

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-165/V1/08092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Fostemsavir (Rukobia®) en pacientes con infección por VIH-1 multiresistente

Fecha de publicación: 08 de septiembre de 2023

Introducción

Según datos de ONUSIDA, en 2021, 38,4 millones de personas estaban infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hubo 1,5 millones de nuevas infecciones y 650.000 muertes por causas relacionadas con el VIH¹. El porcentaje de nuevos casos ha disminuido un 23% desde 2010, especialmente como consecuencia de la disminución de casos en el sureste de África. Sin embargo, hay regiones donde se ha producido un incremento, como en el este de Europa y Asia central (72%), en el norte y este de África (22%) y en Latinoamérica (21%). En España, durante 2020, 1.925 personas fueron diagnosticadas de infección por VIH. El 84,3% de los nuevos diagnósticos fueron en hombres, el 31,7% se centraron en el grupo de edad entre 30-39 años y el 82,7% de los casos fueron por transmisión sexual (55,2% transmisión en hombres que tiene sexo con hombres (HSH) y 27,5% transmisión heterosexual). Los nuevos casos registrados de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 2020 fueron 203. Desde 1981, el número de casos de SIDA notificados en España ha sido de 88.684².

La pandemia de infección por VIH está causada por dos lentivirus genéticamente diversos, VIH-1 y VIH-2, que se introdujeron a través de múltiples transmisiones entre especies de virus de inmunodeficiencia de simios de primates no humanos a humanos³. Estas transmisiones virales zoonóticas distintas dieron lugar a grupos separados del VIH-1 M, O, N y el grupo más reciente P. El grupo M es el predominante a nivel mundial y se ha dividido en nueve subtipos (A-D, F-H, J, K) con distribución geográfica particular. Además, se han originado formas recombinantes circulantes (CRF, por sus siglas en inglés) a partir de la combinación de diferentes subtipos, tal como la CRF01-AE, mayoritaria en el sudeste asiático⁴.

El manejo de la enfermedad producida por el VIH-1 ha avanzado de manera significativa desde que se dispone de marcadores subrogados de la evolución clínica y de la eficacia terapéutica tales como el recuento de linfocitos CD4+ y la carga viral de ARN VIH-1, y desde la disponibilidad y generalización de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAR). La estrategia de uso temprano del TAR permite evitar la progresión de la enfermedad, limitar el efecto nocivo sobre las morbilidades que pueda tener el paciente y reducir la

transmisión. El objetivo del tratamiento es alcanzar y mantener la supresión virológica completa (carga viral indetectable), recuperar y preservar la función inmunológica, disminuir la morbimortalidad asociada a la infección por el VIH-1 y el efecto de esta sobre otras comorbilidades existentes, aumentar la supervivencia y evitar la transmisión⁵. Datos procedentes de ensayos clínicos y estudios observacionales muestran que el recuento de linfocitos CD4+ es un buen predictor de progresión de la enfermedad y supervivencia de los pacientes con VIH. El recuento de linfocitos CD4+ también se utiliza para determinar la necesidad o no de profilaxis frente a determinadas infecciones oportunistas^{6,7}.

Se dispone de numerosos fármacos antirretrovirales (ARV) aprobados para el tratamiento de la infección pertenecientes a las clases farmacológicas de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa potenciados (IP/p), inhibidores de la fusión y de la entrada e inhibidores de la integrasa (INI). De forma general, el TAR se compone de la combinación de 2 o más fármacos⁵. Los progresos en el TAR han permitido el acceso a fármacos menos tóxicos y con mejor tolerabilidad, capaces de ser coformulados para facilitar la adherencia y mejorar la calidad de vida. Los fármacos autorizados, especialmente en los últimos tiempos, logran resultados de eficacia muy favorables lo que ha hecho que la infección por el VIH-1 se convierta en una condición crónica⁸.

Pese a los resultados de eficacia y a la disponibilidad de ARV de diferentes clases, aún persiste el fracaso al tratamiento como resultado de la resistencia a los ARV, toxicidad, mala tolerancia al tratamiento y problemas de adherencia⁹. La historia de TAR previo (terapias subóptimas, grado de adherencia), y los fracasos virológicos presentados durante el tratamiento van seleccionando y acumulando mutaciones de resistencia a diferentes fármacos, limitando la eficacia de los nuevos regímenes. Esta situación se agrava por el hecho de que muchos miembros de una misma familia farmacológica comparten el tipo de mutaciones que implican disminución o pérdida de la sensibilidad antiviral, lo que se conoce como resistencia cruzada¹⁰. En los pacientes pretratados con historia de fracaso a otros fármacos, se aconseja incluir 2-3 fármacos plenamente activos en la nueva combinación, incluyendo, si es posible, un fármaco de una nueva familia⁵, para evitar el fracaso virológico y las mutaciones de resistencia que podrían emerger en los casos de monoterapia funcional.

Uno de los retos más complejos es la construcción de un régimen terapéutico eficaz en pacientes con mutaciones de resistencia a varias familias de antirretrovirales.

La definición de multirresistencia en la infección por VIH-1 no está establecida de forma estricta. Se puede definir como la presencia de resistencias fenotípicas o genotípicas bien a las tres familias principales (ITIAN, ITINN e IP) o bien a todas las familias estándar de ARV (ITIAN, ITINN, IP, y/o INI). Normalmente se establece la definición de multirresistencia con

la presencia de una mutación relevante para cada una de las familias en el test de resistencias genotípicas, aunque con frecuencia se observa más de una mutación de forma simultánea⁹. El uso de los regímenes antirretrovirales actuales ha resultado en una disminución significativa de la proporción de pacientes que tienen pocas opciones de tratamiento debido a multiresistencia, habiendo descendido de 14% en 2005-2007 a menos del 2% en 2010¹¹.

Los pacientes infectados por VIH-1 multiresistente son vulnerables al fracaso terapéutico y a presentar progresión de la enfermedad^{12,13}. En este contexto, las opciones de tratamiento son limitadas y presentan peor tolerancia y conveniencia que las opciones iniciales⁹. En muchas ocasiones, la única alternativa viable es la introducción de fármacos o familias nuevas, con nuevos mecanismos de acción, sin resistencia cruzada y con buena tolerabilidad que permita la construcción de un régimen terapéutico eficaz. Así, la introducción de un fármaco activo, medido por sensibilidad genotípica, ha demostrado aumentar la probabilidad de supresión virológica¹⁴.

