



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



AVANCE TERAPÉUTICO

ANTIRRETROVIRAL, LA LLEGADA DEL TRATAMIENTO INYECTABLE

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Andrea Guilló Robles

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: José Manuel del Moral Sánchez

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1 Etiología.....	6
2.2 Fisiopatología.....	6
2.3 Sintomatología y transmisión del VIH.....	8
2.4 Estado de la infección por VIH.....	9
2.5 Diagnóstico.....	9
2.6 Tratamiento.....	10
2.6.1 Tratamiento antirretroviral.....	10
2.6.2 Prevención. Profilaxis preexposición.....	12
2.6.3 Nuevos fármacos de acción prolongada.....	13
3. OBJETIVOS	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS	16
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
5.1 Revisión de la eficacia y seguridad de los fármacos de acción prolongada.....	17
5.2 Estudio farmacoeconómico.....	24
5.3 Evaluación de la terapia antirretroviral inyectable.....	26
6. CONCLUSIONES	30
7. BIBLIOGRAFÍA	31

ÍNDICE DE TABLAS E ILUSTRACIONES

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales.....	11
Tabla 2. Combinaciones de inicio de TAR recomendadas.....	12
Tabla 3. Pauta de dosificación IM mensual en adultos.....	14
Tabla 4. Pauta de dosificación IM cada 2 meses en adultos.....	14
Tabla 5. Principales ensayos de tratamiento con CAB+RPV AP.....	22
Tabla 6. Estudio farmacoeconómico del TAR.....	24
Tabla 7. Comparación indirecta ajustada de los distintos TAR.....	27
Ilustración 1. Estructura del VIH.....	6
Ilustración 2. Ciclo de vida del VIH.....	7
Ilustración 3. Diseño del estudio ATLAS.....	18
Ilustración 4. Diseño del estudio FLAIR.....	19
Ilustración 5. Diseño del estudio LATTE-2.....	20
Ilustración 6. Estudios FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M.....	21
Ilustración 7. Diseño del estudio SOLAR.....	22

ABREVIATURAS

AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios)

AP (Acción prolongada)

CAB (Cabotegravir)

CVP (Carga viral plasmática)

EMA (Agencia Europea del Medicamento)

FVC (Fracaso virológico)

IM (Intramuscular)

INI (Inhibidor de la integrasa)

IP/p (Inhibidor de la proteasa potenciado)

ITIAN (Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido)

ITINN (Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido)

ITS (Infecciones de transmisión sexual)

PrEP (Profilaxis preexposición)

RPV (Rilpivirina)

SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

TAR (Tratamiento antirretroviral)

1. RESUMEN

El VIH, virus de inmunodeficiencia humana, ataca y destruye los linfocitos CD4 del sistema inmunitario que combaten infecciones. Actualmente, el tratamiento antirretroviral se fundamenta en una triple terapia o una doble terapia oral de un único comprimido diario y una terapia dual de acción prolongada de administración intramuscular. La terapia dual de acción prolongada es la más novedosa y consiste en la administración de cabotegravir y rilpivirina inyectable, financiada para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 cop/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia a, y sin fracaso virológico previo con ITINN e INI.

El principal objetivo del trabajo es evaluar la eficiencia y conveniencia de la nueva terapia antirretroviral inyectable de cabotegravir y rilpivirina. Para evaluar la eficacia, se ha llevado a cabo una revisión de los ensayos clínicos más significativos que muestran la eficacia y seguridad de la terapia parenteral dual, una comparación indirecta ajustada para valorar la eficacia y un estudio farmacoeconómico que compara el coste del tratamiento inyectable con el de los antirretrovirales orales más frecuentes.

Respecto a la metodología, la búsqueda de los ensayos clínicos acerca de la terapia dual se ha realizado en PubMed. Además, se ha empleado la base de datos ClinicalTrials, fichas técnicas, guías clínicas nacionales del grupo GeSIDA y el IPT de la terapia antirretroviral inyectable. Además se realizó un estudio farmacoeconómico para valorar el coste-eficiencia.

La terapia antirretroviral inyectable ha demostrado ser una alternativa terapéutica eficiente que presenta una eficacia, seguridad y tolerabilidad similar a los tratamientos antirretrovirales orales. La selección de esta alternativa debe tener en cuenta las preferencias del paciente para mejorar su calidad de vida y adherencia. Además, el estudio farmacoeconómico abordado demuestra que puede llegar a ser una terapia más, más económica que algunos antirretrovirales orales.

2. INTRODUCCIÓN

El VIH, virus de inmunodeficiencia humana, ataca y destruye los linfocitos CD4 del sistema inmunitario que combaten infecciones. La pérdida de linfocitos CD4 dificulta la protección del cuerpo contra las infecciones. Sin tratamiento, el VIH puede gradualmente destruir el sistema inmunitario, lo que causa el deterioro de la salud y la aparición del SIDA (1).

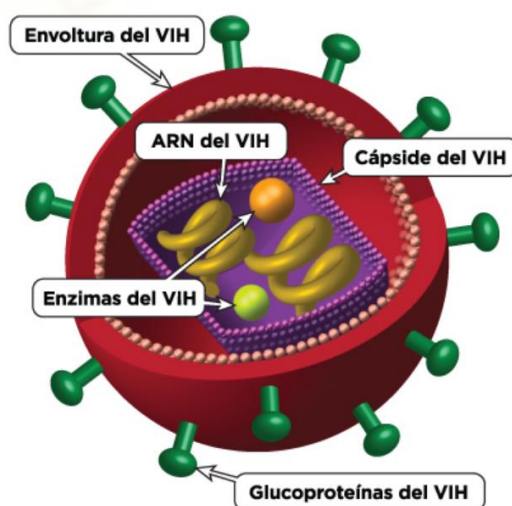
2.1 ETIOLOGÍA

El VIH pertenece al género *Lentivirus*, subfamilia *Orthoretrovirinae*, familia *Retroviridae* y se clasifica en dos tipos según su origen: VIH-1 y VIH-2 (2).

- El VIH-1 proviene del chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* (SIVcpz) y es el más prevalente.
- El VIH-2 proviene del mono *Sooty mangabey* (SIVsm) y se encuentra principalmente en África Occidental, además es menos patogénico.

El virus está compuesto por una envoltura externa con glicoproteínas, gp120 y gp41; una cápside; ARN (material genético del virus); y las enzimas: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa (1).

Ilustración 1. Estructura del VIH.



