

Cabotegravir en infección por VIH

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Fernández Moriano C. Cabotegravir (Vocabria®) en infección por VIH. *Panorama Actual Med.* 2023; 47(462): 362-372

Cabotegravir es un nuevo inhibidor de la integrasa del VIH de 2ª generación, que se une y bloquea el sitio activo de la enzima gracias a su estructura pseudopeptídica (muy similar al ya disponible dolutegravir). Inhibe el proceso de integración del ADN retroviral en el genoma de la célula huésped que cataliza la enzima, bloqueando así la replicación del VIH. El medicamento se ha autorizado, en combinación con rilpivirina, para el tratamiento por vía intramuscular de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos (< 50 copias de ARN/ml) en un tratamiento antirretroviral (TAR) estable, sin evidencia actual o previa de resistencia y sin fracaso virológico previo con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI).

En dos ensayos amplios pivotales de fase 3, la pauta mensual CAB+RPV se mostró no inferior frente a algunas de las combinaciones de TAR oral que actualmente recomiendan las principales guías clínicas: a la semana 48 permitía un control similar de la viremia, con diferencias no significativas en la proporción de pacientes con ≥ 50 copias ARN viral/ml (variable primaria), de solo +0,2 puntos porcentuales (1,9% vs. 1,7% con otros regímenes de TAR). Otro estudio de fase 3b comparó la eficacia de la pauta mensual y bimensual de CAB+RPV en pacientes con una supresión virológica por TAR oral durante al menos 6 meses, y demostró que ambos regímenes posológicos aportan una respuesta similar: las tasas de pacientes con viremia de ≥ 50 copias ARN/ml fue del 2,0% con la dosificación cada 8 semanas y del 1,0% cada 4 semanas, cumpliéndose el criterio de no inferioridad. Los distintos análisis por subgrupos confirmaron una eficacia consistente para el nuevo fármaco, con independencia de factores basales como edad, género, raza, IMC, recuento de células CD4+ o régimen oral usado, pero algunos análisis han sugerido un mayor riesgo de fracaso virológico en pacientes con obesidad, con antecedentes de resistencias a inhibidores de la transcriptasa (como rilpivirina) o infectados con el subtipo A6/A1 (prevalencia < 1% en España),

por lo que conviene realizar un test genético y de tipificación viral. Los tratamientos en las fases de extensión a 96 y hasta 256 semanas confirmaron el mantenimiento de la eficacia de la asociación CAB+RPV por vía intramuscular a largo plazo.

En términos de seguridad, se trata de un fármaco bien tolerado, también a largo plazo. Su perfil toxicológico se asocia con eventos adversos leves-moderados en su práctica totalidad, y entre las reacciones adversas más frecuentes sobresalen las del sitio de inyección (76-84%, como dolor e induración), con un carácter autolimitado y más incidentes al principio del tratamiento; también se describen con cierta frecuencia: cefalea (7-12%), fiebre (7-10%), hemorroides, diarrea o dolor lumbar. Los eventos adversos graves son escasos, aunque ligeramente más frecuentes que con TAR oral (8% vs. 5%); entre ellos destaca la notificación de cefalea, diarrea, fatiga y pirexia, pero se relacionan con una tasa de interrupciones del tratamiento muy baja.

Pese a no incorporar ningún mecanismo de acción novedoso ni suponer una cura de la infección por VIH, el beneficio de la pauta de cabotegravir y rilpivirina no puede valorarse estrictamente en función de un criterio virológico o de recuperación inmunitaria, sino por tratarse de la primera terapia antirretroviral inyectable aprobada frente a la infección por VIH-1 y en relación a la comodidad de la pauta terapéutica y sus potenciales ventajas para pacientes con dificultades para un buen cumplimiento de un régimen diario. Los resultados comunicados por los pacientes apuntan a una gran satisfacción general con la calidad de vida aportada por CAB+RPV en comparación con el TAR oral, indicativos de una buena aceptación de la pauta mensual al reducir la presión psicológica y la ansiedad que se asocia a la toma diaria de tratamiento. En todo caso, son necesarias medidas de seguimiento que aseguren un correcto cumplimiento y eviten la aparición de resistencias.

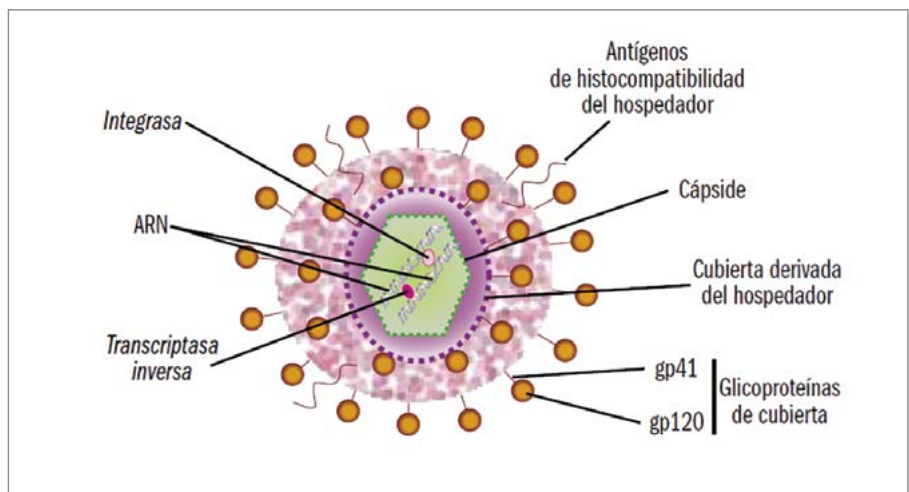
Aspectos fisiopatológicos

El **virus de la inmunodeficiencia humana** (en adelante, **VIH**) es un retrovirus o virus de ARN monocatenario retrotranscrito (ssRNA-RT, por sus siglas en inglés) que forma parte de los lentivirus (familia *Retroviridae*), pese a que su cinética de replicación es muy agresiva y diferente a la forma insidiosa en que se desarrolla la infección por otros lentivirus (de donde procede ese nombre).

El genoma del VIH se compone de dos copias idénticas de cadenas de ARN que dependen para su replicación en la célula huésped de la enzima denominada *transcriptasa inversa* (retrotranscriptasa), que da lugar mediante retrotranscripción a un ADN provisional que a menudo se inserta en el genoma del hospedador por la acción de la integrasa viral, una ADN polimerasa dependiente de ARN. El tamaño del genoma del VIH es inferior a 10 000 nucleótidos y contiene varios genes: 3 principales (*gag*, *pol* y *env*) que codifican, cada uno, para varias proteínas (estructurales, enzimas y glicoproteínas de la cubierta viral, respectivamente) y varios genes codificantes para proteínas reguladoras (*tat*, *rev*, *vif*, *vpu*, *nef* y *vpx*).

