

Real-world trough concentrations and effectiveness of long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multicenter prospective observational study in Switzerland. Thoueille P, Saldanha SA, Schaller F et al; Swiss HIV Cohort Study. *The Lancet Regional Health – Europe* 2024;36: 100793
Published Online 13 December 2023 <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100793>

El “talón de Aquiles” del tratamiento intramuscular con Cabotegravir y Rilpivirina administrado cada 8 semanas es el pequeño porcentaje de pacientes (1,4%) que tienen un fracaso virológico, habitualmente durante el primer año del tratamiento, y, aproximadamente la mitad de ellos, lo hacen con resistencias a ambas familias, a los inhibidores de la integrasa y a los inhibidores no análogos de la transcriptasa inversa. Esto provoca que las posibilidades terapéuticas para volver a alcanzar el control viral se vean limitadas al empleo de inhibidores de la proteasa o dosis más elevadas de inhibidores de la integrasa, asociados a análogos de los nucleósidos o a nuevas moléculas antivirales en desarrollo.

Los estudios de registro de esta estrategia de tratamiento (FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M) permitieron encontrar, mediante un estudio multivariante, aquellos factores predictores de un potencial fracaso virológico. Entre ellos, pero con diferente “peso específico” estaban la presencia de resistencias previas a la Rilpivirina (el de mayor impacto); la existencia de un subtipo A6 -principalmente- y, en menor grado, A1; y un índice de masa corporal superior a 30 kg/m². De tal forma que la presencia de dos o más de estos factores se asociaba con un riesgo de fracaso virológico del 25,7% (9/35), cuando había uno era del 2% (8/404) y cuando no tenían ninguno era del 0,9% (4/970) (1).

Además, en un análisis de los fracasos virológicos del estudio ATLAS-2M a las 152 semanas se objetivó que la mayoría de los participantes tenían concentraciones valle de cualquiera de los dos fármacos (Cabotegravir o Rilpivirina) por debajo de lo que se consideraban óptimas (es decir, una concentración valle por debajo del percentil 25 (Q1) [que serían 1120 ng/mL para Cabotegravir y 32 ng/mL para Rilpivirina] (2). Otra forma de medir las concentraciones de fármaco adecuadas sería conseguir valores plasmáticos de los fármacos de, al menos, cuatro veces el valor de la concentración ajustada a proteínas capaz de inhibir el 90% de la replicación viral (4xPAIC90) [664 ng/mL para Cabotegravir y 50 ng/mL para Rilpivirina].

Pero cuando el valor de la concentración de los fármacos fue incorporado al análisis multivariante que permitía predecir la tasa de fracaso virológico, este dato no aportó una mayor capacidad que los otros factores predefinidos. Además, para crear todavía mayor incertidumbre al asunto, una proporción no despreciable de participantes con carga viral no detectable, tenían niveles plasmáticos por debajo de los límites establecidos como óptimos (3).

Por todo ello, la cuestión está servida: ¿Qué impacto tiene sobre el riesgo de fracaso virológico tener niveles plasmáticos por debajo de los considerados como “óptimos”?; si es así, ¿Cuáles serían estos niveles “óptimos” para cada uno de los fármacos?; ¿De qué factores depende la concentración plasmática en cada individuo: dosis, obesidad, grasa glútea, tamaño de la aguja de administración, velocidad de liberación del fármaco de las nanopartículas, velocidad de

absorción del fármaco, factores genéticos asociados a la metabolización del fármaco, factores hormonales que influyan en la farmacodinamia del fármaco, calidad y tipo de la fibra muscular donde se inyecta el medicamento, y, por supuesto, dosis e intervalo de la administración de las mismas? Como ven, los factores pueden ser múltiples y el camino para desbrozarlo largo y complejo.

Pues bien, en este trabajo realizado por Thoueille et al, intentan aclarar algunos de estos aspectos en un entorno de vida real, fuera de los ensayos clínicos, en una cohorte de pacientes suizos que inician el tratamiento con Cabotegravir y Rilpivirina intramuscular. En concreto, los objetivos de su estudio son dos: 1) determinar la proporción de pacientes tratados que tienen niveles valle plasmáticos por debajo de los considerados óptimos (según los valores previamente mencionados: Q1 valle; $4 \times \text{PAIC}_{90}$ y PAIC_{90}); y 2) ver si el sexo, el índice de masa corporal y los niveles de albúmina sérica influyen en la concentración valle de los fármacos y la relación de estos niveles con tener una carga viral detectable.

Para ello, de una cohorte de 186 pacientes tratados, realizan niveles valle cada 2 meses (el día de la administración) dejando la decisión del tamaño de la aguja a criterio del clínico, así como el momento de la determinación de la carga viral plasmática del RNA-VIH-1. La población de estudio tiene una media de 45 años, siendo el 82% hombres y el 18% mujeres. El índice de masa corporal medio era de $25,5 \text{ kg/m}^2$ y había un 15% (28) de obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$).

