

Passaggio a terapia long-acting: preferenze, motivazione e persistenza oltre la quarta settimana, dati in real-life.

Transition to long-acting therapy: preferences, motivation and persistence beyond the fourth week, real-life data.

Maria Chiara Ottino¹, Giancarlo Orofino², Arianna Crocetta¹, Marta Guastavigna², Alice Ianniello², Luciano Carani¹, Sabrina Scignoli², Guido Calleri²

¹ Unità di Malattie Infettive, Dipartimento Scienze Mediche Malattie Infettive, Università degli studi di Torino

² Divisione A di Malattie Infettive e Tropicali, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

Autore per la corrispondenza:

Dr. Maria Chiara Ottino
C.so Svizzera 149,
10157 Torino

mariachiara.ottino@unito.it

Keywords:

Long-Acting therapy, Adverse events, Real-life experience, Adherence, HIV-1 infection

Potenziali conflitti di interesse:

nessuno

JHA 2023; 8(2): 45-50

DOI: 10.19198/JHA31555

Riassunto

Nella nostra sede è stato istituito un ambulatorio di terapia iniettiva in cui afferiscono i pazienti che per criteri di eleggibilità sono passati a terapia long-acting (LA) con Cabotegravir e Rilpivirina.

Descriviamo la nostra esperienza real-life ed i primi dati di efficacia e tollerabilità rispetto agli eventi avversi (EA) registrati. Attualmente sono in LA 82 pazienti di cui 71 hanno effettuato almeno 2 dosi e 30 hanno effettuato la terza somministrazione. Il 98% ha effettuato switch diretto a somministrazione iniettiva; l'aderenza è stata del 100%.

Al basale, il 45% dei pazienti ha riportato EA, di questi il 90% erano reazioni a sito di inoculo (ISR), in particolare dolore di grado lieve, con un 20% di dolore moderato-intenso e un 8% di granulomi. Il 7% ha avuto EA non-ISR.

A 4 settimane, su 71 pazienti sono stati registrati 18 EA, solo 1 di grado moderato. Dei 30 pazienti il cui follow-up supera la terza somministrazione, attualmente solo 6 hanno riferito la persistenza di EA lievi. Ad una prima analisi tale trend sembra in discesa.

1 paziente è tornato alla terapia precedente per rialzo viremico e conferma al genotipo di mutazioni di resistenza agli INSTI, tutti gli altri sono attualmente virosoppressi.

La terapia LA nella nostra esperienza presenta un tasso importante di EA alla prima somministrazione di cui la maggior parte di grado lieve-moderato con riduzione nelle somministrazioni successive, in linea con quanto registrato in letteratura.

Per il successo della terapia la selezione del paziente e l'organizzazione del servizio costituiscono elemento fondamentale.

Abstract

An injection therapy outpatient clinic has been set up in our hospital, which serves patients who, due to eligibility criteria, have switched to long-acting therapy (LA) with Cabotegravir and Rilpivirine. We describe our real-life experience and the first efficacy and tolerability data, in particular the adverse events (AE) recorded.

There are currently 82 patients in LA of whom 71 have performed at least 2 doses and 30 have performed the third administration.

98% of them made direct switch to injection administration; adherence was 100%.

At baseline, 45% of patients reported AEs, of which 90% were injection site reactions (ISRs), mainly mild pain, with 20% moderate to severe pain and 8% granulomas. 7% had non-ISR AEs.

At 4 weeks, 18 AEs were recorded out of 71 patients, only 1 of a moderate degree. Of the 30 patients whose follow-up exceeds the third administration, currently only 6 have reported the persistence of mild AEs. At first glance, this trend appears to be declining.

1 patient returned to prior therapy for viraemic elevation and genotype confirmed INSTI resistance mutations, all others are currently virus suppressed.

In our experience, LA therapy presents a significant rate of AEs at the first administration, most of which are mild-moderate with a reduction in subsequent administrations, in line with what is recorded in the literature.

For the success of the therapy, the selection of the patient and the organization of the service are fundamental elements.