Los VIH son virus de geometría esférica (**Figura 1**). Su capa más externa –cubierta– está formada por una membrana lipídica derivada de la célula hospedadora, con un alto contenido en lipoproteínas, y en la que se insertan los antígenos de histocompatibilidad (HLA) del hospedador, que le permitirán una primera unión a la célula humana, y multitud de complejos heterodiméricos de glucoproteínas, incluidas gp120 y gp41. Por debajo de la membrana lipídica se en-

Figura 1. Estructura del VIH-1. El diámetro medio aproximado de los viriones es de 100 nm.



tra la matriz proteica formada por la proteína p17, que recubre a la cápsula o cápside propiamente dicha, constituida por la proteína p24. En el interior de la cápside se encuentran el material genético, la nucleoproteína y algunas enzimas (entre otras, la transcriptasa inversa y la integrasa). Con la participación de todos esos elementos, el virus se apodera de la maquinaria celular y silencia la replicación de numerosos genes celulares en favor de la replicación de los propios.

Se han descrito 2 tipos de VIH: **VIH-1**, el más prevalente en humanos, derivado del virus de la inmunodeficiencia de los simios de los chimpancés, y el **VIH-2**, que se originó a partir del retrovirus que infecta a los primates denominados *mangabeys* grises. Se encuentran mayoritariamente localizados en individuos de diversos países de África Occidental y otras áreas con lazos históricos, como la India. Dentro de cada uno de esos dos grandes grupos de VIH, se han descrito numerosos subtipos², con características biológicas y

patogenicidad distintas, algunos de los cuales han evolucionado mayoritariamente de forma pandémica.

En líneas generales, el VIH es un microorganismo extraordinariamente sensible a las condiciones ambientales y no puede sobrevivir fuera del torrente sanguíneo o del tejido linfático, presentando especial tropismo por los macrófagos y los linfocitos T CD4+. Por ello, la **transmisión** del VIH entre personas se produce por **vía sexual** (80% de los contagios), parenteral y vertical (madre-hijo), mediante fluidos biológicos en los que el virus se mantiene viable, sobre todo la sangre y secreciones (vaginal, espermática, etc.) que entren en íntimo contacto con estructuras potencialmente receptoras, como los vasos sanguíneos, o pequeñas erosiones en la piel o las mucosas.

La respuesta inmunitaria frente al VIH se produce tanto en la vertiente humoral (intensa producción de anticuerpos contra las proteínas reguladoras y estructurales, así como producción de

1 La muestra de suero más antigua en la que se comprobó la presencia del VIH-1 data de 1959, aunque el estudio de la evolución de la epidemia desde su introducción en Tailandia (1986-1987) lleva a los investigadores a estimar que la infección en humanos se inició entre 1910 y 1950, probablemente alrededor de 1930. En 1983 se identificó el primer tipo de VIH (VIH-1) y, en 1986, el segundo tipo (VIH-2).

2 La tipificación del VIH es clave para el pronóstico y tratamiento de la infección, por las diferencias en cuanto a capacidad de transmisión y resistencia a los fármacos. Así, las cepas del grupo O del VIH-1 son naturalmente resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; en los distintos subgrupos del grupo M, algunas cepas del subtipo G son menos sensibles in vitro a inhibidores de la proteasa; y algunas mutaciones que condicionan la resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son más frecuentes, por ejemplo, en el subgrupo C que en el B. El VIH-2, por su parte, no es sensible a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) y, para algunos subtipos, la determinación de carga viral puede dar resultados falsamente negativos.

complemento e interferones) como en la celular (activación de poblaciones linfocitarias T colaboradoras, citotóxicas y de estirpe NK o *natural killer*). Inicialmente, se produce una intensa expansión clonal de linfocitos CD8+ con actividad citotóxica dirigida frente a diversas proteínas del virus, y que originan cierta supresión de su replicación y una drástica disminución de la viremia, pudiendo incluso hacerse indetectable en la sangre (generalmente, < 50 copias de ARN/ml de sangre). Entre 3 y 5 semanas después de la infección aparecen los anticuerpos y a partir de ese momento el paciente se transforma en *seropositivo*.

Aunque la potente respuesta llega a contener la replicación vírica, es incapaz de erradicar el virus, que con el tiempo se difunde por todo el organismo. Ambos tipos de virus (VIH-1 y -2) son capaces de evolucionar a la fase de infección crónica asintomática, a lo largo de la cual se produce un deterioro progresivo del tejido linfóide y, finalmente, a **SIDA** (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), si no se instaura tratamiento³. Esta última fase se define a partir de un conteo del número de linfocitos T CD4+ < 200 células/ml de sangre o por la asociación de cualquier manifestación grave independientemente del recuento celular. Entre las manifestaciones más comunes de esta fase sobresalen las infecciones oportunistas (por ejemplo, por micobacterias, *Pneumocystis jirovecii*, *Candida albicans*, herpes simple y zóster, citomegalovirus, etc.) y también ciertas patologías malignas, como ciertos tumores (por ejemplo, sarcoma de Kaposi y ciertos linfomas), asociados todos a la inmunodeficiencia provocada por el VIH.

Para un mayor detalle sobre la historia natural de la enfermedad (**Figura 2**) se recomienda consultar el artículo monográfico previamente publicado

en *Panorama Actual del Medicamento* (Fernández-Moriano, 2018).

Con respecto a la epidemiología, los datos publicados por la OMS en 2022 reflejan que a finales de 2021 había unos 38,4 millones de personas de todos los rangos de edad (rango 33,9-49,8 millones, incluyendo unos 2 millones de niños menores de 15 años) que vivían infectados con el VIH en todo el mundo, más de dos tercios –casi 26 millones– en el continente africano⁴, especialmente en África Subsahariana, región en que la tasa media de prevalencia del VIH se aproxima al 5% y alcanza el 25% en algunos países. Cabe destacar que el VIH sigue siendo uno de los mayores problemas para la salud pública global: desde que se iniciara la epidemia en 1981 ha sido la causa de 40,1 millones de defunciones (los cálculos oscilan entre los 33,6 y los 48,6 millones), de las cuales aproximadamente 650 000 se produjeron en 2021; el virus ha infectado en total a hasta 79 millones de personas, produciéndose en 2021 unos 1,5 millones de nuevos contagios (1,1-2,0 millones).