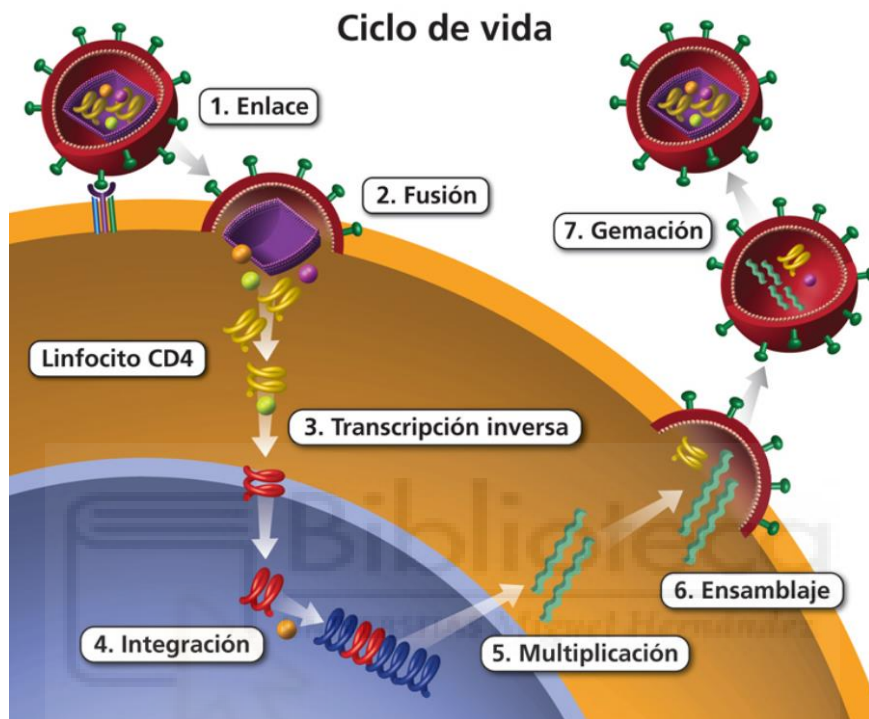
2.2 FISIOPATOLOGÍA

El VIH ataca a una célula CD4 y emplea el mecanismo de la célula para reproducirse y multiplicarse. Este proceso, que se realiza en siete etapas, se

llama el ciclo de vida del VIH. Los medicamentos contra el VIH inactivan el virus en las distintas etapas del ciclo de vida.

Las siete etapas del ciclo de vida del VIH son: enlace, fusión, transcripción inversa, integración, multiplicación, ensamblaje y gemación (1).

Ilustración 2. Ciclo de vida del VIH



1. **Enlace** (o fijación): El VIH se enlaza a los receptores en la superficie del linfocito CD4.
2. **Fusión:** La envoltura del VIH y la membrana del linfocito CD4 se fusionan, lo que permite que el VIH entre a la célula.
3. **Transcriptasa inversa:** Dentro del linfocito CD4, el VIH libera y usa la transcriptasa inversa para la conversión de ARN del VIH a ADN. Dicha conversión, le permite al VIH entrar al núcleo del linfocito CD4 y combinarse con el ADN del linfocito.
4. **Integración:** Dentro del núcleo del linfocito CD4, el VIH libera y usa la integrasa para insertar su ADN vírico dentro del ADN del linfocito CD4.
5. **Multiplicación:** Una vez el VIH está integrado dentro del ADN del linfocito CD4, emplea el mecanismo de acción de ese linfocito para crear cadenas largas de proteínas del VIH.

6. **Ensamblaje:** El ARN del VIH y las nuevas proteínas víricas producidas salen a la superficie de la célula y se ensamblan en un VIH inmaduro (no infeccioso).
7. **Gemación:** El VIH inmaduro recién formado se impulsa hacia el exterior de la célula CD4. El nuevo VIH libera y usa la proteasa para descomponer las cadenas de proteínas en el virus inmaduro, creando el virus maduro (infeccioso).

Una vez que el paciente entra en contacto con el virus, hay tres fases de infección por el VIH (3):

1. Infección **primaria** o **aguda**. Se manifiesta de 2 a 4 semanas posteriores a la infección por el VIH. En esta fase, la concentración del virus es muy alta aumentando su riesgo de transmisión.
2. Infección **asintomática** o de **latencia** (infección crónica). Durante esta fase, el VIH continúa multiplicándose, pero en concentraciones muy bajas. Las personas con infección asintomática pueden no tener síntomas relacionados con el VIH. Esta fase puede durar años y es posible transmitir el VIH.
3. **SIDA**. Es la fase final, más grave y avanzada. Se diagnostica de SIDA cuando una persona con VIH tiene un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200/mm³, una carga viral muy alta y/o presenta infecciones oportunistas. Sin tratamiento, se estima que la esperanza de vida es de 3 años.

2.3 SINTOMATOLOGÍA Y TRANSMISIÓN DEL VIH

Respecto a la **sintomatología** de la infección por VIH, puede darse dentro de 2 a 4 semanas después de la infección. Algunas personas tienen síntomas parecidos a los de la gripe como fiebre, escalofríos o erupción cutánea. Otros síntomas son las sudoraciones nocturnas, los dolores musculares, el dolor de garganta, la fatiga, la inflamación de los ganglios linfáticos y las úlceras bucales. Los síntomas pueden durar de unos días a varias semanas (1).

El VIH puede transmitirse de una persona a otra cuando se comparten ciertos líquidos corporales y el virus llega hasta la sangre de otra persona. La sangre, el

semen, las secreciones vaginales y la leche materna de las personas con VIH contienen altas cantidades de virus. La **transmisión del VIH** puede ser (3):

- **Vía sexual:** la transmisión se produce al mantener relaciones sexuales sin protección (anales o vaginales) con una persona con VIH.
- **Vía sanguínea:** la transmisión se produce al intercambiar o compartir agujas, jeringuillas y utensilios en contacto con la sangre (para inyectarse drogas, por ejemplo).
- **Transmisión perinatal:** transmisión del VIH durante el embarazo, el parto o la lactancia.

2.4 ESTADO DE LA INFECCIÓN POR VIH

En 2020 se notificaron en España 1.925 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 4,07 por 100.000 habitantes. El 84,3% de los nuevos casos fueron hombres. La media de edad fue de 36 años, no observándose diferencias significativas en la edad de hombres y mujeres recién diagnosticados. El 82,7% de los nuevos diagnósticos de VIH fueron por transmisión sexual (4).

El 46,8% de los nuevos diagnósticos registrados en 2020 presentaron un diagnóstico tardío. El diagnóstico tardío se asocia a una mayor mortalidad, morbilidad y costes económicos. También se asocia a un mayor período de transmisibilidad y, por tanto, una mayor incidencia del VIH (4).

Se estima que hay 146.500 personas que viven con VIH en España. De ellas, el 13,7% no saben que tienen la infección por el VIH mientras que el 93,4% conocen su diagnóstico y reciben tratamiento antirretroviral. De éstas últimas, el 90,4% tendrían supresión virológica. Es necesario mantener el porcentaje alcanzado de personas que reciben tratamiento antirretroviral para no transmitir el VIH por la vía sexual (4).

2.5 DIAGNÓSTICO

Se emplean tres tipos de pruebas para diagnosticar la infección por el VIH (1):

- **Pruebas de anticuerpos:** detectan si existen anticuerpos contra el VIH en la sangre o en las secreciones bucales en menos de 30 minutos.
- **Pruebas de antígenos y anticuerpos:** puede detectar tanto antígenos (una parte del virus) como anticuerpos en la sangre.

