

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 86-2023/V1/12012023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de la combinación de cabotegravir (Vocabria®) y rilpivirina (Rekambys®) inyectables en la infección por VIH

Fecha de publicación: 12/01/2023

INTRODUCCIÓN

Desde su descripción como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1981, se estima que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha infectado 79 millones de personas y causado 39 millones de muertes. En 2020 entre 30 y 45 millones de personas vivían con VIH a nivel global, se produjeron 1,5 millones de nuevas infecciones y fallecieron de SIDA 680.000 personas. La infección por el VIH requiere de un tratamiento de por vida dado el carácter crónico de la misma. Este tratamiento es extraordinariamente eficaz y permite a los pacientes con infección VIH alcanzar una esperanza de vida similar a la de sujetos no infectados y disfrutar de una excelente calidad de vida. Sin embargo, sólo el 72% de los pacientes con infección por VIH tienen acceso al tratamiento (1). Los objetivos de la Agencia de Naciones Unidas frente al SIDA (ONUSIDA) se han visto ensombrecidos por la COVID-19 que entre sus efectos sindémicos ha llevado a un retroceso en las tasas de tratamiento en los países con recursos limitados.

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad del VIH-1 han avanzado de manera significativa para mejorar la potencia, tolerancia y disponibilidad de tratamiento antirretroviral (TAR). La introducción del TAR se ha asociado a una disminución drástica en la morbilidad relacionada con el SIDA (2).

Los objetivos del TAR son conseguir la máxima y más duradera supresión de la CVP, restablecer y preservar la función inmunológica, reducir la morbilidad asociada a la replicación del VIH y su efecto sobre otras comorbilidades, y prevenir la transmisión del virus.

El estudio START demostró que el inicio del TAR disminuye el riesgo de eventos no SIDA y que también se producen eventos SIDA con CD4 por encima de 500 células/ μ l, por lo que actualmente las guías recomiendan administrar TAR a todos los pacientes desde el momento del diagnóstico (3).

Las directrices actuales de tratamiento para pacientes sin TAR previo, recomiendan un abordaje terapéutico basado en combinaciones de dos o tres fármacos antirretrovirales. Las recomendaciones del grupo de estudio del SIDA de la SEIMC (GeSIDA) y el Plan Nacional del SIDA (4) recomiendan como pautas preferentes la combinación de

uno o dos inhibidores análogos de nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (ITIAN) en combinación con un inhibidor de la integrasa (INI).

Se recomiendan como pautas preferentes de TAR de inicio las siguientes combinaciones (4):

- Bictegravir/Emtricitabina/Tenofovir alafenamida
- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina
- Dolutegravir + Emtricitabina/Tenofovir alafenamida
- Raltegravir + Emtricitabina/Tenofovir alafenamida
- Dolutegravir + Lamivudina

CABOTEGRAVIR Y RILPIVIRINA (VOCABRIA® Y REKAMBYS®)

Cabotegravir (Vocabria®) 600 mg es un INI en preparación para inyección intramuscular. Rilpivirina (Rekambys®) 900 mg es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) en preparación para inyección intramuscular.

Cabotegravir (CAB) inyectable está indicado, en combinación con rilpivirina (RPV) inyectable, para el tratamiento de la infección por el virus del VIH-1 en adultos en TAR que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 copias/ml), sin evidencia actual o previa de resistencia a ITINN e INI ni fracaso virológico previo a estas familias de fármacos.

Se contempla la administración crónica de la medicación inyectable combinada de los dos fármacos cada dos meses. Los fármacos se administran de manera separada, uno en cada nalga en la misma visita, por un profesional sanitario.

Antes de comenzar CAB y RPV inyectables, en el caso en que se elija realizar un tratamiento oral previo con estos fármacos para evaluar la tolerabilidad, el paciente debe tomar CAB oral (30 mg) junto con RPV oral (25 mg) una vez al día con una comida durante un mes (al menos 28 días).

En el último día de dosificación oral con cualquier pauta que siga el paciente, se comienza la pauta de inicio con dos inyecciones intramusculares, una de 600 mg CAB y otra de 900 mg RPV (primera dosis de inicio). Al mes se debe administrar la misma combinación (segunda dosis de inicio) con un margen de 7 días antes o después de la fecha programada. Después de las dos dosis de inicio administradas en dos meses sucesivos se inicia la pauta de

continuación en que se administran 600 mg de CAB y 900 mg de RPV dos meses después de la segunda dosis de inicio. Posteriormente se prosigue con esta pauta cada dos meses con un margen de 7 días antes o después de la fecha programada (Tabla 1).

Tabla 1. Dosificación recomendada de inyecciones intramusculares cada 2 meses en pacientes adultos

Medicamento	Inyección de inicio	Inyecciones de continuación
	Inyección directa: meses 1 y 2 o Después de la dosificación inicial oral: meses 2 y 3	Dos meses después de la última inyección de inicio y cada 2 meses a partir de entonces
Rilpivirina	900 mg	900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg

Si un paciente tiene previsto omitir una visita programada más de 7 días, se puede usar el régimen oral (un comprimido de 30 mg de cabotegravir y un comprimido de 25 mg de rilpivirina, una vez al día) para reemplazar la pauta i.m. Para pautas orales que duren más de dos meses, se recomienda usar un tratamiento oral alternativo (5, 6).

Si se decide suspender el tratamiento con CAB+RPV intramuscular y pasar a medicación oral, ésta deberá iniciarse a los dos meses de la última inyección según la pauta utilizada. La demora en la pauta de sustitución puede facilitar el desarrollo de resistencias.

En pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² se han descrito bajos niveles plasmáticos de los fármacos por lo que el profesional sanitario debe tener en cuenta el IMC del paciente para asegurar que la aguja es lo suficientemente larga para alcanzar el músculo glúteo.

Farmacología

Farmacodinamia

CAB es un inhibidor de la integrasa del VIH que se une al sitio activo del enzima y bloquea la transferencia de la cadena del ADN viral durante el proceso de integración del virus en el genoma celular. De esta manera se aborta el ciclo del virus que necesita integrarse en el genoma celular para poder replicarse.

RPV es un inhibidor diarilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) del VIH. La actividad de RPV se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. RPV no inhibe las polimerasas celulares α , β y γ .

Farmacocinética

Los datos de farmacocinética que apoyan la administración de CAB y RPV cada dos meses se basan en el estudio LATTE-2 (7) que demuestra que dicha pauta obtiene niveles de CAB y RPV nueve y cinco veces los requeridos para alcanzar la concentración inhibitoria 90 (CI₉₀) respectivamente.