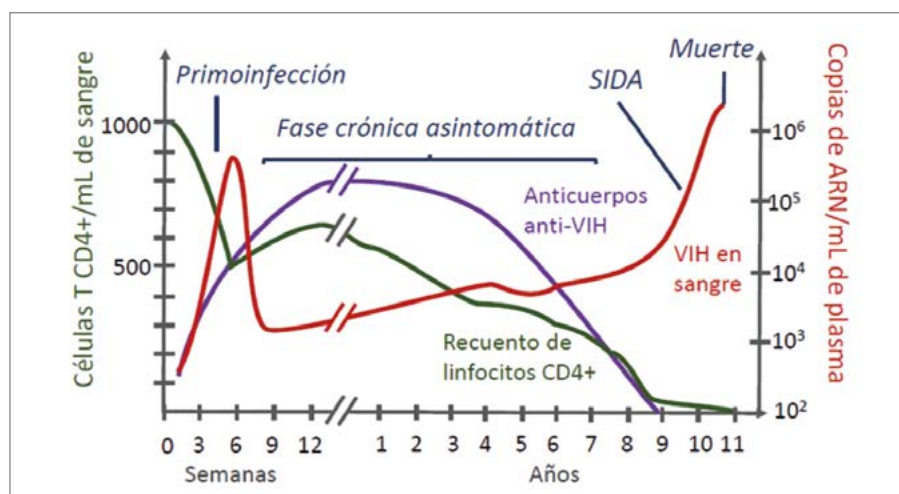
En todo caso, la epidemia se ha estabilizado o está mostrando signos de recesión en los últimos años, con una

incidencia que continúa en descenso: por ejemplo, en dos décadas se ha reportado una significativa reducción desde los 3,4 millones de nuevos casos a nivel global en 1996 hasta las 1,8 millones de nuevas infecciones en 2017. La mayoría de nuevos casos se concentraron en las poblaciones de riesgo, esto es, mujeres en el continente africano, hombres homosexuales, prostitutas o drogadictos. Además, pese a los problemas de acceso en determinados territorios, los progresos en la prevención y en el tratamiento antirretroviral han permitido también reducir en más de la mitad el número de defunciones por enfermedades relacionadas con el SIDA a nivel mundial, desde el pico de 1,9 millones en 2004 hasta las 940 000 muertes en 2017.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)

Mientras no se disponga de fármacos con capacidad para erradicar definitivamente el virus, el **objetivo fundamental del TAR es suprimir la replicación del VIH para mantener la carga viral plasmática (CVP) en niveles indetectables** –el estándar terapéutico

Figura 2. Historia natural de la infección por VIH.



³ En ausencia de tratamiento, se estima que la mediana de supervivencia de los pacientes con infección por VIH avanzada (< 50 células CD4+/μl) es de 12 a 18 meses, y el tiempo medio de evolución natural transcurrido entre la primoinfección y la muerte del paciente se sitúa sobre los 11 años.

⁴ El Caribe tiene la segunda tasa de prevalencia de VIH más alta del mundo, donde más del 50% de población infectada se encuentra en Haití. En contraposición, en Europa viven "solo" 2,3 millones de infectados (en España, unas 145 000 personas), lo que evidencia la desigualdad en la prevalencia de la infección por zonas geográficas. La prevalencia general en Asia es baja (tasa cercana al 0,6%), aunque en el Sudeste Asiático se estiman unos 3,5 millones de personas infectadas, de los que más de la mitad de casos (2,1 millones) se localizan en la India.

es una CVP < 50 copias de ARN por mililitro de sangre– durante el máximo tiempo posible. Esto persigue restaurar la función inmunitaria y limitar el desarrollo de resistencias virales, que revierte en la reducción de la morbi-mortalidad asociada, mejorando la calidad de vida del paciente para que su esperanza de vida se aproxime a la de la población general (lo cual actualmente se consigue eficazmente), así como en la prevención de la transmisión del VIH.

La última actualización del Documento de Consenso GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Martínez et al., 2022) establece, en base a diversos estudios observacionales y clínicos, que el TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible en todos los pacientes con infección por VIH-1 confirmada, con o sin sintomatología, independientemente del número de linfocitos T CD4+ y del valor de la CVP, si bien estos parámetros sí deben determinarse previamente; la excepción serían los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). El inicio precoz del TAR –idealmente en los primeros 14 días– se relaciona con una menor frecuencia de transmisión del VIH y de nuevas infecciones, y con una menor incidencia de manifestaciones clínicas debidas a infecciones o procesos tumorales.

A día de hoy, se dispone en España de numerosas opciones farmacológicas para el tratamiento de adultos con infección por VIH-1 (Fernández-Moriano, 2018). La elección preferente para el TAR de inicio en pacientes no tratados previamente se basa en **combinaciones de, al menos, 2 o 3 fármacos (Tabla 1)**. El uso combinado de fármacos combate la supervivencia de cepas resistentes, pero

su uso inadecuado puede limitar el uso de algunas alternativas. Aunque se han estudiado combinaciones eficaces con menor número de fármacos, las autoridades sanitarias no las han autorizado aún como TAR de inicio. Las combinaciones de 3 fármacos indicadas constituyen también el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por VIH-1, referida al periodo de más de 6 meses tras la primoinfección; en esta fase rige igualmente la recomendación de iniciar el TAR en todos los pacientes diagnosticados, presenten o no sintomatología, e independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ y la determinación de CVP.

Para seleccionar una u otra familia de fármacos se valorarán las ventajas que aportan: el potencial de interacciones farmacológicas (menor en los INI, seguido de ITINN y mayor en los IP), la mayor barrera genética frente a resistencias (en los IP) y el menor coste (de los ITINN). Una pauta con dos ITIAN (preferentemente tenofovir/emtricitabina) y un INI (dolutegravir o bictegravir) puede tener la ventaja de una mayor concentración en las secreciones genitales para reducir más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP o ITINN, facilitando la reducción de los contagios por vía sexual. No se recomiendan como tratamientos de inicio pautas libres de ITIAN ni monoterapia con IP potenciados.