En los últimos años se han desarrollado diferentes fármacos y/o estrategias con evidencia de utilidad en el tratamiento de la infección por VIH-1 multiresistente. Dolutegravir, lenacapavir e ibalizumab demostraron una reducción del ARN VIH-1 en pacientes altamente pretratados y con resistencia a múltiples clases de antirretrovirales. No obstante, ibalizumab actualmente no se encuentra autorizado en la UE. Además está en desarrollo el inhibidor de la traslocación de la transcriptasa inversa islatravir (MK-8591, MSD)⁵. Similarmente, fostemsavir representa una nueva opción para el tratamiento de esta población. Aunque no es posible hacer comparaciones directas entre ellos, y en ocasiones es necesario su uso en combinación, en la Tabla 1 del anexo se describen las características de los tres fármacos actualmente indicados en el tratamiento de pacientes con VIH-1 multiresistente.

Fostemsavir (Rukobia®)

Fostemsavir (Rukobia®) es un fármaco antirretroviral que está indicado, en combinación con otros antirretrovirales, para el tratamiento de adultos con infección por VIH-1 multiresistente en los que, de otro modo, no es posible construir un régimen antirretroviral supresor.

Fostemsavir (Rukobia®) se presenta en comprimidos de liberación prolongada de fostemsavir trometamina de 600 mg. La dosis recomendada de fostemsavir (Rukobia®) es de 600 mg dos veces al día por vía oral, con o sin alimentos¹⁵.

Farmacología

Fostemsavir es un profármaco que se hidroliza a la fracción activa temsavir, por la fosfatasa alcalina en la superficieluminal del intestino delgado y generalmente no es detectable en plasma después de la administración oral.

La fracción activa, temsavir, se absorbe fácilmente con una mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{m\acute{a}x}$) de 2 horas tras la administración (en ayunas). Temsavir se une en un 88% a las proteínas plasmáticas y tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 11 horas.

No precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, hepática o pacientes de edad avanzada, un hecho importante dado que la población pretratada con VIH-1 multirresistente suele tener una alta tasa de comorbilidades.

Tras la administración única y repetida de fostemsavir comprimidos de liberación prolongada, los aumentos de la exposición al temsavir en plasma ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) fueron proporcionales a la dosis, o ligeramente superiores, en sujetos infectados por el VIH-1.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción a niveles de exposición a temsavir en el rango de la dosis humana recomendada. Se desconoce si fostemsavir/temsavir se excretan en la leche materna. Los datos toxicocinéticos disponibles en ratas lactantes han mostrado la excreción de fostemsavir/temsavir a través de la leche¹⁵.

Pertenece a una nueva familia de antirretrovirales conocida como inhibidores del acoplamiento viral (inhibidores de la entrada), dado que temsavir se une directamente a la subunidad gp120 de la glicoproteína gp160 de la envoltura del VIH-1 e inhibe selectivamente la interacción entre el virus y el receptor celular CD4, evitando la entrada viral en las células huésped.

En este sentido, su mecanismo de acción difiere del empleado por los inhibidores del correceptor CCR5, como maraviroc, ya que estos evitan la infección uniéndose al mencionado receptor de la célula, mientras que este nuevo fármaco se uniría directamente al virus, lo que implica que presentaría actividad antirretroviral con independencia del tropismo del VIH.

El perfil de interacciones farmacológicas es similar al de otros agentes utilizados en este escenario, con pocas interacciones clínicamente relevantes. Hay que destacar que la biotransformación de sus dos principales metabolitos está mediada por esterasas (36,1%) y por el CYP3A4 (21,2%). Esto hace que esté contraindicada su coadministración con inductores potentes de CYP3A como rifampicina, carbamacepina, fenitoína, mitotano, enzalutamida o la hierba de San Juan, entre otros.

Además, temsavir inhibe a proteínas transportadoras de membrana de la familia OATP (Organic Anion Transporting Polypeptide) OATP1B1 y OATP1B3 y al transportador BCRP (llamado así por sus iniciales en inglés Breast Cancer Resistant Protein, proteína resistente del cáncer de mama), lo que puede provocar interacciones con sustancias que son sustratos de estos transportadores (inhibe su metabolismo). Por ello, por ejemplo, es necesario ajustar dosis de algunas estatinas (salvo pravastatina) ya que fostemsavir puede aumentar sus concentraciones plasmáticas. También hay que disminuir dosis de tenofovir alafenamida (TAF) a 10mg y no se recomienda la coadministración con elbasvir/grazoprevir porque pueden elevarse las concentraciones de ALT.

Dado su diferente mecanismo de acción, no hay evidencia de resistencia cruzada de fostemsavir con otros fármacos antirretrovirales. Sin embargo, se ha observado resistencia natural en VIH-2, en grupos O y N de VIH-1, y en el subtipo CRF-AE_01, debido a polimorfismos asociados a resistencia en la gp120 en esta CRF.

Los datos in vitro indican que la actividad antiviral de temsavir está restringida a las cepas del grupo M del VIH y no se debe utilizar para tratar infecciones debidas a cepas de otros grupos. Se recomienda no utilizarlo para tratar infecciones debidas a cepas del subtipo CRF01_AE del grupo M del VIH-1¹⁵.

Eficacia

Los datos de eficacia clínica se basan en los resultados del ensayo clínico pivotal de fase 3 (BRIGHT) en pacientes extensamente pretratados con infección por VIH-1 multiresistente^{16,17}, y también en el ensayo clínico de fase 2b (AI438011) en pacientes con menor exposición y resistencia a antirretrovirales¹⁸.

Estudio AI438011

El ensayo comparó la eficacia, seguridad y relación dosis-respuesta de la administración de una terapia antirretroviral basada en fostemsavir frente a otra basada en atazanavir potenciado por ritonavir en personas infectadas por el VIH-1 que ya habían recibido previamente otros tratamientos.

Este ensayo de fase 2b, aleatorizado y controlado, comparó 4 dosis distintas de fostemsavir [400mg dos veces al día (BID), 800 mg BID, 600 mg una vez al día (QD) o 1200mg QD] versus atazanavir potenciado con ritonavir. Cada brazo de tratamiento se combinó con raltegravir 400 mg BID y tenofovir (TDF) 300 mg QD. Con la evaluación de datos tras la semana 48, que reflejaron que fostemsavir presentaba un buen perfil de eficacia y seguridad, el estudio pasó a ser abierto y todos los participantes de los brazos de fostemsavir pasaron a recibir la dosis de 1200 mg una vez al día (la más alta de las que se

estaban probando) y el grupo control siguió con su tratamiento, también en abierto. La formulación de fostemsavir utilizada en este estudio era distinta a la autorizada. El análisis se realizó en la población con intención de tratar y los resultados se presentaron de forma descriptiva⁹.

Se incluyeron 254 pacientes y fueron tratados 251 (alrededor de 50 por brazo) 200 en total recibieron fostemsavir y 51 [ATV/r], lográndose una tasa de respuesta virológica (ARN VIH-1 <50 copias/ml) a la semana 24 de 69-80% en los 4 brazos de fostemsavir y 75% en el grupo control¹⁸.

Los resultados a la semana 48 fueron similares a los de la semana 24 y en general, la eficacia de fostemsavir más raltegravir y TDF era comparable a la del brazo control¹⁹.