Introduzione

La terapia long-acting (LA) con cabotegravir e rilpivirina è stata introdotta tra le strategie terapeutiche possibili nell'infezione da HIV-1. L'eleggibilità del paziente a questa duplice terapia deve rispondere a determinati criteri: dimostrata soppressione virale stabile (almeno sei mesi), non ostacoli al corretto assorbimento e distribuzione del farmaco (non protesi glutee, body mass index, BMI, <30), non resistenze note alle classi di antiretrovirali (ARV) degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) o inibitori delle integrasi (INSTI), non allergie note ai componenti della terapia, non desiderio di prole, non genotipo A1/A6. Una volta individuato il paziente secondo i criteri clinici che possano garantire l'efficacia della terapia e la sua sicurezza (1), la concordanza col paziente per lo switch a questa terapia spesso si basa su una necessità clinica di garantire una ottimizzazione terapeutica (passaggio da triplice a duplice ove ne esistano le condizioni). Con questo termine intendiamo il superamento di alcune problematiche come la presenza di un assorbimento gastrointestinale non ottimale (necessità di assumere ARV in concomitanza con i pasti, malassorbimenti, interazioni farmacologiche es. inibitori di pompa protonica, sali di calcio, etc.), difficoltà alla deglutizione, o un'aderenza subottimale ostacolata dalla presenza di difficoltà sociali, della routine quotidiana, psicologiche, o legate al *pill burden* di una terapia che, per quanto ottimale, resta cronica.

Metanalisi e revisioni sistematiche (2) ci indicano, tra i determinanti della mancata aderenza alla terapia ARV, la dimenticanza per essere lontani da casa, il cambiamento nella routine quotidiana, così come la compresenza di patologie psichiatriche ad ampia diffusione quali la depressione che colpisce una quota considerevole di persone con infezione da HIV (PLWHIV). Da osservare che ancora un 10% di pazienti trova tra i maggiori ostacoli all'assunzione della terapia la segregazione legata allo stigma e la necessità di nascondere la terapia, o la percezione di malattia legata all'assunzione cronica di farmaci. Evidentemente una terapia con somministrazione bimestrale intramuscolo eseguita da personale sanitario, concetto assimilabile ad una *directly observed therapy* effettuabile su ampia scala, appare come assoluta ottimizzazione del concetto di aderenza completa alla terapia, incontrando per altro non solo il favore del clinico per l'obiettivo di assi-

curare a soglie superiori al 95% dei pazienti la soppressione virologica, ma anche quello del paziente. Lo studio LATTE-2 (3) e ATLAS-2M (4) hanno riportato un grado di soddisfazione per la formulazione LA, in particolare per la posologia bimestrale, che supera il 90%, mentre una indagine mirata al grado di accettazione della strategia terapeutica ha delineato un alto grado di accettazione della terapia iniettiva cronica e dell'eventuale reazione in sito di inoculo (ISR) da parte dei pazienti (5).

L'entusiasmo nei confronti di questa strategia, che si è rivelata per efficacia e sicurezza non inferiore alle duplici orali attualmente disponibili nei pazienti, con una percentuale di fallimento virologico tra l'1 e il 2% (6,7), è stato considerevolmente alto da parte dei clinici e dei pazienti. Ma se gli studi ci rassicurano rispetto all'efficacia e al gradimento, esprimono anche percentuali elevate di eventi avversi (EA). Sull'onda del giusto entusiasmo per una strategia che potrebbe rivoluzionare la storia della HAART, tali EA sono passati in secondo piano, con il rischio da una parte di cogliere il paziente impreparato rispetto all'esperienza personale in *real life*, e dall'altra di sottostimare gli EA stessi e la possibilità di una discontinuazione a causa degli stessi. Questo evento, per quanto di ridotta numerosità (attestata tra 1 e 5% in letteratura) (8), appare come possibile elemento da tenere in considerazione.

La variabilità tra gli studi rispetto agli EA è discreta ma presenta una concordanza relativa all'alto tasso di reazione correlate al sito di iniezione (ISR), in particolar modo dolore nel sito di inoculo (dal 60% - 72% riportate rispettivamente nell'ATLAS e ATLAS-2M, 80% nel FLAIR, fino al 95% descritto in LATTE-2) (3,4,9) e noduli (25% in LATTE-2, 10% in ATLAS-2M) (3,4), e in percentuali minori, tra il 10 e il 20% delle EA correlati al farmaco, reazioni non correlate al sito di iniezione (non-ISR) quali febbre, cefalea, nausea, diarrea, eritema, astenia.

C'è concordanza in letteratura anche rispetto alla decrescita che gli EA sembrano avere lungo la curva terapeutica. Lo studio CARISEL (10) riporta un apparente miglioramento del profilo di tollerabilità attorno alla quattordicesima settimana, mentre gli aggiornamenti dello studio ATLAS-2M a 96 e 152 settimane (4,6) riferiscono una deflessione dell'incidenza di EA ad ogni visita durante le prime 48 settimane di trattamento con una successiva stabilizzazione del dato.