Absorción

RPV LP y CAB LP presentan una cinética limitada por la velocidad de absorción debido a la lenta absorción desde el glúteo a la circulación sistémica que produce una concentración de RPV y CAB sostenida. Tras una única dosis IM, la concentración plasmática de RPV y CAB se detecta desde el primer día y alcanza la concentración plasmática máxima (C_{máx}) después de una mediana de 3-4 días o 7 días, respectivamente. En un estudio de fase 1 en el que se administró CAB LP (200 o 400 mg) y RPV LP (600 o 900 mg) de forma mensual, se alcanzaron concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes de los dos fármacos a los 3 días de su administración. Tras la cuarta dosis de CAB y la segunda de RPV, las C_{máx} se alcanzaron aproximadamente a la semana de la administración. Después de un año de administraciones mensual o cada dos meses, se alcanza aproximadamente el 80 % de la exposición en estado estacionario de RPV. En el caso de CAB, se alcanza el estado estacionario a las 44 semanas. La exposición plasmática a RPV y CAB aumenta de forma proporcional, o ligeramente inferior, a la dosis.

Distribución

RPV se une en aproximadamente un 99,7 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Presenta una distribución a tejidos periféricos moderada, con un volumen aparente del compartimento central habitual de 132 litros. CAB presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (99,8 %). Su volumen aparente de distribución en plasma es 12,3 litros, con una distribución limitada fuera del plasma y del compartimento extracelular. Se ha detectado CAB en el tracto genital femenino y masculino. En el estudio LATTE-2 se recogieron muestras de plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) de 18 pacientes que habían recibido CAB LP y RPV LP durante al menos un año. Tanto para CAB como para RPV, las concentraciones totales en el LCR fueron inferiores a las concentraciones totales en el plasma. En todos ellos las concentraciones en LCR de CAB y RPV superaron la concentración efectiva media (CE₅₀) in vitro para el VIH-1, excepto en una muestra en la que la concentración de RPV fue no cuantificable.

Biotransformación

RPV se metaboliza principalmente por un metabolismo oxidativo mediado por el sistema del citocromo P450 CYP3A y no induce ni inhibe las enzimas metabólicas. CAB se metaboliza principalmente por glucuronidación a través de UGT1A1 y, en menor medida, de UGT1A9. El metabolito glucurónido es el principal metabolito de CAB, seguido del conjugado con glucosa, el conjugado con cisteína y un producto por oxidación. CAB tampoco induce ni inhibe el metabolismo mediado por UGT o CYP.

Eliminación

La semivida aparente media de RPV LP y CAB LP está limitada por la velocidad de absorción y se estima que es de aproximadamente 90-200 días y 40-80 días, respectivamente. El aclaramiento plasmático aparente

estimado de RPV y CAB es, respectivamente, 5,08 L/h y 0,151 L/h. La eliminación de CAB es principalmente por heces (47% según FT forma inalterada) y orina (27%, principalmente metabolito glucuronido). RPV también se elimina principalmente por heces (85%) y orina (6,1%).

Figura 1. Farmacocinética de CAB+RPV i.m. administrado cada 4 y 8 semanas (Estudio LATTE-2)

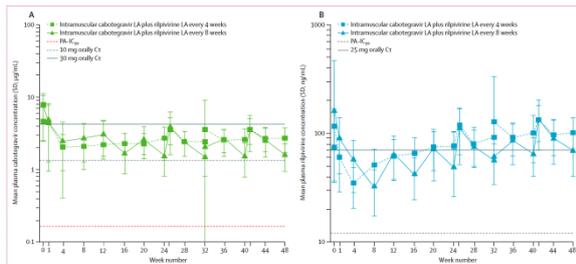


Figure 3. Arithmetic mean (SD) plasma concentration-time profiles following every 4 weeks and every 8 weeks administration of (A) cabotegravir LA and (B) rilpivirine LA through week 48. CV=coefficient of variation at the end of dosing interval. LA=long-acting. PK_{adj}=protein-adjusted PK. Inhibitory concentrations.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. Hay datos limitados disponibles acerca del uso de CAB y RPV en pacientes de más de 65 años de edad. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (CLcr <30 ml/min) que no están en diálisis. No se ha estudiado CAB en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que reciben terapia de reemplazo renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (clase A o B en la escala de Child-Pugh). No se ha establecido la seguridad y eficacia de CAB y RPV en niños y adolescentes menores de 18 años.

Eficacia (8)

La eficacia clínica de la combinación de CAB+RPV por vía intramuscular se basa en un ensayo en fase IIb (LATTE-2) y tres ensayos en fase III (FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M).

Estudio LATTE-2 (7)

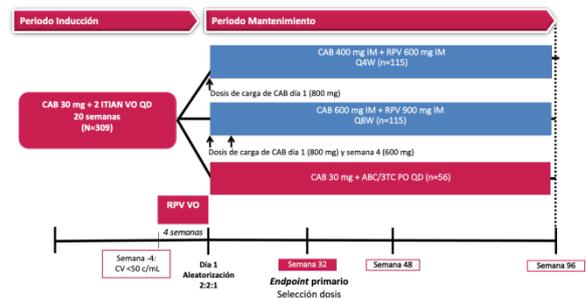
Se trata de un estudio en fase IIb, aleatorizado, abierto, multicéntrico de grupos paralelos en pacientes no tratados previamente con tratamiento antiretroviral. El objetivo del estudio fue demostrar la no inferioridad de dos pautas de tratamiento i.m. con CAB+RPV respecto de la administración oral de CAB + abacavir y lamivudina (CAB/ABC/3TC).

Se incluyeron un total de 309 pacientes en la fase de inducción que fueron tratados durante 20 semanas con un régimen de TAR oral con CAB/ABC/3TC. Aquellos que alcanzaron la supresión virológica (<50 copias de ARN/ml) (n=286) fueron aleatorizados (2:2:1) a mantener la pauta oral o recibir pautas i.m. de CAB 400 mg + RPV 600 mg cada 4 semanas o CAB 600 mg + RPV 900 mg cada 8 semanas.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre los tres grupos de tratamiento, la

mediana de edad fue de 35 años (rango 19-64 años), el 8% fueron mujeres y el 79% caucásicos. La carga viral basal fue similar, aunque la proporción de pacientes con ≥ 100.000 copias/ml fue superior en el grupo de tratamiento con CAB+RPV cada 4 semanas (24% respecto al 14% y 12% en los grupos de tratamiento i.m. cada 8 semanas y TAR oral respectivamente). Un 3% de los pacientes presentaban co-infección por virus de la hepatitis C (VHC), sin diferencias entre grupos.

