



# Long acting, el presente y futuro del tratamiento antirretroviral

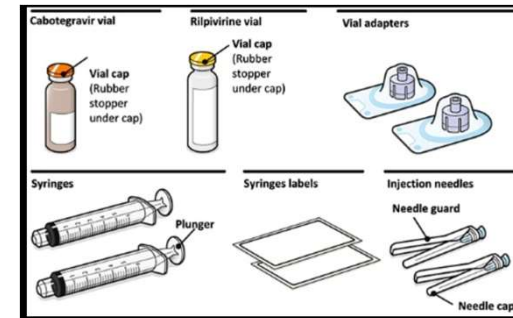
Dra. Maria Luisa Montes Ramírez  
Unidad VIH, Servicio Medicina Interna  
Hospital Universitario La Paz

# CONFLICTOS

La Dra. Montes ha recibido honorarios por ponencias/conferencias de Janssen, MSD, Gilead y ViiV. Ha recibido honorarios por consultoría de Janssen, MSD, Abbvie y ViiV.

# ÍNDICE

- CAB RPV de acción prolongada: Dónde estamos
- Retos y necesidades no cubiertas por CAB RPV
- Cuál es el futuro próximo de las pautas de acción prolongada

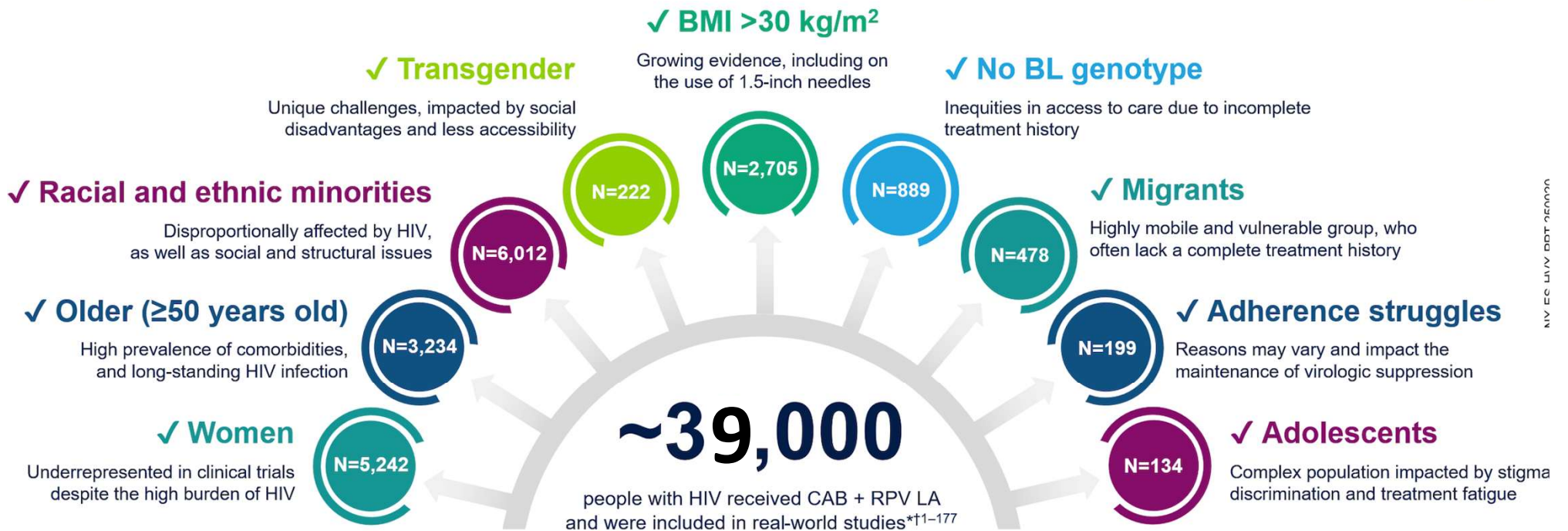


- **“La Comisión Europea autoriza el primer tratamiento inyectable completo de larga duración para el VIH”**  
*European Pharmaceutical Review, enero 2021*
- **“Llega a España el primer tratamiento inyectable para el VIH”**  
*RTVE Noticias, noviembre 2022*
- **“España da luz verde a la prescripción de la primera pauta de fármacos frente al VIH de acción prolongada inyectable”**  
*GTT-VIH, noviembre 2022*
- **“De una pastilla diaria a seis pinchazos al año: Sanidad comienza a financiar dos nuevos medicamentos para el VIH”**  
*eldiario.es, diciembre 2022*

# IMPLEMENTACIÓN



## RWE supports the use of CAB + RPV LA in broad and diverse groups of people with HIV



NIV EC LIV DOT 202009

[See Clinical Benefits deck for additional subgroup data](#)

\*N=29,902. Supporting references for subgroup population N numbers can be found in the slide notes; †Potential overlap between real-world cohorts cannot be ruled out  
‡Use of CAB + RPV LA in people with detectable viraemia is outside of the labelled indication