- **Pruebas de ácido nucleico** (o NAT): examinan la presencia del VIH en la sangre.

La prueba inicial de detección del VIH de una persona suele ser una prueba de anticuerpos o una de antígenos y anticuerpos. Las pruebas de ácido nucleico están restringidas a una persona que haya tenido una exposición de alto riesgo debido a su elevado coste. Los resultados positivos deben confirmarse con una segunda prueba, siendo una de ellas el Western Blot, para poder darle a una persona un diagnóstico definitivo, es decir, si es seropositiva. La carga viral se emplea para considerar un tratamiento inicial en pacientes infectados por VIH, para el seguimiento de los pacientes y para comprobar el fracaso virológico al tratamiento antirretroviral en uso (2).

2.6 TRATAMIENTO

2.6.1 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El principal objetivo del **TAR** es conseguir de forma permanente la supresión viral por debajo de 50 copias/mL en sangre, lo que se conoce como indetectabilidad, objetivo que evita la transmisión del VIH. Además, se asocia a restablecer la función inmunológica y prevenir la aparición de mutaciones de resistencia (5).

Aunque el TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible, es importante valorar de forma individualizada el momento más adecuado de inicio del TAR y los fármacos que deben formar parte del régimen inicial. Tanto la CVP como la cifra de linfocitos CD4 en sangre son parámetros importantes para monitorizar la respuesta al TAR y para la elección del TAR de inicio. La monitorización antes de iniciar el TAR, durante el mismo y/o cuando se cambie de TAR es un método eficaz y mejora la adherencia (5).

Actualmente el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 consiste en la combinación de dos o tres fármacos antirretrovirales. Las pautas triples deben incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de integrasa (INI), un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) o un inhibidor de la proteasa potenciado con Ritonavir (IP/p). Con estas combinaciones se puede conseguir una CVP <50 cop/mL a las 48 semanas de tratamiento en más del

85% de los casos. En el caso de pacientes embarazadas o de pacientes con tuberculosis estas recomendaciones no son válidas (5).

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales

Fármacos antirretrovirales	
ITIAN	3TC (Lamivudina), FTC (Emtricitabina), ABC (Abacavir), TAF (tenofovir alafenamida), TDF (tenofovir disoproxil)
INI	DTG (Dolutegravir), BIC (Bictegravir), RAL (Raltegravir), EVG (Elvitegravir), CAB (Cabotegravir)
ITINN	RPV (Ralpivirina), DOR (Doravirina), NVP (Nevirapina), EFV (Efavirenz), ETR (Etravirina)
IP/p	DRV/p (Darunavir)

Las pautas preferentes de TAR de inicio son las siguientes combinaciones: BIC/FTC/TAF (*BIKTARVY®*), DTG/ABC/3TC (*TRIUMEQ®*), DTG+FTC/TAF (*TIVICAY®+DESCOVY®*) o DTG/3TC (*DOVATO®*). La única pauta doble recomendada en el momento actual como TAR de inicio consiste en la combinación de un ITIAN (3TC) y un INI (DTG).

Siempre que sea posible se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en la transcriptasa inversa y en la proteasa a todos los pacientes antes de iniciar el TAR, ampliando a la integrasa si hay evidencia de transmisión a partir de un paciente tratado con INI; determinar el HLA-B*5701 en todos los pacientes antes de iniciar un régimen de TAR que contenga ABC; y determinar el tropismo del VIH-1 cuando se vaya a utilizar un antagonista del receptor CCR5 (5).

Tabla 2. Combinaciones de inicio de TAR recomendadas (5).

3er Fármaco	Pautas†	Comentarios‡
Preferentes: Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes, que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior o superior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes y presentan ventajas adicionales por número de comprimidos, barrera de resistencia, tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF*	
	DTG/3TC	- No recomendado en pacientes con cifra basal de CD4+ menor de 200/μL. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
Alternativas: Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
INI	RAL+FTC/TAF*	- RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas - Esta pauta se considera actualmente alternativa debido a su peor barrera frente a las resistencias respecto a las pautas preferentes, y a que no puede administrarse con un comprimido único.
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF DRV/r+FTC/TAF**	- Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF*, ***	- Existe la combinación de DOR/3TC/ TDF en comprimido único, que podría utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas, aunque aún no está comercializada en España.
	RPV/FTC/TAF*	-No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL - No indicado en pacientes con CVP >100.000 cop/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. - Se debe tomar siempre con una comida.

2.6.2 PREVENCIÓN. PROFILAXIS PREEXPOSICIÓN

A pesar de los avances realizados en los últimos años, la eliminación de la infección por el VIH sigue sin ser efectiva. El objetivo de la **PrEP** es prevenir la infección por el VIH mediante la administración de fármacos antirretrovirales a personas no infectadas por el virus. Se trata de una pauta basada en TDF/FTC (**TRUVADA®**) de una única toma diaria por vía oral, la cual ha demostrado ser muy eficaz en la reducción del riesgo de transmisión y segura respecto a los efectos adversos, además de coste-efectiva. Por ello, la EMA y la AEMPS autorizaron la indicación de TDF/FTC en 2016 como tratamiento preventivo de

la infección por el VIH. En España, la PrEP fue incluida en la prestación farmacéutica financiada por el Sistema Nacional de Salud en 2019 (4).

La PrEP forma parte de un programa que incluye una combinación de medidas generales: la educación sexual, la promoción del uso del preservativo, y el consejo asistido, la evaluación del consumo de sustancias, la detección y tratamiento precoz de las ITS y la actualización del estado vacunal.

2.6.3 NUEVOS FÁRMACOS DE ACCIÓN PROLONGADA

A lo largo del tiempo, los tratamientos antirretrovirales se han ido simplificando. Se considera simplificación del TAR a la reducción del número de dosis diarias, de comprimidos y/o de fármacos o el cambio a una pauta que requiera menor necesidad de controles. El objetivo de dicha simplificación es mejorar la adherencia y la calidad de vida del paciente, manteniendo la eficacia (6).

Históricamente el TAR se ha basado en una triple terapia oral de múltiples comprimidos y posologías. Actualmente, el TAR se basa en una triple terapia o una doble terapia oral de un único comprimido diario. También está disponible una terapia dual de acción prolongada de administración intramuscular.

La **terapia dual de acción prolongada** consiste en la administración de cabotegravir y rilpivirina inyectable.

- **CABOTEGRAVIR (VOCABRIA®)**

Cabotegravir (CAB) es un inhibidor de la integrasa (INI) (7). Indicado, en combinación con rilpivirina inyectable, para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 <50 cop/ml) en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia a, y sin fracaso virológico previo con ITINN e INI (8).

- **RILPIVIRINA (RECAMBYS®)**

Rilpivirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) (9). Indicado, en combinación con cabotegravir inyectable, para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia a, y sin fracaso virológico previo con ITINN e INI (8).

Respecto a la pauta posológica, cabotegravir y rilpivirina de liberación prolongada permiten su dosificación intramuscular cada mes o cada dos meses (10).

