajeron el VIH, 13 estaban en el grupo de CAB LA, en comparación con 39 en el grupo de Truvada. Las tasas de incidencia de VIH fueron del 0,41% y el 1,22%, respectivamente, lo que equivale a una incidencia un 66% menor entre los receptores de CAB LA. Los acontecimientos adversos entre los que recibieron CAB LA incluyeron principalmente fiebre, y dolor y sensibilidad leves en la zona de la inyección.

Los análisis adicionales presentados en AIDS 2020 descubrieron que la eficacia de CAB LA era consistente en diferentes poblaciones y regiones. El ensayo se llevó a cabo en Argentina, Brasil, Perú, Sudáfrica, Tailandia, Estados Unidos y Vietnam. En E.E.U.U., el 50% de los participantes eran negros o afroamericanos. Dos tercios de los participantes tenían menos de 30 años y el 12% se identificó como mujer transgénero.

El 9 de noviembre de 2020, se anunciaron los resultados de un ensayo complementario de CAB LA PrEP en mujeres cisgénero (HPTN 084). De nuevo, CAB LA logró la superioridad en comparación con Truvada. De las 3.223 participantes, 38 adquirieron el VIH durante el ensayo: cuatro en el grupo de CAB LA frente a 34 en el grupo de Truvada. Calculada como tasa de incidencia del VIH, la comparación fue del 0,21% para CAB LA y del 1,79% para Truvada, lo que indica una reducción del 89% en la incidencia entre las que recibieron CAB LA. En un principio, el ensayo estaba previsto que continuara hasta 2022, pero se interrumpió por recomendación del Comité de Supervisión de los Datos después de que una revisión intermedia revelara la superioridad de CAB LA. Los detalles se comunicaron en la conferencia HIVR4P de 2021 posteriormente, añadiendo información sobre los acontecimientos adversos, que fueron principalmente reacciones leves en la zona de la inyección. Hubo un pequeño número de embarazos entre las participantes, sin evidencia de anomalías congénitas.

ViiV Healthcare anunció el 4 de mayo de 2021 que la empresa ha iniciado una solicitud continua de registro de nueva aplicación de fármaco ante la FDA para CAB LA PrEP. La adopción de un enfoque de presentación continua permite a ViiV presentar partes de la solicitud para su revisión a medida que se completan, continuando el proceso hasta que toda la documentación requerida esté en manos de la FDA. El objetivo es acelerar el plazo de aprobación, que parece probable que se produzca a finales de este año.

Una prioridad importante para la investigación es comprender el mecanismo que explica el número relativamente pequeño de infecciones intercurrentes entre receptores de CAB LA. En la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI, por sus siglas en inglés) de 2021, el investigador Raphael Landovitz describió el estado de este trabajo en HPTN 083. Es importante destacar que desveló que una de las personas infectadas por el VIH en el grupo de CAB LA ya estaba infectada al entrar en el estudio. Esto altera ligeramente los resultados finales, haciendo que la comparación sea de 12 infecciones por VIH en el grupo de CAB LA frente a 39 en el grupo de Truvada, y una reducción del 68% (en lugar del 66%) en la incidencia del VIH entre las personas receptoras de CAB LA.

La persona en cuestión había iniciado el CAB antes de la seroconversión a VIH-positivo tras una prueba de anticuerpos confirmatoria, y la recepción del fármaco suprimió la carga viral y retrasó el diagnóstico. Sin embargo, no se observó resistencia al CAB. En otro caso de infección de base por el VIH que no se incluyó por error entre los criterios de valoración del ensayo comunicados originalmente, sí se desarrolló resistencia al CAB como resultado de que la persona recibiera monoterapia durante un periodo antes del diagnóstico, pero la carga viral se suprimió con éxito tras el inicio de un régimen de TAR que incluía un inhibidor de la proteasa potenciado.