El porcentaje de abandonos en el grupo del nuevo fármaco fue del 32% (64 de 200), frente al 41% (21 de 51) en el grupo de atazanavir. No obstante, se registraron 21 abandonos (10,5%) debido a falta de eficacia en el brazo de fostemsavir, por 3 (6%) en el brazo de atazanavir.

La media de los cambios de los recuentos de CD4 respecto a los valores basales fue similar en los dos brazos del estudio, con independencia de la edad, el sexo, la etnia y los recuentos basales.

Los aumentos en los niveles de CD4 parecieron ser mayores en el caso de personas cuya carga viral basal superaba las 100.000 copias, de nuevo un resultado similar en ambos brazos del estudio.

Hubo 13 pacientes con un incremento mayor de 3 veces en la IC50 de temsavir frente a la basal, con una amplia variación (3,8 a >30.000 veces), pero 5 de ellos volvieron a alcanzar la supresión viral, independientemente de la presencia de sustituciones S375S/N y M426L en gp120.

Estudio BRIGHT E

Diseño

Ensayo fase 3, parcialmente aleatorizado, internacional, doble ciego y controlado con placebo, aún activo, que implicó a 108 centros de 22 países y que incluyó 371 adultos altamente pretratados, que presentaban fracaso con su terapia en el momento de la inclusión (medido como ARN-VIH-1 \geq 400 copias/mL y que no disponían de opciones para construir un TAR viable con los fármacos de al menos 4 de las clases de antirretrovirales debido a resistencia, intolerancia, contraindicación o rechazo al uso de enfuvirtida¹⁶. Se excluyeron pacientes con anomalías cardíacas o antecedentes de enfermedad cardíaca debido a la potencial prolongación del QT por parte de fostemsavir⁹.

Los pacientes fueron asignados a una cohorte aleatorizada o una cohorte no aleatorizada según el número de fármacos antirretrovirales completamente activos que podrían usarse para construir una terapia de base optimizada (TBO). Los pacientes incluidos en la cohorte aleatorizada tenían, al menos, un fármaco de los autorizados completamente activo en 1 o 2 clases, pero no más de 2, mientras que los pacientes de la cohorte no aleatorizada no disponían de antirretrovirales completamente activos remanentes en el momento del cribado. En ambas cohortes podían combinarse fármacos parcialmente activos. Los cambios de la TBO no relacionados con la eficacia (intolerancia, eventos adversos, desabastecimiento) se permitieron durante todo el estudio, mientras que los cambios de la TBO debidos a la falta de eficacia se excluyeron del análisis. Además, la cohorte no aleatorizada podía recibir otros fármacos en investigación.

En la cohorte aleatorizada, los pacientes se aleatorizaron 3:1 a recibir tratamiento enmascarado con fostemsavir (1 comprimido de 600 mg dos veces al día vía oral) o placebo manteniendo su régimen antirretroviral fallido durante 8 días. Desde el día 9, todos recibieron tratamiento abierto con fostemsavir junto una TBO hasta la semana 96. Estos pacientes fueron estratificados en función del nivel de carga de ARN de VIH-1 al inicio (≤ 1000 copias o > 1000 copias por mililitro)^{9,18}. En la cohorte no aleatorizada, los pacientes recibieron tratamiento abierto con fostemsavir junto a la TBO desde la visita basal.

Anexo, Figura 1. Diseño del estudio BRIGHTE.

Todos los objetivos fueron evaluados en la cohorte aleatorizada. La variable principal fue el cambio medio, medido en \log_{10} de ARN de VIH-1 (copias/mL) con respecto a placebo desde el día 1 (basal) hasta el día 8 en la cohorte aleatorizada. Los objetivos secundarios fueron la proporción de pacientes con un descenso de ARN de VIH-1 $> 0,5$ y $> 1,0 \log_{10}$ el día 8; la respuesta virológica (ARN de VIH < 40 copias/mL) en las semanas 24, 48 y 96 según el algoritmo snapshot de la FDA; el cambio medio del recuento de CD4+ a las 96 semanas; la aparición de resistencia a temsavir entre los pacientes con fracaso virológico; y la frecuencia de eventos adversos^{9,16}. El análisis de la cohorte no aleatorizada fue descriptivo.

Los resultados de la variable principal se analizaron por el método de análisis de la covarianza (ANCOVA). La tasa de respuesta virológica se analizó principalmente por intención de tratar-expuesta (ITT-E) según el algoritmo snapshot de la FDA, en el cual los individuos sin valor de carga viral en los puntos de corte temporales relevantes o aquellos que cambiaron la TBO por pérdida de eficacia se consideraron fracasos virológicos. Adicionalmente, también se analizó la variable principal en la población por protocolo⁹.

Resultados

Se incluyeron 371 pacientes, 272 en la cohorte aleatorizada (203 en el grupo de fostemsavir y 69 en el del placebo) y 99 en la no aleatorizada. En el corte de la semana 48, 57 de 272 (21%) en la cohorte aleatorizada y 32 de 99 (32%) en la no aleatorizada, habían dejado el estudio. Las características demográficas y clínicas eran similares entre los grupos de tratamiento. La mayoría de pacientes eran hombres, de raza blanca y el 40% tenía ≥ 50 años (mediana de edad de 48 años). El 86% de los pacientes había sido diagnosticado de SIDA, el 35% tenía un recuento de CD4+ < 50 céls/ μ L, y el 29% tenían niveles de ARN de VIH-1 ≥ 100.000 copias/mL¹⁶.

El 83% de los pacientes habían recibido, al menos, 5 regímenes antirretrovirales antes de la inclusión. Aunque eran pacientes muy tratados. El 52% recibía un fármaco totalmente activo y el 42% dos en la primera TBO. Los antirretrovirales más frecuentemente utilizados fueron dolutegravir (84%), darunavir (49%) y tenofovir (43%). Hasta las 96 semanas, se produjeron 59 interrupciones del estudio, principalmente por falta de eficacia y problemas de adherencia¹⁷.

En la cohorte no aleatorizada (n=99), los pacientes eran mayores que en la cohorte aleatorizada (mediana de edad de 50 años; 56% de los pacientes con ≥ 50 años), el 90% habían sido diagnosticados de SIDA y el 54% de los pacientes tenían CD4+ < 50 céls/ μ L [18]. Cabe resaltar que 80 pacientes (81%) no tenían ningún fármaco completamente activo disponible, pero 4 (4%) recibieron un fármaco activo aprobado y se consideraron desviaciones al protocolo. Además, 15 pacientes (15%) recibieron el fármaco en investigación ibalizumab (Trogarzo®). Había diferencias en sexo y raza entre las dos cohortes. Hasta las 96 semanas, se produjeron 38 interrupciones del estudio, principalmente por muerte¹⁷.