Tabla 3. Pauta de dosificación IM mensual en adultos (10).

Medicamento	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIÓN DE CONTINUACIÓN
	Las inyecciones se inician el último día del TAR oral o de la inducción oral	Un mes después de la inyección de inicio y mensualmente en adelante
Rilpivirina	900mg	600mg
Cabotegravir	600mg	400mg

Tabla 4. Pauta de dosificación IM cada 2 meses en adultos (10).

Fármaco	INYECCIÓN INICIAL	INYECCIÓN DE CONTINUACIÓN
	Las inyecciones se inician el último día del TAR oral o de la inducción oral. Un mes más tarde se administra la segunda de las inyecciones iniciales.	Dos meses después de la última inyección inicial y cada 2 meses en adelante.
Rilpivirina	900mg	900mg
Cabotegravir	600mg	600mg

Cuando se decida hacer inducción oral (10):

- CAB 30mg oral una vez al día durante un mes está indicado como dosificación inicial oral antes de comenzar CAB inyectable.
- RPV 25mg oral una vez al día durante un mes está indicado como dosificación inicial oral antes de comenzar RPV inyectable.

En cuanto a la administración de cabotegravir y rilpivirina, se realiza mediante una inyección ventroglútea en dos lugares separados en la misma visita por

personal sanitario (10). Las inyecciones deben ser administradas el mismo día del mes, pero si es necesario, se pueden administrar 7 días antes o después de la fecha programada. Los pacientes que se pierdan una visita de inyección serán clínicamente reevaluados para garantizar que siga siendo adecuado reanudar el tratamiento.

Algunas de las consideraciones a tener en cuenta antes del inicio de la terapia parenteral dual son (5):

- Una inducción oral con CAB y RPV durante un mes no es imprescindible.
- La larga vida de eliminación de CAB+RPV AP podría favorecer la aparición de fracasos virológicos con resistencias en pacientes que abandonen el TAR o mal adherentes.
- La reacción adversa más común con la combinación de CAB+RPV AP son las reacciones locales en el punto de inyección.
- La administración intramuscular de CAB+RPV AP no evita tener en cuenta las interacciones en el metabolismo con otros fármacos descritas con la administración oral de cualquiera de ellos.
- Esta terapia dual no tiene efecto frente al virus de la Hepatitis B y no dispone de información sobre eficacia y seguridad en embarazadas.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es evaluar la eficiencia y conveniencia de la nueva terapia antirretroviral inyectable de cabotegravir y rilpivirina. La evaluación se ha basado en:

- La revisión de los ensayos clínicos más relevantes para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia dual, además de la satisfacción de los pacientes con este tratamiento.
- La comparación indirecta ajustada para comparar las eficacias.
- El estudio farmacoeconómico que compara el coste del tratamiento inyectable con el de los antirretrovirales orales para valorar el coste-eficiencia.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar la eficacia y seguridad de la nueva terapia antirretroviral inyectable, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed con la finalidad de encontrar ensayos clínicos más relevantes que demuestren la eficacia similar de CAB + RPV AP a los tratamientos antirretrovirales orales. También se accedió a la base de datos ClinicalTrials y al Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la combinación de cabotegravir (*Vocabria*®) y rilpivirina (*Rekambys*®) inyectable en la infección por VIH (20). Además, se ha empleado la ficha técnica (10) y la guía clínica encontrada en GeSIDA (5).

La búsqueda de los ensayos clínicos acerca de la nueva terapia antirretroviral inyectable se realizó una búsqueda en PubMed. La ecuación de búsqueda fue:

```
("HIV"[MeSH Terms] AND "rilpivirine/therapeutic use"[MeSH Terms] AND "injections, intramuscular"[MeSH Terms]) AND ((fha[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (2019:2024[pdat]))
```

Se aplicaron los filtros de fecha de publicación en los últimos 5 años, abstract y con acceso libre al texto. Se obtuvieron 9 resultados, de los cuales se descartaron 4 debido a que no trataba de los ensayos clínicos del tratamiento inyectable.

Respecto al estudio farmacoeconómico, la información requerida se obtuvo de los siguientes recursos:

- Buscador de la Información sobre la situación de Financiación de los Medicamentos (BIFIMED) (8)
- BOTPLUS (12)
- Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y productos sanitarios (11)
- El programa de gestión logística de la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana (ORION Logis)
- Ley de Tasas 20/2017 (26), con el fin de obtener información acerca de la asistencia en hospitales de día.
- Real Decreto 8/2010, con el fin de obtener información acerca de deducciones relativas a medicamentos (13).

En cuanto a la comparación indirecta ajustada, se calculó la reducción absoluta del riesgo (RAR) del brazo de TAR oral respecto al tratamiento inyectable teniendo en cuenta que la variable principal a comparar es la supresión virológica conseguida con el tratamiento antirretroviral, pacientes con CV<50cp/mL.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 REVISIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS DE ACCIÓN PROLONGADA

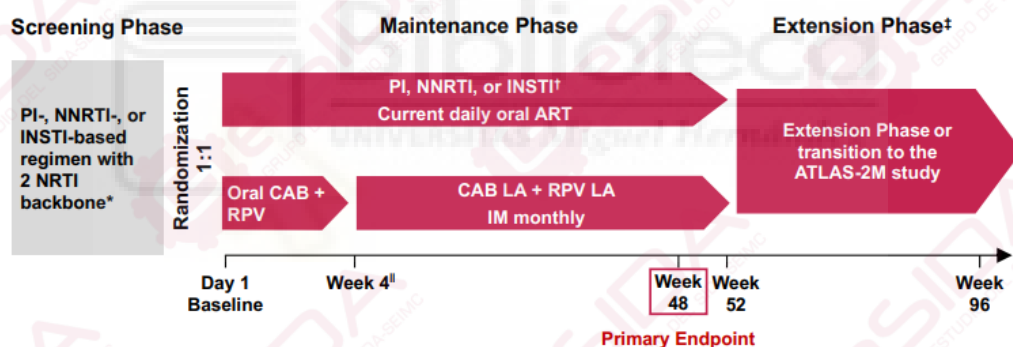
Las variables principales estudiadas en todos los ensayos fue la eficacia y seguridad de CAB+RPV AP.

El estudio **ATLAS** (Antirretroviral Therapy as Long Acting Suppression) **NCT02951052** (14) se realizó en sujetos adultos infectados por el VIH-1 con supresión viral actual en un régimen con 2 ITIAN más un tercer fármaco (ITINN, INI o IP), es decir, un TAR estable ininterrumpido por al menos 6 meses con CV< 50 cp/mL.

Este estudio se diseñó para establecer si permanecen virológicamente suprimidos al cambiar a un régimen intramuscular de dos fármacos de acción prolongada: cabotegravir (CAB) y rilpivirina (RPV).