Landovitz también describió tres casos de infección por VIH en HPTN 083 que se produjeron durante el descenso de los niveles de CAB, debido al retraso en la recepción de una inyección programada. Resulta alentador que no se observaran mutaciones de resistencia al inhibidor de la integrasa en estas tres personas, a pesar de que hubo un periodo de exposición a niveles de CAB LA inferiores a los óptimos. Solo cuatro participantes en el ensayo adquirieron la infección del VIH durante la recepción de CAB LA a pesar de niveles adecuados del fármaco. En dos casos, surgieron evidencias de mutaciones asociadas a la resistencia a los inhibidores de la integrasa; en los dos restantes, no fue posible realizar análisis de mutaciones en el gen de la integrasa del virus debido a los bajos niveles de VIH. Los cuatro casos suprimieron posteriormente la carga viral con regímenes de TAR sin integrasa. Los detalles sobre todas las infecciones del VIH que se produjeron entre participantes en el HPTN 083 se publicarán próximamente en un [artículo en el Journal of Infectious Diseases](#).

El potencial de supresión parcial de la replicación del VIH y el retraso en la seroconversión de los anticuerpos sugieren la necesidad de utilizar las pruebas de carga viral para detectar la infección del VIH antes y durante la PrEP de CAB LA, y este método se evaluará en la fase de ampliación del ensayo abierto HPTN 083. Las pruebas experimentales de carga viral caseras que se están evaluando para controlar el repunte del VIH durante ensayos analíticos de interrupción del tratamiento relacionados con la curación también podrían ser consideradas como una herramienta de monitoreo para los receptores de CAB LA (o cualquier intervención de PrEP de acción prolongada), si se pueden mejorar para detectar niveles suficientemente bajos de VIH.

Se ha evaluado un método alternativo de administración de CAB mediante implante en estudios preclínicos con [macacos](#) y [ratas](#). El implante se toleró bien, con la posibilidad de una liberación estable del fármaco durante al menos seis meses y potencialmente hasta un año. Los autores del estudio señalan que los niveles del fármaco disminuyeron

rápidamente tras la retirada del implante, lo que sugiere que, si el método puede desarrollarse para el uso humano, podría evitar el problema del tiempo mediano de concentración del CAB que se observa con la formulación inyectable de LA.

A finales de 2020, se pusieron en marcha dos ensayos de eficacia de fase III que evaluaban la dosis oral mensual de islatravir de Merck para la PrEP. El islatravir es un inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NRTTI, por sus siglas en inglés) que inhibe potentemente la transcriptasa inversa del VIH a través de múltiples mecanismos. En la HIVR4P 2021 se presentaron los resultados provisionales de un ensayo de fase IIa en hombres y mujeres con bajo riesgo de infección del VIH, que indicaron que la dosis mensual de 60 mg o 120 mg de islatravir se toleraba bien y mantenía niveles probablemente asociados a la protección contra el VIH.

Se ha seleccionado la dosis de 60 mg para los ensayos de eficacia, ambos compararán islatravir con Truvada PrEP. El ensayo Impower-022 tiene como objetivo reclutar a 4.500 mujeres cisgénero con alto riesgo de infección del VIH, mientras que Impower-024 está reclutando a 1.500 hombres cisgénero y mujeres transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres y están en alto riesgo de infección del VIH. Ambos estudios tienen fechas de finalización estimadas en 2024. Merck también continúa con las evaluaciones preclínicas de los métodos de administración de implantes de islatravir, con vistas a crear una opción de PrEP que requiera una renovación solo una vez al año.

La última adición a la cartera de productos de la PrEP es el lenacapavir, un fármaco de acción prolongada desarrollado por Gilead Sciences que inhibe la proteína de la cápside del VIH (un componente interno del virus que protege su material genético). Las inyecciones de lenacapavir cada seis meses han demostrado ser seguras y activas en los estudios de tratamiento del VIH. En la conferencia IDWeek 2020, Gilead anunció sus planes de realizar dos ensayos de eficacia de lenacapavir para la PrEP. El primero consistirá en añadir un grupo de lenacapavir al Estudio de Prevención del VIH en Mujeres, que la empresa ya estaba diseñando para evaluar su medicamento Descovy como PrEP. El plan es reclutar a niñas adolescentes y mujeres jóvenes en riesgo de infección del VIH en Sudáfrica y Uganda. El segundo es el ensayo de lenacapavir para la PrEP con hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y personas del espectro trans, con centros que probablemente incluyan Sudáfrica y E.E.U.U. Este último estudio ya está reclutando, mientras que se prevé que el ensayo con mujeres se inicie a finales de 2021.