Materiali e metodi

Soddisfatti i criteri di eleggibilità alla terapia LA con cabotegravir e rilpivirina i pazienti che richiedono, o a cui viene proposto in modo proattivo da parte del clinico, il passaggio a duplice ARV iniettabile, entrano a far parte dell'Ambulatorio terapia iniettabile. Ad oggi nel nostro Ambulatorio di terapia iniettabile è stata impostata terapia ARV LA a 82 pazienti, di cui 61 maschi e 21 femmine, 74 italiani e 8 non italiani. L'età media al momento dello switch è di 49 anni. Il rischio è così stratificato: 47 MSM (men having sex with men), 29 eterosessuale (ETX), 4 utilizzatori di droghe iniettabili (TD), 2 trasmissioni verticali. Quarantadue pazienti sono in stadio clinico A (classificazione CDC) e di questi 5 hanno avuto un'infezione acuta, 23 sono in stadio B, 17 in stadio C. Trentotto provengono da una ART triplice, 29 basata su INSTI, 5 su inibitori delle proteasi (PI), e 4 su NNRTI; 44 provengono da una duplice, 42 basata su INSTI, 2 su PI. La durata media di esposizione alla HAART era di 8 anni e il nadir CD4 di 330 (**Tabella 1**).

Tot Pazienti		82
Provenienza	ITA	74
	NON ITA	8
Sesso alla Nascita	M	61
	F	21
Età media		49
Rischio	MSM	47
	ETX	29
	TD	4
	VERT	2
Stadio	A + ACUTA	42
	(ACUTA)	5
	B	23
	C	17
ART precedente	TRIPLICE	38
	INSTI	29
	NNRTI	4
	PI	5
	DUAL	44
	INSTI	42
	PI	2
Durata media HAART	ANNI	8
NADIR CD4 MEDIA	/ul	330

Tabella 1. Caratteristiche dei PLWHIV in terapia LA, presso Ambulatorio Terapia Iniettabile, Amedeo di Savoia.

Non è stato arruolato nessun genotipo A1/A6, o BMI>30, o coinfecto con virus dell'epatite B (HBV); per le donne in età fertile desiderose di passare a terapia iniettabile si effettuava counselling di pianificazione familiare.

Due pazienti con anamnesi positiva o dubbia per reazione allergica ad altri ARV hanno effettuato lo switch con una fase preliminare di lead-in con cabotegravir e rilpivirina orale, tutti gli altri hanno effettuato il passaggio diretto a terapia iniettabile dalla precedente linea ARV.

Viene inizialmente richiesto il controllo virologico alla seconda somministrazione effettuata a 4 settimane dalla prima iniezione e successivamente a cadenza concordata col paziente, solitamente in concomitanza con il momento terapeutico.

Il personale infermieristico, che ha ricevuto un training specifico per l'esecuzione dell'iniezione in sede preferibilmente ventrogluteale con tecnica di somministrazione a "Z", al momento dell'appuntamento per la terapia è fornito di scheda anamnestica/terapeutica del paziente e modulo per raccogliere i parametri vitali ed eventuali EA, valuta il paziente, attenzionandolo al personale medico ove necessario, effettua prelievi, gestisce il calendario delle successive somministrazioni e controlla così l'effettiva aderenza alla finestra terapeutica del paziente.

Per comparare la significatività di diversa incidenza di EA al baseline e dopo 4 settimane, sono stati considerati solo i pazienti che avevano ad oggi eseguito entrambe le somministrazioni (71) ed è stato utilizzato il test statistico di McNemar per variabile binomiale (presenza o assenza di EA).

Risultati

Degli 82 pazienti, 6 provengono dallo studio SOLAR e hanno un lungo follow up, 71 hanno effettuato almeno la terza somministrazione e 30 hanno già effettuato la quarta; entrambi i pazienti in lead-in orale hanno effettuato la seconda somministrazione intramuscolare.