**N=1,060**  
**Detectable viraemia (off-label use)‡**

Review

# Safety and Efficacy of Long-Acting Injectable Agents for HIV-1 Systematic Review and Meta-Analysis

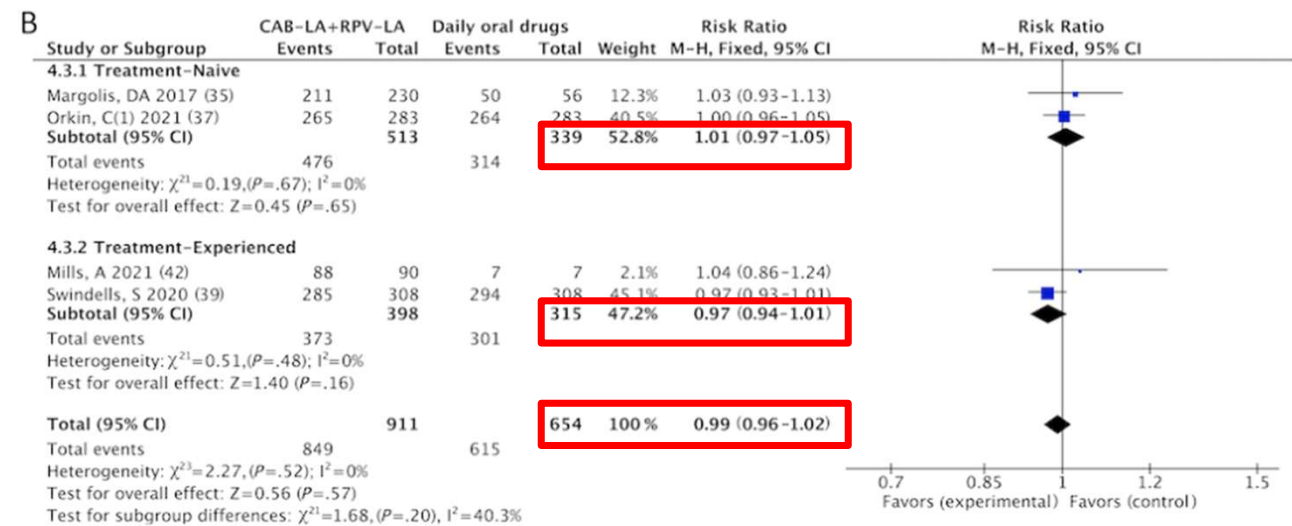
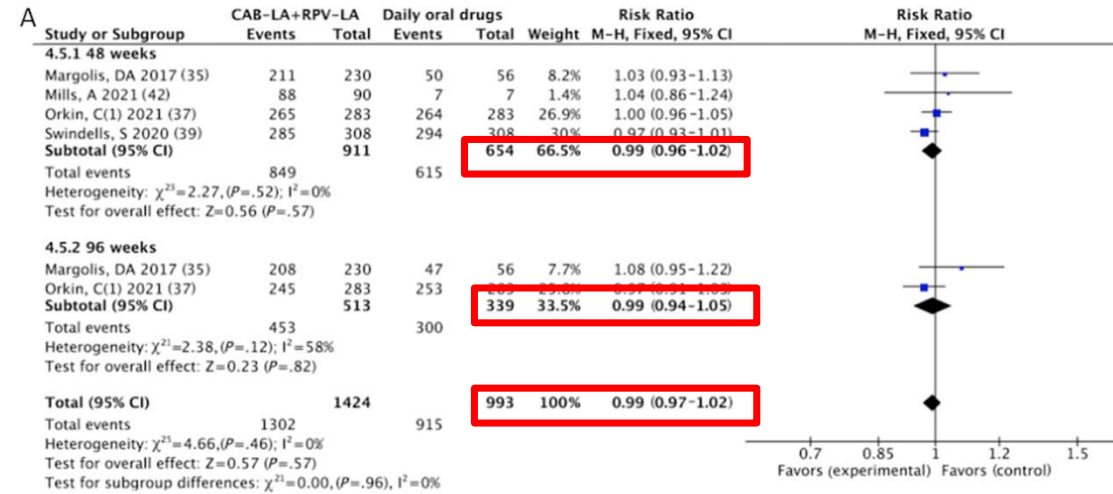
Wenjing Wang<sup>1\*</sup>, BMed; Shengnan Zhao<sup>1\*</sup>, MD; Yaxin Wu<sup>1\*</sup>, BMed; Wenshan Duan<sup>1</sup>, BMed; Sibao Li<sup>1</sup>, BMed; Z Li<sup>2</sup>, PhD; Caiping Guo<sup>1</sup>, PhD; Wen Wang<sup>1</sup>, PhD; Tong Zhang<sup>1</sup>, PhD; Hao Wu<sup>1</sup>, PhD; Xiaojie Huang<sup>1</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Clinical and Research Center for Infectious Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

<sup>2</sup>Beijing Key Laboratory for HIV/AIDS Research, Clinical and Research Center for Infectious Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

## EFICACIA

- EECC aleatorizados
- No diferencias frente a pautas orales:
  - 48 semanas
  - 96 semanas
  - En pacientes naïve (inducción-mantenimiento)
  - En pacientes suprimidos



Review

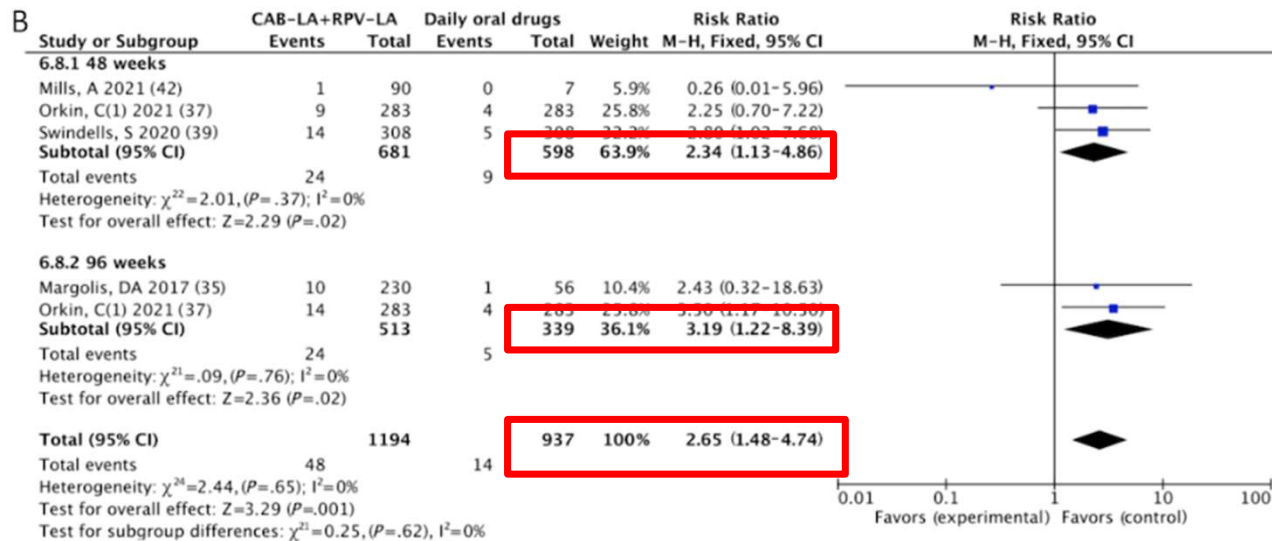
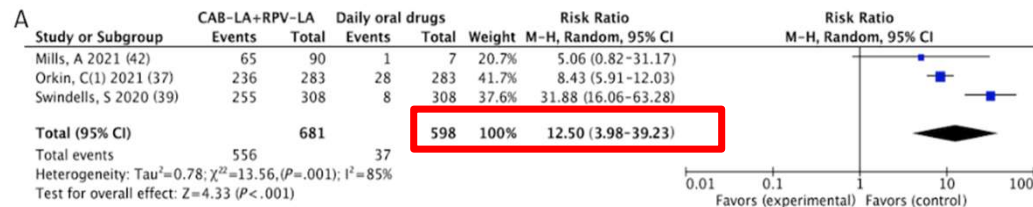
# Safety and Efficacy of Long-Acting Injectable Agents for HIV-1: Systematic Review and Meta-Analysis

Wenjing Wang<sup>1\*</sup>, BMed; Shengnan Zhao<sup>1\*</sup>, MD; Yaxin Wu<sup>1\*</sup>, BMed; Wenshan Duan<sup>1</sup>, BMed; Sibol Li<sup>1</sup>, BMed; Zhen Li<sup>2</sup>, PhD; Caiping Guo<sup>1</sup>, PhD; Wen Wang<sup>1</sup>, PhD; Tong Zhang<sup>1</sup>, PhD; Hao Wu<sup>1</sup>, PhD; Xiaojie Huang<sup>1</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Clinical and Research Center for Infectious Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China  
<sup>2</sup>Beijing Key Laboratory for HIV/AIDS Research, Clinical and Research Center for Infectious Diseases, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China

**SEGURIDAD**

- EAs más frecuentes con CAB RPV:
  - Todos los EAs incluidas reacciones locales
  - EAs que lleva a discontinuaciones a las 48 semanas
  - EAs que lleva a discontinuaciones a las 96 semanas



# Virologic Failure and Emergent Integrase Strand Transfer Inhibitor Drug Resistance With Long-Acting Cabotegravir for HIV Treatment: A Meta-analysis

Andrea Perez Navarro,<sup>1,2</sup> Cameron T. Nutt,<sup>2,3</sup> Mark J. Siedner,<sup>2,3,4</sup> Suzanne M. McCluskey,<sup>2,3</sup> and Andrew Hill<sup>5</sup>