Volviendo al tema inicial de que una única intervención no es válida para todas las personas, José Bauermeister presentó en la CROI 2021 los resultados de uno de los últimos estudios de la MTN (035). La investigación no consistió en estudiar un candidato específico en fase de desarrollo, sino que examinó la aceptabilidad, la tolerabilidad y la adherencia de tres métodos diferentes de administración de microbicida rectal placebo sin gel (un inserto, un supositorio y un enema) entre 217 jóvenes HSH y personas transexuales en cinco países (Malawi, Perú, Sudáfrica, Tailandia y E.E.U.U.). Todas estas modalidades tienen el potencial de suministrar la PrEP a nivel local antes de practicar sexo anal receptivo, y el objetivo era obtener información sobre cuál podría ser la preferida por los participantes.

Se pidió a los participantes que utilizaran cada modalidad entre 30 minutos y tres horas antes de practicar sexo anal receptivo (o una vez a la semana en ausencia de sexo anal receptivo). Adoptando un enfoque de investigación de mercado, el equipo de investigación identificó varias características clave de un perfil de producto preferido: un enema que pudiera emplearse unos 30 minutos antes de practicar sexo anal receptivo con una eficacia protectora alta (>95%) que durara de tres a cinco días, sin efectos secundarios, y disponible sin receta. Sin embargo, es importante destacar que las preferencias eran coyunturales, con variaciones relacionadas con las circunstancias. Por ejemplo, los insertos eran muy atractivos cuando se necesitaba discreción (debido a su pequeño tamaño y facilidad de transporte), mientras que los supositorios tenían un efecto lubricante que hacía que se seleccionaran en circunstancias en las que no se podía disponer de otros lubricantes.

Lamentablemente, el hecho de que el NIAID haya restado prioridad a la investigación de microbicidas deja una gran incertidumbre sobre si estos conocimientos pueden aplicarse para desarrollar productos tópicos que se adapten a las necesidades expresadas por las comunidades que podrían beneficiarse de ellos. Podría decirse que hay un contraste incómodo con la inversión en anticuerpos ampliamente neutralizantes para la prevención del VIH, el primero de los cuales (VRC01) recientemente no mostró una eficacia protectora significativa en dos grandes y costosos ensayos clínicos (véase el informe de TAG sobre vacunas contra el VIH, inmunización pasiva y transferencia genética de anticuerpos para obtener más detalles y comentarios). Es de esperar que, a pesar del cierre de la MTN, otras fuentes puedan apoyar el desarrollo continuo de un espectro completo de posibles opciones de prevención del VIH.

Tabla 1: Profilaxis Preexposición (PrEP)