La mayoría de los pacientes no modificaron su TBO durante el estudio (88% de los pacientes en la cohorte aleatorizada y 76% en la cohorte no aleatorizada)⁹.

Con respecto al objetivo principal, fostemsavir demostró una eficacia superior frente a placebo en la cohorte aleatorizada en términos del descenso de ARN de VIH a los 8 días, (diferencia por ITT-E: $-0,625$ log₁₀ copias/mL [IC 95%, $-0,810$ a $-0,441$], $p < 0,0001$). Al día 8, se observó un descenso de ARN de VIH $> 0,5$ log₁₀ en el 68% de los pacientes que recibieron fostemsavir versus un 19% del grupo placebo, y un descenso de $> 1,0$ log₁₀ en el 50% versus 12%, respectivamente. Durante el seguimiento, la proporción de pacientes que alcanzó la supresión virológica se incrementó desde un 53% en la semana 24, a un 60% en la semana 96.

El análisis por subgrupos según características demográficas (sexo, edad, raza y localización geográfica) no mostró diferencias significativas, aunque en algunos subgrupos el número de pacientes fue pequeño, lo que limita la generalización de estos

resultados a una población más amplia. En general, la tasa de respuesta virológica pareció estar asociada con las características basales de la enfermedad. La proporción de pacientes con ARN de VIH <40 copias/ml durante el seguimiento fue menor en aquellos con una carga viral basal ≥ 100.000 copias/mL o un recuento de CD4+ basal <20 células/mm³. Los mejores resultados en la cohorte aleatorizada se obtuvieron con la utilización conjunta de fostemsavir con dolutegravir y darunavir como fármacos activos, mientras que fostemsavir sin dolutegravir tuvo peores resultados (Anexo, Tabla 2).

La tasa de respuesta virológica en la cohorte no aleatorizada fue de un 37% en la semana 24, la cual se mantuvo hasta la semana 96. De entre los 15 pacientes que recibieron ibalizumab, la respuesta virológica fue del 53% respecto a 35% para los pacientes sin tratamiento con ibalizumab, mientras que a la semana 96 fue de 33% respecto a 38%, respectivamente¹⁷. Tres de los pacientes en tratamiento con ibalizumab, clasificados como fracaso virológico en la semana 96 después de lograr la supresión virológica, murieron en el análisis intermedio.

La media de incremento de CD4+ a la semana 96 fue de 204,7 células/mm³ en la cohorte aleatorizada y 119,1 células/mm³ en la cohorte no aleatorizada. En los pacientes con CD4+ basales <50 células/mm³, el 56% alcanzó un nivel de más de 200 células/mm³ a la semana 96. El incremento en el recuento de CD4 a lo largo del seguimiento fue similar en los pacientes con CD4 basales <20 células/mm³ que en aquellos con un recuento inicial más alto.

Hasta la semana 96, 63 (23%) pacientes de la cohorte aleatorizada y 49 (49%) de la cohorte no aleatorizada cumplían los criterios de fracaso virológico. En la cohorte aleatorizada la frecuencia de fracasos virológicos fue similar independientemente de la presencia de sustituciones en gp120 o del cambio en la concentración inhibitoria de temsavir. Después del diagnóstico de fracaso virológico, el 27% de los pacientes lograron un nadir de ARN de VIH-1 < 40 copias/mL en la cohorte aleatorizada y en un 10% de los pacientes de la cohorte no aleatorizada¹⁷.

Los resultados percibidos por los pacientes (PRO) sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se analizaron de forma descriptiva. La media del resultado del cuestionario FAHI (Functional Assessment of HIV Infection) a nivel basal era superior para la cohorte aleatorizada respecto a la no aleatorizada (123 [DE 29] vs. 114³⁴), con valores más altos para todas las escalas. Hasta la semana 96, hubo un cambio positivo para la cohorte aleatorizada y no aleatorizada en la puntuación global y en las subescalas de bienestar físico y bienestar emocional; mientras que no hubo cambio (o el cambio fue pequeño) en las subescalas de bienestar funcional, social y función cognitiva. Respecto al cuestionario EQ-5D-3l, la cohorte aleatorizada mostró resultados basales mejores que la cohorte no aleatorizada, y a las 96 semanas, se observó una tendencia positiva para la cohorte

aleatorizada, mientras que para la cohorte no aleatorizada la tendencia no fue consistente¹⁷.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El diseño del estudio de fase 3 fue considerado adecuado para estudiar el efecto de fostemsavir sobre la carga viral a corto plazo, pero no permite valorar su eficacia a largo plazo puesto que no existe un brazo control para poder comparar los resultados con placebo más allá de los 8 días de monoterapia funcional.

Entre las alternativas disponibles en el contexto de pacientes infectados por el VIH-1, en fracaso virológico y con escasos o nulas opciones de tratamiento se encuentran, principalmente lenacapavir y dolutegravir. Las comparaciones con estas alternativas tienen la limitación de haber sido estudiados en pacientes con diferentes características.

La actividad antiviral de fostemsavir en los 8 días de monoterapia se consideró débil si se compara con el cambio en la carga viral en el grupo de fostemsavir frente a lo referido por estudios similares con otros agentes antirretrovirales. Además, debido a la amplia variedad de los tratamientos de base entre los pacientes incluidos en ambas cohortes (fármacos totalmente activos + parcialmente activos) y la falta de grupo control, fue difícil averiguar la contribución de fostemsavir a la eficacia general a largo plazo. En general, la presencia de un INI, particularmente dolutegravir, en la cohorte aleatorizada pareció tener un impacto positivo en la respuesta virológica.

Por otro lado, cabe destacar las numerosas desviaciones en el protocolo que tuvieron lugar durante el estudio aunque no afectaron de forma importante en el análisis de los resultados. Tampoco se pudieron realizar comparaciones estadísticas entre la cohorte aleatorizada y la no aleatorizada.

Respecto a la eficacia, el estudio permitió la administración de fármacos parcialmente activos en la TBO, lo que puede contribuir a los datos de eficacia. Además, no se pudieron realizar estudios de sensibilidad genotípica en todos los pacientes con fracaso virológico, aunque el porcentaje de pérdidas fue bajo.

Desde el punto de vista clínico, se presenta la limitación de que a la semana 96, aproximadamente el 48% de los pacientes con fracaso virológico y posibilidad de genotipado en la cohorte aleatorizada y el 75% en la cohorte no aleatorizada presentaron mutaciones asociadas a resistencia emergentes en gp120, principalmente cambios en las posiciones S375 (especialmente S375N), M426, M434, y M475. Asimismo, el 84% de los pacientes incluidos tenían infección por VIH-1 subtipo B, el subtipo dominante en España, por lo que los datos de eficacia en otros subtipos son limitados. Por último, hasta la fecha no hay datos en la población pediátrica. El ensayo de fase 2b presenta como limitaciones

principales la falta de poder estadístico para el análisis entre grupos de tratamiento y el uso de una formulación distinta a la finalmente autorizada. Este estudio, además, incluyó pacientes susceptibles de mejor respuesta al tratamiento antirretroviral, fijando como criterio de inclusión un valor de concentración mínima inhibitoria $< 0.1\mu\text{M}$. Esta restricción no fue considerada para el estudio de fase 3, aunque el 87,5% de los pacientes incluidos la cumplían.