Dopo la prima somministrazione, 37 su 82 pazienti (45%) hanno riportato EA farmaco-correlati, nessuno di grado severo, l'86% (32/37) di questi era ISR di grado lieve o moderato descritto come dolore gluteo in sede di iniezione con una durata inferiore ai 3 giorni e non necessità di intervento terapeutico, il 20% circa (8/37) era un dolore in sede di iniezione di grado intenso e/o durata prolungata (tra i 7 e i 10 giorni), e/o la necessità di ricorrere ad analge-

Tipo di EA	EA BASELINE (82 Pz)		EA a 4 settimane (71 Pz)		EA a 12 settimane (34 Pz)	
	N° di EA registrati	% di EA su totale dei Pz	N° di EA registrati	% di EA su totale dei Pz	N° di EA registrati	% di EA su totale dei Pz
Nessuno	45	55%	53	75%	28	82%
Pazienti con EA	37	45%	18	25%	6	18%
ISR	34	41%	16	22%	5	15%
Dolore grado lieve	32	39%	15	21%	5	15%
Dolore intenso	8	10%	1	1%	0	0
Nodulo	3	4%	0	0	0	0
Edema	0	0	0	0	0	0
Non-ISR	6	7%	2	3%	1	3%
Febbre	3	4%	2	3%	1	3%
Diarrea	1	1%	0	0	0	0
SNC (Vertigine, sonnolenza)	2	2%	0	0	0	0

Tabella 2. Eventi avversi riportati nel corso delle prime 12 settimane di trattamento con LA.

sico o riposo forzato, e/o il ricorso alla valutazione medica. Circa 4% dei pazienti (3/82) ha riportato comparsa di nodulo in sede di iniezione.

Per quanto riguarda gli EA non-ISR hanno costituito il 16% degli EA farmaco correlati (6/37). In generale, il 4% dei pazienti sottoposti alla prima somministrazione ha riportato febbre (in un caso la febbre si è presentata in modo regolare 48h dopo ogni somministrazione, negli altri casi è stato un EA episodico). Il 2% dei pazienti ha riferito disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) quali sonnolenza o vertigini (2/82), costituendo il 5% degli eventi non-ISR. Un solo paziente sul totale degli arruolati ha riportato diarrea.

Dei 71 pazienti che hanno effettuato la terza somministrazione il 25% (18/71) ha riportato EA, di questi eventi l'83% (15/18) era descritto come dolore di grado lieve in sede di iniezione, 1 dolore di grado moderato e 2 casi di febbre (3% dei pazienti) post somministrazione di terapia. Non sono stati riportati altri EA; in particolare i pazienti che alla prima somministrazione avevano riferito dolore di grado moderato-intenso, hanno riferito un miglioramento della componente di discomfort, fino alla regressione completa.

Dei 34 pazienti di cui è presente follow-up dopo la quarta dose di LA, attualmente la percentuale di EA registrata è ulteriormente in decrescita raggiungendo un 18% di EA in totale (6 eventi), di cui 5 su 6 eventi sono stati dolore lieve in sede di inoculo e un solo episodio di febbre.

La differenza di EA sul gruppo di 71 pazienti che aveva ricevuto entrambe le somministrazioni tra il baseline (31 EA) e a 4 settimane (18 EA) si è dimostrata statisticamente significativa con $p < 0.05$.

Non si è verificata nessuna reazione allergica, neanche nei pazienti con anamnesi positiva o dubbia

che hanno effettuato lead-in orale; uno di questi pazienti ha riferito sonnolenza durante la somministrazione orale, poi non confermata al passaggio alla iniettiva. Nessun paziente ha abbandonato la terapia a causa degli EA riferiti, solo un paziente è stato attenzionato dal personale infermieristico al personale medico per una ISR sotto forma di granuloma doloroso persistente oltre le due settimane, risolti con riposo e terapia conservativa.

La compliance al trattamento è stata elevata, con il 100% di iniezioni ricevute entro la finestra di dosaggio consentita.

Un paziente è tornato con successo alla linea terapeutica precedente su base PI per rialzo viremico e riscontro di presenza di mutazioni di resistenza agli INSTI e NNRTI; tutti gli altri pazienti hanno confermato al monitoraggio laboratoristico la soppressione virale (81/82 pz, 98.7%).

Al controllo a 4 settimane sono state registrate delle viremie residue comprese tra le 20 e le 50 copie/ml (4/71, 5% con una media di HIV-RNA pari a 32 copie/ml); successivamente alla terza somministrazione tutti i pazienti (compresi i 4 pazienti con le viremie residue osservate) hanno riportato cariche virali < 20 copie/ml o non rilevabili (ad un limite di sensibilità del test di 13 copie/ml). L'andamento dei CD4 attualmente è disponibile per pochi pazienti essendo il FU per la maggior parte inferiore ai 6 mesi.