## FRACASO DE TRATAMIENTO POR PROTOCOLO

- EECC y Estudios de cohortes (N=33)
- Duraciones entre las 24 y las 52 semanas

## MUTACIONES DE RESISTENCIA A INI

- EECC y Estudios de cohortes (N=19)
- Entre las 24 y las 52 semanas
- Sujetos genotipados (no todos los fracasos)

Fracaso virológico	Proporcion IC (95%)
Swich en suprimidos (7801)	0,01 (0,01-0,02)
Swich en virémicos (910)	0,05 (0,01-0,03)
Swich en inducción-mantenimiento (513)	0,01 (0,01-0,03)
TOTAL	0,02 (0,01-0,03)
Mutaciones INI	Proporcion IC (95%)
Swich en suprimidos (22/37/92)	0,61 (0,44-0,75)
Swich en virémicos (7/17/37)	0,41 (0,20-0,65)
Swich en inducción-mantenimiento (4/5/6)	0,71 (0,25-0,95)
TOTAL	0,56 (0,42-0,68)

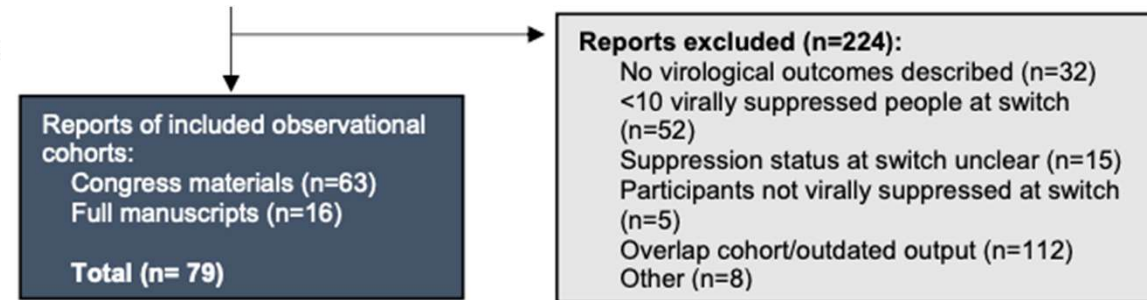
ORIGINAL ARTICLE

# Long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in observational cohort studies: A systematic review on virological failure, resistance and re-suppression outcomes in virally suppressed individuals living with HIV

Kyle Ring<sup>1,2</sup> | Alexa Elias<sup>1</sup> | Megan Devonald<sup>1</sup> | Melanie Smuk<sup>1</sup> | Chloe Orkin<sup>1,2</sup>

OCS that describe presence/absence of VF, <i>n</i>	79
OCS with VF events	48
OCS without VF events	31
Individuals at risk of VF, <sup>a</sup> <i>n</i>	13 899
VF events, <i>n</i>	172
OCS reporting genotypic data on presence/absence of RAMs at VF, <i>n</i>	28
Individuals at risk of RAMs, <sup>a</sup> <i>n</i>	7987
VF events with genotypic data on presence/absence of RAMs, <i>n</i>	80
VF events with RAMs identified	52
VF events where no RAMs were observed	28

Publicaciones revisadas hasta 28 noviembre de 2024



## CONCLUSIONES

- Fracaso virológico fue muy infrecuente:
  - $172/13899 = 1,24\%$
- Estudio de resistencias al fracaso  $80/7987 = 0,65\%$
- Se encontraron mutaciones en  $52/80 = 65\%$ 
  - Mutaciones Mutaciones NNRTI  $45/52 = 86\%$
  - Mutaciones INI  $40/52 = 77\%$
  - Ambas  $33/52 = 64\%$

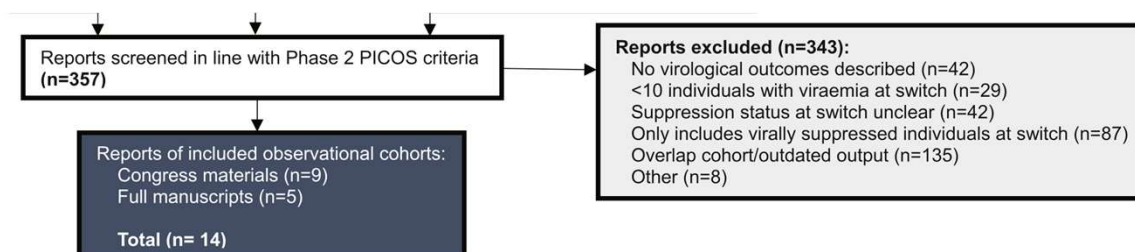
## ORIGINAL ARTICLE

## Outcomes of real-world initiation of long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine (LA-I CAB + RPV) in individuals with viraemia: A systematic review of baseline characteristics, virological failure outcomes and discontinuations

Alexa Elias<sup>1</sup> | Chloé Pasin<sup>1</sup> | Melanie Smuk<sup>1</sup> | Amy Paterson<sup>2</sup> |  
Chloe M. Orkin<sup>1,3</sup>

OCS that describe presence/absence of VF, <i>n</i>	14
OCS with VF events	11
OCS without VF events	3
Individuals at risk of VF <sup>a</sup> , <i>n</i>	561
VF events, <i>n</i>	36
VF events with corresponding data on presence/absence of RAMs, <i>n</i>	14
VF events with RAMs identified	14
VF events where no RAMs were observed	0
RAMs by drug class <sup>b</sup> , <i>n</i>	
NNRTI RAMs observed	13
INI RAMs observed	9
NNRTI and INI RAMs observed	8

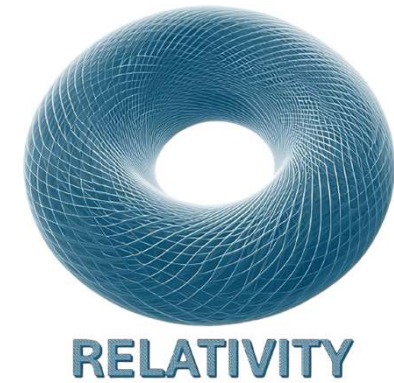
Publicaciones revisadas hasta 17 marzo de 2025



### CONCLUSIONES

- Fracaso virológico fue muy infrecuente:
  - $36/561 = 0,64\%$
- Estudio de resistencias al fracaso  $14/36 = 38\%$
- Se encontraron mutaciones en  $14/14 = 100\%$ 
  - Mutaciones Mutaciones NNRTI  $13/14 = 86\%$
  - Mutaciones INI  $9/14 = 64\%$
  - Ambas  $8/14 = 57\%$

# COHORTE RELATIVITY



- Cohorte ambispectiva creada en 2023 con seguimiento a 5 años
- Participan 58 hospitales españoles
- PVIH >18 años que inician CAB RPV acción prolongada entre 01-2023 y el 12-2024
- Incluidos 3.146 sujetos, seguimiento mediano 13,8 (8,8-19) meses

\* Buzón-Martin L et al J Antimicrob Chemother 2025; 80: 3438–3451

Troya J et al, HIV Med. 2026;27:58–73.