Seguridad

Un total de 1.465 individuos han sido expuestos al menos a 1 dosis de fostemsavir o temsavir durante el programa de desarrollo clínico (624 pacientes con infección por VIH-1 y 841 adultos no infectados). La mediana de exposición en el estudio BRIGHTE, de donde se obtienen los datos de seguridad más relevantes fue de 113 semanas para la cohorte aleatorizada y de 108 para la cohorte no aleatorizada⁹.

Los EA más comunes, incluyendo los reportados en el estudio de fase IIb y el estudio de fase III, fueron diarrea, náusea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, pirexia, tos, bronquitis, gripe.

En el estudio de fase III, los EA fueron en general, de intensidad baja, limitados en el tiempo y se resolvieron sin necesidad de detener el tratamiento.

La cohorte no aleatorizada presentó más eventos adversos de grado 3-4, eventos adversos graves, muertes por eventos adversos y discontinuaciones por eventos adversos, respecto a la cohorte aleatorizada.

Los EA de grado 2-4 relacionados con el tratamiento tuvieron lugar en un 21% de los pacientes, de forma similar en las dos cohortes. De estos, los que más frecuentemente se relacionaron con el tratamiento fueron las náuseas (4%), la diarrea (2%) y el dolor de cabeza (2%).

Los EA que condujeron a la discontinuación del tratamiento sucedieron en el 7% de la población de estudio (5% y 12% para la cohorte aleatorizada y no aleatorizada, respectivamente). La mayoría (10 [3%]) fueron debidas a infecciones. De estos, los relacionados con el tratamiento se dieron en el 3% de la población global y ambas cohortes, y la mayoría fueron por alteraciones en el intervalo QT (2 casos en la cohorte aleatorizada)^{9,17}.

Eventos adversos graves

Los eventos adversos graves reportados más comunes (≥ 2 individuos) en el estudio BRIGHTE, tanto en la cohorte aleatorizada como no aleatorizada, y en la fase 2b fueron,

respectivamente: neumonía (4%, 3%, 0%), celulitis, (2%, 3%, <1%), fracaso renal agudo (<1%, 4%, <1%), diarrea (1%, 0%, <1%), sepsis (<1%, 3%, <1%), infarto agudo de miocardio (1%, 1%, 0%). En el estudio de fase III y hasta la semana 144, 43 pacientes reportaron 75 nuevos EA graves, siendo los más frecuentes: neumonía (n=5), celulitis (n=2), angina de pecho (n=2) y enfermedad coronaria arterial (n=2). Sólo el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) y la nefrolitiasis se dieron en dos pacientes. Durante la fase de seguimiento del estudio de fase III hasta las 144 semanas, tuvo lugar un evento de taquicardia supraventricular que se consideró relacionado con el fármaco. Este evento se resolvió farmacológicamente sin necesidad de detener el tratamiento con fostemsavir. Otro paciente incluido en el programa de acceso precoz notificó un caso de exantema grave que también se consideró relacionado con fostemsavir⁹.

Se reportaron 34 eventos definitorios de SIDA en 23 participantes en la cohorte aleatorizada y 28 eventos en 15 pacientes en la cohorte no aleatorizada, principalmente candidiasis esofágica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*¹⁷.

Muertes por eventos adversos:

Durante el desarrollo clínico de fostemsavir se produjeron 36 muertes, 29 de ellas en el estudio de fase III. La mayoría de muertes fueron debidas a complicaciones asociadas a SIDA y a infecciones agudas. Una muerte por SIRI se consideró relacionada con el tratamiento. De entre las muertes que ocurrieron en el estudio de fase III, 11 fueron por infecciones agudas, 7 relacionadas con el SIDA, 6 fueron por neoplasias no relacionadas con el SIDA y 5 por otras causas. La mediana de células CD4+ para estos sujetos fue de 11 células/ μL ⁹.

Eventos adversos de especial interés

El SIRI (2%, 2% y 0%), las reacciones de hipersensibilidad y exantema (21%, 23% y 23%), los eventos musculoesqueléticos y elevación de creatinina fosfoquinasa (CPK) (14%, 17% y 17%), y la prolongación del QTc (4%, 1% y 1% asociado a taquicardia ventricular) se identificaron como reacciones adversas de interés especial en la cohorte aleatorizada, no aleatorizada y fase 2b, respectivamente. El incremento de peso también se consideró un evento adverso de especial interés, con un aumento medio de 4,2 kg en la cohorte no aleatorizada, de 2,5 en la aleatorizada y de 1,8 a 4,2 en los diferentes brazos del estudio de fase IIb. De interés clínico, la administración de dosis de fostemsavir más de 4 veces superiores a las recomendadas en los estudios de desarrollo se asoció a prolongación del intervalo QT significativo.

Valoración del beneficio clínico

Fostemsavir es un fármaco útil para construir un régimen de rescate en la población de pacientes infectados por cepas de VIH-1 multirresistentes, dada la posibilidad de tratamiento por vía oral, la seguridad demostrada y la falta de resistencias cruzadas con la mayoría de los fármacos antirretrovirales utilizados.

Discusión

El paciente en fracaso terapéutico a la mayoría o a todas las familias de antirretrovirales y con pocos o sin fármacos activos para construir un nuevo régimen eficaz constituye uno de los principales retos en el manejo de la infección por VIH-1. Es el paciente con mayor riesgo de progresión clínica^{12,13}, y el que menos se beneficia de muchos de los nuevos avances en la investigación sobre el VIH.

Afortunadamente, la llegada de nuevas clases y fármacos antirretrovirales ha reducido la ocurrencia de esta situación de forma significativa. Cuando se da, se necesita una aproximación individualizada, teniendo en cuenta la historia previa, tanto de infecciones oportunistas, de uso de antirretrovirales, como de toxicidades, el grado de inmunosupresión, el riesgo de progresión clínica, las mutaciones de resistencia y el nivel de replicación viral. Con todos estos datos, hay que construir un régimen de rescate con un número suficiente de fármacos y con una eficacia esperable que idealmente consiga la resupresión virológica, dado que el fracaso podría asociarse a la aparición de nuevas mutaciones de resistencia. Asimismo, debe destacarse la importancia del incremento de los niveles de CD4+ por su impacto en la mortalidad y calidad de vida de este tipo de pacientes.