Fármaco	Clase/Tipo	Fabricante/ Patrocinador	Vía de Administración	Situación Actual
Cabotegravir NCT03164564 (mujeres cisgénero) NCT02720094 (HSH y mujeres transgénero) NCT04692077 (adolescentes asignados al género masculino al nacer) NCT03422172 (hombres chinos)	INSTI	ViiV Healthcare	IM	Fase III (HPTN 084) Fase IIb/III (HPTN 083) Fase II Fase I
<ul style="list-style-type: none"> ■ Solicitud de nuevo uso para fármaco iniciada ante la FDA el 4 de mayo de 2021. ■ Los resultados de HPTN 083 y 084 se anunciaron en AIDS 2020 y R4P 2021 respectivamente (consultar el informe principal). ■ En diciembre de 2020, se puso en marcha un subestudio de HPTN 83 que investiga la seguridad, la tolerabilidad y la aceptabilidad de CAB LA entre adolescentes no infectados por el VIH asignados al género masculino al nacer, incluidos los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, mujeres transgénero y personas de identidad de género no conforme. El objetivo es reclutar 50 participantes y se estima que finalizará en agosto de 2022. ■ Se ha completado un ensayo en fase I que evalúa la farmacocinética (PK), la seguridad, la tolerabilidad y la aceptabilidad de CAB LA en hombres adultos chinos con bajo riesgo de infección por VIH. Los resultados se presentaron a clinicaltrials.gov el 13 de abril de 2021. 				
Islatravir (MK-8591) NCT04644029 (Impower-022) NCT04652700 (Impower-024) NCT04003103	NRTTI	Merck	Mensualmente, PrEP oral, implante	Fase III Fase IIa
<ul style="list-style-type: none"> ■ El islatravir es un fármaco antirretroviral en fase de investigación clasificado como inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NRTTI). El fármaco se ha declarado como <u>muy potente</u> y con efecto duradero, lo que lo hace adecuado para la dosificación intermitente. Se ha demostrado su seguridad en los ensayos de tratamiento. ■ Los estudios sobre la concentración de fármaco en tejido y los experimentos de provocación en macacos respaldan su potencial uso como PrEP. ■ En la R4P 2021, se presentaron los resultados provisionales del ensayo de fase IIa en curso, que valora la seguridad, la tolerabilidad y la PK de dosis orales mensuales de 60 mg o 120 mg en comparación con el placebo en personas adultas con bajo riesgo de infección por el VIH. ■ Están en marcha dos ensayos de eficacia de fase III en los que se están reclutando mujeres cisgénero (Impower-022), hombres cisgénero y mujeres transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres (Impower-024). ■ También se está desarrollando una formulación para implante. Las pruebas de fase I de un prototipo de implante mostraron su potencial para la administración anual. 				
Genvoya (EVG + COBI + FTC + TAF) NCT02985996	INSTI/NtRTI/NRTI	Universidad Emory	PrEP Oral	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> ■ Los resultados del ensayo de fase I se incluyeron en un artículo publicado en EBioMedicine en julio de 2020. Basándose en los niveles del fármaco en tejido, los autores del estudio sugieren que Genvoya podría convertirse en un "régimen monodosis de prevención del VIH antes o después de mantener relaciones sexuales", pero señalan que se necesitan ensayos adicionales. 				
Aspirina NCT03629327	Antiinflamatorio no esteroideo	Universidad de Manitoba	Oral	N/A
<ul style="list-style-type: none"> ■ El ensayo tiene como objetivo reclutar a 300 mujeres en Nairobi para evaluar el potencial de la aspirina de inducir la quiescencia inmunológica en el tracto genital femenino. El objetivo es desarrollar un método de prevención del VIH que funcione reduciendo la disponibilidad de células objetivo para el virus en el punto de exposición. 				