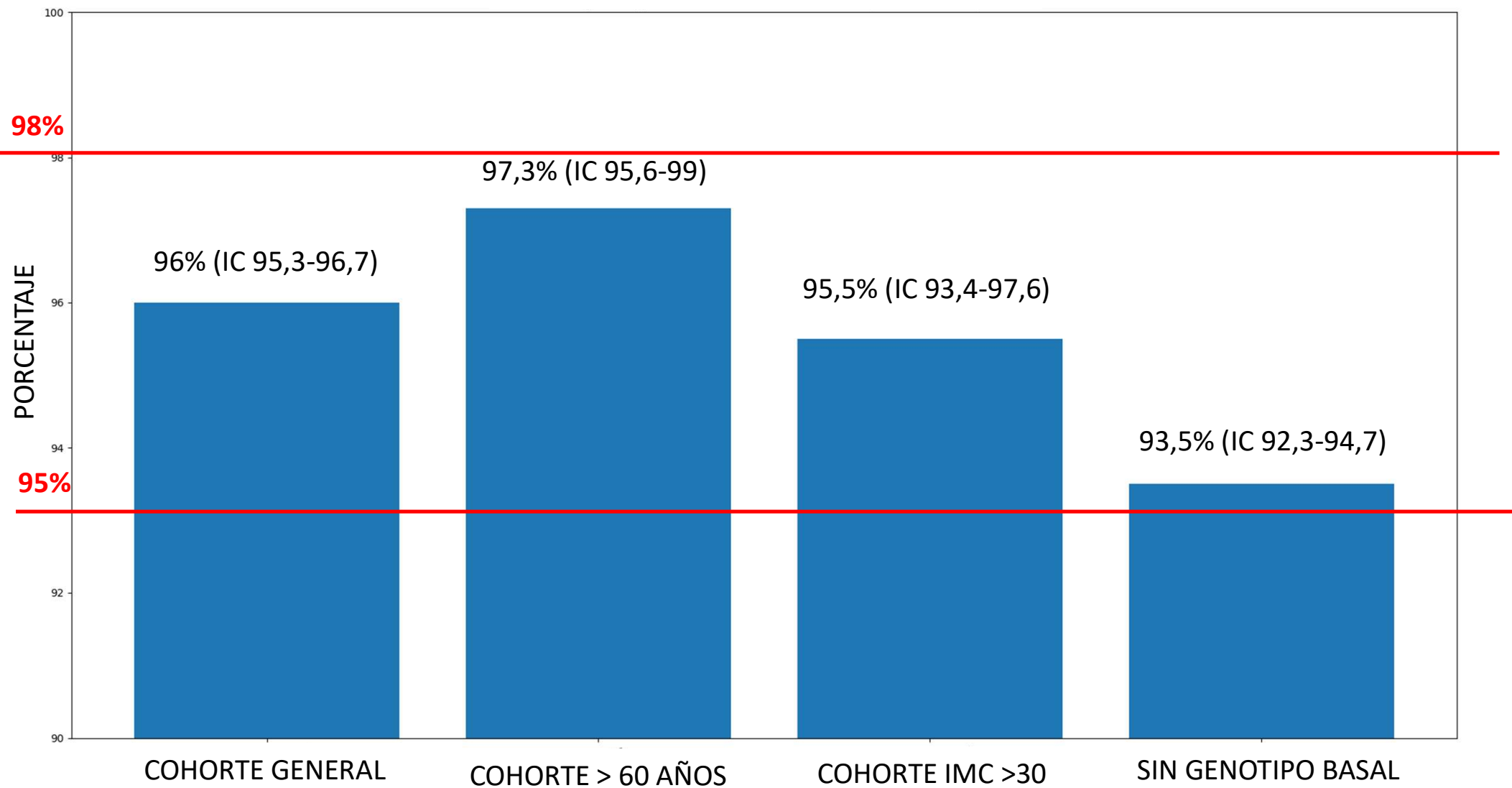
Troya J et al, HIV Med. 2026;1–20.

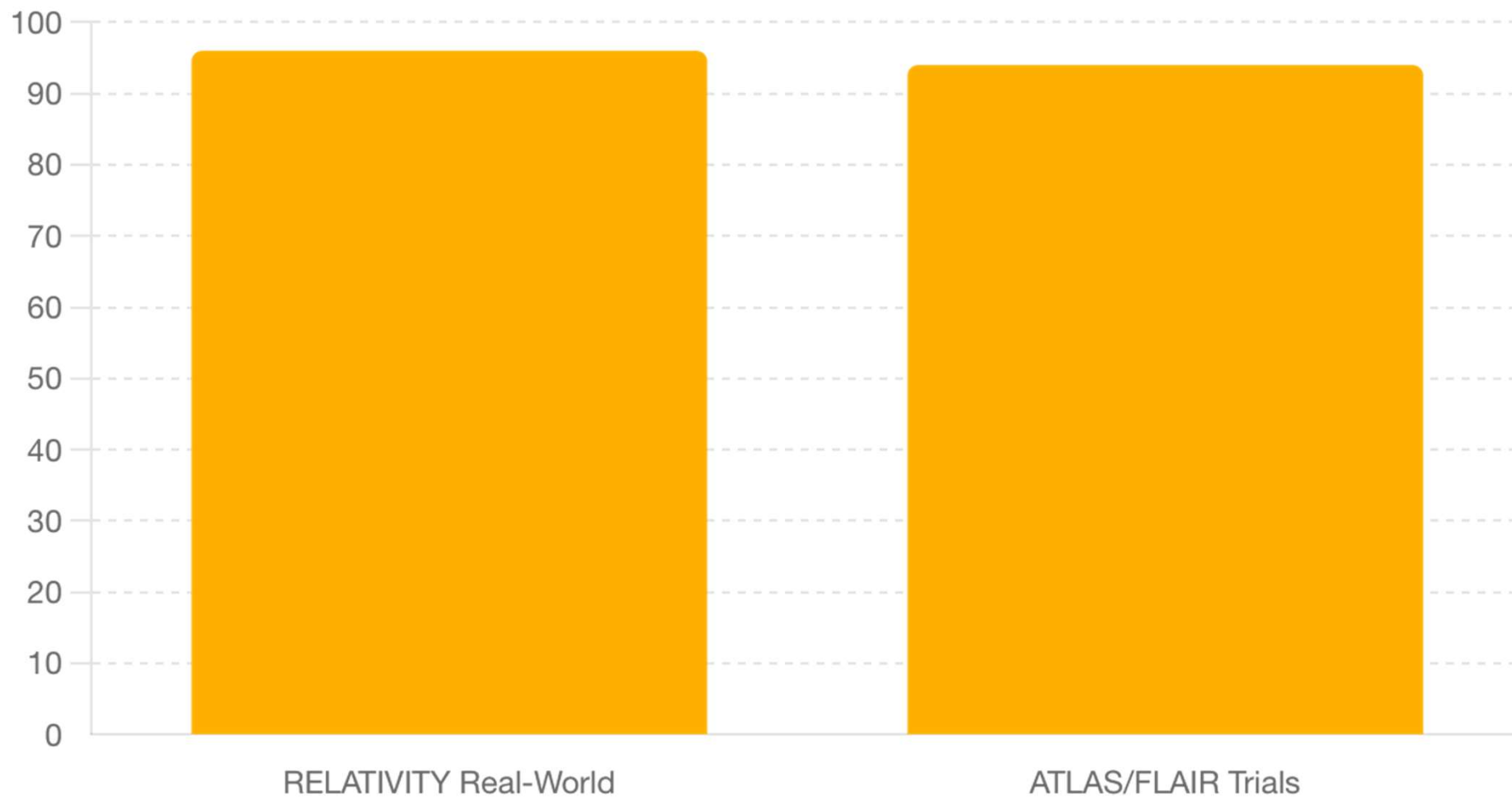
Buzón L et al AIDS, 2025 Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/QAD.0000000000004388