Los datos de eficacia y seguridad de fostemsavir se apoyan en los resultados de los estudios de fase 2b y 3, con un número adecuado de pacientes^{16,17,18}. Estos estudios se realizaron en poblaciones heterogéneas, con formulaciones y regímenes de dosificación distintas, por lo que es complicada la evaluación conjunta de la eficacia. En el estudio de fase 2b, el análisis fue descriptivo, mientras que para el estudio de fase 3, sólo se dispone de comparación frente a placebo en los 7 días iniciales de la cohorte aleatorizada, lo que se considera adecuado para demostrar un efecto temprano y a corto plazo de fostemsavir en monoterapia funcional sobre las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH. El diseño de la fase 3 en dos cohortes plantea la administración inicial del fármaco en combinación con el TAR en fracaso terapéutico comparado con placebo, para después añadirlo a la TBO con 1-2 agentes completamente activos en pacientes con limitadas opciones terapéuticas, mientras que en aquellos sin fármacos activos disponibles se añade a la TBO. Así, se obtienen resultados de fostemsavir en diferentes escenarios de tratamiento de rescate avanzado.

Durante la fase de tratamiento controlado en monoterapia funcional, fostemsavir demuestra su eficacia virológica frente a placebo. Más allá de los 8 días, aunque no existe un brazo control para comparar, es reseñable el porcentaje de pacientes que mantienen la supresión virológica a la semana 96, siendo del 60% en la cohorte con 1-2 fármacos activos remanentes, y del 37% en la cohorte sin fármacos activos disponibles. La diferencia de magnitudes en esta variable podría explicarse por los tamaños de muestra de cada cohorte y por no disponer de opciones terapéuticas completamente activas en la no aleatorizada. Es esperable que la TBO con agentes parcial o completamente activos haya contribuido a la eficacia general de fostemsavir en los estudios de desarrollo. Específicamente, el uso de dolutegravir en el 84% de los pacientes de la cohorte aleatorizada pudo haber impactado positivamente en la respuesta virológica. Asimismo, 15 pacientes de la cohorte no aleatorizada recibieron ibalizumab, el cual pudo haber favorecido la supresión virológica. Por ende, no puede estimarse la contribución de fostemsavir en la eficacia virológica a largo plazo con la evidencia actual.

La compañía ha proporcionado una comparación indirecta ajustada por las características de la población incluida en el estudio BRIGTHE para evaluar el beneficio de fostemsavir junto a TBO frente a otras TBO que no incluyesen fostemsavir. Se llevaron a cabo comparaciones con tres estudios: TMB-301 (ibalizumab + TBO), BENCHMRK-1/-2 (sólo TBO) y VIKING-3 (sólo TBO). No se observaron diferencias estadísticamente significativas con el uso de fostemsavir + TBO en comparación con ibalizumab + TBO en términos de probabilidad de alcanzar la supresión virológica o en el incremento de los niveles de linfocitos CD4+. Con respecto a las comparaciones con las TBO utilizadas en los estudios BENCHMRK-1/-2 y VIKING-3, se observó una mejora estadísticamente significativa en términos de supresión virológica con el uso de fostemsavir + TBO en comparación con la TBO utilizada en el estudio BENCHMRK-1/-2, pero no en comparación con la TBO utilizada en el estudio VIKING-3, que obtuvo resultados de supresión virológica similares. Cabe destacar que la TBO utilizada en el estudio VIKING-3 fue más similar a la utilizada en el estudio BRIGTHE, incluyendo principalmente dolutegravir, darunavir y tenofovir. En el estudio BENCHMRK, el 58% de los participantes recibían al menos un inhibidor de la proteasa y dolutegravir aún no estaba disponible²⁰.

Otra comparación indirecta ajustada, recientemente publicada, comparó la eficacia de lenacapavir + TBO con fostemsavir + TBO, ibalizumab + TBO y TBO sola. En este estudio, lenacapavir + TBO se asoció con 6,57 veces mayor probabilidad de supresión viral que fostemsavir + TBO, 8,93 veces mayor probabilidad que ibalizumab + TBO y 12,74 veces mayor probabilidad que TBO. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los tratamientos en términos del cambio en el recuento de células CD4²¹.

Existe un cierto grado de incertidumbre respecto al riesgo de selección de resistencias durante el tratamiento con fostemsavir, ya que, según los datos de los estudios, fostemsavir podría tener una barrera genética más baja respecto a otros agentes

antirretrovirales. Dicha condición afectaría a la actividad de los otros agentes en el régimen de combinación aumentando, por lo tanto, el riesgo de cambios emergentes en la susceptibilidad a la TBO⁹.

Dada la complejidad del manejo de esta población altamente expuesta con limitadas o nulas opciones terapéuticas, el comité evaluador de la FDA revisó los resultados de fostemsavir intentando identificar los factores asociados con el éxito o fracaso virológico²². De este análisis se desprende que la inclusión de pacientes que no cumplían los criterios de inclusión no impactó significativamente la eficacia. Por otro lado, detectaron que los polimorfismos en la envoltura asociados a resistencia podrían disminuir la respuesta virológica; sin embargo, su presencia no restringe el uso de fostemsavir en pacientes con escasas opciones terapéuticas. Además, los pacientes con aumento de la EC50 parecen no beneficiarse con un ajuste de la dosis de fostemsavir. Por último, identificaron que la combinación de fostemsavir con al menos un fármaco potente como dolutegravir o darunavir potenciado incrementa la posibilidad de presentar una respuesta virológica duradera.

Es difícil poder homogeneizar los resultados de los estudios de agentes antirretrovirales utilizados en contextos de infección por VIH-1 multirresistente ya que la población incluida es muy variable. Esto se debe a varios factores: el fracaso o la resistencia a un fármaco de una familia no invalida todos los miembros de la familia de igual manera; la resistencia a un antiviral es una gradación de susceptibilidad y no un concepto absoluto; y a que no todos los fármacos activos en el régimen pueden tener la misma eficacia. Aun así, es posible comparar indirectamente los resultados de fostemsavir con los de otros agentes antirretrovirales estudiados en una población con múltiples fracasos terapéuticos.

En el estudio VIKING-4 [23], similar en su diseño, pero con inclusión de pacientes con fracaso a casi todas las familias disponibles, el uso del inhibidor de la integrasa dolutegravir a doble dosis (50 mg cada 12 h) produjo un descenso significativo de la carga viral al día 8 (diferencia con placebo $-1.16 \log_{10}$ copias/ml [-1,52, -0,80]; $p < 0,001$) en 30 pacientes con VIH-1 multirresistente, incluso con resistencia a otros miembros de la familia como elvitegravir y raltegravir. Además, el 40% de los pacientes alcanzó carga viral indetectable a la semana 48, sin existir discontinuaciones por eventos adversos. Cabe destacar que este fármaco fue añadido a fostemsavir como parte de la TBO en 229 de los 272 pacientes de la cohorte aleatorizada del estudio BRIGHTE y mejoró de forma importante los resultados⁹.