Tabla 1. Combinaciones de fármacos recomendadas en el TAR de inicio. Adaptada de (Martínez et al., 2022).

| PAUTAS PREFERENTES | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 2 ITIAN + 1 INI | BIC/FTC/TAF |
| | DTG/ABC/3TC |
| | DTG+FTC/TAF |
| | DTG/3TC |
| PAUTAS ALTERNATIVAS | |
| 2 ITIAN + 1 INI | RAL+FTC/TAF |
| 2 ITIAN + 1 IP (potenciado)* | DRV(COBI o RTV)+FTC/TAF |
| 2 ITIAN + 1 ITINN ⁵ | DOR+FTC/TAF RPV/FTC/TAF |

Abreviaturas. ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; INI: inhibidores de la integrasa; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; BIC: bictegravir; COBI: cobicistat; DOR: doravirina; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; FTC: emtricitabina; RPV: rilpivirina; RTV: ritonavir; TAF: tenofovir alafenamida.

* Entre paréntesis se indica los fármacos que se emplean para potenciar a los IP.

Es fundamental recordar que, una vez iniciado, **el TAR debe administrarse** por tiempo indefinido, reevaluando periódicamente (dependiendo de comorbilidades, riesgo de interacciones y resistencias, mala adherencia, etc.) la pauta farmacológica administrada a partir de los 6 meses, cuando la infección se considerará crónica. Durante el **tratamiento de por vida**, debe tenerse presente que la aparición de resistencias –por acumulación de mutaciones virales– es un fenómeno inevitable y su detección por métodos genotípicos es muy útil en casos de fracaso virológico (cuando la viremia sube por encima de 200 copias de ARN/ml), orientando la prescripción de terapias de rescate, si bien no se recomienda suspender el TAR en pacientes con fracaso virológico avanzado y sin opciones terapéuticas de rescate.

Además, diversas circunstancias pueden obligar a un cambio proactivo del TAR incluso en pacientes virológicamente suprimidos (sin fracaso por resistencias), tales como problemas de seguridad o tolerabilidad o la con-

5 Cabe destacar que los regímenes basados en ITINN han sido clásicamente considerados por la OMS como tratamientos de 1ª línea, especialmente desde que se iniciara en torno al año 2004 la cobertura de tratamiento en países de bajos y medios ingresos; el motivo de ello era el bajo coste de esos fármacos y que fueron los primeros en estar disponibles en medicamentos combinados de dosis fija. No obstante, la alta tasa de resistencias a los ITINN en los casos de infección por VIH de nuevo diagnóstico (> 10% en algunas regiones) ha motivado que los regímenes preferenciales incluyan el INI de 2ª generación dolutegravir, de mayor barrera genética.

veniencia de simplificar el régimen de tratamiento, pues suele asociarse con la toma frecuente de diversos comprimidos por vía oral; factores estos que pueden comprometer una adecuada adherencia terapéutica, fundamental para alcanzar los objetivos clínicos y minimizar la aparición de mutaciones de resistencia. En este sentido se han desarrollado varios enfoques para simplificar el TAR, entre los que sobresale la reducción del número de fármacos, habiéndose mostrado algunas combinaciones de 2 fármacos (por ejemplo, rilpivirina con dolutegravir, o dolutegravir con lamivudina) similares en eficacia a otros regímenes triples.

En resumen, la farmacoterapia de la infección por VIH ha avanzado de manera significativa en las últimas décadas para mejorar la potencia, la tolerancia y la disponibilidad, asociándose con una disminución drástica en la morbimortalidad por SIDA. A ello han contribuido las mejoras galénicas en las formulaciones de medicamentos, que han permitido dejar atrás los tratamientos con posologías complejas (varias tomas orales al día) y facilitar la adherencia a los tratamientos. Pese a la extraordinaria efectividad del TAR (los pacientes alcanzan actualmente una esperanza de vida similar a la de sujetos sanos, con

una excelente calidad de vida), ONUSIDA recalca que solo el 72% de los infectados a nivel mundial tiene acceso al mismo: la accesibilidad constituye sin duda un campo de mejora si se quieren alcanzar los objetivos 95/95/95 planteados por esta organización para 2030, que consisten en conseguir que el 95% de las personas con VIH estén diagnosticadas, que el 95% de ellas esté en tratamiento, y que el 95% de ellas cuente con carga viral indetectable y, por tanto, intransmisible.

Acción y mecanismo

Cabotegravir es un nuevo **inhibidor de la integrasa** (INI) del VIH, que se une al sitio activo de la enzima y bloquea la transferencia de la cadena de la integración del ADN retroviral en el genoma de la célula huésped, en un proceso que es indispensable para el ciclo de replicación del VIH (pues una vez integrado, la maquinaria celular llevaría a cabo la duplicación del ADN); en concreto, inhibe el tercero de los cuatro pasos del proceso de integración catalizados por el enzima (transferencia de hebras). Comparte, pues, el mecanismo de acción por el cual ejercen sus efectos farmacológicos otros INI ya comercializados en España: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y el más reciente bictegravir.

El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento, en combinación con rilpivirina⁶, de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos (< 50 copias de ARN/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia y sin fracaso virológico previo con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

(ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI). La presentación en comprimidos puede usarse para la inducción oral diaria para evaluar la tolerabilidad de cabotegravir y rilpivirina antes de la administración de sus formas inyectables, así como para la terapia oral para adultos que no podrán recibir la pauta inyectable de ambos fármacos. La presentación en solución inyectable intramuscular permitirá dosificar el tratamiento una vez al mes o cada dos meses, pues la semivida de eliminación del fármaco en esa formulación se estima entre 40 y 80 días.

En los ensayos preclínicos con cultivos celulares, el fármaco ha mostrado un valor de CE₅₀ (concentración eficaz que inhibe la replicación viral en un 50%) en el rango nanomolar (0,57-2,22 nM) frente a cepas de laboratorio de tipo salvaje del VIH-1, así como frente a aislados clínicos de distintos subtipos del grupo M y del grupo O (CE₅₀: 0,02-1,06 nM). Además de que parece ejercer actividad antiviral potente frente al VIH-2, los estudios *in vitro* evidenciaron que ningún fármaco con actividad anti-VIH se muestra antagonista del efecto de cabotegravir.