**PUBLICACIONES COHORTE RELATIVITY\***

Estudio	Población	N	Supresión virológica	Fracaso virológico	Discontinuación	Hallazgo clave
<b>RELATIVITY Global (JAC 2025)</b>	Población general en vida real	3.146	≥96% hasta 23 meses	20/3146=0,6% <1%	6.4%	Alta efectividad y seguridad en práctica real nacional
<b>≥60 años (HIV Med 2026)</b>	Subgrupo ≥60 años	370	97.3%	0.3%	7.8%	Igual efectividad pese a mayor comorbilidad
<b>Obesidad (HIV Med 2026)</b>	BMI ≥30	362	Similar a no obesos	1.1%	Similar global	No aumento significativo de fracaso en obesidad
<b>Genotipo previo (AIDS 2025)</b>	Con vs sin genotipo previo	3.146	>93% en ambos grupos	0.5% vs 1.0%	Similar	Genotipo previo no impacta efectividad en pacientes estables

## SUPRESIÓN VIROLÓGICA\*





# ÍNDICE

- CAB RPV de acción prolongada: Dónde estamos
- Retos y necesidades no cubiertas por CAB RPV
- Cuál es el futuro próximo de las pautas de acción prolongada

# **Retos y necesidades no cubiertas por CAB RPV**

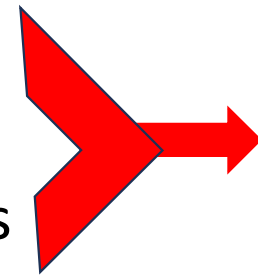
- Aumentar la barrera a la resistencias
- Reducción de la frecuencia de administración
- Administraciones de acción prolongada no parenterales
- Administración fuera del entorno hospitalario

# RESISTENCIAS

- Factores de riesgo:
  - Resistencias previas a rilpivirina (50% sujetos sin genotipo previo) ✓
  - Subtipo A1/A6 ✗ **A6**
  - IMC > 30 ✗ **Agujas largas**
- fracasos sin ninguno de los factores de riesgo ✓

# Retos y necesidades no cubiertas por CAB RPV

- Aumentar la barrera a la resistencias
- Reducción de la frecuencia de administración
- Administraciones de acción prolongada no parenterales
- Administración fuera del entorno hospitalario

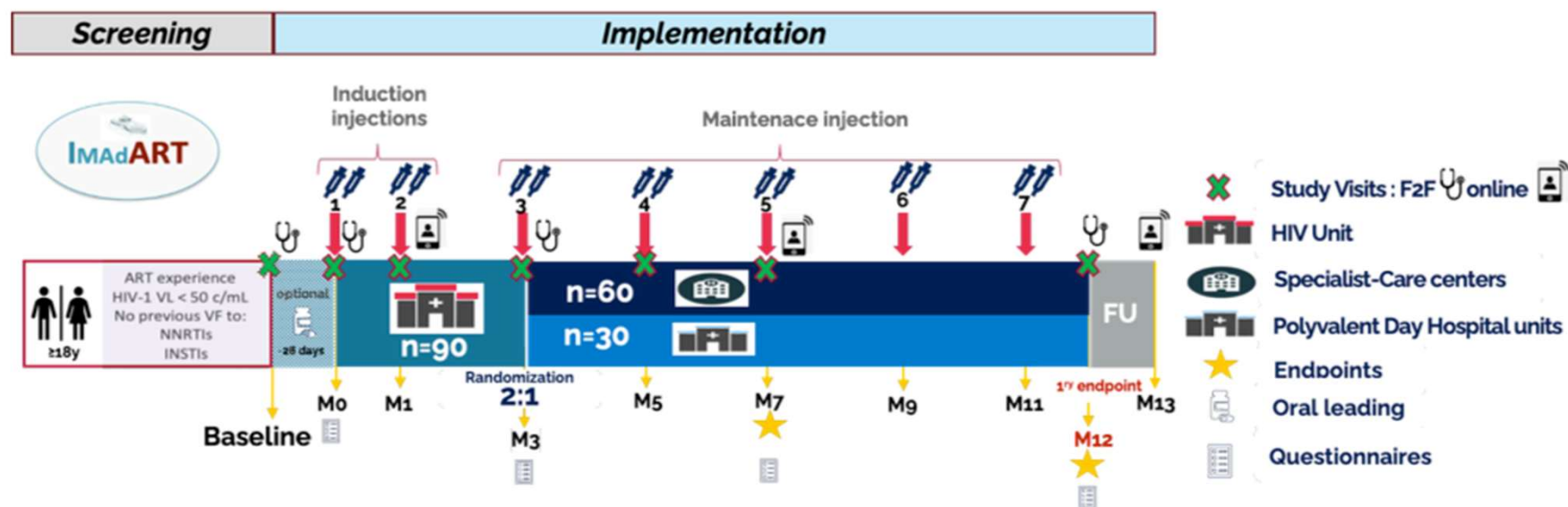


**FUTURO**

## Aceptabilidad y Viabilidad percibidas por las PVIH sobre la administración de CAB LA + RPV LA fuera de las unidades VIH: Resultados MES12 – Estudio IMADART

Cabello<sup>1,2</sup>, I. Carrillo<sup>1,2</sup>, A. Al-Hayani<sup>1,2</sup>, M. López De Las Heras<sup>1,2</sup>, C. Algar<sup>2</sup>, I. Burillo<sup>2</sup>, B. Álvarez-Álvarez<sup>1,2</sup>, L. Prieto-Pérez<sup>1,2</sup>, I. Mahillo-Fernández<sup>2</sup>,  
A. M. Bonilla<sup>3</sup>, L. García-Jiménez<sup>3</sup>, J.M. Caraballo<sup>4</sup>, M. Espáris<sup>4</sup>, B. Gallego<sup>5</sup>, J. Bécares<sup>3</sup>, M. Górgolas<sup>1,2</sup>.

### Esquema del estudio



# Aceptabilidad y Viabilidad percibidas por las PVIH sobre la administración de CAB LA + RPV LA fuera de las unidades VIH: Resultados MES12 – Estudio IMADART

P-044



A Cabello<sup>1,2</sup>, I. Carrillo<sup>1,2</sup>, A. Al-Hayani<sup>1,2</sup>, M. López De Las Heras<sup>1,2</sup>, C. Algar<sup>2</sup>, I. Burillo<sup>2</sup>, B. Álvarez-Álvarez<sup>1,2</sup>, L. Prieto-Pérez<sup>1,2</sup>, I. Mahillo-Fernández<sup>2</sup>, A. M. Bonilla<sup>3</sup>, L. García-Jiménez<sup>3</sup>, J.M. Caraballo<sup>4</sup>, M. Espáris<sup>4</sup>, B. Gallego<sup>5</sup>, J. Bécares<sup>3</sup>, M. Górgolas<sup>1,2</sup>.