Por otro lado, en un estudio reciente²⁴, el uso de ibalizumab en 40 pacientes con resistencia a, al menos, uno de los fármacos de las tres principales familias de antirretrovirales, demostró un descenso del ARN del VIH-1 de al menos $0,5 \log_{10}$ copias/mL en el 83% de los pacientes con infección multirresistente y se asoció con una tasa de supresión virológica del 43% a la semana 25. De forma notable, los mejores resultados se obtuvieron con la adición de dolutegravir y fostemsavir (17 pacientes) en pacientes con

infección susceptible a ambos agentes²⁵. No obstante, la autorización de comercialización de ibalizumab en la UE ha sido revocada, por lo que actualmente no constituye una alternativa terapéutica en nuestro entorno. Estos estudios demuestran la utilidad de los diferentes fármacos en la construcción de un régimen de rescate adecuado junto con otros agentes de alta barrera genética, tales como dolutegravir a dosis de rescate en combinación con darunavir potenciado. El poder disponer de fostemsavir y lenacapavir ofrece un armamentario adecuado para el manejo de los pacientes infectados por VIH-1 multirresistente con alto riesgo de progresión y complicaciones clínicas.

En cuanto a seguridad, cabe destacar que la evaluación de los datos de seguridad del estudio de fase 3 está limitada por la falta de datos comparativos, la gravedad de la enfermedad de base y la TBO individualizada. Estudios de Farmacovigilancia serán necesarios para establecer perfil de seguridad.

Conclusión

Fostemsavir, un profármaco de temsavir, representa una nueva clase de antirretrovirales que está indicado en combinación con otros fármacos activos en el tratamiento de rescate de pacientes con infección por VIH-1 multirresistente que necesitan un régimen eficaz.

Fostemsavir ha demostrado una eficacia superior frente a placebo en términos de descenso de ARN de VIH-1 tras 8 días de tratamiento, con una diferencia de $-0,625 \log_{10}$ copias/ml. El 53% de los pacientes tratados con fostemsavir que disponían de al menos 1 fármaco adicional completamente activo en 1 o 2 clases para añadir a la TBO, lograron la supresión virológica tras 24 semanas de tratamiento (y el 60% tras 96 semanas). De entre los pacientes que no disponían de otros fármacos completamente activos, el 37% lograron la supresión virológica en un plazo de 24 semanas.

Con respecto a la seguridad, los EA de grado 2-4 que más frecuentemente se relacionaron con el tratamiento fueron las náuseas (4%), diarrea (2%) y dolor de cabeza (2%). Los EA de especial interés fueron el SIRI, las reacciones de hipersensibilidad y exantema, los eventos musculoesqueléticos y elevación de creatinina fosfoquinasa y la prolongación del intervalo QT.

Fostemsavir es actualmente uno de los escasos recursos (junto a lenacapavir y dolutegravir) para constituir una terapia de rescate individualizada en pacientes con infección por VIH-1 multirresistente. Su perfil de seguridad y parámetros farmacocinéticos son adecuados, y las potenciales interacciones son similares a las conocidas con otros antirretrovirales de uso habitual. Existen comparaciones indirectas que apuntan a una mayor eficacia de lenacapavir para alcanzar la supresión virológica, sin embargo, se debe tener en cuenta que estos fármacos deben ser utilizados junto con otros antivirales para

construir un régimen eficaz, por lo que el uso de uno no descarta el del otro y ambos podrían ser utilizados conjuntamente en el mismo régimen.

Al igual que sucede con otros fármacos cuya indicación es tan restringida, sería necesario contar con más datos de la vida real acerca del perfil actual de los pacientes con multirresistencia y de la mejor combinación de fármacos antirretrovirales a utilizar junto a fostemsavir para establecer su posicionamiento de forma más adecuada.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Jose Luis Casado. Servicio de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Universitario Ramón y Cajal.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA (SESIDA), el Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH (gTt-VIH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura 1. Diseño de estudio BRIGHTE.

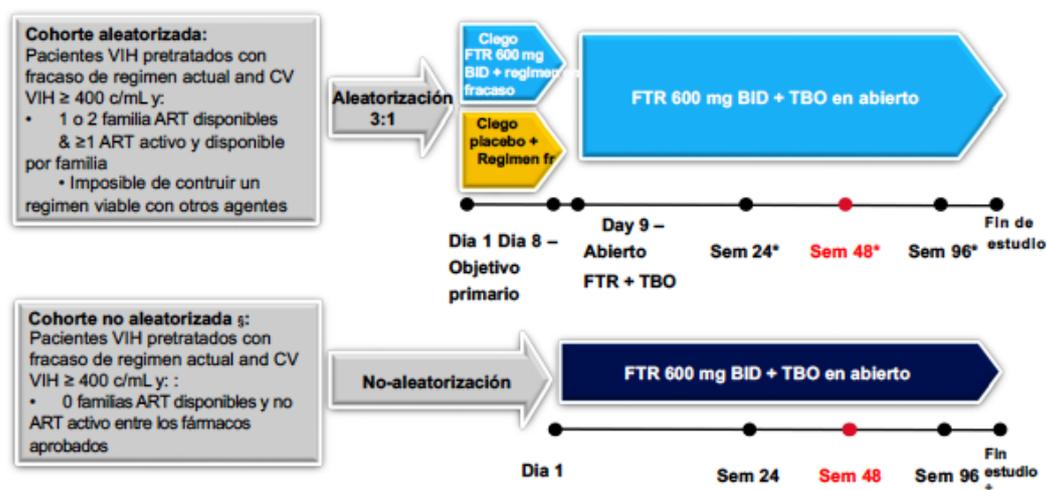


Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otros fármacos en la misma indicación			
Nombre	Fostemsavir (Rukobia®)	Lenacapavir (Sunlenca®)	Dolutegravir (Tivicay®)
Presentación	Comprimidos 600 mg	Comprimidos recubiertos con película (300 mg) y solución inyectable (464 mg).	Comprimidos 50 mg
Posología	600 mg cada 12 h	600 mg vo los días 1 y 2, 300 mg vo el día 9 y 927 mg sc el día 15. Posteriormente, 927 mg sc cada 6 meses.	50 mg cada 24 h; cada 12 h en caso de resistencia a inhibidores de la integrasa
Indicación aprobada en FT o no	VIH-1 multirresistente	VIH-1 multirresistente	VIH-1
Eficacia global (< 50 copias/mL)	60% a 96 semanas si 1-2 fármacos activos 37% si no fármacos activos	81% a 26 semanas	40% a la semana 48 en pacientes con resistencia previa a inhibidores de la integrasa.