Por otra parte, se han descrito en estudios *in vitro* varias mutaciones en la integrasa que se han relacionado con una resistencia *in vitro* del virus frente a la actividad del fármaco. Así, la mayor reducción de la sensibilidad a cabotegravir la mostraron los mutantes que contenían las mutaciones Q148K o Q148R, con disminuciones de hasta 12-22 veces y 61-81 veces, respectivamente. No obstante, en los estudios clínicos la proporción de sujetos tratados con cabotegravir que presentó fracaso virológico confirmado fue bajo (en torno al 1,2%), todos ellos asociados a la presencia de la mutación emergente Q148R y/o las mutaciones G140R y N155H que confieren sensibilidad fenotípica reducida al fármaco. En los casos de fracaso virológico, se vio que la sensibilidad a cabotegravir se reducía 0,6-9,1 veces con la pauta de administración bimensual y entre 1,8-4,6 veces para la pauta mensual de administración del fármaco; esas reducciones de sensibilidad fueron más pronunciadas que con otros inhibidores de la integrasa, como dolutegravir o bictegravir, lo que parece sugerir que esos fármacos tendrían un mejor perfil de resistencias que cabotegravir.

6 Rilpivirina es un inhibidor diarilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), cuya actividad se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1, pero sin inhibir las polimerasas celulares α , β y γ .

Aspectos moleculares

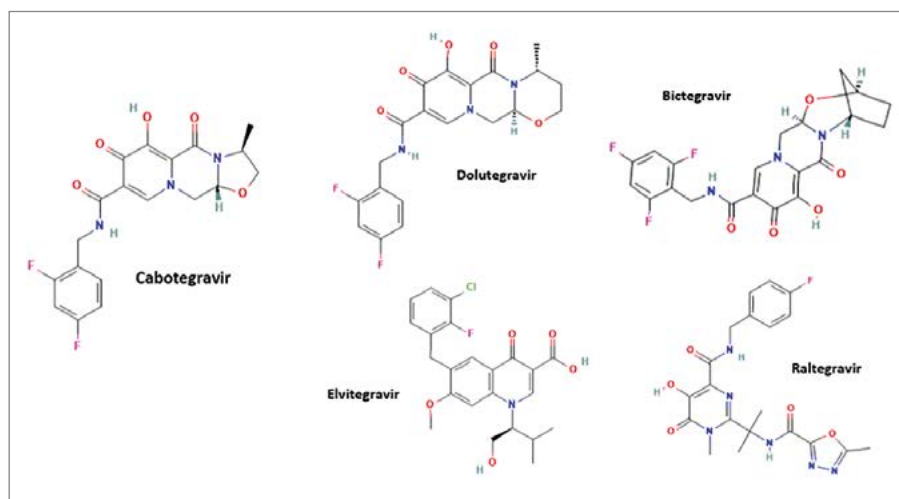
El nuevo fármaco es un inhibidor de la integrasa del VIH-1 de segunda generación, como dolutegravir y bictegravir, con los que está estrechamente relacionado; en concreto, es prácticamente idéntico a dolutegravir. Todos ellos tienen una estructura pseudo-peptídica que emula químicamente una fracción proteica y así son capaces de actuar de señuelo bioquímico para bloquear la integrasa del VIH (**Figura 3**). Su estructura sí difiere notablemente con respecto a los otros dos inhibidores de la integrasa de primera generación disponibles, a saber, raltegravir y elvitegravir (Mbhele *et al.*, 2021).

Su nombre químico es el (3S,11aR)-N-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahidro[1,3]oxazol[3,2-a]pirido[1,2-d]pirazina-8-carboxamida, que se corresponde con

la fórmula molecular $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ y un peso molecular de 405,35 g/mol. El principio activo se presenta como un polvo blanco o casi blanco, prácticamente insoluble por debajo de valores de pH de 9 y ligeramente soluble en medios acuosos por encima de pH= 10. Presen-

ta dos valores de pKa, de 7,7 para el grupo OH y de 11,1 para el grupo NH. Además, tiene dos centros estereogénicos (es el isómero con configuración 3S y 11aR) y exhibe polimorfismo (se han identificado hasta 4 formas en estado sólido).

Figura 3. Fórmula química de los cinco inhibidores de la integrasa del VIH disponibles en España.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de cabotegravir más rilpivirina (en adelante, CAB+RPV) en su indicación y pauta de uso intramuscular autorizada⁷ se han contrastado fundamentalmente en dos estudios pivotaes de fase 3, con similar diseño: aleatorizados (1:1), multicéntricos, con control activo, de dos grupos paralelos, abiertos y de no inferioridad.

Esos dos ensayos con pacientes adultos con infección por VIH –estudios **FLAIR** y **ATLAS**– valoraron la no inferioridad tras 48 semanas de un cambio de TAR a la pauta experimental por vía intramuscular cada 4 semanas frente a la conti-

nuación con la pauta triple de inicio del TAR. Si bien todos los pacientes debían estar virológicamente suprimidos –carga viral indetectable– al iniciar CAB+RPV en ambos ensayos, la principal diferencia radicó en que los pacientes incluidos en el estudio FLAIR (N= 631) no habían recibido TAR previo y debían ser tratados en una primera fase durante al menos 20 semanas con un régimen basado en dolutegravir (con abacavir y lamivudina, ABC/DTG/3TC[®]) antes de la aleatorización, mientras que los incluidos en el estudio ATLAS (N= 616) podían estar estables durante al menos 6 meses y hasta 12 meses previos con cualquier ré-

gimen consistente en 2 ITIAN y un tercer fármaco de tipo INI, ITINN o IP.

En ambos casos la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes en la semana 48 con niveles de carga viral de ≥ 50 copias de ARN/ml en la población por intención de tratar estratificada, prefijándose un margen de no inferioridad del 6%. Entre las variables secundarias se consideró la proporción de pacientes con niveles de viremia inferiores a 50 copias de ARN/ml. Dada la similitud en el diseño de los estudios se hizo un análisis agrupado de los datos después de que todos los sujetos

⁷ El tratamiento con cabotegravir contempla su uso crónico en combinación con rilpivirina cada 2 meses (con un margen de 7 días antes o después de la fecha programada), ambos en sus presentaciones inyectables por vía intramuscular y administrados de manera separada (uno en cada nalga en la misma visita). El cambio a este tratamiento debe hacerse el último día de uso de cualquier pauta de TAR oral que siguiera el paciente, administrándose inicialmente 2 dosis de cada fármaco separadas con un margen de 1 mes, tras lo cual ya se puede iniciar la pauta bimensual. Antes de comenzar terapia con CAB+RPV inyectables, puede hacerse un tratamiento oral previo para evaluar la tolerabilidad, tomando comprimidos de ambos fármacos una vez al día con una comida durante un mes.

⁸ Se aceptaron también pacientes pretratados con dolutegravir más otros dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITIAN) distintos a abacavir/lamivudina si los pacientes eran positivos para HLA-B*5701.

completaran su visita al menos a la semana 48 o interrumpieran el estudio prematuramente.