Figura 2. Persistencia con el tratamiento al MES 12 <sup>\*3</sup>

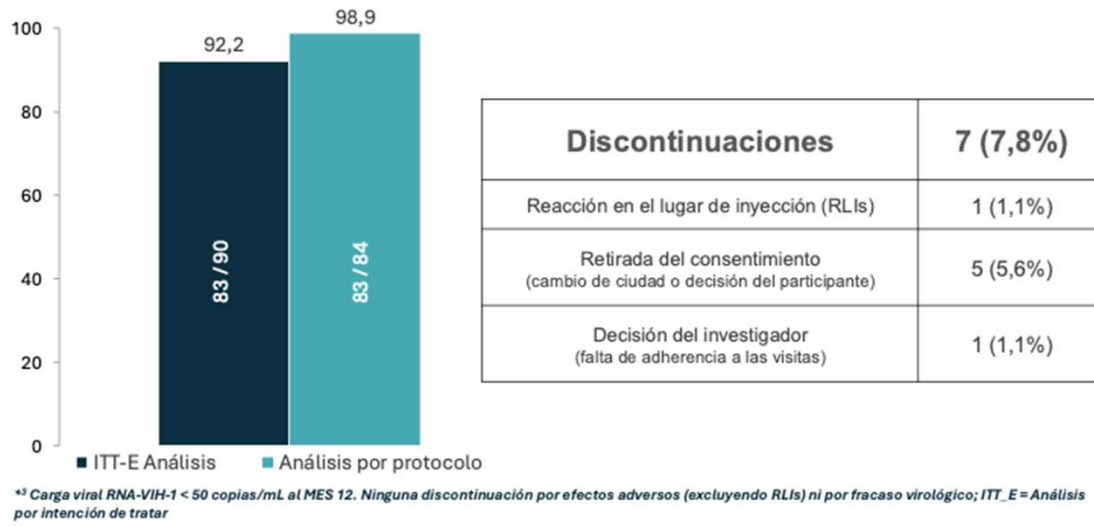
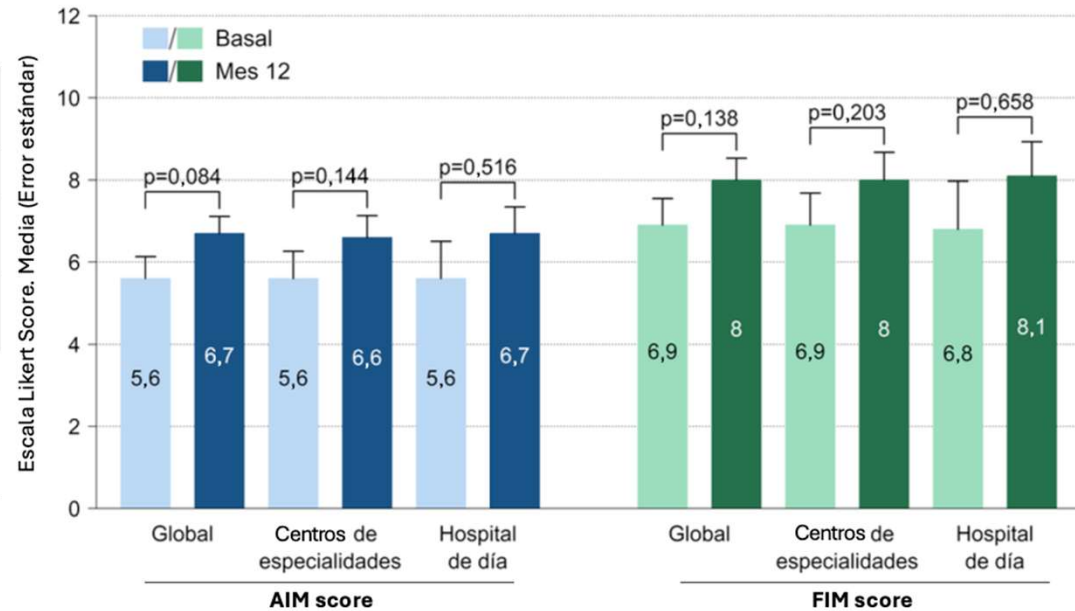


Figura 1. Aceptabilidad y viabilidad de la implementación percibidas <sup>\*1</sup>



# ÍNDICE

- CAB RPV de acción prolongada: Dónde estamos
- Retos y necesidades no cubiertas por CAB RPV
- Cuál es el futuro próximo de las pautas de acción prolongada

# PAUTAS ORALES DE ACCIÓN PROLONGADA

Combinación	Clase	Frecuencia objetivo	Fase	Población estudiada	Estudio(s)	Fuente principal	Resultados clave	Puntos críticos
<b>● FASE 3</b>								
<b>Islatravir + Lenacapavir (oral)</b>	NRTTI + cápside	<b>Semanal</b>	Fase 3	Switch en pacientes suprimidos	<b>ISLEND-1</b> (NCT06630286) / <b>ISLEND-2</b> (NCT06630299)	ClinicalTrials.gov	No inferioridad vs TAR diaria (en evaluación)	Vigilancia linfocitaria; adherencia semanal
<b>● FASE 2</b>								
<b>Islatravir + Ulonivirine</b>	NRTTI + NNRTI vida media larga	<b>Semanal</b>	Fase 2	Pacientes suprimidos	<b>IMAGINE-DR</b> (NCT04564547)	ClinicalTrials.gov / Merck	Evaluación eficacia y seguridad semanal	Seguridad hematológica (historial ISL)
<b>Islatravir (estrategias mensuales)</b>	NRTTI	<b>Mensual (concepto)</b>	Fase 2a	Estudios PK (principalmente PrEP)	NCT04003103	Publicación JID	PK compatible con baja frecuencia	Descenso dosis-dependiente de linfocitos

# PAUTAS ORALES DE ACCIÓN PROLONGADA

- Reducción de la frecuencia de administración ✗
- Aumentar la barrera a la resistencias ✗
- Administración fuera del entorno hospitalario ✓
- Administraciones de acción prolongada no parenterales ✓

# PAUTAS PARENTERALES DE ACCIÓN PROLONGADA

Candidato / Régimen	Clase	Vía	Frecuencia objetivo	Fase	Resultados clave	Puntos críticos
<b>Cabotegravir Rilpivirina ULA</b>	INSTI ULA + NNRTI ULA	IM	4 meses	Fase 2b/3	Eficacia y seguridad	Tolerancia
<b>Lenacapavir + teropavimab + zinlirvimab</b>	Cápside + 2 bNAbs	SC + IV/SC	<b>Cada 6 meses</b>	Fase 1b/2	Concepto viable de mantenimiento 2 veces/año	Necesita test sensibilidad bNAbs; riesgo escape
<b>Cabotegravir LA + VRC07-523LS</b>	INSTI LA + bNAbs	IM + IV	2–4 meses	Fase 2 <b>(ACTG A5357)</b>	~93% mantuvo supresión	Casos breakthrough; logística compleja
<b>Lenacapavir (backbone LA) + GS3242 (INI)</b>	Cápside + INI 3º Gen	SC	Cada 6 meses	Fase 1 a/1b	Plataforma para estrategias ULA, búsqueda dosis	Riesgo “tail farmacológico”
<b>VH-499 + VH-184</b>	Cápside + INI 3º Gen	IM o SC	Cada 6 meses	Fase 1a	Definir dosis y vía administración	Riesgo “tail farmacológico”