Discussione

Nella nostra esperienza, la terapia LA sta riportando ottimi risultati sia dal punto di vista di efficacia, benché il follow-up sia ancora breve, sia dal punto di vista della soddisfazione del paziente.

Un'analisi italiana ha valutato come circa un 40% delle PLWHIV in terapia siano effettivamente eleggibili alla terapia LA, per motivi di possibilità di aderenza

(la terapia LA prevede un maggior numero di accessi da parte del paziente per le somministrazioni terapeutiche e può essere logisticamente più impegnativa a seconda delle possibilità di trasporto e stabilità del paziente) e di sicurezza nell'*outcome* clinico (11). Attualmente la componente di pazienti non italiani è una minoranza dei pazienti in carico all'Ambulatorio terapia iniettiva, per maggiore compresenza di coinfezione HBV o difficoltà logistiche correlate a una minor stabilità o viaggi più frequenti. Anche la popolazione femminile è attualmente meno rappresentata, benché, in presenza di adeguata contraccezione e counselling in pazienti in età fertile, la strategia LA sia una valida alternativa alla terapia orale.

L'unico paziente in cui è stato necessario uno *switch back* alla terapia orale con PI, è stato un paziente stabilmente virosoppresso da diversi anni, ma con un lungo decorso di infezione che ha visto nel tempo un appoggio clinico a diversi servizi. Recuperando gli esami effettuati durante le diverse prese in carico, si è ricostruita la presenza di mutazioni di resistenza archiviate che hanno reso necessario il cambio della terapia.

Questa esperienza di *switch back* a terapia orale ci permette di sottolineare come sia fondamentale la selezione del paziente e, in particolare, la possibilità di ricostruire il dato delle resistenze virali, o in assenza di questo, valutare l'esecuzione e l'interpretazione dell'analisi di ricerca di mutazioni genotipiche di resistenza su cDNA, anche se quest'ultima pratica non è raccomandazione formale di accesso al LA.

La comparsa di EA correlati alla terapia LA si è confermata considerevole come da atteso, attestandosi al 45% dopo la prima somministrazione e considerando tutti gli eventi farmaco correlati, ma è comunque risultata inferiore ai dati degli studi clinici di fase 2 e 3 riportati in letteratura (3,4,6). Un *bias* a tale raccolta dati può essere l'autoriferimento del paziente che può sottostimare la reale comparsa di EA, visto l'alto grado di accettazione di questo genere di reazioni (5).

Si conferma che la maggioranza degli eventi è costituita da ISR di grado lieve-moderato, che non necessitano di trattamenti specifici e non inficiano la qualità di vita del paziente, tanto che appare probabile una sottonotifica da parte dal paziente stesso. Gli eventi non-ISR invece si attestano su percentuali molto ridotte, restando nella pratica clinica meno incidenti.

Una quota non trascurabile (14%) di pazienti ha riportato un'esperienza di *discomfort* (dolore o granuloma in sede di iniezione) tale da richiedere un richiamo all'attenzione medica o terapeutica, ed essere almeno in parte possibile fonte di discontinuità terapeutica sul lungo periodo, se tale percentuale nel tempo non diminuisse o non si effettuasse contestuale presa in carico.

Da una prima analisi su campione ridotto sembrerebbe confermata la diminuzione del verificarsi di EA con il prosieguo della terapia, ma sono necessari ulteriori dati e un più lungo follow-up a conferma di tale riscontro.

Sembra necessario al momento dello switch terapeutico discutere col paziente le informazioni cliniche e pratiche che potrebbero costituire un ostacolo alla strategia iniettiva: la necessità di appuntamenti prefissati a stretto margine di flessibilità, eventuali difficoltà logistiche legate a un maggior accesso al servizio e agli orari di attività dell'ambulatorio infermieristico deputato alla somministrazione, e, non da ultimo, il probabile verificarsi di EA correlati alla nuova terapia.

In nessun caso nella nostra serie le PLWHIV in LA hanno interrotto la terapia, grazie al positivo rapporto tra EA affrontati e percezione di miglioramento della qualità di vita associata al mantenimento della soppressione virale. Attualmente, tutti si dimostrano pienamente soddisfatti del cambio e non si sono verificati casi di mancata aderenza o necessità di ricorrere al *bridging* orale.

Per la presa in carico e la somministrazione dei LA, è stato necessario un ripensamento organizzativo che ha previsto una stretta collaborazione e riorganizzazione con il servizio farmaceutico ed infermieristico, con la creazione di un Ambulatorio dedicato. Già altri Autori formalizzavano e proponevano un flusso di gestione e una riorganizzazione identificabile sotto il nome di Cabo Visit (12); una scelta organizzativa in tal senso è a nostro avviso auspicabile.