Es un estudio de fase 3, randomizado (randomización estratificada según el tercer fármaco del TAR y sexo al nacimiento), aleatorizado, multicéntrico, internacional, de no inferioridad, controlado con activo, de grupos paralelos, y abierto que evalúa la eficacia, seguridad y tolerabilidad del cambio con el mantenimiento del TAR actual a CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg cada 4 semanas (Q4W: mensual). El objetivo principal fue comparar la proporción de participantes con carga viral ≥ 50 cp/mL a las 48 semanas. En este ensayo, el régimen inyectable mensual de acción prolongada no fue inferior al tratamiento oral antirretroviral estándar una vez al día para mantener la supresión del VIH-1. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron comunes, pero generalmente fueron temporales y de gravedad leve o moderada, y la satisfacción de los participantes fue mayor con el régimen intramuscular (15).

Ilustración 3. Diseño del estudio ATLAS (15).



A los participantes que completaron semana 52 de ATLAS se les dio la opción de retirarse, hacer la transición a ATLAS-2M o ingresar a una fase de extensión.

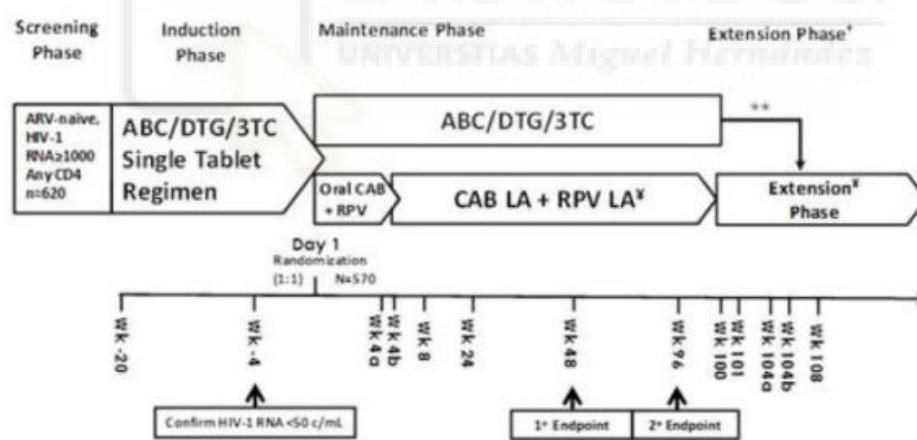
El estudio **ATLAS-2M NTC03299049** (16) compara la administración de CAB+RPV AP cada 4 semanas frente a cada 8 semanas en personas adultas infectadas con VIH-1 que están virológicamente suprimidos. Los perfiles de eficacia y seguridad de la dosificación cada 8 semanas y la dosificación cada 4 semanas fueron similares. Estos resultados respaldan el uso de cabotegravir más rilpivirina de acción prolongada administrados cada 2 meses como opción terapéutica para personas con VIH-1 ya que fue virológicamente no inferior a la administración mensual a semana 48 (17).

El estudio **FLAIR NCT02938520** (18) se realizó en participantes adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo, es decir, en pacientes naif.

Este estudio se diseñó para establecer si los participantes adultos infectados por el VIH-1 con supresión virológica en un régimen de comprimido único con INI (se limitará a ABC/DTG/3TC) durante 20 semanas, permanecerán suprimidos después de cambiar a un régimen intramuscular de dos medicamentos CAB AP 400 mg + RPV AP 600 mg cada 4 semanas en comparación con permanecer con ABC/DTG/3TC (abacavir/dolutegravir/lamivudina) durante 48 semanas.

Es un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad, controlado con activo, de grupos paralelos y abierto que evalúa la eficacia, seguridad y tolerabilidad de cabotegravir intramuscular de acción prolongada y rilpivirina para el mantenimiento de la supresión virológica después del cambio de un régimen de comprimido único con INI.

Ilustración 4. Diseño del estudio FLAIR (20).



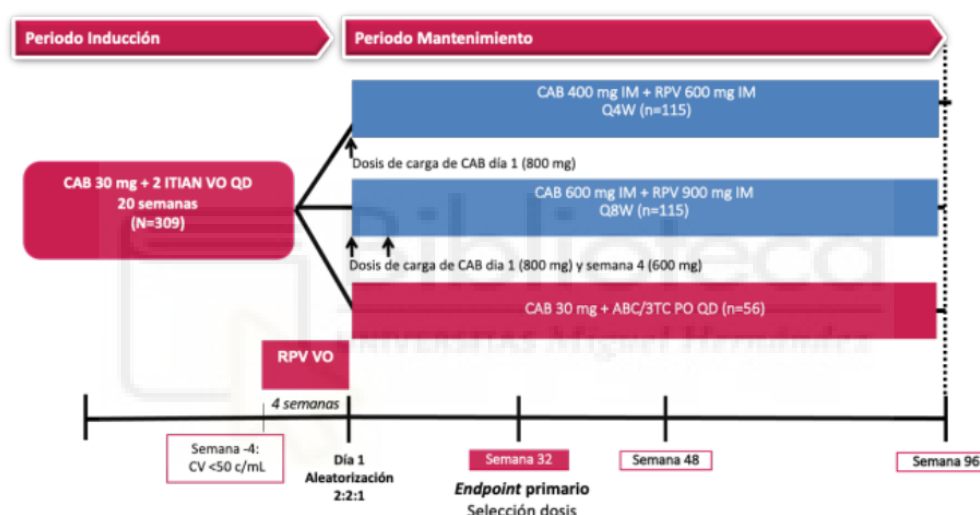
Los participantes que completan con éxito la semana 100 tendrán la opción de cambiar al grupo AP en la Fase de Extensión o ser retirado del estudio.

Los resultados de las 96 semanas reafirman los resultados de las 48 semanas, mostrando cabotegravir y rilpivirina de acción prolongada como opción terapéutica ya que continuaron no siendo inferiores en comparación con la continuación de un régimen de comprimido único en adultos infectados por el VIH-1 para el mantenimiento de la supresión viral (19).

El estudio **LATTE-2 NCT02120352** (21) se diseñó para evaluar el mantenimiento de la carga viral suprimida con un régimen intramuscular de CAB + RPV AP después de una inducción de la supresión virológica en un régimen oral diario de cabotegravir más abacavir/lamivudina (ABC/3TC) en sujetos adultos infectados por VIH-1 que no han recibido terapia antirretroviral (pacientes naif).

Es un estudio de fase 2b, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, de etiqueta abierta, que tiene como objetivo evaluar la actividad antiviral, la tolerabilidad y la seguridad de dos regímenes de dosificación intramuscular: mensual (Q4W) o bimensual (Q8W).