Cabe destacar que las características demográficas y clínicas de los pacientes en el estado basal estuvieron bien equilibradas entre los dos brazos de tratamiento de cada estudio (**Tabla 2**). Si se consideran en conjunto todos los pacientes tratados con CAB+RPV sobresale lo siguiente: la mediana de edad fue de 38 años (solo 1% tenía > 65 años), el 27% eran mujeres, el 27% no eran de raza blanca, y el 7% tenían un recuento inferior a 350 células CD4+/ml. Las

frecuencias de comorbilidades, factores de riesgo para la infección y riesgo cardiovascular fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento.

Los resultados de eficacia del análisis agrupado de los dos ensayos pivota-les revelan que, tras 48 semanas de tratamiento y careciéndose de datos virológicos en ese momento de un total de 53 pacientes (de los 1.182 aleatorizados), el régimen mensual de CAB+RPV fue no inferior al TAR actual respecto a la proporción de pacientes que tenían una carga viral plasmática de ≥ 50 copias ARN/ml (1,9% y 1,7% respecti-

vamente), de modo que solo hay una diferencia ajustada entre tratamientos de 0,2 puntos porcentuales en la tasa de ausencia de control estricto de la viremia ($IC_{95\%}$ -1,4 a 1,7), sin significación estadística. Conviene subrayar que los análisis por protocolo respaldaron la no inferioridad entre tratamientos, y en ambos estudios las diferencias en función de las características basales (recuento de CD4+, género, raza, índice de masa corporal, edad, tercer agente del TAR basal) fueron comparables (AEMPS, 2020).

Tabla 2. Características de los participantes y principales resultados de eficacia con la pauta intramuscular cada 4 semanas de cabotegravir+rilpivirina en los estudios FLAIR y ATLAS, ajustados por factores de estratificación basal.

| ENSAYO CLÍNICO | FLAIR | | ATLAS | |
|--|---|-------------------------------|--|-------------------------------|
| Número de pacientes incluidos (N) | 631 | | 616 | |
| ARN viral basal > 100 000 copias/ml | 20% | | - | |
| Recuento < 350 células CD4+/ml | 31% | | 8% (> 500/ml: 74%) | |
| Edad (mediana) | 34 años | | 41 años* | |
| Raza blanca | 74% | | 68% | |
| Sexo varón | 78% | | 67% | |
| Tratamiento oral previo a la aleatorización | ABC/DTG/3TC diario durante 20 semanas | | 2 ITIAN + INI: 33% de pacientes 2 ITIAN + ITINN: 50% de pacientes 2 ITIAN + IP: 17% de pacientes | |
| BRAZOS DE TRATAMIENTO | CAB+RPV (1 mes inicial de terapia oral diaria) | Continuación en el TAR previo | CAB+RPV (1 mes inicial de terapia oral diaria) | Continuación en el TAR previo |
| Número de pacientes por brazo (n) | 283 | 283 | 308 | 308 |
| Variable primaria Pacientes con ARN viral ≥ 50 copias/ml a 48 semanas – n (%) | 6 (2,1%) | 7 (2,5%) | 5 (1,6%) | 3 (1,0%) |
| Efecto estimado por comparación | - 0,4% (-2,8; 2,1) | | + 0,7% (-1,2; 2,5) | |
| Variable secundaria Pacientes con ARN viral < 50 copias/ml a 48 semanas – n (%) | 265 (93,6%) | 264 (93,3%) | 285 (92,5%) | 294 (95,5%) |
| Efecto estimado por comparación | + 0,4% (-3,8; 4,5) | | - 3,0% (-6,7; 0,7) | |
| Pacientes sin datos virológicos a la semana 48 – n (%) | 12 (4,2%) | 12 (4,2%) | 18 (5,8) | 11 (3,6) |
| - Interrupción del tratamiento por evento adverso o muerte | 8 (2,8%) | 2 (0,7%) | 11 (3,6%) | 5 (1,6%) |
| - Interrupción por otro motivo | 4 (1,4%) | 10 (3,5%) | 7 (2,3%) | 6 (1,9%) |
| Referencias | Orkin <i>et al.</i> , 2021 | | Swindells <i>et al.</i> , 2020 | |

* En el estudio ATLAS la proporción de pacientes de > 50 años fue la única característica demográfica que no estuvo equilibrada entre grupos de tratamiento: 21% en el brazo CAB+RPV vs. 31% en el grupo control.

Abreviaturas: 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; DTG: dolutegravir; CAB: cabotegravir.

El estudio FLAIR tuvo una duración superior al corte del análisis principal. Los resultados obtenidos a las 96 semanas de tratamiento fueron consistentes con los descritos a las 48 semanas, con igual proporción de pacientes con niveles plasmáticos de ARN viral ≥ 50 copias/ml en ambos brazos, del 3,2% (diferencia: 0,0; IC_{95%} -2,9, 2,9), redundando en la no inferioridad entre terapias. Además, en aquellos pacientes que a la semana 100 decidieron cambiar del TAR de inicio al brazo CAB+RPV intramuscular con (n= 121) o sin fase de inducción oral (n= 111), se vio que a la semana 124 (o sea, tras 24 semanas con la nueva pauta) los resultados eran también muy similares: proporción de sujetos con ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml del 0,8% y 0,9%, respectivamente; las tasas de supresión virológica (< 50 copias ARN/ml) fueron similares en los dos grupos (93,4% y 99,1%).

Complementariamente, se tienen los resultados de un tercer ensayo de fase 3b aún en marcha (estudio **ATLAS-2M**), aleatorizado (1:1), controlado, abierto, multicéntrico y de grupos paralelos que comparó entre las dos pautas de CAB+RPV intramuscular, con dosificación mensual o bimensual (cada 4 u 8 semanas), administradas durante al menos 48 semanas en pacientes con infección por VIH-1 pretratada y virológicamente suprimidos durante al menos 6 meses (N= 1.045). La mayoría de pacientes procedían de alguno de los brazos del previamente citado estudio ATLAS (en el que debían haber cumplido 52 semanas de seguimiento), pero los que no habían sido tratados antes con la pauta experimental (63%) recibieron al inicio la combinación CAB+RPV en tomas diarias por vía oral durante 1 mes. Las características de los sujetos estaban balanceadas en los dos brazos: mediana de edad de 42 años (4% con > 65 años), 27% mujeres, 73% de raza caucásica y un +6% tenía un recuento de < 350 células/ml.