Figura 2. Diseño del estudio LATTE-2



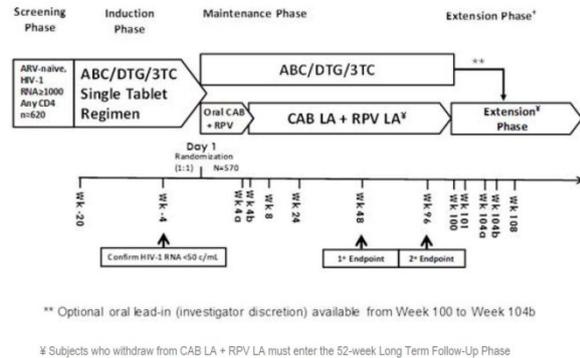
La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con carga viral <50 copias de ARN/ml a la semana 32 de la fase de mantenimiento. Se valoraron los fracasos virológicos y la incidencia y gravedad de los eventos adversos. Se utilizó el algoritmo *Snapshot* de la FDA para la población expuesta por intención de tratar (ITT-E: Intent-to-Treat Exposed, por sus siglas en inglés) a la semana 32 con un margen especificado de no inferioridad del 10%.

A las 32 semanas el 94% de los pacientes en el grupo de tratamiento cada 4 semanas, el 95% en el grupo de tratamiento cada 8 semanas y el 91% en el grupo con TAR oral alcanzaron niveles de carga viral <50 copias/ml. Estos resultados cumplen el criterio de no inferioridad preespecificado. Los análisis a las 48 y 96 semanas confirmaron la no inferioridad de las pautas de administración i.m. respecto al TAR oral.

Estudio FLAIR (9)

Se trata de un estudio en fase III, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos en los que se valoró la no inferioridad a 48 semanas del cambio a una pauta de CAB+RPV por vía i.m. en comparación con el mantenimiento de la terapia oral en pacientes con infección VIH que inician tratamiento con abacavir / dolutegravir / lamivudina (ABC/DTG/3TC).

Figura 3. Diseño del estudio FLAIR



Se incluyeron 631 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (TAR) que fueron tratados con ABC/DTG/3TC durante 20 semanas. Los sujetos con supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias por ml, n=566) se aleatorizaron (1:1) para continuar con el mismo tratamiento o cambiar a una pauta de inducción oral de CAB 30 mg + RPV 25 mg durante 4 semanas seguido por inyecciones i.m. de CAB 600 mg + RPV 900 mg a la semana 4, CAB 400 mg + RPV 600 mg a la semana 8 y posteriormente cada 4 semanas durante al menos 94 semanas. Un total de 283 pacientes fueron aleatorizados para recibir CAB + RPV y 283 pacientes permanecieron en TAR con ABC/DTG/3TC oral. La asignación al azar se estratificó en función de la carga viral basal al inicio del TAR y el sexo.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento, la mediana de edad fue de 34 años (rango 18-68 años) y el 22% fueron mujeres, el 74% fueron caucásicos. La carga viral basal y la prevalencia de subtipos A y B fue similar en ambos grupos. Un 20% de los pacientes presentaban una carga viral basal de VIH-1 ARN >100.000 c/ml y un 31% de los pacientes tenían niveles de CD4 <350 células/mm³. Las frecuencias de morbilidades concomitantes, factores de riesgo para la infección y riesgo cardiovascular fueron similares. Un total de 18 sujetos (6%) en el grupo CAB+RPV y 9 (3%) en el grupo ABC/DTG/3TC estaban infectados por el virus de la hepatitis C.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes en la semana 48 con niveles de ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml. La variable secundaria de eficacia fue la proporción de pacientes con niveles de ARN del VIH-1 inferior a 50 c/ml en la semana 48. Se utilizó el algoritmo *Snapshot* de la FDA para la población ITT-E a la semana 48 con un margen especificado de no inferioridad del 6%.

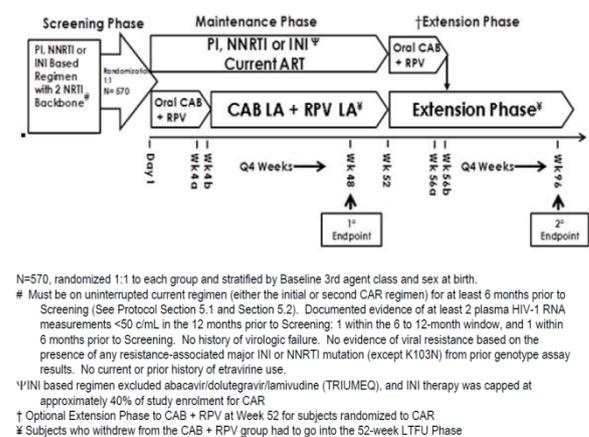
A las 48 semanas la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml fue del 2,1% (6 sujetos) en el grupo CAB+RPV y del 2,5% (7 sujetos) en el grupo ABC/DTG/3TC. Estos resultados cumplen el criterio de no inferioridad con un margen de 6%. Los análisis por protocolo confirmaron la no inferioridad.

El fracaso virológico confirmado fue definido por: (1) ausencia de respuesta en la fase de inducción definido por una disminución inferior a 1 log₁₀ a las 4 semanas de inicio de tratamiento; (2) repunte de la carga viral plasmática (>0,5 log₁₀) en dos valores consecutivos sobre el nadir alcanzado, siendo éste ≥ 200 copias de ARN/ml; (3) repunte de la carga viral plasmática en dos valores consecutivos (≥ 200 copias de ARN/ml) en pacientes que alcanzaron supresión con <200 copias de ARN/ml. Cumplieron criterios de fracaso virológico a las 48 semanas 4 pacientes en el grupo de CAB+RPV y 3 en el grupo de ABC/DTG/3TC. A las 96 semanas la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 ≥ 50 c/ml fue del 3% de cada grupo y un paciente del grupo de ABC/DTG/3TC cumplió criterio de fracaso virológico entre la semana 48 y 96.

Estudio ATLAS (10)

Se trata de un estudio en fase III, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos, en los que se valoró en pacientes con infección VIH en TAR estable la no inferioridad a 48 semanas del cambio a una pauta de CAB+RPV por vía i.m. cada 4 semanas en comparación con el mantenimiento del TAR por vía oral. Se aceptaron distintas pautas de TAR consistentes en 2 ITIAN y un tercer fármaco de la familia de INI, ITINNI o IP.