# PAUTAS PARENTERALES DE ACCIÓN PROLONGADA

- Reducción de la frecuencia de administración ✓
- Aumentar la barrera a la resistencias ¿?
- Administración fuera del entorno hospitalario ✗
- Administraciones de acción prolongada no parenterales ✗

DIARIO →

● **Diario (estándar actual)**

- Pautas de INI 2ª generación
- Alta barrera genética
- Sin “tail” prolongado relevante
- Requiere adherencia diaria estricta

SEMANAL →

● **Semanal (orales en investigación)**

- Islatravir + Lenacapavir
- Ulonivirine + islatravir
- Ventaja: elimina inyección
- Reto: mayor impacto de olvidos
- Seguridad hematológica (ISL)

CADA 2 MESES →

● **Cada 2 meses (aprobado)**

- Cabotegravir + Rilpivirine
- IM profunda glútea
- Alta eficacia en pacientes suprimidos
- Riesgo de resistencia si fracaso virológico
- “Tail” farmacológico relevante

CADA 4 MESES →

● **Cada 4 meses (en evaluación)**

- Cabotegravir + rilpivirina Q4M (en investigación)
- Estudios PK/modelización en curso
- Objetivo: reducir visitas hospitalarias
- Aún no estándar de práctica clínica

CADA 6 MESES

● **Cada 6 meses (Ultra-long-acting)**

- Lenacapavir SC
- LEN + Teropavimab
- LEN + Zinlirvimab
- Concepto: 2 administraciones/año
- Necesaria selección por sensibilidad a bNAbs
- Riesgo de escape si presión selectiva aislada

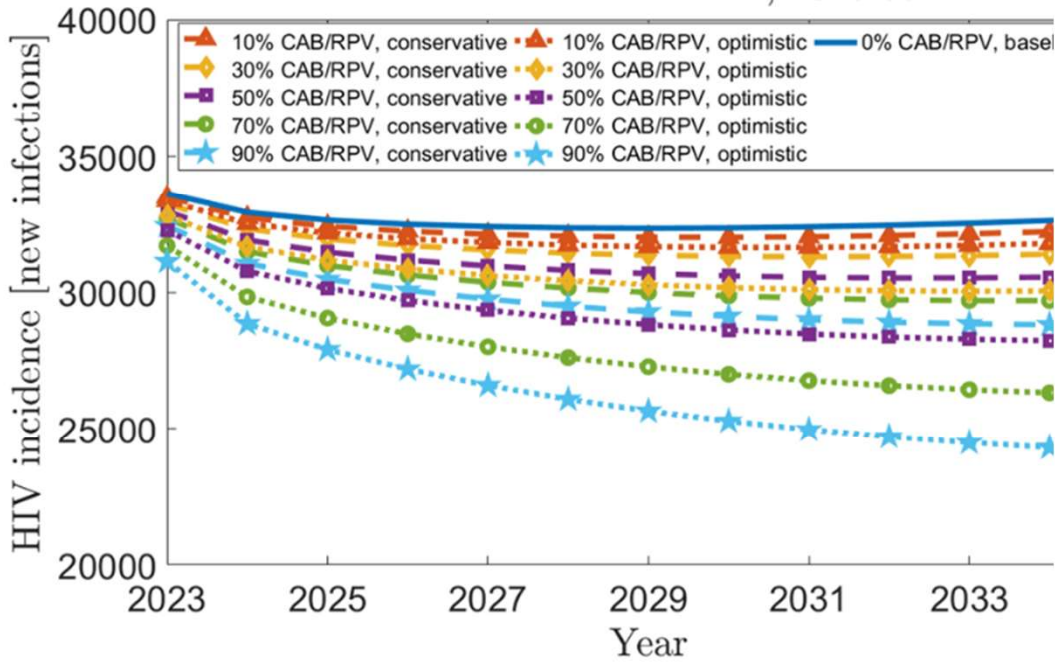
<b>Característica</b>	<b>Cabotegravir + Rilpivirine (IM)</b>	<b>Lenacapavir (SC)</b>
Estado	Aprobado (Q2M); en investigación Q4M	Aprobado (Q6M) en multirresistencia; en investigación para mantenimiento
Clase	INSTI + NNRTI	Inhibidor de cápside
Intervalo aprobado	Cada 2 meses	Cada 6 meses
Evidencia pivotal	ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M	CAPELLA, CALIBRATE
Barrera genética	Moderada (especialmente vulnerable RPV)	Más alta (nuevo mecanismo, sin resistencia cruzada con clases clásicas)
Uso principal actual	Switch en pacientes suprimidos	VIH multirresistente + combinaciones en desarrollo
Riesgo de resistencia en fracaso	Mutaciones INSTI (Q148R/K, N155H) + NNRTI (E138K, Y181C)	Mutaciones capsídeo (M66I, Q67H, N74D...)
Tail farmacológico	Prolongado (meses) → riesgo monoterapia funcional	Muy prolongado (hasta ≥12 meses niveles detectables)
Manejo del tail	Cubrir con ART oral alternativa	Imprescindible plan de cobertura si suspensión
Requisito selección previa	No resistencias previas a INSTI/NNRTI	En combinaciones con bNAbs → test sensibilidad
Ventaja clave	Simplificación sin toma diaria	Intervalo ultra-largo (6 meses)
Limitación clave	Dos inyecciones IM profundas; posible dolor local	Aún dependiente de combinación óptima; riesgo escape si backbone débil

# Impact of increased uptake of long-acting injectable antiretroviral therapy on HIV incidence and viral suppression in the United States under 2021 FDA guidelines

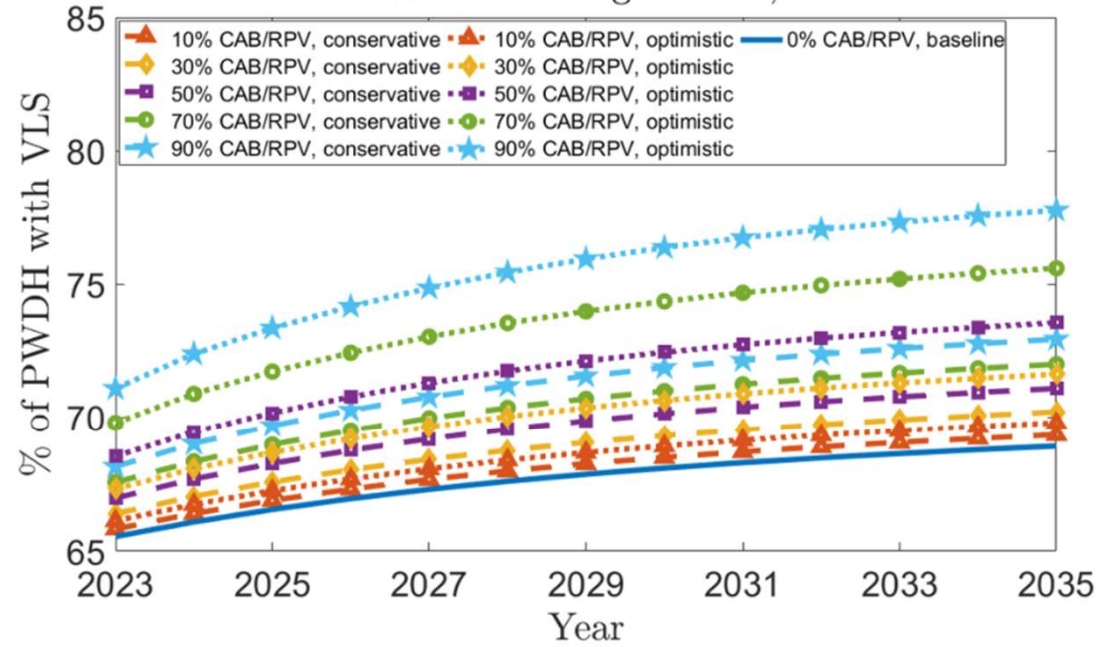
Alex Viguerie, PhD<sup>1</sup>, Jesse O'Shea, MS, MD<sup>1</sup>, Marie Johnston, BS, MPH, PharmD<sup>1</sup>, Daniel Schreiber, PharmD<sup>1,2,3</sup>, Joella Adams, PhD<sup>4</sup>, Laurel Bates, BS<sup>5,6</sup>, Justin Carrico, MS<sup>4</sup>, Katherine A. Hicks, MS<sup>4</sup>, Cynthia M. Lyles, PhD<sup>1</sup>, Paul G. Farnham, PhD<sup>1</sup>