El análisis principal (Jaeger *et al.*, 2021) reveló que, a la semana 48, un tratamiento con CAB+RPV cada 8 semanas (n= 522) se muestra similar en eficacia a la pauta mensual (n= 522) en términos de la proporción de pacientes con una viremia de ≥ 50 copias ARN/ml (variable principal de eficacia): 2,0% (n= 9) y 1,0% (n= 5), respectivamente; no hubo una diferencia sustancial entre tratamientos (+1,0 puntos porcentuales; IC_{95%} -0,6 a 2,2), cumpliéndose el criterio de no inferioridad, sin identificarse tampoco diferencias clínicamente significativas en los distintos subgrupos según las características basales. Los datos divulgados a 96 y 152 semanas de tratamiento son consistentes con los anteriores y permiten concluir que la pauta de administración bimensual de CAB+RPV tiene una eficacia a medio-largo plazo parecida a la pauta mensual, sin asociarse con una frecuencia significativamente mayor de falta de supresión virológica: por ejemplo, tras casi 3 años la proporción de sujetos con niveles plasmáticos de ≥ 50 copias de ARN/ml fue del 2,7% y 1,0%, respectivamente (diferencia de +1,7 puntos; IC_{95%} 0,1-3,3).

De todo lo anterior se deduce que el número de fracasos virológicos confirmados con el uso durante 1 año del nuevo fármaco es escaso en todos los estudios de fase 3 (tasa del 1%), quizá solo ligeramente superior con la pauta bimensual en el estudio ATLAS-2M (1,7%). Pese a ello, un análisis multivariable de aquellos casos permitió establecer una asociación significativa entre el riesgo de fracaso virológico y la presencia de 3 factores: mutaciones de resistencia viral a RPV, el subtipo A6/A1 de VIH-1 con polimorfismos en la integrasa y la obesidad (IMC > 30 kg/m²). En cambio, la distancia entre dosis (4 u 8 semanas) no se asoció con mayor riesgo de fracaso (AEMPS, 2023).

Finalmente, desde el punto de vista de la **seguridad**, el régimen CAB+RPV parece bien tolerado, con un perfil

toxicológico relativamente benigno en el que la amplia mayoría de eventos adversos son leves-moderados (de grado 1 o 2), no habiéndose notificado eventos de grado 5 –muerte– relacionados con el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las emergentes en el lugar de inyección (hasta 84% y 76% con las pautas mensual y bimensual, respectivamente), siendo la mayoritaria el dolor (77%), con porcentajes tampoco despreciables de nódulos o induración local (< 15%); aunque no revestían gravedad (solo grado 3 en un 3-4%), eran autolimitadas (3 días de duración promedio) y menos frecuentes conforme avanzaba el tratamiento, provocaron el abandono del mismo en hasta el 1% de los pacientes. Otras reacciones adversas no relacionadas con la vía de administración tuvieron una incidencia similar con CAB+RPV respecto a los regímenes de TAR oral usados como controles; destacan entre ellas la cefalea (7-12%), la sensación febril (7-10%), las hemorroides, el mareo y las náuseas, astenia, diarrea o dolor lumbar.

Las reacciones adversas graves, de grado 3 o 4, fueron más frecuentes en el grupo tratado con CAB+RPV (afectaron hasta el 8% de los pacientes) respecto al tratamiento con TAR oral (5%). Entre las relacionadas con el tratamiento que tuvieron mayor incidencia con cabotegravir (todas en torno al 3%) sobresalen: cefalea, diarrea, fatiga y pirexia. Los datos disponibles a más largo plazo sugieren que el perfil de seguridad de cabotegravir es consistente con el observado a la semana 48, sin apreciarse nuevos signos de preocupación ni diferencias reseñables entre la frecuencia de dosis o la ausencia de una inducción oral.

Aspectos innovadores

Cabotegravir es un nuevo inhibidor de la integrasa del VIH de segunda generación, que se une y bloquea el sitio activo de la enzima gracias a su estructura pseudopeptídica prácticamente idéntica al ya disponible dolutegravir. En concreto, inhibe uno de los pasos (transferencia de hebras) del proceso de integración del ADN retroviral en el genoma de la célula huésped que cataliza la enzima, bloqueando así la replicación del VIH. En base a ello, el medicamento se ha autorizado, en combinación con el inhibidor de la transcriptasa inversa rilpivirina, para el tratamiento por vía intramuscular de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos (< 50 copias de ARN/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia y sin fracaso virológico previo con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI).

Con un diseño similar (abierto y con comparador activo), considerado adecuado por la Agencia Europea de Medicamentos, los dos estudios pivotaes –FLAIR y ATLAS– que han sustentado la aprobación de la pauta de tratamiento con la asociación CAB+RPV, con o sin periodo inicial de administración por vía oral, han demostrado adecuadamente su no inferioridad frente a algunas de las combinaciones de TAR que actualmente recomiendan las principales guías terapéuticas. Con casi 1.200 pacientes aleatorizados, los resultados del análisis agrupado revelan que, tras 48 semanas de tratamiento, el nuevo régimen intramuscular administrado cada 4 semanas cumplió los criterios óptimos de no inferioridad –margen del 4%– frente al TAR oral, permitiendo un control similar de la viremia: la diferencia en la proporción de pacientes con ≥ 50 copias ARN viral/ml (variable primaria) fue de solo +0,2 puntos porcentuales (1,9% con CAB+RPV vs. 1,7% con otros regímenes de TAR), no hallándose significación

estadística. Los análisis por subgrupos confirmaron una eficacia consistente para el nuevo fármaco, con independencia de factores basales como edad, género, raza, índice de masa corporal, recuento de células CD4+ o régimen oral usado.

Por otro lado, el estudio de fase 3b ATLAS-2M, también aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, con más de 1 000 pacientes con infección por VIH-1 y supresión virológica con un TAR oral durante al menos 6 meses, demostró que no hay diferencias sustanciales en la eficacia de las dos pautas posibles de CAB+RPV, una de dosificación mensual y la otra bimensual. Un tratamiento durante 48 semanas en ambos casos se relacionó con similares tasas de pacientes con viremia de ≥ 50 copias ARN/ml (2,0% con la dosificación cada 8 semanas y 1,0% cada 4 semanas; diferencia de +1,0 punto), cumpliéndose el criterio de no inferioridad. Tampoco se vieron cambios clínicamente significativos en función de la pauta usada en los distintos subgrupos de pacientes según características basales.