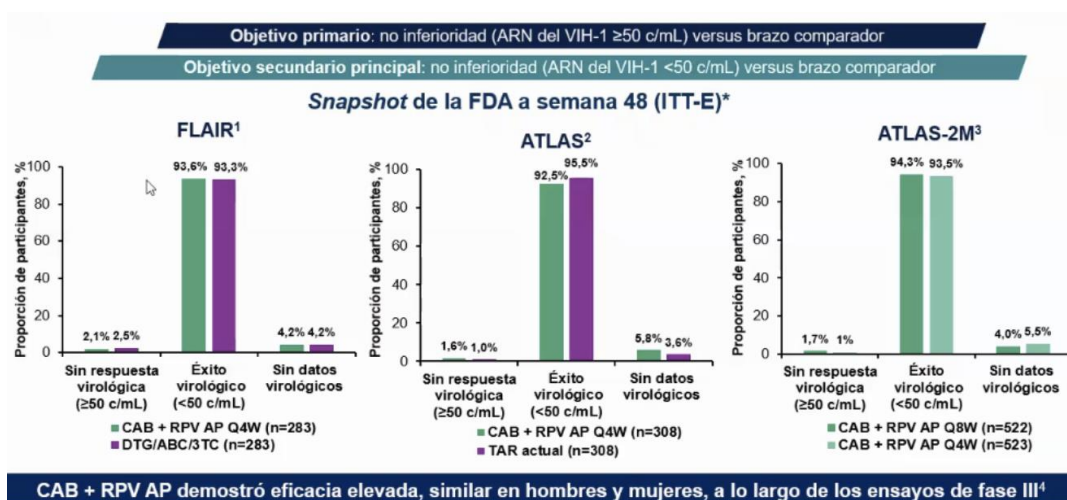
Ilustración 5. Diseño del estudio LATTE-2 (20).



Después de 20 semanas con cabotegravir oral + abacavir/lamivudina, los participantes fueron asignados al azar a cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada cada 4 semanas o cada 8 semanas o continuar con el TAR oral durante el período de mantenimiento de 96 semanas (22).

Los resultados de las 96 semanas muestran que la combinación de dos fármacos, CAB + RPV AP cada 4 semanas o cada 8 semanas fue tan efectiva como la terapia oral diaria de tres fármacos, CAB 30mg + ABC/3TC, para mantener la supresión viral del VIH-1 durante 96 semanas y fue bien aceptada y tolerada. Además, los participantes que recibieron terapia inyectable tuvieron altos niveles de satisfacción con el tratamiento (23).

Ilustración 6. Estudio FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M (24).



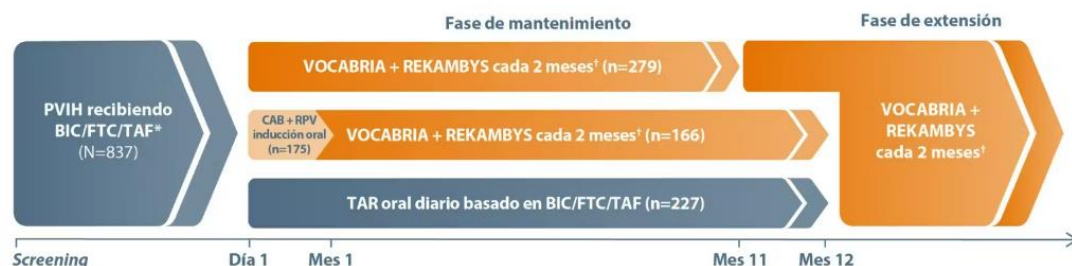
El estudio **SOLAR** (25) se realizó en pacientes adultos infectados por VIH-1 con supresión viral en un régimen de TAR oral diario basado en BIC/FTC/TAF (bictegravir/emtricitabina/tenofovir).

Este estudio se diseñó para sujetos adultos infectados por VIH-1 sin historia previa de tratamiento ITINN, IP, receptores de CCR5 u otros inhibidores de la entrada y en tratamiento ininterrumpido con BIC/FTC/TAF durante ≥ 6 meses antes del screening y con carga viral indetectable durante ≥ 6 meses antes del screening.

Es un estudio de fase 3b, aleatorizado, abierto, de no inferioridad que evalúa la eficacia, seguridad, tolerabilidad y las ventajas de CAB+RPV AP cada 2 meses en comparación al TAR oral diario basado en BIC/FTC/TAF durante 12 meses (fase de mantenimiento).

Los resultados muestran que CAB+RPV AP cada 2 meses tuvo una eficacia no inferior al TAR oral diario con BIC/FTC/TAF en el mes 12 en la población, y mantuvo un buen perfil de seguridad y tolerabilidad a 3 años. Las reacciones adversas más frecuentes del régimen de acción prolongada fueron reacciones en lugar de inyección, cefalea y/o pirexia. Además, la mayoría de los fracasos virológicos ocurrieron en las primeras 48 semanas.

Ilustración 7. Diseño del estudio SOLAR (25).



En el mes 12, los participantes en el brazo de *Vocabria*® + *Rekambys*® cada 2 meses en el estudio SOLAR respondieron a un cuestionario para evaluar su preferencia por un tratamiento para el VIH.

Un 90% de los pacientes prefirieron *Vocabria*® + *Rekambys*® cada 2 meses que tratamiento antirretroviral oral diario basado BIC/FTC/TAF (25).

Los 5 motivos más frecuentes seleccionados para preferir VOCABRIA + REKAMBYS cada 2 meses fueron (25):

- No me tengo que preocupar por recordar tomar mi medicación para el VIH todos los días.
- Es más cómodo para mí recibir inyecciones cada 2 meses
- No tengo que llevar la medicación para el VIH conmigo
- No tengo que pensar que tengo VIH todos los días
- No tengo que preocuparme porque otros vean o encuentren mis pastillas para el VIH

Tabla 5. Principales ensayos de tratamiento con CAB+RPV AP.

ENSAYO CLÍNICO	ATLAS (14, 20)	FLAIR (18, 20)	LATTE-2 (20, 21)	SOLAR (20, 25)
FASE	3	3	2b	3b
DURACIÓN DEL EC	52 semanas	96 semanas	96 semanas	12 meses
PACIENTES	Pacientes con TAR estable	Naif	Naif	Pacientes con TAR estable

BRAZOS DEL ESTUDIO	(1) CAB + RPV AP (2) TAR ACTUAL ORAL	(1) CAB + RPV AP (Q4W) (2) ABC/DGT/3TC	(1) CAB AP 600mg+RPV AP 900mg Q8W (2) CAB AP 600mg+RPV AP 900mg Q4W (3) CAB 30mg + ABC/3TC QD	(1) TAR oral con BIC/FTC/TAF (2) CAB+RPV AP Q8W
Nº DE PACIENTES	616 (1) 308 (2) 308	566 (1) 283 (2) 283	286 (1) 5 (2) 115 (3) 56	670 (1) 223 (2) 447
Nº DE PACIENTES CON FVC EN CADA BRAZO DURANTE LA FASE DE MANTENIMIENTO	(1) 5 (2) 3	(1) 4 (2) 3	(1) 1 (2) 0 (3) 1	(1) 0 (2) 2
VARIABLE PRINCIPAL (% PACIENTES CON CV<50cp/mL)	(1) 98,3% (2) 99,0%	(1) 98,6% (2) 98,9%	(1) 99,1% (2) 100,0% (3) 98,2 %	(1) 100,0% (2) 99,6%

5.2 ESTUDIO FARMACOECONÓMICO

En el estudio farmacoeconómico (*Tabla 6*) se ha comparado el coste global anual del tratamiento de tres antirretrovirales orales frecuentes (*Biktarvy®*, *Triumeq®* y *Dovato®*) con *Vocabria® + Rekambys®* inyectable. También se ha calculado el coste incremental (PF) en porcentaje tomando de referencia *Vocabria® + Rekambys®* inyectable, 1 inyección c/2 meses. Como el tratamiento antirretroviral inyectable es administrada en el hospital de día se deben tener en cuenta los costes directos asociados, mientras que en el TAR oral no. Cabe destacar que solamente en el primer año existe un incremento económico debido a una administración adicional. En el apartado de Evaluación económica se explicará detalladamente este estudio farmacoeconómico para definir la eficiencia de la terapia antirretroviral inyectable.