Conclusioni

La terapia LA nella nostra esperienza presenta ottimi risultati in termini terapeutici con un tasso importante di EA alla prima somministrazione di cui la maggior parte di grado lieve-moderato, con una percentuale più ridotta di ISR di grado moderato, in linea con quanto registrato in letteratura, ma con apparente minor incidenza. Tali eventi sembrano ridursi a par-

tire dalla quarta settimana a proseguire, registrando una buona tollerabilità da parte del paziente.

L'osservazione nel tempo e una ricerca proattiva di EA ci consentirà di confermare i dati *real life* non solo degli *outcome* di efficacia, ma anche della tollerabilità della terapia ARV LA, permettendoci di organizzare ed impostare gli ambulatori dedicati a tale servizio in modo tale da permettere la ricezione di eventuali difficoltà da parte delle PLWHIV nei confronti della nuova strategia terapeutica, ed accompagnarle lungo il percorso.

Elemento fondamentale in questa prima osservazione è stato l'importanza del dato genotipico di resistenza, motivo che ci spinge ad utilizzare ove la ricostruzio-

ne del genotipo storico sia difficoltosa o lacunare, o il percorso terapeutico del paziente complesso e lungo, particolare prudenza ed eventualmente il ricorso alla ricerca di mutazioni archiviate su DNA provirale.

L'eleggibilità clinica del paziente e la valutazione della possibilità di aderenza di quest'ultimo alla proposta terapeutica appaiono imprescindibili per la scelta di tale strategia; a questo fattore si uniscono il corretto indirizzamento del paziente e l'organizzazione di un servizio deputato ai LA. Nell'insieme questi tre pilastri: selezione, organizzazione e accompagnamento, costituiscono elemento fondamentale per l'*outcome* clinico e l'esperienza delle PLWHIV. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Curtell AG, Shapiro JM, Perno CF, et al. *Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis*. AIDS 2021; 35: 1333-1342.
2. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, et al. *Patient-reported barriers to adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis*. PlosMed. 2016; 13: e1002183.
3. Smith GH R, Henry WK, Podzmczer K, et al. *Efficacy, safety, and durability of long-acting cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV type 1 infection: 5- year results from the LATTE-2 study*. Open Forum Infect Dis; 2021; 8: ofab439.
4. Jaeger H, Overton ET, Millis A, et al. *Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-weeks results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study*. Lancet HIV 2021; 8: e679-689.
5. Chounta V, Overton ET, Mills A, 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: 849-862.
6. Overton ET, Richmond G, Ricciardini G, et al. *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; 76: 1646-54.
7. Mills A, Richmond GJ, Newman G, et al. *Long-acting cabotegravir and rilpivirine for HIV-1 suppression: switch to 2-monthly dosing after 5 years of daily oral therapy*. AIDS 2022; 36: 2-15.
8. Brizzi SE, Pérez SM, Michienzi SM, Badowski ME. *Long-acting injectable antiretroviral therapy: will it change the future of HIV treatment?* Ther. Adv. in Infect. Dis. 2023;10: 20499361221149773.
9. Orkin C, Bernal Morell E, Tan DHS, et al. *Initiation of long-acting cabotegravir plus rilpivirine as direct-to-injection or with an oral lead-in in adults with HIV-1 infection: week 124 results of the open-label phase 3 FLAIR study*. Lancet HIV 2021; 8: e668-678.
10. Jonsson-Oldennbittel C, Ghosn J, van der Valk M, et al. *Safety and effectiveness from the CARISEL study: phase 3b hybrid-III implementation study integrating cabotegravir + rilpivirine long-acting into European clinical settings [poster]*. In: 24th International AIDS conference, Montreal, QC, Canada, 2022, https://www.natap.org/2022/IAC/IAC_86.htm
11. De Vito A, Botta A, Berruti M, et al *Could Long-Acting Cabotegravir-Rilpivirine Be the Future for All People Living with HIV? Response Based on Genotype Resistance Test from a Multicenter Italian Cohort*. J Pers Med. 2022; 12: 188.
12. Howe ZW, Norman S, Lueken AF, et al *Therapeutic review of cabotegravir/rilpivirine long-acting antiretroviral injectable and implementation considerations at an HIV specialty clinic*. Pharmacotherapy. 2021; 41: 686-699.