Figura 4. Diseño del estudio ATLAS



Se incluyeron 616 pacientes en tratamiento antirretroviral con carga viral indetectable (<50 copias de ARN/ml) en los 12 meses previos. Se aleatorizó 1:1 a los pacientes para continuar con el mismo tratamiento o cambiar a una pauta oral de CAB 30 mg + RPV 25 mg durante 4 semanas seguido por inyecciones i.m. de CAB 600 mg + RPV 900 mg a la semana 4 y CAB 400 mg + RPV 600 mg a la semana 8 y posteriormente cada 4 semanas durante al menos 48 semanas.

Un total de 308 pacientes fueron aleatorizados para recibir CAB + RPV y 308 pacientes mantuvieron el TAR de base. La asignación al azar se estratificó en función del tercer fármaco de la combinación (INI excepto DTG/ABC/3TC, INNTI o IP) y el sexo.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento con excepción de la proporción de pacientes con más de 50 años que fue del 21% en el grupo CAB+RPV i.m. frente al 31% en el grupo control. La mediana de edad fue de 40 y 43 años en el grupo CAB+RPV y TAR oral respectivamente. El 32% fueron mujeres y un 31% no-caucásicos en el grupo de CAB+RPV vs 34% mujeres y 33% no caucásicos en el grupo de TAR. En ambos grupos de tratamiento la frecuencia del tercer fármaco en la pauta de TAR previa fue similar (INI 33%, ITINN 50%, IP 17%). Sólo el 8% de los participantes tenían CD4<350 células/mm³ y el 74% de los sujetos presentaban CD4>500 células/ml.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes en la semana 48 con niveles de carga viral superiores o iguales a 50 copias/ml usando el algoritmo *Snapshot* de la FDA para la población ITT-E con un margen especificado de no inferioridad del 6%.

A las 48 semanas la proporción de pacientes con carga viral ≥ 50 c/ml fue del 1,4% (4 sujetos) en el grupo CAB+RPV y del 1,0% (3 sujetos) en el grupo de TAR oral. Estos resultados cumplen el criterio de no inferioridad con un margen de 6%. Los análisis por protocolo confirmaron la no inferioridad.

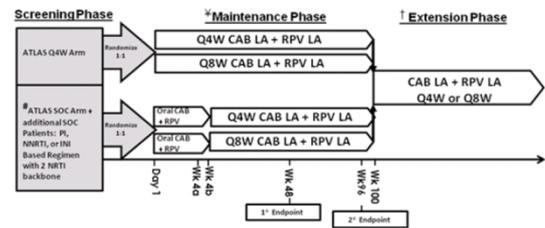
Cumplieron criterio de fracaso virológico confirmado 3 sujetos en el grupo CAB+RPV y 4 en el grupo TAR oral.

Estudio ATLAS-2M (12)

Se trata de un estudio en fase III, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos en los que se comparó la no inferioridad a 48 semanas de dos pautas de CAB+RPV i.m. administradas cada 4 o cada 8 semanas en pacientes virológicamente suprimidos.

La mayoría de los sujetos incluidos pertenecían al estudio ATLAS tanto del grupo en TAR oral como los tratados con CAB+RPV i.m. que hubieran cumplido 52 semanas de seguimiento. Se reclutaron otros pacientes en TAR oral estable con pautas similares a las del grupo control del estudio ATLAS. De acuerdo al tratamiento basal se consideraron dos grupos de sujetos: (1) Los pacientes en TAR oral fueron tratados con CAB 30 mg +RPV 25 mg por vía oral durante 4 semanas y posteriormente se aleatorizaron (1:1) a recibir tratamiento intramuscular con CAB 400 mg + RPV 600 mg cada 4 semanas o CAB 600 mg + RPV 900 mg cada 8 semanas; (2) los pacientes provenientes del estudio ATLAS en tratamiento con CAB+RPV cada cuatro semanas fueron aleatorizados (1:1) a mantener la misma pauta o recibir CAB 600 mg + RPV 900 mg cada 8 semanas.

Figura 5. Diseño del estudio ATLAS-2M



SOC subjects not transitioning from the Study 201585 were to be on uninterrupted current regimen (either the initial or second cART regimen) for at least 6 months prior to Screening. Documented evidence of at least 2 plasma HIV-1 RNA measurements <50 c/mL in the 12 months prior to Screening: one within the 6 to 12 month window, and one within 6 months prior to Screening was required. Subjects were excluded if they had a history of virologic failure; evidence of viral resistance based on the presence of any resistance-associated major INI, or NNRTI mutation (except K103N) from prior genotype assay results; or current or prior history of etravirine use.

†Optional Extension Phase to continue randomized IM CAB + RPV (CAB LA + RPV LA in the diagram) Q4W or Q8W at Week 100

‡Subjects who withdraw from IM regimen must go into 52-week LTFU if randomized regimen is not yet locally approved and commercially available.

Un total de 523 pacientes fueron aleatorizados para recibir CAB + RPV cada 4 semanas y 522 para recibir la pauta cada 8 semanas. Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 42 años, el 27% fueron mujeres y un 27% no-caucásicos

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes en la semana 48 con fracaso virológico definido por una carga viral plasmática ≥ 50 copias de ARN/ml. Se utilizó el algoritmo *Snapshot* de la FDA para la población ITT-E a la semana 48 con un margen especificado de no inferioridad del 4%.

A las 48 semanas proporción de pacientes con carga viral plasmática ≥ 50 copias de ARN/ml fue del 2.0% (9 sujetos) en el grupo de tratamiento cada 8 semanas y 1,0% (5 sujetos) en el grupo de tratamiento cada 4 semanas. Estos resultados cumplen el criterio de no inferioridad con un margen de 4%. Los análisis por protocolo confirmaron la no inferioridad. El estudio sigue abierto.

Estudios de extensión

En el estudio LATTE-2 a la semana 256, se mantiene la eficacia y un buen perfil de seguridad, además de una elevada adherencia a las visitas, con el 96% de las administraciones realizadas en la ventana de dosificación (13).

En el estudio FLAIR A las 96 semanas el 3,2% de los pacientes de cada grupo presentaron fracaso virológico. A las 124 semanas el 1% de cada grupo de la fase de extensión presentó fracaso virológico. En el grupo que continuó CAB + RPV durante 124 semanas el 5% presentó fracaso virológico (9).

En el estudio ATLAS a las 96 semanas 23 sujetos del grupo CAB+RPV i.m. y 29 pacientes del grupo TAR oral se mantuvieron en el estudio. Ningún paciente en el grupo CAB+RPV i.m. y sólo un paciente en el grupo de TAR oral presentaron fracaso terapéutico (>50 copias ARN/ml) (11).

Los datos a 96 semanas del estudio ATLAS-2M (12) no mostraron una mayor frecuencia de fracaso virológico en los pacientes tratados con la pauta CAB y RPV cada 8 semanas respecto a la pauta de tratamiento cada 4 semanas.

Causas de fracaso virológico (14)

Aunque el número de fracasos virológicos confirmados fue escaso en todos los estudios (19 fracasos (1%) de un total de 1.866 pacientes documentados en los estudios FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M y LATTE-2), la proporción de fracasos virológicos confirmados a las 48 semanas fue mayor en los pacientes del estudio ATLAS-2M que fueron tratados con el régimen de CAB+RPV cada 8 semanas (9 fracasos frente a 2 fracasos en el grupo tratado cada 4 semanas). De los 11 participantes con fracaso virológico confirmado 6 (55%) tuvieron dos o más factores asociados con un aumento de riesgo de fracaso virológico (13).

Para valorar los factores predictivos de fracaso virológico se realizó un análisis multivariable en los pacientes con fracaso virológico confirmado de los ensayos en fase III FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M a 48 semanas. Tres variables se asociaron significativamente ($p < 0,05$) con un mayor riesgo de fracaso virológico: mutaciones archivadas de resistencia a RPV detectadas en el ADN proviral, el subtipo A6/A1 de VIH-1 que se asocia con el polimorfismo L74I en la integrasa y un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Otros parámetros como la dosificación cada 8 o 4 semanas o el ser mujer no se asoció con un riesgo significativo de fracaso virológico confirmado (14).

Seguridad

La mayoría de los eventos adversos fueron de grado 1 ó 2 y no se reportaron eventos grado 5 relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos de grado 3 ó 4 fueron más frecuentes en el grupo tratado con CAB+RPV (8% y 3% respectivamente) respecto al grupo con TAR oral (5% y <1%). Los eventos adversos más frecuentes de grado 2, 3 ó 4 fueron la cefalea (3% CAB+RPV vs 2% TAR), diarrea (3% CAB+RPV vs 1% TAR) nasofaringitis (3% CAB + RPV vs 1% CAR) y dolor lumbar (3% CAB+RPV vs <1% TAR) (8).

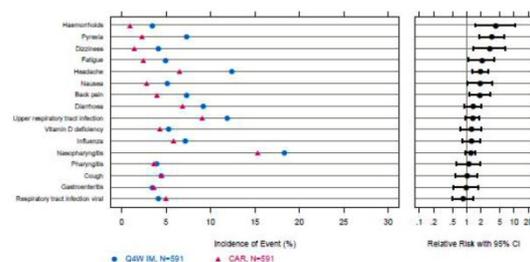
Se notificaron 7 fallecimientos durante los estudios en fase II y III pero ninguno se relacionó con el tratamiento, con la excepción de un caso de muerte súbita atribuida a un infarto de miocardio por el investigador a pesar de que no había un informe post mortem o datos que sugirieran un infarto de miocardio (en el estudio 200056) donde el investigador no pudo descartar la posibilidad de relación con el fármaco del estudio (8).

Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron los relacionados con la reacción local en el sitio de inyección: dolor en el 77% y un porcentaje no despreciables de nódulos (13%) o induración local (11%) (8). Hasta el 1 % de los sujetos abandonaron el tratamiento con cabotegravir y rilpivirina inyectables a causa de reacciones locales en el sitio de inyección. En general, fueron leves (Grado 1, 70 %-75 % de los sujetos) o

moderadas (Grado 2, 27% - 36% de los sujetos). El 3-4% de sujetos experimentó reacciones locales en el sitio de inyección graves (Grado 3). La mediana de la duración de los episodios de reacciones locales en el sitio de inyección fue de 3 días. El porcentaje de sujetos que notificaron RLI disminuyó con el tiempo (5, 6).

Otros eventos adversos no relacionados con el sitio de inyección fueron similares entre los dos brazos de tratamiento, aunque las hemorroides, la sensación febril, el mareo, astenia, cefalea, náusea, diarrea o dolor lumbar fueron reportados con mayor frecuencia en el grupo tratado con CAB+RPV. Los eventos adversos G2-4 relacionados con el tratamiento más frecuentes en el brazo CAB+RPV (sin considerar los eventos adversos relacionados con la administración) fueron: cefalea, diarrea fatiga y pirexia.

Figura 6. Representación de los eventos adversos comunes no relacionados con el sitio de inyección y riesgo relativo del tratamiento con CAB+RPV vs TAR en los estudios en fase III.



Note: Common AEs are those reported with $\geq 5\%$ in any treatment group in the individual studies.
Data Source: ISS/ISE Figure 3.01.
Note: In the Data Source tables, the CAB + RPV group is listed as Q4W IM. For Study 201584, CAR = ABC/DTG/3TC.

Entre los eventos adversos de especial interés cabe señalar que durante los estudios clínicos se observó aumento de las transaminasas (ALT/AST) en los sujetos tratados con CAB+RPV i.m.. Este aumento se atribuyó principalmente a hepatitis viral aguda. Algunos sujetos en tratamiento con CAB+RPV oral presentaron aumento de las transaminasas que se atribuyó a sospecha de hepatotoxicidad relacionada con el tratamiento; estos cambios fueron reversibles al suspender el tratamiento (5, 6).

Se observó un pequeño incremento, sin progresión, de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) durante el tratamiento con CAB+RPV (i.m.). Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre el cabotegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1) (5, 6).

Se observaron niveles elevados de lipasas durante los ensayos clínicos con CAB+RPV i.m.. Los aumentos de lipasa de Grado 3 y 4 ocurrieron con mayor incidencia con cabotegravir más rilpivirina en comparación con TAR. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. En el estudio ATLAS-2M se notificó un caso de pancreatitis mortal con lipasa de Grado 4 y factores de confusión (incluidos

antecedentes de pancreatitis) en el que no se pudo descartar la causalidad con el régimen de inyección (5, 6). Respecto a trastornos psiquiátricos como ansiedad, depresión o suicidio, el Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) considera, al menos como una posibilidad razonable, la relación causal entre cabotegravir y la “ideación suicida” así como el “intento de suicidio”, especialmente en pacientes con una historia previa de enfermedad psiquiátrica (5, 15).

Valoración del beneficio clínico

Todos los estudios realizados en que se valora la eficacia de la combinación CAB+RPV demuestran la no inferioridad de la pauta inyectable cada 4 y 8 semanas respecto a las pautas recomendadas en las guías terapéuticas.

El beneficio de la pautas propuesta no puede valorarse estrictamente en función de un criterio virológico o de una mejor recuperación inmunitaria sino respecto a la comodidad de la pauta terapéutica y las ventajas de la misma en aquellos pacientes con dificultades para realizar un adecuado cumplimiento del tratamiento anti-retroviral. En este punto los beneficios reportados por pacientes en los estudios LATTE-2, FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M muestran una mejora sustancial en la satisfacción general con el tratamiento con CAB+RPV comparado con el tratamiento oral diario al comienzo del estudio (16-19).

Los datos de percepción de la inyección sugieren que la aceptabilidad de los pacientes a la dosificación inyectable mensual con CAB+RPV y las molestias experimentadas con las reacciones en el lugar de inyección mejoraron con el tiempo desde la semana 5 a la 48.

Al beneficio clínico es importante añadir también la disminución de la presión psicológica y ansiedad por la infección VIH que se asocia a la toma diaria de tratamiento.

DISCUSIÓN

El VIH es el único patógeno - quizás con la excepción del virus de la hepatitis B - que provoca una enfermedad infecciosa que debe ser tratada de por vida. La interrupción del TAR origina un repunte en la viremia en un plazo de pocas semanas a los niveles previos al inicio del TAR. En este escenario, la optimización del TAR a lo largo de tres décadas se traduce no sólo en la obtención de fármacos más potentes y con una menor toxicidad a largo plazo sino en una mejora y simplificación de las pautas de tratamiento.

Los regímenes de tratamiento co-formulados en dosis única diaria representaron un logro de enorme importancia en el progreso del TAR. A diferencia de las pautas de tratamiento inicial de la infección por VIH que requerían un gran número de tomas orales, posologías complejas y toxicidades importantes, los actuales tratamientos han permitido mejorar no sólo la calidad de vida de los pacientes sino el cumplimiento o adherencia al tratamiento.

El desarrollo de los denominados “long-acting agents”- fármacos que mediante la inyección intramuscular permiten niveles terapéuticos de la medicación antirretroviral durante semanas- representa una nueva estación en el progreso a la simplificación del TAR y la mejora de la adherencia en los pacientes con infección por el VIH en tratamiento.

No es necesario que el tratamiento con CAB+RPV deba ser precedida de un periodo de medicación por vía oral con estos compuestos por lo que puede iniciarse en pacientes en tratamiento antirretroviral con otras pautas que controlen la viremia.

Los estudios en fase III muestran la “no inferioridad” a las 48 semanas de la pauta CAB+RPV mediante administración intramuscular respecto a las combinaciones de TAR recomendadas por las guías terapéuticas.

En algunos de estos ensayos los márgenes de no inferioridad elegidos (6%) no fueron los actualmente considerados óptimos (4%) pero los resultados tanto por ITT-E como per-protocol (PP) cumplen el criterio de no inferioridad en niveles del 4% que es satisfactorio. Los estudios de extensión a 96 y 256 semanas confirman la eficacia de la combinación CAB+RPV administrada por vía i.m..

En los ensayos clínicos la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes en la semana 48 con carga viral plasmática ≥ 50 copias de ARN/ml. La variable secundaria de eficacia fue la proporción de pacientes con niveles de ARN del VIH-1 inferior a 50 c/ml en la semana 48. Estos umbrales son exigentes y confieren robustez a los datos obtenidos.

Es importante diferenciar el criterio de eficacia del de fracaso virológico confirmado que se define por cargas virales >200 copias de ARN/ml y que se utiliza para identificar los parámetros predictivos de dicho fracaso.

Se produjeron algunas desviaciones importantes del protocolo, en especial en aspectos de calidad de producto y en algunos casos la contaminación de las técnicas PCR para la cuantificación de la carga viral que fueron solventados adecuadamente.

Los estudios farmacocinéticos, en especial los datos del LATTE-2, muestran niveles mantenidos por encima de 5-10 veces la concentración inhibitoria 90 para CAB y RPV tanto con la pauta de administración cada 4 semanas como con la administración cada 8 semanas. Sin embargo, modelos de PK sugieren que los niveles deseables de CAB ($>1,35\mu\text{g/ml}$ después de un año de tratamiento) se alcanzarían en el 84% de los pacientes con pauta cada 8 semanas respecto al 99% en los pacientes tratados cada 4 semanas.

Este es un punto importante, ya que, aunque en el estudio ATLAS-2M se establece la no inferioridad de la pauta de administración cada 8 semanas respecto a la administración cada 4 semanas, los fracasos virológicos confirmados - aunque a bajo nivel- se producen con más frecuencia en los

pacientes tratados cada 8 semanas, especialmente en mujeres, en pacientes con $IMC > 30$ mg/m² y en las primeras 24 semanas de tratamiento. Para identificar los factores de riesgo que pueden llevar al fracaso virológico se realizaron análisis multivariantes que concluyeron que el fracaso no estaba directamente relacionado con la pauta cada 4 o 8 semanas o el sexo sino con la combinación de al menos dos de los siguientes parámetros: (1) la existencia de resistencias previas a NNRTI en el archivo del ADN proviral, (2) la infección por el subtipo A6/A1 – más frecuente en Rusia- que presenta un polimorfismo natural que confiere resistencia de bajo nivel a los inhibidores de integrasa y (3) un alto IMC (> 30) que puede originar un fallo en la inyección a nivel muscular en pacientes obesos.

En consecuencia es recomendable antes de iniciar la pauta de tratamiento con CAB+RPV realizar un test genotípico de resistencias en ADN y un tipado del subtipo viral. Esta pauta debe evitarse en presencia de mutaciones de resistencia a INTI o ITINN. La infección por el subtipo A6/A1 del VIH-1 (poco prevalente en España, $< 1\%$) o de un $IMC \geq 30$ kg/m² no son contraindicaciones absolutas pero obligan a una mayor vigilancia de la evolución del paciente.

La seguridad de la pauta i.m. de CAB+RPV se evaluó en un total de 1.182 pacientes que participaron en los ensayos en fase III. La mayoría de eventos adversos fueron de grado 1/2 y aunque algunos -cefalea, hemorroides, dolor lumbar- fueron más frecuentes en los pacientes tratados con CAB+RPV respecto al TAR convencional, las diferencias no fueron significativas y el perfil de seguridad es favorable. Sin embargo, los eventos secundarios reactógenos a nivel local debido a la inyección, aunque leves fueron frecuentes y destaca la formación de nódulos e induración en el sitio de inyección hasta en el 15% de los pacientes, aunque no se produjeron cuadros de abscesificación significativos.

Al ser la vía de administración parenteral, esto puede llevar a menos efectos adversos gastrointestinales, se eliminan las restricciones de dosificación con respecto a los alimentos y se reducen las interacciones farmacológicas a nivel del tracto gastrointestinal (6).

Independientemente del coste del tratamiento con CAB+RPV i.m. en comparación con el TAR convencional, la pauta i.m. supone una mayor frecuentación de los pacientes con el consiguiente coste indirecto y sobrecarga del sistema de salud.

Es importante introducir mecanismos de seguimiento y control de la adherencia, ya que el no cumplimiento de estas pautas espaciadas de tratamiento puede reproducirse e incluso agravarse con el riesgo consiguiente de selección y potencial transmisión de virus resistentes a las dos familias de fármacos. Estrategias como el apoyo psicológico o visitas frecuentes al inicio del tratamiento pueden reforzar el vínculo del paciente con el equipo. La utilización de mensajes de texto o Apps pueden contribuir a reforzar la adherencia terapéutica de estos pacientes.

Como se ha mencionado previamente el beneficio de la pauta CAB+RPV respecto al TAR convencional no puede valorarse únicamente según un criterio virológico o de una mejor recuperación inmunitaria sino a la comodidad de la pauta terapéutica, a las ventajas de la misma en aquellos pacientes con dificultades para realizar un adecuado cumplimiento del tratamiento antirretroviral y a los criterios de satisfacción del paciente.

En la población general de personas infectadas por el VIH las ventajas de estas pautas de tratamiento con una dosificación cada dos meses son la comodidad del mismo, la mejora de la adherencia en algunos pacientes y la disminución de la presión psicológica y el estigma asociado a la toma diaria de medicación al recibir el tratamiento cada 8 semanas. En distintos estudios los pacientes destacaron la mejora en su calidad de vida en comparación con el TAR oral por el beneficio emocional que supone recordar cada día que viven con VIH (14, 16, 17) y esta es una ventaja a considerar en la implementación de la terapia i.m..

CONCLUSIÓN

La combinación de CAB y RPV es la primera terapia antirretroviral inyectable aprobada para el tratamiento de la infección por VIH-1.

La administración intramuscular de CAB y RPV en combinación está indicado en pacientes con infección por el VIH, con tratamiento antirretroviral previo que estén virológicamente suprimidos y que no presenten mutaciones de resistencia a ITIANN o INI ni fracaso previo a los mismos.

La combinación de CAB y RPV ha demostrado su no inferioridad respecto a las pautas convencionales de TAR oral recomendadas en las guías terapéuticas. La selección de este régimen alternativo debe ser individualizada y tener en cuenta las preferencias del paciente, no pudiéndose identificar a priori un perfil de población candidata.

Debe realizarse un test de resistencias previo en el ADN proviral para excluir mutaciones de resistencias en el “archivo genético” del virus. Es recomendable realizar la tipificación genética del VIH para descartar la presencia de subtipos A1/A6.

La decisión de cambio de un régimen de TAR oral a la pauta de CAB+RPV i.m. a esta pauta debe valorar de manera personalizada la mejora de la adherencia y el impacto psicológico positivo sobre el paciente.

Deben implementarse medidas de seguimiento para asegurar el correcto cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y evitar el riesgo de resistencias en pacientes no adherentes. La pauta de CAB+RPV supone una nueva alternativa terapéutica para las personas que viven con VIH con la que se consigue una eficacia similar a los tratamientos orales convencionales.

En pacientes en TAR oral y con carga viral indetectable durante un mínimo de 3-6 meses el cambio a

esta pauta puede contribuir a mejorar la calidad de vida por la disminución del estigma relacionado con la toma de medicación diariamente.

La implementación de este tratamiento requiere que las unidades que tienen a cargo estos pacientes valoren y prevean el impacto de la mayor frecuentación de los pacientes con pauta i.m.

Es necesario mantener una buena adherencia con la administración del tratamiento i. m. para evitar la aparición de resistencias.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **VOCABRIA®** (cabotegravir) **inyectable** indicado en combinación con **rilpivirina inyectable**, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia vírica a, y sin fracaso virológico previo con, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI).*

REFERENCIAS

- Informe de ONUSIDA, 2020. Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de SIDA. <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
- Trickey A., May M.T., Vehreschild J.-J., Obel N., Gill M.J., Crane H.M. et al. on behalf of The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*, 2017; 4: e349-356. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30066-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30066-8).
- Babiker A.G., Emery S., Fätkenheuer G., Gordin FM, Grund B., Jens D., Lundgren J.D. et al. and INSIGHT START Study Group. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. *Clin Trials*, 2013; 10 (1 Suppl): S5-S36.
- Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional del SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización 2020. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf
- Ficha Técnica de Vocabria (cabotegravir) inyectable de liberación prolongada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_es.pdf
- Ficha Técnica de Rekambys (rilpivirina) inyectable de liberación prolongada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information_es.pdf
- Margolis D.A., Gonzalez-Garcia J., Stellbrink H.J., Eron J.J., Yazdanpanah Y., Podzamczar D. et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390(10101): 1499-1510. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31917-7.
- Assessments Reports, Vocabria (cabotegravir) & Rekambys (rilpivirine), European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, Procedure No. EMEA/H/C/004976/0000 & EMEA/H/C/005060/0000. Disponibles en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vocabria-epar-public-assessment-report_en.pdf & https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rekambys-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Orkin C., Oka S., Philibert P., Brinson, C., Bassa A., Gusev D. et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV*. 2021; 8:e185-e196. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30340-4.
- Swindells S., Andrade-Villanueva J.-F., Richmond G.J., Rizzardini G., Baumgarten A., Masiá M. et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1112-1123. doi: 10.1056/NEJMoa1904398
- Swindells S., Lutz T., van Zyl L., Porteiro N., Stoll M., Mitha E. et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV-1 treatment: ATLAS week 96 results. *AIDS*. 2021. doi: 10.1097/QAD.0000000000003025.
- Jaeger H., Overton E.T., Richmond G., Rizzardini G., Andrade-Villanueva J.F., Mngqibisa R., et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2021; 8(11): e679-e689. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00185-5.
- Smith G.H.R., Henry W.K., Podzamczar D., Masiá M.M., Bettacchi C.J., Arasteh K. et al. Efficacy, Safety, and Durability of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine in Adults With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: 5-Year Results From the LATTE-2 Study. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8(9): ofab439. doi: 10.1093/ofid/ofab439.

14. Cutrell A.G., Schapiro J.M., Perno C.F., Kuritzkes D.R., Quercia R., Patel P. et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS*. 2021; 35: 1333-1342. doi: 10.1097/QAD.0000000000002883.