Tabla 2: PrEP tópica/local y tecnologías polivalentes

Fármaco	Clase/Tipo	Fabricante/ Patrocinador	Vía de Administración	Situación Actual
Anillo Vaginal Microbicida, Geles, Enemas, Filmes y Otros Insertables				
Dapivirina NCT03965923 (mujeres embarazadas) NCT04140266 (parejas madres-lactantes) NCT03593655 (niñas adolescentes y mujeres jóvenes) NCT03234400 (anillo vaginal de tres meses) NCT03239483 NCT03393468 (MTN-026 y MTN-033, gel rectal)	NNRTI	IPM (anillo vaginal/ gel/film); DAIDS/ MTN (gel rectal)	Anillo vaginal mensual Anillo vaginal de tres meses Gel rectal	Fase IIIb Fase IIa Fase I Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Las valoraciones de seguridad de la fase IIIb del anillo mensual de dapivirina (DPV) en mujeres embarazadas y en parejas madres-lactantes están en curso. Los datos de aceptabilidad del ensayo de eficacia ASPIRE se publicaron en la revista AIDS and Behavior en marzo de 2021. La fase I MTN-036/IPM 047 investigó el uso de un anillo vaginal de tres meses. Los resultados se presentaron en la CROI 2021 y demostraban que los anillos de duración prolongada se toleraban bien y alcanzaban niveles de DPV más elevados en comparación con los anillos mensuales, por lo que se recomiendan futuros estudios. Los ensayos de fase I MTN-026 y MTN-033 investigaron un gel rectal de DPV en hombres y mujeres. Los resultados de MTN-026 se presentaron en R4P 2021. Se comprobó que las concentraciones en el tejido rectal eran inadecuadas, y los autores del estudio concluyeron que “es probable que se necesite una reformulación de acción prolongada o una dosis más alta para proporcionar protección frente al sexo anal.” En la misma conferencia, se comunicaron resultados similares del MTN-033. 				
TAF/EVG NCT04047420	NRTI/INSTI	CONRAD y MTN	Inserto rectal	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Un ensayo de fase I (MTN-039) que evalúa la seguridad, la aceptabilidad y las concentraciones del fármaco en el tejido rectal completó el seguimiento el 7 de abril de 2021. Se está a la espera de los resultados. 				
Tenofovir NCT04195776 (DREAM-02) NCT04016233 (DREAM-03) NCT04686279 (ATN DREAM)	NtRTI	Universidad Johns Hopkins	Enema	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> En la conferencia R4P de 2018, se presentaron los resultados de DREAM-01. Se trataba de un estudio de fase I, abierto, con aumento de la dosis y osmolaridad variable para comparar la seguridad, la PK, la PD y la aceptabilidad de tres formulaciones de un enema de TFV. Las tres se toleraban bien y produjeron concentraciones en tejido por encima del nivel objetivo, sin que se informara sobre acontecimientos adversos de grado 2 o superior. Está en marcha otro ensayo de fase I, DREAM-03, que evalúa una dosis única del enema de TFV en diferentes secuencias de administración con un enema no medicado. El DREAM-02, un tercer estudio de fase I que evalúa el enema de TFV utilizado en secuencia con enemas de agua del grifo, aún no está reclutando. Un estudio de fase I sobre la seguridad, la PK, la PD y la aceptabilidad de un enema monodosis de TFV en adolescentes de 15 a 24 años (ATN DREAM) fue inscrito en clinicaltrials.gov el 28 de diciembre de 2020, pero aún no se ha comenzado el reclutamiento. 				