Tabla 6. Estudio farmacoeconómico del TAR.

	BIC/FTC/TAF	DTG/ABC/3TC	DTG/3TC	DTG/RPV	
	<i>Biktarvy® comprimidos</i>	<i>Triumeq® comprimidos</i>	<i>Dovato® comprimidos</i>	<i>Vocabria® + Rekambys® inyectable</i>	
Pauta posológica	1 comprimido c/día	1 comprimido c/día	1 comprimido c/día	Primer año(*)	1 inyección c/2 meses
Unidades anuales	365	365	365	7	6
PVL	1.035,91 €	863,00 €	637,74 €	1.736,51 €	
Precio financiado (PF)	517,50 €	544,64 €	437,05 €	925,00 €	
PF - RD(8/2010 - 7,5%) + IVA (4%)	497,84 €	523,94 €	420,44 €	889,85 €	
Coste tratamiento/día (PF)	16,59 €	17,46 €	14,01 €	17,07 €	14,63 €
Coste tratamiento/año (PF)	6.056,99 €	6.374,65 €	5.115,38 €	6.228,95 €	5.339,10 €
Costes directos asociados	0,00 €	0,00 €	0,00 €	804,51 €	689,58 €
Coste global tratamiento/año (PF)	6.056,99 €	6.374,65 €	5.115,38 €	7.033,46 €	6.028,68 €
Coste incremental (PF)	0,47%	5,74%	-15,15%	-	REFERENCIA

Respecto a los datos obtenidos:

- Tanto la pauta posológica como las unidades anuales se obtienen de la Ficha Técnica del medicamento (10).
- El PVL se obtiene de la Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos y productos sanitarios (11)
- El PF se obtiene del programa ORION Logis
- Los medicamentos se ven afectados por una deducción del 7,5% de descuento de acuerdo con el Real Decreto 8/2010 (13)
- Según la Ley de Tasas 20/2017, la asistencia al hospital de día conlleva una cantidad de 114,93€ (26). Este valor se multiplica por el número de unidades anuales para la administración intramuscular de *Vocabria*® + *Rekambys*® inyectable. La administración de los otros tratamientos es oral por lo que el gasto sanitario es de 0,00€.
- El coste global tratamiento/año (PF) es la suma de coste tratamiento/año y costes directos asociados.
- El coste incremental se ha calculado en porcentaje tomando de referencia *Vocabria*® + *Rekambys*® inyectable, 1 inyección c/2 meses: +0,47% (+28,31€), +5,74% (+345,97€), -15,15% (-913,30€).

5.3 EVALUACIÓN DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL INYECTABLE

La combinación de los dos fármacos, CAB + RPV AP, es la primera terapia antirretroviral inyectable aprobada para el tratamiento de la infección por VIH-1 actualmente. La combinación de CAB + RPV AP ha demostrado su seguridad, tolerabilidad y no inferioridad respecto a las terapias orales diarias recomendadas en las guías terapéuticas. Además, los estudios ATLAS, ATLAS-2M, FLAIR, LATTE-2 y SOLAR demuestran una mejora en la satisfacción del paciente con el tratamiento con CAB + RPV AP. La selección de esta alternativa terapéutica debe ser individualizada y tener en cuenta las preferencias del paciente para mejorar su calidad de vida y adherencia (20). Como la pauta de CAB + RPV AP se considera equivalente, en cuanto a eficacia, a los tratamientos orales en los ensayos clínicos, se va a realizar una evaluación de la eficiencia y conveniencia.

5.3.1 EVALUACIÓN DE LA EFICIENCIA

Para demostrar la eficiencia de la terapia antirretroviral inyectable se realiza una evaluación de la eficacia y una evaluación económica que reafirme que esta terapia es una alternativa terapéutica eficiente al TAR oral.

5.3.1.1 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La combinación de CAB+RPV AP es una nueva alternativa terapéutica para las personas con infección por VIH que presenta una eficacia similar a los tratamientos orales convencionales según los resultados de los ensayos clínicos expuestos.

El objetivo de la evaluación de la eficacia es valorar la eficacia que se muestra en los diferentes ensayos clínicos acerca de la terapia antirretroviral inyectable. Para ello, se va a realizar una **comparación indirecta ajustada** con el fin de comparar la eficacia de los distintos brazos que componen cada ensayo clínico (TAR oral y tratamiento inyectable).

Además, se necesita el **valor delta** para llevar a cabo la comparación y determinar que sea eficiente el tratamiento antirretroviral inyectable. El valor delta es la máxima diferencia que se consideraría clínicamente irrelevante (27). En este caso, el valor delta para TAR definido por la FDA (*Food and Drug*

Administration) es del 10-12% (28). Se utilizará el **10%**, más restrictivo, como margen de no inferioridad entre el tratamiento inyectable y el TAR oral.

Por un lado, los ensayos clínicos para desarrollar la comparación indirecta ajustada son ATLAS, FLAIR, LATTE-2 y SOLAR. Por otro lado, la variable principal a comparar es la supresión virológica conseguida con el tratamiento antirretroviral, pacientes con CV<50cp/mL. El parámetro calculado en la *Tabla 7* es la reducción absoluta del riesgo (RAR) del brazo de TAR oral respecto al tratamiento inyectable. Cabe destacar, que ningún ensayo clínico comparó CAB + RPV AP frente a placebo por una cuestión ética.

Tabla 7. Comparación indirecta ajustada de los distintos TAR.

ENSAYO CLÍNICO	BRAZO DEL EC	Nº PACIENTES	VARIABLE PRINCIPAL	RAR VS COMPARADOR
ATLAS	TAR oral	308	99,0%	0,7%
	Tto inyectable	308	98,3%	
FLAIR	TAR oral	283	98,9%	0,3%
	Tto inyectable	283	98,6%	
LATTE-2	TAR oral	56	98,2%	1,8%
	Tto inyectable	115	100,0%	
	QW4			
	Tto inyectable QW8	115	99,1%	
SOLAR	TAR oral	223	100,0%	0,4%
	Tto inyectable	447	99,6%	

Según la comparación indirecta ajustada, no se supera el valor delta ($\pm 10\%$) en ningún estudio, por lo que se ha demostrado que el tratamiento antirretroviral inyectable es una opción eficiente, a falta de la evaluación económica.