15. European Medicines Agency, Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s), Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010900/20210. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/vocabria-h-c-psusa-00010900-202109-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf

16. Kerrigan D., Mantsios A., Gorgolas M., Montes M.L., Pulido F., Brinson C. et al. Experiences with long acting injectable ART: A qualitative study among PLHIV participating in a Phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain. *PLoS One*. 2018; 13(1): e0190487. doi: 10.1371/journal.pone.0190487. eCollection 2018.

17. Murray M., Antela A., Mills A., Huang J., Jäger H., Bernal E. et al. Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks. *AIDS Behav*. 2020; 24(12): 3533-3544. doi: 10.1007/s10461-020-02929-8.

18. Mantsios A., Murray M., Karver T.S., Davis W., Margolis D., Kumar P. et al. Efficacy and Freedom: Patient Experiences with the Transition from Daily Oral to Long-Acting Injectable Antiretroviral Therapy to Treat HIV in the Context of Phase 3 Trials. *AIDS Behav*. 2020; 24: 3473-3481.

19. Chounta V., Overton E.T., Mills A., Swindells S., Benn P.D., Vanveggel S. et al. Patient-Reported Outcomes Through 1 Year of an HIV-1 Clinical Trial Evaluating Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Administered Every 4 or 8 Weeks (ATLAS-2M). *Patient*. 2021; 14: 849-862.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

José Alcamí Pertejo. Unidad de Inmunopatología del SIDA, Instituto de Salud Carlos III.

Nodo de la red REvalMed: Nodo de Antiinfecciosos

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA, el Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH (gTt-VIH), el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 2. Resultados virológicos de los principales ensayos de tratamiento con CAB+RPV por vía intramuscular

	LATTE-2	FLAIR	ATLAS	ATLAS-2M
Tipo de estudio	Fase IIb, aleatorizado, abierto, multicéntrico de grupos paralelos	Fase III, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos	Fase III, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos	Fase III, aleatorizado, controlado, abierto, multicéntrico, de grupos paralelos
Pacientes	Naif	Naif	Pacientes con TAR estable y CV<50 copias/ml 12 meses	La mayoría de los sujetos incluidos pertenecían al estudio ATLAS y habían cumplido 52 semanas de seguimiento. Se reclutaron otros pacientes en TAR oral estable
Objetivo	No inferioridad de CAB+RPV i.m. respecto CAB+ABC+3TC oral	No inferioridad a 48 semanas del cambio a CAB 400 mg+RPV 600 mg i.m./4 semanas frente a mantenimiento de terapia oral con ABC+DTG+3TC	No inferioridad a 48 semanas del cambio a una pauta de CAB+RPV por vía i.m en comparación con el mantenimiento del TAR oral. Se aceptaron distintas pautas de TAR (2 ITIAN y un tercer fármaco de la familia de INI, INNTI o IP)	No inferioridad a 48 semanas de dos pautas de CAB+RPV i.m. administradas mensualmente o cada dos meses.
Número de pacientes	309	566	616	1.045
Sexo	66% varones/24% mujeres	78% varones/22% mujeres	67% varones/33% mujeres	63% varones/27% mujeres
Raza	79% caucásicos/21% no caucásicos	74% caucásicos/26% no caucásicos	68% caucásicos/32% no caucásicos	63% caucásicos/27% no caucásicos
Infección VHC	3%	18 (6%) sujetos en el grupo CAB+RPV y 9 (3%) en el grupo ABC+DTG+3TC	NR	NR
Diseño	Tratamiento oral CAB/ABC/3TC y posterior aleatorización a mantener pauta oral, CAB 400mg RPV + 600 mg i.m./4 semanas, CAB 600+RPV 900 i.m./8 semanas	Tratamiento antiretroviral con ABC/DTG/3TC oral durante 20 semanas y posterior aleatorización a mantener pauta oral o CAB 400 mg + RPV 600 mg i.m. cada 4 semanas durante al menos 94 semanas	Aleatorización para recibir CAB + RPV o mantener el TAR de base. La asignación al azar se realizó en función del tercer fármaco de la combinación (INI, INNTI o IP) y el sexo	Aleatorización para recibir CAB + RPV i.m. cada 4 semanas o cada 8 semanas
Variable principal	% pacientes con CV <50 copias/ml a semana 32	Proporción de pacientes en la semana 48 con fracaso virológico definido por (1) caída inferior a 1 log ₁₀ de la CV a las 4 semanas de inicio de ART (2) repunte de la CV (>0.5 log ₁₀) en dos valores consecutivos sobre el nadir alcanzado, (3) repunte de CV en dos valores consecutivos en pacientes con supresión con <200 copias/ml	Proporción de pacientes en la semana 48 con fracaso virológico definido como niveles de CV>50 copias/ml	Proporción de pacientes en la semana 48 con fracaso virológico definido por una carga viral plasmática ≥50 copias de ARN/ml.
Resultado variable principal	CAB+RPV oral 91%, CAB+RPV/4 semanas 94%, CAB+RPV/8 semanas 95%	A las 48 semanas la frecuencia de fracaso virológico fue del 1,4% en el grupo CAB+RPV y del 1,1% en el grupo ABC+DTG+3TC	A las 48 semanas la frecuencia de fracaso virológico fue del 1% (3 sujetos) en el grupo CAB+RPV y del 1,3% (4 sujetos) en el grupo de ART oral.	A las 48 semanas la frecuencia de fracaso virológico fue del 2% (9 sujetos) en el grupo de tratamiento cada 8 semanas y 1% (5 sujetos) en el grupo de tratamiento cada 4 semanas.
Conclusión	Cumple criterio de no inferioridad con margen del 10%	Cumple el criterio de no inferioridad con un margen de 4%	Cumple el criterio de no inferioridad con un margen de 4%	Cumple el criterio de no inferioridad con un margen de 4%
Datos de seguimiento	Datos confirmados a 96 y 256 semanas. En la semana 256, se mantiene la eficacia y un buen perfil de seguridad, además de una elevada adherencia a las visitas, con un 96% de administraciones realizadas en la ventana de dosificación.	A las 96 semanas el 3,2% de los pacientes de cada grupo presentaron fracaso virológico. A las 124 semanas el 1% de cada grupo de la fase de extensión presentó fracaso virológico. En el grupo que continuó CAB + RPV durante 124 semanas el 5% presentó fracaso virológico.	A las 96 semanas 23 sujetos del grupo CAB+RPV i.m y 29 pacientes del grupo TAR oral se mantuvieron en el estudio. Ningún paciente en el grupo CAB+RPV i.m y sólo un paciente en el grupo de TAR oral presentaron fracaso terapéutico	A las 96 y 152 semanas no existieron diferencias en el fracaso virológico entre ambos grupos

NR = No reportado