Fármaco	Clase/Tipo	Fabricante/ Patrocinador	Vía de Administración	Situación Actual
IQP-0528 NCT03082690	NNRTI	ImQuest U19	Gel rectal	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> En junio de 2019, se completó un estudio de fase I en el que se analizó la seguridad y la PK del uso rectal de IQP-0528. Los resultados se publicaron en <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> en enero de 2021, demostrando seguridad y concentraciones en tejido por encima del objetivo de inhibición del VIH entre ~3 y 24 horas después de la dosis. En tres mujeres participantes, la administración rectal no produjo niveles detectables en el tejido cervicovaginal. El equipo del estudio sugiere que la corta vida media del fármaco puede hacer que sea más adecuado para uso esporádico. 				
Griffithsin NCT04032717 (Enema de Q-Griffithsin)	Agente bloqueador de la fusión célula-virus	Consejo de Población (gel vaginal) U19 Universidad de Louisville/ Universidad de Pittsburgh (enema)	Enema	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> El Consejo de Población ha completado un estudio de fase I que evalúa la seguridad de griffithsin (GRFT) para uso vaginal. Los resultados se presentaron en la conferencia R4P de 2018 e indicaban que el producto se había tolerado bien sin ninguna evidencia de GRFT detectable en el plasma (véase Friedland et al., abstract P05.19LB, <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> 2018 34:S1). Una formulación de inserto vaginal liofilizado ha mostrado eficacia protectora en un estudio preclínico con macacos y ratones. El inserto se está desarrollando para ensayos en humanos. En julio de 2019, el programa de microbicidas rectales PREVENT de la Universidad de Louisville y la Universidad de Pittsburgh, comenzó un ensayo clínico con un enema que contenía una versión genéticamente modificada de griffithsin diseñada para ser más estable y resistente a la oxidación (Q-GRFT). Desafortunadamente, el ensayo se interrumpió prematuramente a causa de la pandemia de COVID-19. 				
DS003 NCT02877979	EI	IPM	Óvulo vaginal	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> La fase I de IPM 042 era un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con aumento de la dosis para evaluar la seguridad y la PK de óvulos vaginales de DS003 administrados a mujeres sanas VIH negativas. Los resultados se presentaron en la conferencia R4P de 2018, mostrando seguridad y niveles de fármaco potencialmente protectores en los tejidos (véase Chantél et al., abstract P05.08 y Nuttall et al., abstract P21.02, <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> 2018 34:S1). Considerado como candidato para combinarlo con dapivirina en un anillo vaginal, pero la investigación está actualmente en pausa debido a limitaciones de financiación. Un anillo de etilvinilacetato demostró una liberación muy limitada de DS003 en un estudio preclínico presentado en la R4P 2021. 				
MK-2048/Vicriviroc (MK-4176)	inhibidor CCR5/INSTI	MTN	Anillo vaginal	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Resultados de dos ensayos de fase I publicados en <i>Clinical Infectious Diseases</i> en abril de 2019, véase Liu et al. y Hoesley et al. Los anillos eran seguros, se toleraban bien a corto plazo y alcanzaron concentraciones inhibitorias en tejidos. Sin embargo, no se pudo demostrar la inhibición ex vivo del VIH utilizando muestras de tejido, posiblemente por cuestiones técnicas. 				
MK-2048 NCT04319718	INSTI	NIAID	Film vaginal	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Ensayo en curso de fase I de la Universidad de Pittsburgh que evalúa la seguridad y la PK de dos dosis diferentes de film vaginal de liberación prolongada diseñada para administrar el fármaco durante siete días. 				
OB-002H NCT04791007	CCR5 antagonista	Orion Biotechnology	Gel vaginal y rectal	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Un estudio publicado en 2009 comunicó la prevención de transmisión vaginal del SHIV SF162P3 en un modelo de macaco. En la conferencia R4P de 2021, se presentaron los resultados de un ensayo de fase I que evaluaba la seguridad, la aceptabilidad, y el perfil PK de dosis únicas y múltiples administradas por vía vaginal o rectal. Los efectos adversos locales fueron leves y pasajeros, y no hubo absorción sistémica. La mayoría de los 30 participantes consideraron que el gel era aceptable y considerarían su uso para la prevención del VIH si se autorizara. Los resultados del estudio se publicaron en <i>AIDS Research and Human Retroviruses</i> el 30 de abril de 2021. 				