Efectos adversos	Náuseas, vómitos, cefalea (raros)	Náuseas, poco frecuentes, generalmente grado 1.	Náuseas, vómitos, cefalea (raros)
Utilización de recursos	Permite uso oral	Inyecciones subcutáneas semestrales en la fase mantenimiento	Permite uso oral
Conveniencia	No resistencias cruzadas	No resistencias cruzadas. Si aparecen mutaciones de resistencia, se asocian a gran descenso de la fitness viral	Posibilidad de resistencias cruzadas con otros fármacos de la familia

No se puede realizar comparación entre los distintos fármacos incluidos, dado que son combinados para construir un régimen eficaz.

Tabla 2. Resultados de fostemsavir en la cohorte aleatorizada en el estudio BRIGHTE.

	Fostemsavir (Rukobia®)	Lenacapavir (Sunlenca®)	Dolutegravir (Tivicay®)
ARN del VIH-1 < 40 copias/ml	53%	54%	60%
Interrupción por falta de eficacia	<1%	2%	4%
Interrupción por otras razones sin supresión	1%	3%	6%
Cambio en el TAR	6%	7%	8%
Sin datos virológicos	7%	8%	10%
Interrupción por EA/muerte	4%	5%	6%
Interrupción por otros motivos	2%	3%	3%
Sin datos, pero en el estudio	1%	<1%	2%
Número de clases de antirretrovirales totalmente activas y disponibles en el TBO basal			
0*	5/16(31%)	5/16(31%)	3/16(19%)
1	80/142(56%)	82/142(58%)	92/142(65%)
2	59/114(52%)	59/114(52%)	68/114(60%)

Respuesta virológica según presencia y actividad de dolutegravir (DTG) y darunavir (DRV) en el régimen			
DTG	129/229 (56%)	127/229 (55%)	146/229 (64%)
DTG (una vez al día)	35/58 (60%)	34/58 (59%)	40/58 (69%)
DTG (dos veces al día)	94/171 (55%)	93/171 (54%)	106/171 (62%)
No DTG	15/43 (35%)	19/43 (44%)	17/43 (40%)
DTG y DRV	68/117 (58%)	60/117 (51%)	75/117 (64%)
Con DTG, sin DRV	61/112 (54%)	67/112 (60%)	71/112 (63%)
Sin DTG, con DRV	5/17 (29%)	8/17 (47%)	8/17 (47%)
Sin DTG, sin DRV	10/26 (38%)	11/26 (42%)	9/26 (35%)

*Incluye pacientes que nunca iniciaron la TBO, pacientes que fueron asignados incorrectamente a la cohorte aleatoria o pacientes que tenían uno o más agentes antiretrovirales activos disponibles durante el *screening* pero no los usaron como parte de la TBO inicial.

Referencias

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. Acceso en octubre de 2022.
2. Dirección General de Salud Pública. Sistemas autonómicos de vigilancia epidemiológica. Ministerio de Sanidad. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España 2020. Actualización 30 de junio de 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_WEB.pdf
3. Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr Opin HIV AIDS* 2019;14:153–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000534>
4. Taylor BS, Sobieszczyk ME, McCutchan FE, Hammer SM. The Challenge of HIV-1 Subtype Diversity. *N Engl J Med* 2008;358:1590–602. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0706737>
5. GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. 2022. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf>
6. European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.0. 2019. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/2019_guidelines-10.0_final.pdf
7. Palella FJ Jr, Armon C, Chmiel JS, Brooks JT, Hart R, Lichtenstein K, et al. CD4 cell count at initiation of ART, long-term likelihood of achieving CD4 >750 cells/mm³ and mortality risk. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71:2654–2662.
8. Troya J, Bascuñana J. Safety and Tolerability: Current Challenges to Antiretroviral Therapy for the Long-Term Management of HIV Infection. *AIDS Rev.* Jul-Sep 2016;18(3):127–137.
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. Rukobia (fostemsavir). Assessment report. 2020. Procedure No. EMEA/H/C/005011/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top HIV Med* 2008;16:138–45.
11. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Triple-Class Virologic Failure in HIV-Infected Patients Undergoing Antiretroviral Therapy for Up to 10 Years. *Arch Intern Med* 2010;170(5):410–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.472>
12. Grover D, Copas A, Green H, Edwards SG, Dunn DT, Sabin C, et al. What is the risk of mortality following diagnosis of multidrug-resistant HIV-1? *J Antimicrob Chemother* 2008;61:705–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jac/dkm522>
13. Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, Trotta MP, Forbici F, Visco-Comandini U, et al. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 2005;19:1081–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000174455.01369.ad>
14. Castor D, Vlahov D, Hoover D R, Berkman A, Wu Y, Zeller B et al. The relationship between genotypic sensitivity score and treatment outcomes in late stage HIV disease after supervised HAART. *Journal of Medical Virology*, 2009, 81. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.21500>
15. Ficha técnica Rukobia® (fostemsavir) 600mg comprimidos de liberación prolongada. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_es.pdf

16. Kozal M, Aberg J, Pialoux G, Cahn P, Thompson M, Molina J-M, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2020;382:1232–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902493>
17. Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, Aberg JA, Pialoux G, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT study. *Lancet HIV* 2020;7:e740–51. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30240-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30240-X)
18. Lalezari JP, Latiff GH, Brinson C, Echevarría J, Treviño-Pérez S, Bogner JR, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug BMS-663068 in treatment-experienced individuals: 24 week results of A1438011, a phase 2b, randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2015;2:e427–37. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00177-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00177-0)
19. Thompson M, Lalezari JP, Kaplan R, Pinedo Y, Pena OAS, Cahn P, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral-experienced subjects: week 48 analysis of A1438011, a Phase IIb, randomized controlled trial. *Antivir Ther.* 2017;22(3):215-223. doi: 10.3851/IMP3112. Epub 2016 Dec 6. PMID: 27922453.
20. Anderson SJ, van Doornwaard A, Turner M, Jacob I, Clark A, Browning D, et al. Comparative Efficacy and Safety of Fostemsavir in Heavily Treatment-Experienced People With HIV-1. *Clin Ther.* 2022; 44:886-900.
21. Chatzidaki I, Curteis T, Luedke H, Mezzio DJ, Rhee MS, McArthur E, et al. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *Value Health.* 2023;26(6):810-822.
22. Center for drug evaluation and research. RUKOBIA (fostemsavir). Integrated Review. 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/140641/download>
23. Akil B, Blick G, Hagins DP, Ramgopal MN, Richmond GJ, Samuel RM, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. *Antivir Ther* 2014;20:343–8. <https://doi.org/10.3851/IMP2878>
24. Emu B, Fessel J, Schrader S, Kumar P, Richmond G, Win S, et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med* 2018;379:645–54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711460>
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. Trogarzo (ibalizumab). Assessment report. 2019. Procedure No. EMEA/H/C/004961/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trogarzo-epar-public-assessment-report_en.pdf