5.3.1.2 EVALUACIÓN ECONÓMICA

El estudio farmacoeconómico (*Tabla 6*) compara el coste global anual de DTG/RPV de acción prolongada (*Vocabria*® + *Rekambys*® inyectable), tratamiento de referencia, con tres tratamientos antirretrovirales orales frecuentes: BIC/FTC/TAF (*Biktarvy*®), DTG/ABC/3TC (*Triumeq*®) y DTG/3TC

(*Dovato*®). El objetivo del estudio es evaluar el coste económico financiado de cada tratamiento antirretroviral para conocer la eficiencia de la terapia antirretroviral inyectable.

El coste de *Vocabria*® + *Rekombys*® inyectable cada 2 meses es elevado teniendo en cuenta los costes directos, es decir, la asistencia en el hospital de día necesaria para la administración intramuscular del medicamento. El precio global del tratamiento inyectable por año es 6.028,68€. En la tabla se puede observar que solamente en el primer año con terapia inyectable existe un incremento económico debido a una administración adicional. En el estudio se evidencia que *Vocabria*® + *Rekombys*® inyectable es más económico frente a *Triumeq*® (+345,97€) y similar a *Biktarvy*® (+28,31€) pero menos económico en comparación a *Dovato*® (-913,30€). Según el estudio farmacoeconómico de este trabajo, también se ha demostrado que la terapia antirretroviral inyectable es una opción eficiente igual que el TAR oral.

5.3.2 EVALUACIÓN DE CONVENIENCIA

El TAR oral es de dispensación hospitalaria, es decir, el paciente acude a la unidad de pacientes externos del hospital para recoger la medicación. La terapia antirretroviral inyectable es dispensada y administrada al paciente por vía intramuscular en el hospital de día. La administración en el hospital puede ser desfavorable puesto que los pacientes deben acudir y amoldarse a los horarios del hospital, lo que conlleva más tiempo y puede intervenir con sus compromisos laborales y/o personales. Además, para el paciente es más incómodo el ambiente hospitalario que administrarse la medicación en casa. También puede resultar más cómodo administrar una medicación por vía oral respecto a la intramuscular ya que el efecto adverso más frecuente es la reacción local en el lugar de la inyección.

No obstante, la terapia antirretroviral inyectable puede ser beneficiosa (5):

- Es más cómodo para el paciente ya que recibe dosis en menor frecuencia (inyecciones cada 2 meses) y también puede mejorar la adherencia terapéutica.
- El paciente no recuerda a diario la condición de persona con VIH puesto que no toma medicación todos los días.

- Al no llevar la medicación consigo, evita la preocupación de viajar a países con leyes restrictivas para este colectivo.
- Reduce la preocupación por la revelación del estado de persona con VIH asociado a la toma de los comprimidos.



6. CONCLUSIONES

- ✓ La terapia dual CAB+RPV AP es el primer y único régimen completo de acción prolongada para el tratamiento de mantenimiento del VIH.
- ✓ *Vocabria*® + *Rekombys*® inyectable presenta una eficacia, seguridad y tolerabilidad similar a los tratamientos antirretrovirales orales.
- ✓ La terapia antirretroviral inyectable ha demostrado ser una nueva alternativa terapéutica eficiente.
- ✓ Los fármacos de acción prolongada son más aceptados por los pacientes. La satisfacción de los pacientes fue mayor con el régimen intramuscular.
- ✓ Los efectos adversos más comunes son reacciones en el lugar de inyección.
- ✓ La selección de esta alternativa terapéutica debe ser individualizada y tener en cuenta las preferencias del paciente para mejorar su calidad de vida y adherencia.
- ✓ A pesar de los costes directos asociados a la asistencia al hospital de día para la administración intramuscular del medicamento, es más económico que algunos antirretrovirales orales.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. VIH y el SIDA: Conceptos básicos [Internet]. Nih.gov. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/vih-y-el-sida-conceptos-basicos>
2. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011;29(1):58–65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-caracteristicas-virológicas-del-vih-S0213005X10004040>
3. Documento informativo sobre la infección por el vih. Gesida-seimc.org. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/05/documento_informativo_sobre_infeccion_vih_profesionales.pdf
4. Recomendaciones sobre la profilaxis pre-exposición para la prevención de la infección por vih en españa. Gesida-seimc.org. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/03/Guia-profilaxis.pdf>
5. Enero A. DOCUMENTO DE CONSENSO DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA [Internet]. Gesida-seimc.org. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/01/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreEISidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorEIVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf>
6. de Sanidad HV y. T del M. Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. Gesida-seimc.org. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/06/Guia_TAR_V12.pdf
7. Vocabria, INN-cabotegravir. Europa.eu. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_en.pdf

8. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud - Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. Gob.es. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
9. Rekambys, INN-Rilpivirine. Europa.eu. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information_en.pdf
10. FICHA TECNICA VOCABRIA 600 mg SUSPENSION INYECTABLE DE LIBERACION PROLONGADA [Internet]. Aemps.es. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201481003/FT_1201481003.html
11. Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Gob.es. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/home.htm>
12. BOTPLUS [Internet]. Farmaceuticos.com. Disponible en: <https://botplusweb.farmaceuticos.com/>
13. BOE-A-2010-8228 Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público [Internet]. Boe.es. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2010-8228>
14. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02951052?tab=results>
15. Swindells S, Andrade-Villanueva J-F, 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* [Internet]. 2020;382(12):1112–23.
16. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03299049>
17. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10267):1994–2005.

18. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02938520?tab=results>
19. 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* [Internet]. 2021;8(4):e185–96.
20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de la combinación de cabotegravir (Vocabria®) y rilpivirina (Rekambys®) inyectables en la infección por VIH. Gob.es. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-086-2023-Vocabria.pdf>
21. Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 19 de mayo de 2024]. Disponible en:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02120352?tab=results>
22. Smith GHR, Henry WK, Podzamczar D, Masiá MDM, Bettacchi CJ, Arasteh K, et al. Efficacy, safety, and durability of long-acting cabotegravir and rilpivirine in adults with human immunodeficiency virus type 1 infection: 5-year results from the LATTE-2 study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021;8(9).
23. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10101):1499–510.
24. Highlights. Charla informativa del tratamiento inyectable bimensual del VIH [Internet]. Calcsicova.org. Disponible en:
<https://www.calcsicova.org/highlights-charla-informativa-del-tratamiento-inyectable-bimensual-del-vih/>
25. Productos, formación e investigación sobre el VIH [Internet]. Viivexchange.com. Disponible en: <https://viivexchange.com/es-es/>
26. BOE-A-2018-1870 Ley 20/2017, de 28 de diciembre, de tasas [Internet]. Boe.es. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2018-1870

27. Guía ATE Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Sefh.es. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/informebasebeta/Documents/DocumentoApoyo_Guia_ATE_Jun2012.pdf
28. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. Fda.gov. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Human-Immunodeficiency-Virus-1-Infection--Developing-Antiretroviral-Drugs-for-Treatment.pdf>