• Modelización sobre el potencial impacto de uso de CAB RPV en distintas proporciones sobre la evolución de la epidemia de VIH en EEUU en los próximos 12 años.

Annual HIV infections, 2023-35



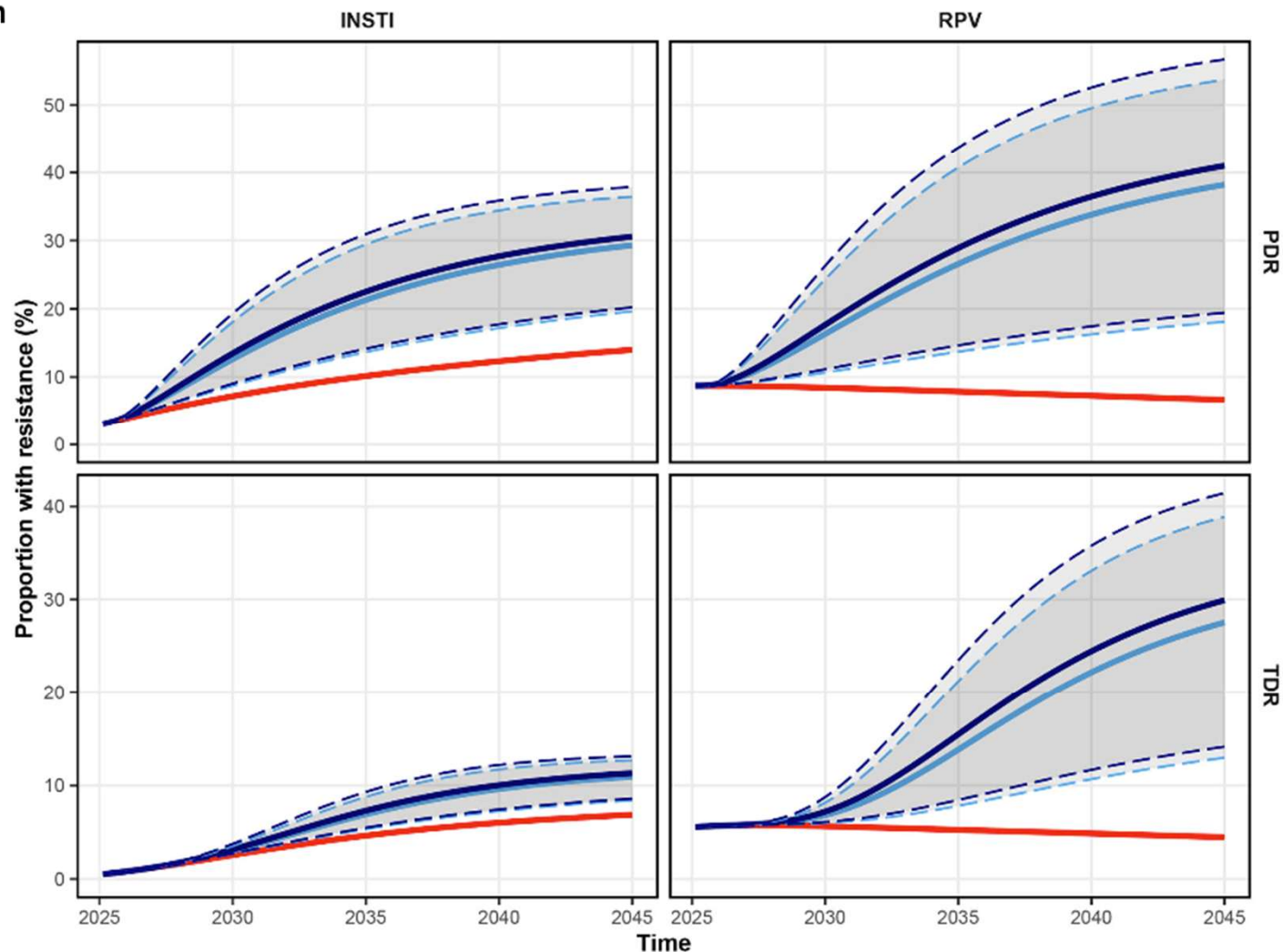
Annual % VLS among PWDH, 2023-35



## The impact of long-acting cabotegravir and rilpivirine treatment on drug resistance in South Africa: A modelling study

Nuri Han, MSc<sup>1,2</sup>, Tom Loosli, PhD<sup>1,2</sup>, Nanina Anderegg, PhD<sup>3</sup>, Anthony Hauser, PhD<sup>4</sup>, Johannes Josi, PhD<sup>1,2</sup>, Prof Mary-Ann Davies, PhD<sup>5</sup>, Leigh F Johnson, PhD<sup>5</sup>, Richard Lessells, PhD<sup>6,7</sup>, Prof Huldrych F. Günthard, MD<sup>1,2</sup>, Prof Matthias Egger, MD<sup>3,5,8</sup>, Roger Kouyos, PhD<sup>1,2</sup>

- Modelo asumiendo un 30% de cobertura con CAB RPV
- PDR: Resistencias pretratamiento
- TDR: Resistencias transmitidas
- Las estrategias de LA requieren:
  - de un mayor control de resistencias basales
  - Un mayor esfuerzo de vinculación con el sistema para implementar TAR oral en las suspensiones de CAB RPV



# CONCLUSIONES

- La combinación CAB RPV LA tiene una implantación amplia en España y los resultados de efectividad y seguridad son similares a los EECC.
- Los fracasos virológicos aunque muy infrecuentes conllevan mutaciones de resistencias que pueden comprometer opciones futuras con INI.
- Es necesario avanzar en estrategias de administración más eficientes y con menos carga para el sistema y los pacientes.
- El futuro próximo del TAR va a ser con combinaciones dobles y posologías no diarias, bien orales bien parenterales pero es necesario conseguir reducir la cola de fármaco tras la suspensión.



**MUCHAS  
GRACIAS**

M Mallo