Tanto en este como en los estudios pivotaes, los tratamientos en las fases de extensión a 96 y hasta 256 semanas confirman la eficacia de la combinación CAB+RPV por vía intramuscular a largo plazo. Análisis multivariables sugieren un mayor riesgo de fracaso virológico al tratamiento con cabotegravir –aunque bajo en general– en pacientes con obesidad, con antecedentes de resistencias a ITINN (como rilpivirina) o infectados con el subtipo A6/A1 (prevalencia $< 1\%$ en España), por su cierta resistencia natural a inhibidores de integrasa; por ello, es recomendable realizar un test genotípico de resistencias y de tipado viral antes de iniciar el nuevo fármaco.

Por otro lado, se trata de un fármaco bien tolerado, incluso a largo plazo, con un perfil de seguridad bien caracterizado por datos de

casi 1 200 pacientes. Se asocia con eventos adversos leves-moderados en su práctica totalidad, y entre las reacciones adversas más frecuentes sobresalen las del sitio de inyección (76-84%, dolor mayoritariamente), que suelen tener carácter autolimitado y más incidente al principio del tratamiento. También se ha descrito una reseñable incidencia –similar a otros TAR orales– de cefalea (7-12%), fiebre (7-10%), hemorroides, diarrea o dolor lumbar. Los eventos adversos graves son escasos, aunque ligeramente más frecuentes que con TAR oral (8% vs. 5%); entre ellos destaca la notificación de cefalea, diarrea, fatiga y pirexia, pero se relacionan con una tasa de interrupciones del tratamiento muy baja.

En un escenario de infección viral que requiere tratamiento de por vida (la única, a excepción de la hepatitis B), y en que si se detiene el tratamiento repunta la viremia a las pocas semanas, los avances en la terapéutica no solo consisten en disponer de fármacos más efectivos o con menor toxicidad a largo plazo, sino también en una simplificación de las pautas que permita una mejora de la adherencia terapéutica. La aparición de esta nueva terapia con cabotegravir de liberación –y duración– prolongada y de administración por vía intramuscular supone un paso más allá del importante progreso que, en términos de calidad de vida, supuso la co-formulación de regímenes de TAR en una única dosis oral diaria.

Con un control de la viremia similar al de otras alternativas de elección, el nuevo fármaco forma parte de la primera terapia antirretroviral inyectable autorizada frente a la infección por VIH-1. Como principales ventajas, permitirá separar las dosis varias semanas, reducir los efectos adversos gastrointestinales y el riesgo de interacciones farmacológicas a nivel digestivo de otros TAR orales y, sobre todo, una reducción de la presión

psicológica y el estigma asociado a la toma diaria de medicación. Pero, por otro lado, su administración parenteral supondrá una mayor frecuencia de visitas médicas, con el consiguiente coste indirecto y sobrecarga del sistema, y la administración espaciada puede paradójicamente provocar olvidos de cumplimiento, agravando el problema de la selección y transmisión de resistencias virales, por lo que insistir en la promoción de la adherencia por distintas vías se revela fundamental.

Pese a no incorporar ningún mecanismo de acción novedoso ni suponer una cura de la infección por VIH, el

beneficio de la pauta de cabotegravir+rilpivirina no puede valorarse estrictamente en función de un criterio virológico o de recuperación inmunitaria, sino respecto a la comodidad de la pauta terapéutica y sus ventajas para aquellos pacientes con dificultades para un buen cumplimiento de un tratamiento diario: los resultados comunicados por los pacientes apuntan a una gran satisfacción general con la calidad de vida aportada por CAB+RPV comparado con el TAR oral, indicativos de una buena aceptabilidad de la dosificación inyectable mensual al reducir la presión psicológica y la ansiedad que se asocia a la toma diaria

de tratamiento (Mantsios *et al.*, 2020; Chounta *et al.*, 2021).

Es previsible que a futuro el nuevo fármaco pueda tener un interesante papel en la profilaxis pre-exposición. De hecho, en dos estudios ha demostrado que la pauta aquí evaluada reduce el riesgo de infección en un 69-90% frente a tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina por vía oral, pero esta indicación no ha sido aún autorizada en la UE.

Valoración

Cabotegravir

▼Vocabria® (ViiV Healthcare)

Grupo Terapéutico (ATC): J05AJ04. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA.

Indicaciones autorizadas: Indicaciones autorizadas: Tratamiento, en combinación con rilpivirina, de la infección por el 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 y sin fracaso virológico previo con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI).

La presentación en comprimidos puede usarse para la inducción oral diaria para evaluar la tolerabilidad de cabotegravir y rilpivirina antes de la administración de sus formas inyectables, así como para la terapia oral para adultos que no podrán recibir la pauta inyectable de ambos fármacos. La presentación en inyectable intramuscular puede usarse para dosificar el tratamiento una vez al mes o cada dos meses.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Fármacos relacionados registrados en España

| Fármaco | Medicamento® | Laboratorio | Año |
|--------------|--------------|-----------------|------|
| Raltegravir | Isentress | MSD | 2007 |
| Elvitegravir | Stribild | Gilead | 2013 |
| Dolutegravir | Tivicay | Viiv Healthcare | 2014 |
| Bictegravir | Biktarvy | Gilead | 2018 |

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Vocabria® suspensión inyectable (cabotegravir). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201481003/FT_1201481003.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Vocabria® comprimidos (cabotegravir). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201481001/FT_1201481001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de la combinación de cabotegravir (Vocabria®) y rilpivirina (Rekambys®) inyectables en la infección por VIH. 2023. PT 86-2023/V1/12012023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-086-2023-Vocabria.pdf>.

Chounta V, Overton ET, Mills A, Swindells S, Benn PD, 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: 849-62.

European Medicines Agency (EMA). Vocabria®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020. EMA/586324/2020. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vocabria-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Infección por VIH. Panorama Actual Med. 2018; 42(419): 1133-67.

Jaeger H, Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Andrade-Villanueva JF, 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): e679-89. DOI: 10.1016/S2352-3018(21)00185-5.

Mantsios A, Murray M, Karver TS, 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: 3473-81.

Martínez E, Arribas JR, Polo R et al.

Panel de expertos de GeSIDA y 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. Actualización enero 2022. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/01/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf>.

Mbhele N, Chimukangara B, Gordon M.

HIV-1 integrase strand transfer inhibitors: a review of current drugs, recent advances and drug resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2021; 57(5): 106343. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106343.

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(4): e185-96. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30340-4.

Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, 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(12): 1112-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1904398.