Fármaco	Clase/Tipo	Fabricante/ Patrocinador	Vía de Administración	Situación Actual
Tecnologías Polivalentes				
Tenofovir + levonorgestrel NCT03762382	NtRTI/HC	CONRAD	Anillo vaginal	Fase IIa
<ul style="list-style-type: none"> CONRAD ha finalizado dos estudios de fase I de seguridad, PK y PD del TFV/LNG IVR. Los resultados favorables de una evaluación de un mes se publicaron en <u>PLoS One</u> en junio de 2018 y los resultados igualmente positivos de un estudio de 90 días se presentaron en R4P 2021. Los CDC y CONRAD están colaborando en un estudio de fase IIa de 90 días de seguridad, adherencia y aceptabilidad de los IVR que liberan TFV con y sin LNG entre mujeres de Kenia occidental (NCT03762382). Una presentación de los resultados provisionales en la R4P 2021 indicó que los IVR eran seguros y suministraban niveles de fármaco probablemente asociados a la prevención del VIH y el embarazo. 				
Píldora DPP (pastilla de prevención dual que contiene PrEP Truvada en combinación con un contraceptivo oral) NCT04778514 NCT04778527	NtRTI/HC	Consejo de Población	Oral	Fase II
<ul style="list-style-type: none"> Está siendo desarrollada por una coalición de socios para la prevención del embarazo y la infección por el VIH en países de gran necesidad. Se han registrado en <u>clinicaltrials.gov</u> dos ensayos cruzados de fase II que comparan la aceptabilidad de la cápsula DPP frente a la PrEP individual y las píldoras anticonceptivas entre niñas adolescentes y mujeres jóvenes, uno situado en Zimbabue y el otro en Sudáfrica. Se estima que ambos comenzarán a principios de 2022. 				
Dapivirina + levonorgestrel NCT03467347	NNRTI/HC	IPM	Anillo vaginal de tres meses	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Estudio de fase I que evalúa la PK y la seguridad de un anillo vaginal que contiene DPV y LNG (MTN-030/IPM 041) completado en 2017, con resultados presentados en la conferencia R4P de 2018 (Resumen científico OA12.02LB). Un periodo de evaluación de 14 días demostró que el anillo se toleraba bien y alcanzaba los niveles de fármaco deseados. El estudio de fase I de administración de 90 días de forma continua o en un programa cíclico (28 días Sí/dos días No) se completó en octubre de 2019 (MTN-044/IPM 053/CCN019, NCT03467347). En la R4P 2021 se presentaron resultados que demostraban haber logrado niveles de fármacos previstos para ser eficaces en la prevención del VIH y el embarazo. Los productos eran seguros y sólo se notificó un acontecimiento adverso de grado 4 (anemia relacionada con el uso cíclico). 				
MB66 NCT02579083	Anticuerpos Anti-VIH + anti-VHS	LeafBio, Inc.	Film vaginal	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> MB66 combina anticuerpos monoclonales específicos para el VIH (VRC01-N) y el virus del herpes simple (VHS) (HSV8-N) en un film de aplicación vaginal como microbicida. El estudio de fase I para evaluar la seguridad, la PK y la PD se completó en julio de 2018, con resultados publicados en la revista <u>PLoS Medicine</u> en febrero de 2021. Se comprobó que el MB66 se toleraba bien y que los niveles de anticuerpos probablemente mantenían la protección durante las 24 horas posteriores a su administración. 				
PC-1005 NCT03408899 (gel rectal)	NNRTI, ZA, CGN	Consejo de Población/MTN	Gel rectal	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> El PC-1005 es un microbicida de prevención polivalente para prevenir la infección por VIH, el VPH y el VHS-2. El ensayo de fase I, MTN-037, evaluó la seguridad y la PK de un gel rectal de PC-1005. Los resultados comunicados en la R4P 2021 mostraban que, aunque el gel se toleraba bien, las concentraciones en el tejido rectal eran pasajeras y no alcanzaban el umbral objetivo para una protección eficaz. La investigación concluyó que "es probable que se necesite una reformulación de acción más prolongada que suministre más MIV-150 a los tejidos rectales antes de poder desarrollar PC-1005 como microbicida rectal contra el VIH bajo demanda." 				

ABREVIATURAS

- CDC:** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés)
- CGN:** carragenanos
- CONRAD:** Investigación y Desarrollo de Anticonceptivos, instituto de investigación en salud reproductiva (CONRAD, por sus siglas en inglés)
- CROI:** Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI, por sus siglas en inglés)
- DAIDS:** La División sobre el Sida (DAIDS, por sus siglas en inglés)
- DPV:** dapivirina
- EI:** inhibidor de la entrada
- EVG:** elvitegravir
- FTC:** emtricitabina
- GRFT:** griffithsin
- HC:** anticoncepción hormonal
- IM:** intramuscular
- INSTI:** inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI, por sus siglas en inglés)
- IPM:** Partenariado Internacional por los Microbicidas (IPM, por sus siglas en inglés)
- LNG:** levonorgestrel
- MTN:** Red de Ensayos de Microbicidas (MTN, por sus siglas en inglés)
- NIAID:** Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés)
- NNRTI:** inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (NNRTI, por sus siglas en inglés)
- NRTI:** inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NRTI, por sus siglas en inglés)
- NRTTI:** inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NRTTI, por sus siglas en inglés)
- NtRTI:** Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NtRTI, por sus siglas en inglés)
- PD:** farmacodinámica
- PK:** farmacocinética
- PrEP:** profilaxis preexposición (PrEP, por sus siglas en inglés)
- R4P:** Conferencia sobre Investigación en la Prevención del VIH
- TAF:** tenofovir alafenamida
- TDF/FTC:** tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina
- TFV:** tenofovir
- VHS:** virus del herpes simple
- VPH:** virus del papiloma humano
- ZA:** acetato de zinc