Tras un año de tratamiento el 92% están completamente suprimidos, un 6% tienen “blips” y hay 3 fracasos virológicos (1,6%). Lamentablemente no tienen información sobre los subtipos virales y el 91% de las inyecciones se ponen en la ventana adecuada. De los tres sujetos que fracasan uno tiene concentraciones de fármaco adecuadas y 2 las tienen bajas (uno de ellos era obeso). Ninguno desarrolla resistencias.

Los hallazgos en relación con las concentraciones valle de los fármacos son muy interesantes. En relación con las determinaciones de Rilpivirina, más del 50% de los niveles estaban por debajo del $4 \times \text{PAIC}_{90}$ -50ng/mL- y dentro del Q1; un 7% tenían menos de $2 \times \text{PAIC}_{90}$ y un 1% menos de PAIC_{90} . En relación con las determinaciones de Cabotegravir más del 50% tenían concentraciones valle por debajo de Q1, estando el valor del percentil 25 ligeramente por encima del $4 \times \text{PAIC}_{90}$ recomendado (664ng/mL). 8 pacientes (4%) tenían concentraciones menores al PAIC_{90} de los cuales 2 eran obesos.

De interés es que los niveles valle de cabotegravir en hombres eran un 35% más bajos que los de las mujeres, pero no se encontraron diferencias en función del índice de masa corporal, de la existencia de obesidad o los niveles de albúmina.

Se observó una gran variabilidad de niveles entre los diferentes individuos estudiados (inter-individual) y en los datos obtenidos en cada individuo en particular (intra-individual), siendo para Cabotegravir del 31 y 52% respectivamente, y para Rilpivirina del 35 y 29% respectivamente.

Los autores no encontraron asociación entre las concentraciones valle de Cabotegravir y Rilpivirina con la existencia de una carga viral detectable.

En resumen, de este trabajo realizado en vida real se pueden extraer bastantes conclusiones de interés clínico. En primer lugar, que las tasas de fracaso virológico del tratamiento de acción

prolongada con Cabotegravir y Rilpivirina en vida real son similares a las habidas en los ensayos clínicos de registro. Que los niveles valle de los fármacos encontrados en vida real son, frecuentemente, más bajos que los hallados durante los ensayos clínicos de registro, pero que, aparentemente, son suficientes para mantener suprimida la carga viral. Que existe una gran variabilidad en los niveles plasmáticos entre personas y en un mismo sujeto en diferentes momentos de su administración, sin tener muy claro qué factores son los que puedan influir en esta variabilidad, aparte del sexo, es posible que factores genéticos o locales que alteren la liberación del fármaco de las nanopartículas o su reabsorción puedan influir. Finalmente, que aunque la medición de los niveles valle pueda ayudar a tomar decisiones terapéuticas, hasta que no se determinen unos valores “óptimos” de seguridad es posible que muchos tratamientos sean innecesariamente suspendidos de forma preventiva. La polémica sigue servida.

1. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, Polli JW, Dorey D, Wang Y, Wu S, Van Eygen V, Crauwels H, Ford SL, Baker M, Talarico CL, Clair MS, Jeffrey J, White CT, Vanveggel S, Vandermeulen K, Margolis DA, Aboud M, Spreen WR, van Lunzen J. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS*. 2021 Jul 15;35(9):1333-1342. doi: 10.1097/QAD.0000000000002883. PMID: 33730748; PMCID: PMC8270504.
2. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Thalme A, Girard PM, Wong A, Porteiro N, Swindells S, Reynes J, Noe S, Harrington C, Español CM, Acupil C, Aksar A, Wang Y, Ford SL, Crauwels H, van Eygen V, Van Solingen-Ristea R, Latham CL, Thiagarajah S, D'Amico R, Smith KY, Vandermeulen K, Spreen WR. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine Dosed Every 2 Months in Adults With Human Immunodeficiency Virus 1 Type 1 Infection: 152-Week Results From ATLAS-2M, a Randomized, Open-Label, Phase 3b, Noninferiority Study. *Clin Infect Dis*. 2023 May 3;76(9):1646-1654. doi: 10.1093/cid/ciad020. PMID: 36660819; PMCID: PMC10156123.
3. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Patel P, DeMoor R, Dorey D, Wang Y, Han K, Van Eygen V, Crauwels H, Ford SL, Latham CL, St Clair M, Polli JW, Vanveggel S, Vandermeulen K, D'Amico R, Garges HP, Zolopa A, Spreen WR, van Wyk J, Cutrell AG. Expanded Multivariable Models to Assist Patient Selection for Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine Treatment: Clinical Utility of a Combination of Patient, Drug Concentration, and Viral Factors Associated With Virologic Failure. *Clin Infect Dis*. 2023 Nov 17;77(10):1423-1431. doi: 10.1093/cid/ciad370. PMID: 37340869; PMCID: PMC10654860.

Artículo comentado por Miguel Górgolas, Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid.