|  |
| --- |
| **Rilpivirina y cabotegravir de liberación prolongada en infección por VIH-1**  **Informe GENESIS-SEFH**  Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH  Fecha redacción enero 2021  Fin de alegaciones 04/01/2022  ISBN  DL |

**ÍNDICE:**

[1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 3](#_Toc66632995)

[2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 4](#_Toc66632996)

[3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD 4](#_Toc66632997)

[3.1 Área descriptiva del medicamento 4](#_Toc66632998)

[3.2 Área descriptiva del problema de salud 5](#_Toc66632999)

[3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 5](#_Toc66633000)

[3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 6](#_Toc66633001)

[3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 8](#_Toc66633002)

[4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 11](#_Toc66633003)

[4.1 Mecanismo de acción. 11](#_Toc66633004)

[4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 11](#_Toc66633005)

[4.3 Posología, forma de preparación y administración1,2 11](#_Toc66633006)

[4.4 Utilización en poblaciones especiales1,2 12](#_Toc66633007)

[4.5 Farmacocinética1,2,25,26 12](#_Toc66633008)

[5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 13](#_Toc66633009)

[5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 13](#_Toc66633010)

[5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 17](#_Toc66633011)

[5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 20](#_Toc66633012)

[5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 25](#_Toc66633013)

[A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: 25](#_Toc66633014)

[B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital 27](#_Toc66633015)

[C. Relevancia clínica de los resultados 29](#_Toc66633016)

[C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. 29](#_Toc66633017)

[C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica. 29](#_Toc66633018)

[C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) 29](#_Toc66633019)

[5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 30](#_Toc66633020)

[5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones 30](#_Toc66633021)

[5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 30](#_Toc66633022)

[5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 30](#_Toc66633023)

[5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 30](#_Toc66633024)

[5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 30](#_Toc66633025)

[5.4 Evaluación de fuentes secundarias 33](#_Toc66633026)

[5.4.1 Guías de Práctica clínica 33](#_Toc66633027)

[5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 33](#_Toc66633028)

[5.4.3 Opiniones de expertos 33](#_Toc66633029)

[5.4.4 Otras fuentes. 34](#_Toc66633030)

[6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 34](#_Toc66633031)

[6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 34](#_Toc66633032)

[6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 34](#_Toc66633033)

[6.2 Ensayos Clínicos comparativos. 36](#_Toc66633034)

[6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad 36](#_Toc66633035)

[6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 36](#_Toc66633036)

[7. AREA ECONÓMICA 37](#_Toc66633037)

[7.1 Costes. Coste incremental 37](#_Toc66633038)

[7.2 Evaluaciones económicas publicadas 38](#_Toc66633039)

[7.3 Evaluación económica de elaboración propia 40](#_Toc66633040)

[7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios 40](#_Toc66633041)

[7.3.4. Análisis de sensibilidad 41](#_Toc66633042)

[8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. 42](#_Toc66633043)

[8.1 Descripción de la conveniencia 42](#_Toc66633044)

[8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento 43](#_Toc66633045)

[9. AREA DE CONCLUSIONES. 43](#_Toc66633046)

[9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas 43](#_Toc66633047)

[9.2 Decisión 43](#_Toc66633048)

[9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) 44](#_Toc66633049)

[9.4 Plan de seguimiento 44](#_Toc66633050)

[10. BIBLIOGRAFÍA 44](#_Toc66633051)

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 3.1.1. Presentaciones disponibles y precio 5

Tabla 3.3.1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas 8

Tabla 4.3.1 Dosificación inicial oral y dosis mensual recomendada 11

Tabla 4.3.2. Dosificación inicial oral y dosis cada dos meses recomendada 12

Tabla 5.1.a.1. Características principales de los ensayos clínicos con cabotegravir y rilpivirina de liberación prolongada 15

Tabla 5.1.b.1. Variables empleadas en el ensayo clínico LATTE 17

Tabla 5.1.b.2. Variables empleadas en el ensayo clínico LATTE-2 17

Tabla 5.1.b.3. Variables empleadas en el ensayo clínico FLAIR 17

Tabla 5.1.b.4. Variables empleadas en el ensayo clínico ATLAS 18

Tabla 5.1.b.5. Variables empleadas en el ensayo clínico ATLAS-2M 19

Tabla 5.2.a.1. Resultados de eficacia de los estudios de soporte LATTE y LATTE-2 20

Tabla 5.2.a.2. Resultados de eficacia del estudio FLAIR 22

Tabla 5.2.a.3. Resultados de eficacia del estudio ATLAS 23

Tabla 5.2.a.4. Resultados de eficacia del estudio ATLAS-2M 24

Tabla 5.2.b.1. Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane). Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo FLAIR 26

Tabla 5.2.b.2. Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane). Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo ATLAS 26

Tabla 5.2.b.3. Cuestionario sobre la aplicabilidad del ensayo clínico FLAIR 28

Tabla 5.2.b.4. Cuestionario sobre la aplicabilidad del ensayo clínico ATLAS 28

Tabla 5.3.b.2.1. Características de los estudios seleccionados para la comparación indirecta. 30

Tabla 5.3.b.2.2. Comparación indirecta propia (Método Bucher) 31

Tabla 6.1.b.1. Resultados de seguridad del estudio FLAIR 34

Tabla 6.1.b.2. Resultados de seguridad del estudio ATLAS 35

Tabla 7.1.1. Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas. 37

Tabla 7.2.b.1. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada 38

Tabla 7.2.b.2. Lista de verificación breve para la valoración de la calidad de un estudio farmacoeconómico 38

Tabla 7.3.1.1. Análisis de minimización de costes 40

Tabla 7.3.3.1. Análisis de coste utilidad 40

Tabla 7.4.1.1. Estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada 41

**Glosario:**

**3TC:** Lamivudina

**ABC:** Abacavir

**ALT**: Alanina aminotransferasa

**ARV**: Antirretroviral

**AST**: Aspartato aminotransferasa

**ATE**: Alternativa terapéutica equivalente

**ATV**: Atazanavir

**AUC**: Área bajo la curva

**AV**: Años de vida

**AVAC**: Años de vida ajustados a calidad de vida

**BIC:** Bictegravir

**CAB**: Cabotegravir

**ClCr**: Aclaramiento de creatinina

**Cmáx**: Concentración plasmática máxima

**Cmín**: Concentración plasmática mínima

**CMV**: Citomegalovirus

**COBI o c**: Cobicistat

**CPK**: Creatinfosfoquinasa

**CVp:** Carga viral plasmática

**DOR**: Doravirina

**DRV**: Darunavir

**DTG**: Dolutegravir

**EA**: Evento adverso

**EFV**: Efavirenz

**EVG**: Elvitegravir

**FTC**: Emtricitabina

**FVC**: Fallo virológico confirmado

**IH**: Insuficiencia hepática

**IM**: intramuscular

**INI:** Inhibidores de la integrasa

**IP**: Inhibidores de la proteasa

**IR**: Insuficiencia renal

**ITIAN**: Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

**ITINN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

**ITT**: Intención de tratar

**LCR**: Líquido cefalorraquídeo

**LMP**: Leucoencefalopatía multifocal progresiva

**LP**: Liberación prolongada

**OMS**: Organización Mundial de la Salud

**RAL**: Raltegravir

**RPV**: Rilpivirina

**RTV o r**: Ritonavir

**SIDA**: Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

**TAF**: Tenofovir alafenamida

**TTO:**Tratamiento

**TI**: Transcriptasa inversa.

**VHB**: Virus de la hepatitis B

**VHC**: Virus de la hepatitis C

**VIH-1:** Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

**Citar este informe como:**

Vállez Valero L, López Briz E. Rilpivirina y cabotegravir de liberación prolongada en infección por VIH-1. 2021. Informe compartido del Grupo GENESIS- SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2022]. ISBN Depósito legal. [Fecha de la consulta].

Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: Rilpivirina de liberación prolongada y cabotegravir de liberación prolongada.

**Indicación clínica solicitada:** En combinación, tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos (CVp < 50 copias/ml) en tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia vírica y sin fracaso virológico previo con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI).

**Autores / Revisores:** Lucía Vállez Valero1, Eduardo López Briz2

1Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

2Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

***Revisión por el grupo Coordinador del grupo GENESIS de la SEFH.***

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

**Alegaciones:** Un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo GENESIS de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* GlaxoSmithKline
* GESIDA
* GRUPO VIH de la SEFH
* Janssen Spain

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.1[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Petición a título**: La realización de este informe técnico se realiza a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación.

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento1,2

**Nombre genérico**: Rilpivirina

**Nombre comercial**: Rekambys®

**Laboratorio**: Janssen Cilag International NV/ ViiV Healthcare BV

**Grupo terapéutico**: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Código ATC: J05AG05

**Vía de administración**: Intramuscular

**Tipo de dispensación**: Uso hospitalario

**Información de registro:** Vía centralizada. Actualmente se encuentra autorizado por la Agencia Europea del Medicamento, pendiente de comercialización en España y negociación de precio por el SNS.

**Nombre genérico**: Cabotegravir

**Nombre comercial**: Vocabria®

**Laboratorio**: ViiV Healthcare BV

**Grupo terapéutico:** Antivirales de uso sistémico, inhibidor de la integrasa. Código ATC: J05AJ04.

**Vía de administración**: intramuscular.

**Tipo de dispensación**: Uso hospitalario.

**Información de registro:** Vía centralizada. Actualmente se encuentra autorizado por la Agencia Europea del Medicamento, pendiente de comercialización en España y negociación de precio por el SNS.

Tabla 3.1.1: Presentaciones disponibles y precio

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVP + IVA | Coste por unidad PVL + IVA |
| Rekambys® 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada, 3 ml. | 1 | 730044 | Pendiente de precio y financiación. | Pendiente de precio y financiación. |
| Vocabria 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada, 3 ml | 1 | 730112 | Pendiente de precio y financiación. | Pendiente de precio y financiación. |

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| Definición | El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es un lentivirus capaz de infectar los linfocitos CD4, donde se replica, provocando la destrucción de los linfocitos y un estado de inmunosupresión3.  La transmisión se produce por vía sexual, vía parenteral o por transmisión vertical (durante el embarazo, el parto o la lactancia)4.  No existe una cura para el VIH. El tratamiento es crónico y tiene como objetivo suprimir y mantener en niveles indetectables la carga viral plasmática (CVp <50 copias/mL), incrementar los valores de linfocitos CD4 y prevenir la transmisión de la infección5.  El SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) es el conjunto de manifestaciones clínicas que se derivan de la pérdida de la capacidad defensiva secundaria a la infección por VIH4 y se diagnostica cuando el paciente presenta un recuento de linfocitos CD4 < 200/mm3 y/o una o más infecciones oportunistas4. |
| Principales manifestaciones clínicas | La infección aguda suele pasar desapercibida ya que suele ser asintomática o producir síntomas poco específicos (fiebre, rash, diarrea) que suelen manifestarse entre las 2 a 10 semanas siguientes a la infección4,5. Estos síntomas desaparecen de forma espontánea al cabo de unos días o semanas4.  Durante la infección crónica se produce una primera fase de latencia clínica asintomática, que puede durar alrededor de 10 años, en la que el único síntoma que suele aparecer es el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos4.  Durante los estadios finales de la enfermedad suelen aparecer infecciones oportunistas, debido principalmente a la inmunosupresión producida por el descenso de linfocitos CD4 y al aumento de la carga viral3. |
| Incidencia y prevalencia | En 2020, a nivel mundial, había 37,7 millones de personas infectadas por el VIH, de las cuales 1,5 millones se habían infectado ese año6. La prevalencia difiere mucho entre diferentes países y regiones, siendo la región africana la más afectada, con 2/3 de los casos a nivel mundial6.  En Europa Occidental y Central y en América del Norte, se estima que hay alrededor de 2,2 millones de personas infectadas, de las cuales el 83 % tienen acceso a tratamiento7. Durante el año 2019 se produjeron 65.000 nuevos contagios y 12.000 muertes relacionadas con la infección7.  En España, durante el año 2019 se notificaron 2.698 nuevos casos de VIH (5,94 casos por cada 100.000 habitantes)8. Se estima una prevalencia de 150.000 casos, de los cuales el 85 % están recibiendo tratamiento9. |
| Evolución / Pronóstico | El diagnóstico suele ser tardío y se produce durante la fase crónica de la enfermedad5.  Una vez diagnosticada la infección, se debe determinar la CVp, el recuento de linfocitos CD4 en sangre y el genotipo viral para determinar la presencia de resistencias farmacológicas5. |
| Grados de gravedad / Estadiaje | Según la última clasificación de la CDC en 2014, se diferencian los siguientes estadios10:  **-Estadio 0:** infección reciente, resultado negativo o indeterminado de la prueba del VIH dentro de los 6 meses de un resultado positivo confirmado.  **-Estadio 1, 2 o 3**: se basan en el recuento de linfocitos CD4, tal y como se define en la tabla que aparece más abajo. Si no se dispone de este dato, se clasifica como estadio desconocido. En el caso que se diagnostique una enfermedad oportunista definitoria de estadio 3, el estadio es 3 independientemente del recuento de linfocitos CD4. Estas enfermedades incluyen: infecciones bacterianas múltiples o recurrentes, candidiasis de bronquios, tráquea, pulmones o esófago, cáncer de cuello uterino invasivo, coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis intestinal crónica, enfermedad por citomegalovirus (CMV) en localización distinta del hígado, el bazo o los ganglios, retinitis por CMV con pérdida de visión, encefalopatía atribuida al VIH, úlceras crónicas o bronquitis, neumonitis o esofagitis por herpes zoster, histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, isosporiasis intestinal crónica, sarcoma de Kaposi, linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico, linfoma cerebral primario, infección por *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasii* diseminado o extrapulmonar, *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización diseminado o extrapulmonar, otras especies de *Mycobacterium* diseminadas o extrapulmonares, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía recurrente, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMF), septicemia por salmonella recurrente, toxoplasmosis cerebral y síndrome de emaciación atribuido al VIH.      Las principales causas de mortalidad en estos pacientes suelen estar relacionadas con el estado de inmunosupresión grave e incluyen: tuberculosis, infecciones bacterianas graves, meningitis criptocócica, toxoplasmosis y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*5. |
| Carga de la enfermedad11-13 | De acuerdo con datos de 13 comunidades autónomas, las altas hospitalarias asociadas al VIH/SIDA fueron 4.946; la estancia media hospitalaria 13,38 días, y la tasa de reingresos 13,84% (año 2017)11.  Según un estudio realizado en 2014, se estima que el coste de la atención médica por paciente y año (costes directos) en España es de 11.638 €, principalmente por el coste de los medicamentos antirretrovirales. Los costes indirectos (pérdida de productividad, absentismo, presentismo) se estima que suponen hasta un 32,1 % de los costes en pacientes asintomáticos y hasta un 41,3 % en pacientes sintomáticos. |

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El objetivo del tratamiento en pacientes con supresión virológica es mantener la CVp indetectable (CVp < 50 copias/ml)14. En pacientes en tratamiento estable y con supresión virológica, los principales motivos para cambiar el tratamiento suelen ser: intolerancia, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, comodidad, requerimientos dietéticos, embarazo o el coste del tratamiento14. En general, cuanto más prolongado sea el periodo de supresión virológica, el riesgo de fracaso virológico con el cambio de tratamiento es menor. Se recomienda que el paciente lleve al menos 6 meses en tratamiento antirretroviral (ARV) estable14.

Según la última versión del Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el VIH14, en los pacientes con CVp suprimida se deben priorizar aquellas combinaciones recomendadas como preferentes en pacientes sin tratamiento previo, es decir:

* BIC/FTC/TAF
* DTG/ABC/3TC
* DTG + FTC/TAF
* RAL + FTC/TAF
* DTG/3TC

En algunos casos seleccionados pueden estar indicados los siguientes regímenes alternativos:

* EVG/c/FTC/TAF
* DRV/c/FTC/TAF o DRV/r/FTC/TAF
* DOR + FTC/TAF
* RPV/FTC/TAF

También pueden ser adecuadas otras pautas evaluadas en ensayos clínicos diseñados para pacientes con supresión virológica como14,15:

* DRV/p + 3TC
* ATV/p + 3TC
* DTG + RPV

La última actualización de las guías europeas (EACS versión 10.1)15 recomiendan utilizar aquellas combinaciones recomendadas en primera línea en pacientes sin tratamiento previo:

* BIC + FTC + TAF o TDF
* DTG + FTC + TAF o TDF
* DRV/p + FTC + TAF o TDF

Además, añaden que los cambios que incluyen fármacos de la misma clase o con la misma barrera genética se consideran seguros si la potencia es similar y si el paciente no presenta resistencias. Las biterapias que han demostrado eficacia en ensayos clínicos o metaanálisis son:

* DTG + RPV
* 3TC + DTG
* 3TC + DRV/p
* 3TC + ATV/p

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación. Se han seleccionado aquellas asociaciones consideradas de primera elección según la última versión del Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA14 y aquellas con la misma indicación según ficha técnica que la combinación a estudio.

| **Tabla 3.3.1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nombre** | **RPV LP (Rekambys®) + CAB LP (Vocabria®)**1,2 | **BIC/FTC/TAF (Biktarvy®)16** | **DTG/ABC/3TC (Triumeq®)17** | **DTG (Tivicay®) + FTC/TAF(Descovy®)**, **18,19** | **RAL (Isentress®) + FTC/TAF (Descovy®)**, **19,20** | **DTG/3TC (Dovato®)22** | **DTG/RPV (Juluca®)22** |
| **Presentación** | Rilpivirina 600 mg y 900 mg suspensión inyectable de liberación prolongada.  Cabotegravir 400 mg y 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada. | 50 mg/200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. | 50 mg/600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película. | Tivicay® 50 mg comprimidos recubiertos con película.  Descovy® 200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. | Isentress® 400 mg y 600 mg comprimidos recubiertos con película.  Descovy® 200 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. | 50 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película. | 50 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. |
| **Posología** | **Dosificación mensual**:  DC: 900 mg RPV LP IM + 600 mg CAB LP IM dosis única.  DM: 600 mg/mes RPV LP IM + 400 mg/mes CAB LP IM.  **Dosificación bimestral**:  DC: 900 mg/mes RPV LP IM + 600 mg/mes CAB LP IM durante 2 meses.  DM: 900 mg/2 meses RPV LP IM + 600 mg/2 meses CAB LP IM | 1 comp/24h | 1 comp/24h | DTG 50 mg/24h + FTC/TAF 200 mg/25 mg 1 comp/24h | RAL 400 mg/12h + FTC/TAF 200 mg/25 mg 1 comp/24h  O  RAL 1200 mg/24h + FTC/TAF 200 mg/25 mg 1 comp/24h | 1 comp/24h | 1 comp/24h |
| **Indicación aprobada en FT** | Tto VIH-1 en adultos virológicamente suprimidos en tto ARV estable, sin evidencia actual o previa de resistencia vírica y sin FV previo con ITINN e INI. | Tto VIH-1 en adultos sin resistencia viral actual o previa a los INI, a FTC o a tenofovir. | Tto VIH en adultos y adolescentes > 12 años y que pesen > 40 kg. | Tto VIH-1 en adultos y adolescentes > 12 años con un peso corporal ≥ 35 kg. | Tto VIH-1 en adultos y adolescentes > 12 años con un peso corporal ≥ 35 kg. | Tto VIH-1 en adultos y adolescentes > 12 años y que pesen ≥ 40 kg, sin resistencia conocida o sospechada a los INI o a la 3TC. | Tto VIH-1 en adultos virológicamente suprimidos en una pauta ARV estable de ≥ 6 meses sin antecedentes de FV y sin resistencia conocida o sospechada a cualquier ITINN o INI. |
| **Efectos adversos\*** | Aumento del colesterol total y del colesterol LDL, cefalea, aumento de amilasa pancreática, reacciones en el lugar de inyección, pirexia. | Depresión, sueños anormales, cefalea, mareo, diarrea, náuseas, fatiga\*\* | Insomnio, cefalea, náuseas, diarrea, fatiga | Náuseas, cefalea, diarrea. | Náuseas. | Cefalea, náusea, diarrea. | Elevación colesterol total y colesterol LDL, insomnio, cefalea, mareo, náuseas, amilasa pancreática elevada, diarrea, transaminasas elevadas |
| **Utilización de recursos** | Se debe administrar en centro hospitalario por personal sanitario. | Administración por parte del paciente. | Administración por parte del paciente. | Administración por parte del paciente. | Administración por parte del paciente. | Administración por parte del paciente. | Administración por parte del paciente. |
| **Conveniencia** | Dos administraciones intramusculares cada mes o cada 2 meses. | Administración una vez al día oral. | Administración una vez al día oral. | Administración de 2 comprimidos una vez al día oral. | Administración de 3 comprimidos en 1 o 2 tomas al día oral. | Administración una vez al día oral. | Administración una vez al día oral, con alimentos. |
| **Otras características diferenciales** | Es opcional la administración previa de RPV y CAB oral durante ≥ 28 días.  Si interrupción del tto, se debe reiniciar tto ARV como máximo 1 mes después de la última inyección mensual.RPV: usar con precaución si IH moderada. No se recomienda si IH grave. | No se recomienda si ClCr < 30 ml/min.  No se recomienda si IH grave. | Requiere prueba de detección del alelo HLA-B\*5701.  No se recomienda si ClCr < 50 ml/min. No se recomienda si IH moderada o grave. | DTG: utilizar con precaución si IH grave.  FTC/TAF: no está recomendado si ClCr < 30 ml/min. | RAL: utilizar con precaución si IH grave.  FTC/TAF: no está recomendado si ClCr < 30 ml/min. | No se recomienda si ClCr < 30 ml/min.  Usar con precaución si IH grave.  No administrar con sales de calcio, hierro o magnesio y con antiácidos.Si tto con inductores CYP3A4, DTG es 50 mg/12h. | Usar con precaución si IH moderada. No se recomienda si IH grave.  No administrar con sales de calcio, hierro o magnesio y con antiácidos. |

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ARV: antirretroviral; BIC: bictegravir; CAB: cabotegravir; ClCr: aclaramiento de creatinina; Comp: comprimido; DC: dosis de carga; DM: dosis de mantenimiento; DTG: dolutegravir; FTC: emtricitabina; FV: fracaso virológico; IH: insuficiencia hepática; IM: intramuscular; INI: inhibidores de la integrasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; LP: liberación prolongada; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TAF: tenofovir alafenamida; Tto: tratamiento; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1.

\*Incidencia > 1/10.\*\*Incidencia > 1/100

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. |

## 4.1 Mecanismo de acción.

Rilpivirina (RPV) es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) del VIH-1. Su actividad está mediada por la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI)1.

Cabotegravir (CAB) es un inhibidor de la integrasa (INI) del VIH: se une al dominio activo de la enzima y bloquea la integración del ácido deoxiribonucleico retroviral al ADN celular, impidiendo la replicación viral2.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA: [21/12/2020]

Rilpivirina de liberación prolongada (RPV LP) está indicada, en combinación con cabotegravir de liberación prolongada (CAB LP), para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos (CVp < 50 copias/ml) en tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia vírica a, y sin fracaso virológico previo con, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos e inhibidores de la integrasa1,2, , 23,24.

FDA: [21/01/2021]

Cabenuva® (CAB LP + RPV LP): cabotegravir en combinación con rilpivirina está indicado como un régimen completo en el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos para remplazar el tratamiento antirretroviral actual de pacientes que están virológicamente suprimidos (CVp < 50 copias/ml) con un régimen antirretroviral estable sin fracaso virológico previo y sin resistencia conocida o sin sospecha de resistencia a cabotegravir o rilpivirina25.

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración1,2

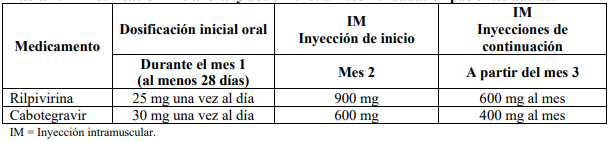
Antes del inicio del tratamiento intramuscular (IM), debe administrarse RPV 25 mg un comprimido al día con comida y CAB 30 mg un comprimido al día durante al menos 28 días para evaluar la tolerabilidad a estos principios activos.

Dosificación mensual:

El último día de la dosificación oral, se debe iniciar tratamiento con RPV LP 900 mg IM y CAB LP 600 mg IM en dosis única.

La dosis de continuación consiste en una inyección mensual de RPV LP 600 mg IM y CAB LP 400 mg IM. La inyección se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de la inyección mensual (tabla 4.3.1).

Tabla 4.3.1: Dosificación inicial oral y dosis mensual recomendada:

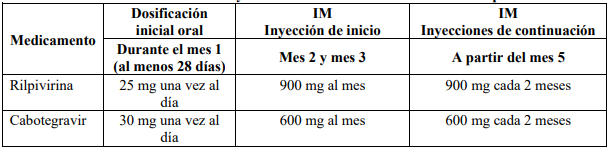


Dosificación bimestral (cada 2 meses):

El último día de la dosificación oral, se debe iniciar tratamiento con RPV LP 900 mg IM y CAB LP 600 mg IM en dosis única. Un mes después, se debe administrar una segunda inyección de RPV LP 900 mg y CAB LP 600 mg. La inyección se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de administración.

La dosis de continuación consiste en una inyección de RPV LP 900 mg IM y CAB LP 600 mg IM cada 2 meses, a iniciar 2 meses después de la segunda dosis mensual. La inyección se puede administrar en un máximo de 7 días antes o después de la fecha programada de administración (tabla 4.3.2).

Tabla 4.3.2: Dosificación inicial oral y dosis cada dos meses recomendada:



Si un paciente tiene previsto omitir una inyección programada durante > 7 días, se puede administrar tratamiento oral diario para sustituir un máximo de 2 inyecciones mensuales en visitas consecutivas. El tratamiento oral deberá iniciarse un mes después de la última dosis inyectable recibida.

Las inyecciones de RPV LP y CAB LP deben ser administradas por un profesional sanitario. Siempre se deben administrar conjuntamente, pero en sitios separados del glúteo durante la misma visita. El orden de las inyecciones no es importante.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales1,2

Pediatría

No se dispone de datos de seguridad y eficacia de RPV LP y CAB LP en niños y adolescentes menores de 18 años.

Mayores de 65 años

La información es limitada. No es necesario ajustar la dosis de RPV LP ni CAB LP en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de RPV LP en pacientes con insuficiencia renal (IR) leve o moderada. En pacientes con IR grave o enfermedad renal en etapa terminal, solo se debe administrar la combinación de RPV LP + CAB LP con un potente inhibidor del CYP3A si el beneficio supera el riesgo. No es necesario ajustar la dosis de CAB LP en pacientes con IR leve, moderada o grave (ClCr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que reciben diálisis, pero no se prevé que se produzcan diferencias en la farmacocinética en esta población.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de RPV LP ni CAB LP en pacientes con insuficiencia hepática (IH) leve o moderada (Child-Pugh A o B), pero se recomienda precaución si hay IH moderada. RPV LP no está recomendada en pacientes con IH grave (Child-Pugh C); CAB LP en estos pacientes debe usarse con precaución.

## 4.5 Farmacocinética1,2, 26,27

Absorción

RPV LP y CAB LP presentan una cinética limitada por la velocidad de absorción debido a la lenta absorción desde el glúteo a la circulación sistémica que produce una concentración de RPV y CAB sostenida. Tras una única dosis IM, la concentración plasmática de RPV y CAB se detecta desde el primer día y alcanza la concentración plasmática máxima (Cmáx) después de una mediana de 3-4 días o 7 días, respectivamente. En un estudio de fase 1 en el que se administraba CAB LP (200 o 400 mg) y RPV LP (600 o 900 mg) de forma mensual, se alcanzaron concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes de los dos fármacos a los 3 días de su administración. Tras la cuarta dosis de CAB y la segunda de RPV, las Cmáx se alcanzaron aproximadamente a la semana de la administración. Después de un año de administraciones mensuales o bimestrales, se alcanza aproximadamente el 80 % de la exposición en estado estacionario de RPV. En el caso de CAB, se alcanza el estado estacionario a las 44 semanas. La exposición plasmática a RPV y CAB aumenta de forma proporcional, o ligeramente inferior, a la dosis.

Distribución

RPV se une en aproximadamente un 99,7 % a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Presenta una distribución a tejidos periféricos moderada, con un volumen aparente del compartimiento central habitual de 132 litros. CAB presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (99,8 %). Su volumen aparente de distribución en plasma es 12,3 litros, con una distribución limitada fuera del plasma y del compartimento extracelular. Se ha detectado CAB en el tracto genital femenino y masculino. En el estudio LATTE-2 se recogieron muestras de plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) de 18 pacientes que habían recibido CAB LP y RPV LP durante al menos un año. Tanto para CAB como para RPV, las concentraciones totales en el LCR fueron inferiores a las concentraciones totales en el plasma. En todos ellos las concentraciones en LCR de CAB y RPV superaron la concentración efectiva media (CE50) *in vitro* para el VIH-1, excepto en una muestra en la que la concentración de RPV fue no cuantificable.

Biotransformación

RPV se metaboliza principalmente por un metabolismo oxidativo mediado por el sistema del citocromo P450 CYP3A y no induce ni inhibe las enzimas metabólicas. CAB se metaboliza principalmente por glucuronidación a través de UGT1A1 y, en menor medida, de UGT1A9. El metabolito glucurónido es el principal metabolito de CAB, seguido del conjugado con glucosa, el conjugado con cisteína y un producto por oxidación. CAB tampoco induce ni inhibe el metabolismo mediado por UGT o CYP.

Eliminación

La semivida aparente media de RPV LP y CAB LP está limitada por la velocidad de absorción y se estima que es de aproximadamente 90-200 días y 40-80 días, respectivamente. El aclaramiento plasmático aparente estimado de RPV y CAB es, respectivamente, 5,08 L/h y 0,151 L/h. La eliminación de CAB es principalmente por heces (47% según FT forma inalterada) y orina (27%, principalmente metabolito glucurónido). RPV también se elimina principalmente por heces (85%) y orina (6,1%).

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (21/12/2020), donde se describen los dos ensayos pivotales y tres ensayos de soporte para la combinación CAB LP + RPV LP. Los ensayos pivotales son: dos fase III, uno en pacientes adultos infectados por VIH-1 sin tratamiento previo (FLAIR)30 y otro en pacientes virológicamente suprimidos y con tratamiento ARV estable(ATLAS)31. Entre los ensayos de soporte se incluyen: dos de fase IIb y de búsqueda de dosis que se llevan a cabo en pacientes adultos sin tratamiento previo(LATTE28 y LATTE-229)y uno de fase IIIB en pacientes virológicamente suprimidos en los que se evalúan dos frecuencias de administración distintas (ATLAS-2M32)*.*

Pese a que la indicación de la combinación de CAB y RPV es en pacientes con CVp suprimida y régimen ARV estable, también se han tenido en cuenta los ensayos llevados a cabo en pacientes sin tratamiento previo, ya que proporcionan información sobre la actividad antirretroviral de los fármacos y sobre el perfil de seguridad.

En fecha 15/02/2021 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (Pubmed) con el siguiente criterio de búsqueda: *“HIV infections”[MESH] AND “cabotegravir” AND “rilpivirine”*, encontrando un total de 6 ensayos clínicos. De estos, dos se corresponden con los ensayos pivotales de fase III FLAIR y ATLAS, uno se corresponde con el ensayo de fase IIb LATTE y tres corresponden al ensayo de fase IIB LATTE-2. En Clinicaltrials se encontraron 15 ensayos, de los cuales se descartaron 9 por llevarse a cabo en pacientes sanos, en niños y adolescentes o por utilizarse en líneas más avanzadas de tratamiento.

Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo que compara la eficacia y seguridad de CAB LP en combinación con RPV LP frente a BIC/FTC/TAF en pacientes con CVp suprimida (ensayo SOLAR, NCT04542070). Este ensayo se encuentra activo tras finalizar la fase de reclutamiento. Además, se va a llevar a cabo un estudio prospectivo de cohortes para evaluar la efectividad, adherencia y durabilidad del tratamiento en pacientes que reciban CAB LP y RPV LP (estudio COMBINE-2).

**Tabla 5.1.a.1: Características principales de los ensayos clínicos con cabotegravir y rilpivirina de liberación prolongada.**

|  | **LATTE28**  (NCT01641809) | **LATTE-229**  (NCT02120352) | **FLAIR30**  (NCT02938520) | **ATLAS31**(NCT02951052) | **ATLAS-2M32**  (NCT03299049) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fase** | **IIb** | **IIb** | **III** | **III** | **IIIb** |
| Objetivo | Búsqueda de dosis | Búsqueda de dosis | Eficacia y seguridad | Eficacia y seguridad | Búsqueda de dosis |
| Diseño | Aleatorizado (1:1:1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, con ciego parcial (a la dosis, pero no al fármaco).  Fases:  Inducción, mantenimiento y extensión abierta. | Aleatorizado (2:2:1), multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad (Δ 10 %).  Fases:  Inducción, mantenimiento y extensión. | Aleatorizado (1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, con control activo, abierto, de no inferioridad (Δ 6 %).  Fases:  Inducción, mantenimiento y extensión. | Aleatorizado (1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, con control activo, abierto, de no inferioridad (Δ 6 %). | Aleatorizado (1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad (Δ 4 %).  Fases:  Inducción, mantenimiento y extensión. |
| Población | Pacientes VIH-1 sin tratamiento previo, con CVp ≥ 1.000 copias/ml y CD4 ≥ 200 células/mm3. | Pacientes VIH-1 sin tratamiento previo con CVp ≥ 1.000 copias/ml y CD4 ≥ 200 células/mm3. | Pacientes adultos VIH sin tratamiento previo, con CVp ≥ 1.000 copias/ml. | Pacientes adultos con VIH-1 virológicamente suprimidos y con un régimen ARV estable. | Pacientes adultos con VIH-1 virológicamente suprimidos y con un régimen ARV estable. Pacientes nuevos o provenientes del ensayo ATLAS si habían completado 52 semanas de tratamiento. |
| Duración | 96 semanas + fase de extensión | 96 semanas + fase de extensión | 100 semanas + fase de extensión | 52 semanas + fase de extensión | 100 semanas + fase extensión |
| Brazo intervención | Fase inducción:  -CAB 10 mg vo + 2 ITIAN x 24 semanas.  -CAB 30 mg vo + 2 ITIAN x 24 semanas.  - CAB 60 mg vo + 2 ITIAN x 24 semanas.  Fase mantenimiento:  -CAB 10 mg vo + RPV 25 mg vo x 72 semanas.  -CAB 30 mg vo + RPV 25 mg vo x 72 semanas.  -CAB 60 mg vo + RPV 25 mg vo x 72 semanas.  Fase de extensión:  -CAB vo dosis seleccionada + RPV 25 mg vo. | Fase inducción:  CAB 30 mg + ABC/3TC 600/300 mg vo al día x 20 semanas.  Fase mantenimiento:  -CAB 400 mg IM + RPV 600 mg IM cada 4 semanas.  -CAB 600 mg IM + RPV 900 mg IM cada 8 semanas. | Fase inducción:  DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg/día x 20 semanas\*.  Fase mantenimiento:  CAB 30 mg/24h vo + RPV 25 mg/24h vo x 4 semanas seguido de CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4 y, a partir de la semana 8, CAB LP 400 mg IM + RPV LP 600 mg IM cada 4 semanas. | CAB 30 mg/24h vo + RPV 25 mg/24h vo x 4 semanas seguido de CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4 y, a partir de la semana 8, CAB LP 400 mg IM + RPV LP 600 mg IM cada 4 semanas. | Fase inducción\*\*:  CAB 30 mg/24h vo + RPV 25 mg/24h vo x 4 semanas seguido de CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4.  Fase mantenimiento:  CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM cada 8 semanas. |
| Brazo control | EFV 600 mg + 2 ITIAN | CAB 30 mg vo + ABC/3TC 600/300 mg vo al día. | DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg/día x 20 semanas\* | Tratamiento actual ARV oral consistente en 2 ITIAN + 1 INI (excepto DTG/ABC/3TC) o + 1 ITINN o + 1 IP potenciado (o ATV sin potenciar). | Fase inducción\*\*:  CAB 30 mg/24h vo + RPV 25 mg/24h vo x 4 semanas seguido de CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4.  Fase mantenimiento:  CAB LP 400 mg IM + RPV LP 600 mg IM cada 4 semanas. |
| Variable principal | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 48. | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a la semana 32.  Proporción de pacientes con FV.  Seguridad a las 96 semanas. | Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas. | Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas. | Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml en la semana 48. |

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ARV: antirretroviral; ATV: atazanavir; CAB: cabotegravir; CVp: carga viral plasmática; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; FV: fracaso virológico; IM: intramuscular; INI: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; RPV: rilpivirina; VIH-1: virus inmunodeficiencia humana adquirida tipo 1; vo: via oral.

\*Los pacientes con HLA-B\*5701 positivo recibían DTG + FTC/TDF o FTC/TAF.

\*\*Solo aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo con CAB LP y RPV LP.

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.1.b.1 Variables empleadas en el ensayo clínico LATTE28** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con CVp < 50 copias/mL a las 48 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar (ITT). | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 96. | Porcentaje de pacientes con CVp < 50 copias/mL a las 96 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar (ITT). | Intermedia |
| Variable secundaria | Recuento de CD4 en la semana 48. | Valor absoluto y cambio respecto al valor basal del recuento de CD4 en la semana 48. | Intermedia |
| Variable secundaria | Caracterización de los parámetros farmacocinéticos | Determinación de los parámetros farmacocinéticos: Cmin, Cmáx y AUC. | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | Incidencia de eventos adversos (EA) y gravedad en la semana 48 y 96. | Porcentaje de pacientes con algún EA de cualquier grado en la semana 48 y 96 codificado según el *Division of AIDS Table for Gradind the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (DAIDS AR Grading Table).* | Final |
| Variable secundaria | Alteraciones parámetros analíticos en la semana 48 y 96. | Valores absolutos y cambio desde valores basales en los parámetros de laboratorio a la semana 48 y 96. | Intermedia |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.1.b.2 Variables empleadas en el ensayo clínico LATTE-229** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 32. | Porcentaje de pacientes con CVp < 50 copias/mL a las 32 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 48 y 96. | Porcentaje de pacientes con CVp < 50 copias/mL a las 48 y 96 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con fallo virológico confirmado (FVC) en la semana 96. | Porcentaje de pacientes con FVC en la semana 24, 48 y 96.  Se considera FVC la determinación de dos medidas sucesivas con CVp ≥ 200 copias/ml después de haber conseguido un valor < 200 copias/ml. | Intermedia |
| Variable secundaria | Recuento de CD4 en la semana 96. | Valor absoluto y cambio respecto al valor basal del recuento de CD4 en la semana 96. | Intermedia |
| Variable secundaria | Resistencia genotípica o fenotípica relacionada con fallo virológico. | Proporción de pacientes con resistencia genotípica y fenotípica a CAB, RPV u otro tratamiento ARV utilizado en el ensayo a las semanas 48 y 96.. | Intermedia |
| Variable secundaria | Caracterización de los parámetros farmacocinéticos | Determinación de los parámetros farmacocinéticos: Cmin, Cmáx y AUC. | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | Incidencia de eventos adversos (EA) y gravedad en la semana 96. | Porcentaje de pacientes con algún EA de cualquier grado en la semana 48 y 96 codificado según el *Division of AIDS Table for Gradind the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (DAIDS AR Grading Table).* | Final |
| Variable secundaria | Alteraciones parámetros analíticos en la semana 96. | Valores absolutos y cambio desde valores basales en los parámetros de laboratorio a la semana 96. | Intermedia |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.1.b.3 Variables empleadas en el ensayo clínico FLAIR30** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Proporción de pacientes con fallo virológico en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con CVp ≥ 50 copias/mL a las 48 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar en expuestos (ITT-E). (Δ 6 %) | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con CVp < 50 copias/mL a las 48 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar en expuestos (ITT-E). (Δ 10 %) | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con fallo virológico confirmado (FVC) a las 48 y 96 semanas | Porcentaje de pacientes con FVC a las 48 y 96 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA.  Se considera FVC:  -Falta de respuesta: descenso < 1,0 log10 copias/ml en la CVp tras las 4 semanas de la fase de inducción, y que se confirma posteriormente, excepto si CVp < 400 copias/ml.  -Rebote: Aumento de la CVp > 0,5 log10 copias/ml respecto al valor más bajo de CVp (nadir) en dos medidas consecutivas, siempre que el nadir sea ≥ 200 copias/ml o CVp ≥ 200 copias/ml en dos medidas consecutivas, tras una CVp < 200 copias/ml. | Intermedia |
| Variable secundaria | Recuento de CD4 en la semana 48 y 96. | Valor absoluto y cambio respecto al valor basal del recuento de CD4 en la semana 48 y 96. | Intermedia |
| Variable secundaria | Resistencia genotípica o fenotípica relacionada con fallo virológico. | Proporción de pacientes con resistencia genotípica y fenotípica a CAB, RPV u otro tratamiento ARV utilizado en el ensayo a las semanas 48 y 96.. | Intermedia |
| Variable secundaria | Puntuación cuestionario HIVTSQc sobre satisfacción del tratamiento | Cambio en la puntuación del cuestionario HIVTSQc a la semana 48 o retirada del consentimiento.  El cuestionario HIVTSQc (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, change versión) mide el grado de satisfacción con el tratamiento. La puntuación va de -33 (mucho menos satisfecho) a 33 (mucho más satisfecho). | Intermedia |
| Variable exploratoria | Preferencia de un régimen oral o parenteral | Porcentaje de pacientes asignados al grupo activo que prefieren el régimen de liberación prolongada frente a un régimen oral a la semana 48, medido mediante una pregunta dicotómica. | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | Incidencia de eventos adversos (EA) y gravedad en la semana 48 y 96 | Porcentaje de pacientes con algún EA de cualquier grado en la semana 48 y 96 codificado según el *Division of AIDS Table for Gradind the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (DAIDS AR Grading Table).* | Final |
| Variable secundaria | Discontinuación de tratamiento debido a EA en la semana 48 y 96 | Porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a un EA en la semana 48 y 96. | Final |
| Variable secundaria | Alteraciones parámetros analíticos en la semana 48 y 96 | Valores absolutos y cambio desde valores basales en los parámetros de laboratorio a la semana 48 y 96. | Intermedia |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.1.b.4 Variables empleadas en el ensayo clínico ATLAS31** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Proporción de pacientes con fallo virológico en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con CVp ≥ 50 copias/mL a las 48 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar en expuestos (ITT-E). | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con CVp < 50 copias/mL a las 48 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar en expuestos (ITT-E). | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con CVp < 200 copias/ml en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con CVp < 200 copias/mL a las 48 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar en expuestos (ITT-E). | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con fallo virológico confirmado (FVC) en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con FVC en la semana 48.  Se considera FVC: la determinación de dos medidas sucesivas con CVp ≥ 200 copias/ml después de haber conseguido un valor < 200 copias/ml. | Intermedia |
| Variable secundaria | Recuento de CD4 en la semana 48. | Valor absoluto y cambio respecto al valor basal del recuento de CD4 en la semana 48. | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 96. | Porcentaje de pacientes con CVp < 50 copias/mL a las 96 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. | Intermedia |
| Variable secundaria | Resistencia genotípica o fenotípica relacionada con fallo virológico. | Proporción de pacientes con resistencia genotípica o fenotípica a CAB, RPV u otro tratamiento utilizado en el ensayo en la semana 48. | Intermedia |
| Variable secundaria | Puntuación cuestionario HIVTSQs sobre satisfacción del tratamiento a la semana 48 | El cuestionario HIVTSQs (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, status version*) mide el grado de satisfacción con el tratamiento e incluye el dolor y el malestar. La puntuación va de 0 (muy insatisfecho) a 66 (muy satisfecho). | Intermedia |
| Variable exploratoria | Preferencia de un régimen oral o parenteral | Porcentaje de pacientes asignados al grupo activo que prefieren el régimen de liberación prolongada frente a un régimen oral a la semana 48, medido mediante una pregunta dicotómica. | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | Incidencia de eventos adversos (EA) y gravedad en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con algún EA de cualquier grado en la semana 48 codificado según el *Division of AIDS Table for Gradind the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (DAIDS AR Grading Table).* | Final |
| Variable secundaria | Discontinuación de tratamiento debido a EA en la semana 48. | Porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a un EA en la semana 48. | Final |
| Variable secundaria | Alteraciones parámetros analíticos en la semana 48. | Valores absolutos y cambio desde valores basales en los parámetros de laboratorio a la semana 48. | Intermedia |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.1.b.5 Variables empleadas en el ensayo clínico ATLAS-2M32** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml en la semana 48. | Porcentaje de pacientes con CVp ≥ 50 copias/mL a las 48 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar en expuestos (ITT-E). | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 24,48 y 96. | Porcentaje de pacientes con CVp < 50 copias/mL a las 24, 48 y 96 semanas según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar en expuestos (ITT-E). | Intermedia |
| Variable secundaria | Proporción de pacientes con fallo virológico confirmado (FVC) en la semana 24, 48 y 96. | Porcentaje de pacientes con FVC en la semana 24, 48 y 96.  Se considera FVC: la determinación de dos medidas sucesivas con CVp ≥ 200 copias/ml después de haber conseguido un valor < 200 copias/ml. | Intermedia |
| Variable secundaria | Resistencia genotípica o fenotípica relacionada con fallo virológico. | Proporción de pacientes con resistencia genotípica o fenotípica a CAB, RPV u otro tratamiento utilizado en el ensayo en la semana 24, 48 y 96. | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | Incidencia de eventos adversos (EA) y gravedad en la semana 24, 48 y 96. | Porcentaje de pacientes con algún EA de cualquier grado en la semana 24, 48 y 96 codificado según el *Division of AIDS Table for Gradind the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (DAIDS AR Grading Table).* | Final |
| Variable secundaria | Discontinuación de tratamiento debido a EA en la semana 24, 48 y 96. | Porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a un EA en la semana 24, 48 y 96. | Final |
| Variable secundaria | Alteraciones parámetros analíticos en la semana 48 y 96. | Valores absolutos y cambio desde valores basales en los parámetros de laboratorio a la semana 48 y 96. | Intermedia |

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.2.a.1.* Resultados de eficacia de los estudios de soporte LATTE y LATTE-228,29**  *Margolis DA, Brinson CC, R Smith GH, de Vente J, Hagins DP, Eron JJ, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. Artic Lancet Infect Dis. 2015; 15:1145-55.*  *Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczer 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.2017;390(10101):1499-510.* | | | | | | | | | |
| La posología de la combinación de CAB LP y RPV LP utilizada en los ensayos pivotales proviene de los dos ensayos de soporte LATTE y LATTE 2.  **Ensayo LATTE (**N =244 pacientes)  Ensayo fase IIB, aleatorizado (1:1:1:1), multicéntrico, de grupos paralelos y con ciego parcial (los investigadores eran ciegos a la dosis de CAB, pero no a la asignación de grupo activo o control). Incluye 3 fases: inducción (24 semanas), mantenimiento (72 semanas) y extensión abierta. Los pacientes se estratificaban en función de la CVp basal (< 100.000 copias/ml o ≥ 100.000 copias/ml) y de la pareja de ITIAN recibida (ABC/3TC o FTC/TDF o FTC/TAF). El objetivo de este ensayo es seleccionar la dosis de CAB vo y ver la eficacia de la combinación de CAB con RPV.  Se incluyeron pacientes adultos con infección por VIH-1, sin tratamiento previo, con CVp ≥ 1.000 copias/ml, CD4 ≥ 200 células/mm3 y sin mutaciones asociadas a resistencia mayor a fármacos ARV. Se excluyeron aquellos con un estadio C de la enfermedad según CDC, embarazo, IH moderada o grave, hepatitis clínicamente significativa, necesidad de tratamiento frente al VHC, ClCr < 50 ml/min, tratamiento con una vacuna del VIH-1 o tratamiento con un inmunomodulador durante los 90 días previos al cribado.  Durante la fase de inducción, los pacientes asignados al grupo activo recibían diferentes dosis de CAB (10 mg, 30 mg o 60 mg) al día por vo en combinación con 2 ITIAN. Los pacientes con CVp suprimida a la semana 24 entraban en la fase de mantenimiento, en la que continuaban con su dosis de CAB, pero en combinación con RPV 25 mg al día por vo. Durante la fase de extensión abierta, los pacientes recibían la dosis seleccionada de CAB en combinación con RPV 25 mg vo. Los pacientes asignados al grupo control recibían EFV 600 mg al día en combinación con 2 ITIAN a lo largo de las tres fases del estudio.  Se planeó incluir aproximadamente 50 pacientes en cada grupo de tratamiento. Suponiendo que el 85 % y el 75 % de los pacientes en dos grupos de dosis presenten CVp indetectable y suponiendo una diferencia en la eficacia > 8 %, la probabilidad de que se seleccionara la dosis superior era ≥ 55 % y la probabilidad de seleccionar incorrectamente la dosis inferior era < 1 %. La probabilidad de que la diferencia en las tasas de eficacia fuera < 8 % era del 44 %.  De los 324 pacientes cribados, se excluyeron 80 pacientes (66 no cumplían los criterios de exclusión o inclusión, 9 retiraron el consentimiento, 3 pérdidas de seguimiento, 1 por fin del reclutamiento y 1 por decisión del investigador). Finalmente 244 pacientes fueron aleatorizados a los 4 grupos de tratamiento: CAB 10 (n = 60), CAB 30 mg (n = 60), CAB 60 mg (n = 62, aunque un paciente no llegó a recibir tratamiento) o EFV (n = 62). En el grupo CAB 10 mg, 52 pacientes entraron en la fase de mantenimiento y 46 completaron las 96 semanas de tratamiento (14 pérdidas: 5 falta eficacia, 2 desviaciones de protocolo, 3 pérdida de seguimiento, 3 retirada de consentimiento y 1 EA). En el grupo CAB 30 mg, 53 pacientes iniciaron la fase de mantenimiento y 48 pacientes completaron las 96 semanas de tratamiento (12 pérdidas: 2 falta eficacia, 1 desviación de protocolo, 2 pérdida de seguimiento, 4 retirada de consentimiento, 1 EA, 2 decisión del investigador). En el grupo CAB 60 mg, 54 pacientes iniciaron la fase de mantenimiento 52 completaron las 96 semanas de tratamiento (9 pérdidas: 2 falta de eficacia, 1 desviación de protocolo, 1 pérdida de seguimiento, 1 retirada de consentimiento, 4 EA). En el grupo EFV, 47 pacientes iniciaron la fase de mantenimiento y 41 completaron las 96 semanas de tratamiento (21 pérdidas: 5 falta eficacia, 5 pérdida de seguimiento, 1 retirada de consentimiento, 9 EA y 1 decisión investigador).  El análisis de la variable principal fue por intención de tratar.  **ENSAYO LATTE-2 (N = 286)**  Ensayo aleatorizado (2:2:1), multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad (Δ 10 %). Se incluyeron pacientes adultos, con infección por VIH-1 sin tratamiento previo, con CVp ≥ 1.000 copias/ml y CD4 ≥ 200 células/mm3. Se excluyeron aquellos con mutaciones asociadas a resistencia mayor a ARV, embarazo, insuficiencia hepática moderada o grave, hepatitis clínicamente significativa, VHB, ClCr < 50 ml/min o necesidad de tratamiento anticoagulante crónico. Los pacientes se estratificaron en función de si presentaban o no CVp indetectable durante las primeras 12 semanas de la fase de inducción (sí/no).  El ensayo se desarrolló en 3 fases: inducción, mantenimiento y extensión. Durante la fase de inducción, todos los pacientes recibían tratamiento oral con CAB 30 mg + ABC/3TC 600/300 mg al día (los pacientes asignados al grupo activo, a partir de la semana 16 se les asociaba RPV 25 mg/24h vo). Durante la fase de mantenimiento, los pacientes podrían recibir CAB 400 mg IM + RPV 600 mg IM cada 4 semanas o CAB 600 mg IM + RPV 900 mg IM cada 8 semanas (en el grupo activo) o continuar con CAB + ABC/3TC vo en el grupo control.  Se planteó incluir aproximadamente 45 pacientes en el grupo control y 90 pacientes en cada grupo de tratamiento activo. Suponiendo tasas de respuesta del 82 % para cada régimen de dosificación de CAB LP y RPV LP y del 72 % para el régimen oral, con un margen de no inferioridad del 10 %, la potencia era del 90 %.  De los 386 pacientes cribados, entraron en la fase de inducción 309 pacientes (76 pérdidas: 65 no cumplían criterios de inclusión, 10 retiradas de consentimiento, 2 decisión médica y 1 pérdida de seguimiento) y 286 entraron en la fase de mantenimiento (21 pérdidas: 3 EA, 5 falta eficacia, 2 desviaciones de protocolo, 3 criterios de parada, 2 pérdidas de seguimiento, 1 decisión médica, 5 retiradas consentimiento). Éstos se aleatorizaron a recibir CAB LP + RPV LP cada 4 semanas (N = 115), CAB LP + RPV LP cada 8 semanas (N = 115) o CAB + ABC/3TC (N = 56).  Del primer grupo, 104 completaron las 48 semanas y 101 las 96 semanas de tratamiento (14 pérdidas: 8 EA, 2 desviación de protocolo, 1 criterio de parada, 3 retirada de consentimiento). Del segundo grupo, 111 completaron las 48 semanas y 110 las 96 semanas de tratamiento (5 pérdidas; 1 EA, 2 retirada de consentimiento, 1 falta eficacia y 1 decisión médica). Del grupo control, 50 pacientes completaron 48 semanas de tratamiento y 47 las 96 semanas (9 pérdidas: 1 EA, 1 criterio de parada, 5 retirada de consentimiento, 1 falta eficacia y 1 pérdida de seguimiento).  El análisis de la variable principal fue **por** intención de tratar en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento asignado en la fase de mantenimiento (ITT-E). | | | | | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | | | | | |
| ***Ensayo LATTE*** | | | | | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***CAB 10***  ***(N =60)*** | ***CAB 30***  ***(N=60)*** | | ***CAB 60***  ***(N=61)*** | ***CAB total (N = 181)*** | | ***EFV 600 mg***  ***(N = 62)*** | ***Diferencia (IC95%)*** | ***NNT (IC95%)*** |
| ***Resultado principal:***Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 48, n (%) | | | | | | | | | |
| *ITT* | *48/60 (80)* | *48/60 (80)* | | *53/61 (87)* | *149/181 (82)* | | *44/62 (71)* | *RAR: 11,4 %*  *(-1,2 a 23,9)* | *NS* |
| ***Resultados secundarios de interés*** | | | | | | | | | |
| *Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 96, n (%)* | *41/60 (68)* | *45/60 (75)* | | *51/61 (84)* | *137/181 (76)* | | *39/62 (63)* | *RAR: 12,8 % (-0,8 a 26,3)* | *NS* |
| *Cambio en el recuento de CD4 a las 48 semanas, células/ml* | *51* | *53* | | *54* | *-* | | *44* | *-* | *-* |
| ***Ensayo LATTE-2*** | | | | | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***CAB LP + RPV LP mensual***  ***(N=115)*** | | ***CAB LP + RPV LP bimestral***  ***(N=115)*** | | | ***CAB + ABC/3TC oral***  ***(N = 56)*** | | ***Diferencia (IC95%)*** | ***NNT (IC95%)*** |
| ***Resultado principal:*** | | | | | | | | | |
| Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 32, n (%) | *108/115 (94)* | | *109/115 (95)* | | | *51/56 (91)* | | *Mensual:*  *RAR: 2,8 %*  *(-5,8 a 11,5)*  *Bimestral:*  *RAR: 3,7%*  *(-4,8 a 12,2)* | *Mensual:*  *NS*  *Bimestral:*  *NS* |
| ***Resultados secundarios de interés*** | | | | | | | | | |
| Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 48, n (%) | *105/115 (91)* | | *106/115 (92)* | | | *50/56 (89)* | | *Mensual:*  *RAR: 2 %*  *(-7,6 a 11,6)*  *Bimestral:*  *RAR: 2,9 %*  *(-6,6 a 12,4)* | *Mensual:*  *NS*  *Bimestral:*  *NS* |
| Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml en la semana 96, n (%) | *100/115 (87)* | | *108/115 (94)* | | | *47/56 (84)* | | *Mensual:*  *RAR: 3 %*  *(-8,4 a 14,4)*  *Bimestral:*  *RAR: 10 %*  *(-0,6 a 20,5)* | *Mensual:*  *NS*  *Bimestral:*  *NS* |
| *Proporción de pacientes con FVC a las 96 semanas, n (%)* | *0/115 (0)* | | *2/115* | | | *1/56* | | *Mensual:*  *RAR: -1,8 %*  *(-5,3 a 1,7)*  *Bimestral:*  *RAR: 0 %*  *(-4,3 a 4,2)* | *Mensual:*  *NS*  *Bimestral:*  *NS* |
| *Mediana de cambio en el recuento de CD4 a las 96 semanas, células/ml (rango intercuartílico)* | *N = 100*  *226 (145-393)* | | *N = 109*  *239 (111- 359)* | | | *N = 47*  *317 (214-505)* | | *-* | *-* |
| De los tres pacientes que presentaron FVC en la semana 96 en el ensayo LATTE-2, el paciente asignado al grupo control no presentaba mutaciones asociadas a resistencia al tratamiento ARV. De los dos pacientes asignados al grupo CAB LP + RPV LP cada 8 semanas, uno presentaba resistencia fenotípica a EFV, RPV, NVP, RAL, ELV y CAB, pero no a DTG.  Se dispone de datos de seguimiento a 5 años que no cambian sustancialmente los hallazgos del ensayo (Smith GHR et al. Open Forum Infect. Dis. 2021; 8(9):ofab439). | | | | | | | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.2.a.2.* Resultados de eficacia del estudio FLAIR30.** *Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard P-M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020;382(12):1124–35* | | | | |
| **-Nº de pacientes:** 566  **-Diseño:** Ensayo fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, con control activo, abierto y de no inferioridad (Δ 6 %). Los pacientes se estratificaron en función de la CVp previa a la fase de inducción (< 100.000 o ≥ 100.000 copias/ml) y el sexo.  **-Desarrollo**: 3 fases: inducción (común en los dos brazos de tratamiento, semana -20 a día 1), mantenimiento (día 1 a semana 100) y extensión (a partir de semana 100). Los pacientes con CVp < 50 copias/ml tras 16 semanas de la fase de inducción se aleatorizaban para continuar en uno de los brazos de la fase de mantenimiento.  **-Tratamiento grupo activo:** Inducción: DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg/día x 20 semanas\*. Mantenimiento: CAB 30 mg/24h vo + RPV 25 mg/24h vo x 4 semanas seguido de CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4 y, a partir de la semana 8, CAB LP 400 mg IM + RPV LP 600 mg IM cada 4 semanas.  **-Tratamiento grupo control:** DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg/día\*  **-Criterios de inclusión:** ≥ 18 años, sin tratamiento previo para el VIH, con CVp ≥ 1.000 copias/ml.  **-Criterios de exclusión:** Resistencia a ITINN o INI, embarazo o lactancia, VIH estadio 3 según CDC (excepto sarcoma de Kaposi que no requiere tratamiento sistémico o CD4 < 200 células/mm3), IH moderada o grave, infección por VHB, ClCr < 50 ml/min/1,73m2 (CKD-EPI), riesgo elevado de convulsiones, riesgo de suicidio, necesidad de anticoagulación crónica.  **-Características basales**: Las características basales fueron similares entre los dos grupos de tratamiento: 77,5 % hombres, mediana de edad de 34 años (rango: 18-68), 75 % blancos, 20 % presentaba CVp ≥ 100.000 copias/ml y el 69 % presentaban un recuento de CD4 basal ≥ 350 células/µl.  **-Pérdidas:** del total de 809 pacientes que realizaron el cribado, 178 no cumplieron los criterios de inclusión. De los 631 pacientes restantes, 65 no consiguieron CVp < 50 copias/ml durante la fase de inducción, por lo que finalmente se aleatorizaron 566 pacientes para la fase de mantenimiento. En el grupo activo, 5 pacientes discontinuaron el tratamiento durante el tratamiento oral de la fase de mantenimiento y 20 durante el tratamiento de liberación prolongada (25 pérdidas: 9 EA, 7 retirada de consentimiento, 5 falta de eficacia, 2 decisión médica y 2 pérdida de seguimiento). En el grupo control hubo 22 discontinuaciones (7 retirada de consentimiento, 5 decisión médica, 4 eventos adversos, 3 falta de eficacia, 2 pérdida de seguimiento, 1 desviación de protocolo).  **-Tipo de análisis**: intención de tratar en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento asignado en la fase de mantenimiento (ITT-E).  **-Cálculo de tamaño muestral**: se planeó incluir aproximadamente 285 pacientes en cada grupo de tratamiento. Suponiendo que el 3 % de los pacientes en el grupo activo y el 2 % en el grupo control presentaría fallo virológico, un margen de no inferioridad del 6 % y un nivel de significación del 2,5 % de un brazo, la potencia para demostrar no inferioridad era del 97% en la semana 48.  \*Los pacientes con HLA-B\*5701 positivo recibían DTG + FTC/TDF o FTC/TAF. | | | | |
| ***Resultados*** | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***CAB LP + RPV LP (N=283)*** | ***DTG/ABC/3TC***  ***(N=283)*** | ***Diferencia (IC95%)*** | ***NNT (IC95%)*** |
| ***Resultado principal:*** *Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas, n (%)* | | | | |
| *ITT-E* | *6/283 (2,1)* | *7/283 (2,5)* | *RAR: -0,4 %*  *(-2,8 a 2,1)* | *NS* |
| *PP* | *6/278 (2,2)* | *7/282 (2,5)* | *RAR: -0,3 (-2,8 a 2,2)* | *NS* |
| ***Resultados secundarios de interés:*** | | | | |
| *Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas, n (%)* | *265/283 (93,6)* | *264/283 (93,3)* | *RAR: 0,4 %*  *(-3,7 a 4,4)* | *NS* |
| *Proporción de pacientes con FVC a las 48 semanas, n (%)* | *4/283 (1,4)* | *3/283 (1,1)* | *RAR: 0,4 %*  *(-1,5 a 2,2)* | *NS* |
| *Cambio en el recuento de CD4 a las 48 semanas, células/ml (IC95%)* | *45,5*  *(-60 a 141)* | *80 (-32 a 193)* | *-* | *-* |
| *Puntuación cuestionario HIVTSQc sobre satisfacción del tratamiento, media (error estándar)* | *N = 263*  *29,6 (0,49)* | *N=266*  *25,5 (0,48)* | *4,1 (2,8 a 5,5)*  *(p<0,001)* | *-* |
| *Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 96 semanas, n (%)* | *9/283 (3,2)* | *9/283 (3,2)* | *RAR: 0 % (-2,9 a 2,9)* | *-* |
| En el grupo activo, 4 pacientes presentaron FVC. En uno de ellos el FVC fue previo al inicio de la terapia de liberación prolongada. Los 3 restantes presentaron mutaciones de resistencia a ITINN e INI que se desarrollaron durante la fase de liberación prolongada. En el grupo control, 3 pacientes presentaron FVC sin que éste se relacionara con el desarrollo de resistencias genotípicas o fenotípicas.  Los participantes del grupo activo podían responder a un cuestionario sobre si preferían un tratamiento diario oral o un tratamiento inyectable mensual. El 99,2 % de los pacientes que respondieron (259) preferían un régimen de liberación prolongada frente al 0,8 % que preferían un régimen oral.  No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis por subgrupos (análisis post hoc).  Se dispone de resultados de seguimiento a las 96 semanas (Orkin C et al. Lancet HIV 2021; 8(4):e185-e196) y a las 124 (Orkin C et al. Lancet HIV 2021; 8(11): e668-e678) que no difieren sensiblemente de los datos expuestos | | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.2.a.3.* Resultados de eficacia del estudio ATLAS31:** *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. 2020;382(12):1112–23* | | | | |
| **-Nº de pacientes**: 616  **-Diseño:** Ensayo fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, con control activo, abierto, de no inferioridad (Δ 6 %). Los pacientes se estratificaron en función del tercer fármaco utilizado en el régimen ARV basal (IP, INI o ITINN) y el sexo.  **-Tratamiento grupo activo:** CAB 30 mg/24h vo + RPV 25 mg/24h vo x 4 semanas seguido de CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4 y, a partir de la semana 8, CAB LP 400 mg IM + RPV LP 600 mg IM cada 4 semanas.  **-Tratamiento grupo control:** Tratamiento ARV oral previo consistente en 2 ITIAN + 1 INI (excepto DTG/ABC/3TC) o 1 ITINN o 1 IP potenciado (o ATV sin potenciar).  **-Criterios de inclusión**: Adultos con VIH-1, con CVp < 50 copias/ml durante los 12 meses previos a la inclusión y con un régimen ARV estable durante ≥ 6 meses.  **-Criterios de exclusión**: Cambio de tratamiento por fallo virológico, resistencia mayor a ITINN o INI, embarazo o lactancia, VIH estadio 3 según CDC (excepto sarcoma de Kaposi que no requiere tratamiento sistémico o CD4 < 200 células/mm3), IH moderada o grave, VHB, enfermedad hepática inestable\*, pancreatitis, enfermedad cardiovascular significativa, neoplasias\*\*, ClCr < 50 ml/min/1,73m2 (CKD-EPI), riesgo elevado de convulsiones, riesgo de suicidio, necesidad de anticoagulación crónica, tratamiento previo con etravirina y tratamiento actual con: ABC/DTG/3TC, tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir.  **-Características basales:** En general, las características basales fueron similares entre los dos grupos de tratamiento, excepto en el porcentaje de pacientes ≥ 50 años, que fue superior en el grupo control (21 % *vs.* 31%). El 33 % de los pacientes incluidos eran mujeres, el 68 % de raza blanca, con una mediana de edad de 42 años y el 74 % presentaba un recuento de linfocitos CD4 ≥ 500 células/mm3. Los pacientes llevaban con un régimen antirretroviral estable una mediana de 4,3 años. Este régimen ARV se componía de 2 ITIAN en combinación con un ITINN (50 %) o un INI (33 %) o un IP potenciado (17 %).  **-Pérdidas:** del total de 705 pacientes que realizaron el cribado, 87 no cumplieron los criterios de inclusión. De los 618 pacientes restantes, 2 no llegaron a tratarse, por lo que finalmente se aleatorizaron 616 pacientes (308 en cada grupo de tratamiento). En el grupo activo, 282 pacientes completaron la fase de mantenimiento (26 pérdidas: 13 EA, 3 falta de eficacia, 5 desviaciones de protocolo, 1 discontinuación por criterios incluidos en el protocolo, 1 pérdida de seguimiento, 2 decisión médica, 1 retirada de consentimiento). De estos, 252 se incluyeron en el ensayo ATLAS-2M y 2 discontinuaron el tratamiento (1 EA y 1 retirada de consentimiento). Actualmente, 25 pacientes continúan en la fase de extensión. En el grupo control, 290 pacientes completaron la fase de mantenimiento (18 pérdidas: 5 EA, 4 pérdida de eficacia, 3 desviaciones de protocolo, 1 pérdida de seguimiento, 5 retirada de consentimiento). De éstos, 244 se incluyeron en el ensayo ATLAS-2M y 8 discontinuaron el tratamiento (1 EA, 1 decisión médica, 6 retirada de consentimiento). Actualmente, 35 pacientes continúan en la fase de extensión.  **-Tipo de análisis:** intención de tratar en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento asignado en la fase de mantenimiento (ITT-E).  **-Cálculo de tamaño maestral:** se planeó incluir aproximadamente 285 pacientes en cada grupo de tratamiento. Suponiendo que el 3 % de los pacientes en el grupo activo y el 2 % en el grupo control presentaría fallo virológico, un margen de no inferioridad del 6 % y un nivel de significación del 2,5 % de un brazo, la potencia para demostrar no inferioridad era del 97% en la semana 48.  **\***Ascitis, encefalopatía, coagulopatía, hipoalbuminemia, varices esofágicas, ictericia o cirrosis.  **\*\***Excepto sarcoma de Kaposi, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas cutáneo no invasivo o neoplasia intraepitelial cervical. | | | | |
| ***Resultados*** | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***CAB LP + RPV LP (N=308)*** | ***Tratamiento ARV oral (N=308)*** | ***Diferencia (IC95%)*** | ***NNT (IC95%)*** |
| ***Resultado principal:*** *Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas, n (%)* | | | | |
| *ITT-E* | *5/308 (1,6)* | *3/308 (1)* | *0,6 (-1,1 a 2,4)* | *NS* |
| *PP* | *4/294 (1,4)* | *3/292 (1)* | *0,3 (-1,4 a 2,1)* | *NS* |
| ***Resultados secundarios de interés*** | | | | |
| *Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas, n (%)* | *285/308 (92,5)* | *294/308 (95,5)* | *-2,9 (-6,7 a 0,8)* | *NS* |
| *Proporción de pacientes con CVp < 200 copias/ml a las 48 semanas, n (%)* | *286/308 (92,9)* | *295 (95,8)* | *-2,9 (-6,6 a 0,7)* | *NS* |
| *Proporción de pacientes con FVC a las 48 semanas, n (%)* | *3/308 (0,97)* | *4/308 (1,3)* | *-0,3 (-2 a 1,3)* | *NS* |
| *Cambio medio en el recuento de CD4 a las 48 semanas, células/ml (rango)* | *4 (-536 a 801)* | *13,5 (-1.043 a 521)* | *-* | *-* |
| *Cambio medio en la puntuación HIVTSQs en la semana 44, media (IC95%)* | *N = 277*  *6,12 (5,21 a 7,03)* | *N=285*  *0,44 (-0,48 a 1,37)* | *5,68 (4,37 a 6,98)* | *-* |
| En el grupo activo, 3 pacientes presentaron FVC. Los tres presentaron mutaciones asociadas a resistencia a la RPV: E138A en un paciente, E138K y V108I en otro y E138E/K y N155H en el tercero. Ninguno de ellos se había saltado una dosis o había recibido una dosis fuera del periodo permitido. En el grupo control, 4 pacientes presentaron FVC y en tres de ellos se detectaron mutaciones de la transcriptasa inversa: M184I en uno, M184V y G190S en otro y M230M/I en el tercero.  Los participantes del grupo activo podían responder a un cuestionario sobre si preferían un tratamiento diario oral o un tratamiento inyectable mensual. El 97 % de los pacientes que respondieron (266/273, 86% de ITT-E) preferían un régimen de liberación prolongada.  A las 96 semanas de tratamiento, todos los pacientes que continuaron en el grupo activo (23/23) presentaban CVp < 50 copias/ml, respecto al 97 % (28/29) de los que habían cambiado de tratamiento oral a CAB LP + RPV LP.  No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis por subgrupos. | | | | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 5.2.a.4.* Resultados de eficacia del estudio ATLAS-2M32:** *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 (London, England). 2021 Dec;396(10267):1994–2005.* | | | | |
| **-Nº de pacientes:** 1.045  **-Diseño**: Ensayo fase IIIB, aleatorizado (1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, abierto, de no inferioridad (Δ 4 %).  **-Tratamiento grupo activo**: CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM cada 8 semanas.  **-Tratamiento grupo control**: CAB LP 400 mg IM + RPV LP 600 mg IM cada 4 semanas  **-Criterios de inclusión**: Adultos con VIH-1 virológicamente suprimidos y con un régimen ARV estable. Se incluyeron pacientes nuevos y provenientes del ensayo ATLAS que hubieran completado 52 semanas de tratamiento. Los pacientes se estratificaron en función de si ya habían recibido tratamiento con CAB LP y RPV LP.  **-Criterios de exclusión**: fallo virológico previo (≥ 400 copias/ml, mutación asociada a resistencia a INI o ITINN (excepto K103N).  **-Pérdidas:** del total de 1149 pacientes que realizaron el cribado, 100 se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión, decisión médica, retirada del consentimiento o EA. Se aleatorizaron 1049 pacientes, 524 al grupo activo (2 no recibieron tratamiento) y 525 al grupo control (2 no recibieron tratamiento). En el grupo activo, actualmente continúan en el ensayo 486 pacientes (36 pérdidas: 12 EA, 9 falta de eficacia, 5 decisión médica, 6 retirada de consentimiento, 1 embarazo, 1 desviación de protocolo, 2 pérdidas de seguimiento). En el grupo control, actualmente continúan en el ensayo 481 pacientes (42 pérdidas: 13 EA, 3 falta de eficacia, 1 decisión médica, 21 retiradas de consentimiento, 3 embarazos, 1 desviación de protocolo).  **-Tipo de análisis:** intención de tratar en pacientes que hubieran recibido al menos una dosis del tratamiento asignado en la fase de mantenimiento (ITT-E).  **-Cálculo de tamaño muestral:** se planeó incluir aproximadamente 510 pacientes en cada grupo de tratamiento. Suponiendo que el 3 % de los pacientes en el grupo activo y el 2 % en el grupo control presentaría fallo virológico, un margen de no inferioridad del 4 % y un nivel de significación del 2,5 % de un brazo, la potencia para demostrar no inferioridad era del 85% en la semana 48.  **\***Los pacientes que no habían recibido previamente CAB LP + RPV LP, requerían una fase de inducción con CAB 30 mg/24h vo + RPV 25 mg/24h vo durante 4 semanas seguido de CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4. | | | | |
| ***Resultados*** | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***CAB LP + RPV LP bimestral***  ***(N=522)*** | ***CAB LP + RPV LP mensual***  ***(N=523)*** | ***Diferencia (IC95%)*** | ***NNT (IC95%)*** |
| ***Resultado principal:*** *Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas, n (%)* | | | | |
| *ITT-E* | *9/522 (2)* | *5/523 (1)* | *0,8 (-0,6 a 2,2)* | *NS* |
| *PP* | *7/516 (1)* | *5/514 (1)* | *0,4 (-0,9 a 1,7)* | *NS* |
| ***Resultados secundarios de interés*** | | | | |
| *Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas, n (%)* | *492/522 (94)* | *489/523 (93)* | *0,8 (-2,2 a 3,7)* | *NS* |
| *Proporción de pacientes con FVC a las 48 semanas, n (%)* | *8/522 (1,5)* | *2/523 (0,4)* | *1,2 (0 a 2,3)* | *NS* |
| En el grupo activo, 8 pacientes presentaron FVC, que se produzco durante las primeras 24 semanas en 7 de ellos. En 5 pacientes se detectaron mutaciones asociadas a resistencia a RPV (Y181C + H221Y; Y188Y/F/H/L; Y188L; E138A y E128E/A) en las muestras previas al inicio del tratamiento, solas o en combinación con mutaciones de resistencia a INI (G140G/R). En el grupo control, 2 pacientes presentaron FVC, pero ninguno se relacionó con mutaciones asociadas a resistencia a ITINN o INI. Los FVC no se asociaron a una exposición subóptima al tratamiento, ya que las Cmin plasmáticas eran comparables a las de la población general.  Se dispone de resultados de seguimiento a 96 semanas (Jaeger H et al. Lancet HIV 2021; 8(11):e679-e689) que no difieren de los expuestos. | | | | |

## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los dos ensayos pivotales (FLAIR y ATLAS) presentan el mismo diseño: son dos ensayos fase III, aleatorizados, multicéntricos, de grupos paralelos, con control activo, abiertos y de no inferioridad (Δ 6 %). A pesar de que se considera mejor un estudio con doble ciego, el diseño se considera adecuado, ya que el doble ciego implicaría la necesidad de un placebo inyectable y podría afectar a la no adherencia al tratamiento oral.

Debido a que actualmente existen regímenes ARV que permiten conseguir la supresión virológica en los pacientes con VIH-1 y a que el fallo virológico suele estar más relacionado con falta de adherencia que con falta de eficacia, se considera adecuado realizar un ensayo de no inferioridad en lugar de un ensayo de superioridad. El margen de no inferioridad del 6 % se considera adecuado.

La eficacia y seguridad de la combinación de CAB y RPV para el tratamiento de la infección por VIH se demostró en el ensayo LATTE, que permitió la selección de dosis por vía oral de CAB 30 mg/24 h y RPV 25 mg/24 h, pese a que no se encontraron diferencias en cuanto a la eficacia de las tres dosis de CAB evaluadas. En cambio, la dosis elegida de CAB LP y RPV LP proviene de simulaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en las que el objetivo era establecer una dosis que permitiera conseguir concentraciones óptimas de forma temprana y una frecuencia que fuera cómoda y mantuviera la concentración plasmática de CAB por encima de los niveles obtenidos con la administración de CAB 10 mg vo cada 24h en el ensayo LATTE (Cmín ≥ 1,35 µg/ml). El laboratorio justifica haber escogido la Cmín de la dosis de 10 mg en lugar de la de 30 mg al considerar que en la fase de mantenimiento no se necesitan concentraciones séricas tan elevadas, ya que la supresión virológica se consigue en la fase de inducción (dosis más altas).

La posología escogida mediante simulación se evaluó en el ensayo LATTE-2, donde se seleccionó la frecuencia de CAB LP y RPV LP mensual frente a la bimestral. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio ATLAS-2M, que vuelve a comparar la frecuencia cada 4 u 8 semanas. Administrando CAB LP y RPV LP cada 8 semanas se obtienen concentraciones plasmáticas entre el 20 y 40 % inferiores a administrándolos cada 4 semanas, pero estas concentraciones siguen siendo superiores a la Cmín de la dosis de 10 mg vo. Los resultados de este ensayo demuestran que la posología bimestral es no inferior a la mensual, con un margen de no inferioridad del 4 %.

La variable principal en ambos ensayos fue la proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a la semana 48 de tratamiento. Esta variable se considera adecuada al ser objetiva y no verse influenciada por el diseño abierto de los ensayos. Además, la determinación de la CVp es una práctica habitual en el seguimiento de pacientes con VIH que permite evaluar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, es preferible utilizar como variable principal la proporción de pacientes con CVp indetectable (< 50 copias/ml), ya que es el objetivo de cualquier tratamiento.

El análisis de la variable principal fue por intención de tratar en pacientes expuestos, es decir, en aquellos que habían recibido al menos una dosis del tratamiento asignado. El uso del algoritmo *snapshot* de la FDA, que considera fracaso virológico los pacientes sin resultados de eficacia, que cambian de tratamiento o que discontinúan el tratamiento, se considera adecuado. La definición de FVC está bien descrita en los dos ensayos pivotales.

Faltan datos sobre el nivel de adherencia al tratamiento tanto en el grupo activo como en el grupo control en los dos ensayos pivotales, aunque se dispone de datos preliminares favorables publicados como comunicaciones a congresos no sometidas al proceso de revisión por pares.

En las tablas 5.2.b.1 y 5.2.b.2 se describe la evaluación del riesgo de sesgo de los dos ensayos pivotales:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 5.2.b.1 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane). Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo FLAIR33.** | | |
| **Ítem** | **Apoyo para la valoración** | **Evaluación del riesgo de sesgo** |
| **Sesgo de selección** | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en ratio 1:1. Los pacientes se estratificaron en función de la CVp basal previa a la fase de inducción (< 100.000 o ≥ 100.000 copias/ml) y el sexo. | Bajo riesgo |
| Ocultación de la asignación | La asignación se realizó mediante un sistema centralizado computarizado que asignó un número de tratamiento único a cada participante (que determina el código de aleatorización del participante y la secuencia de tratamiento). | Bajo riesgo |
| **Sesgo de realización** | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Estudio abierto. La variable principal es objetiva y es poco probable que el resultado se haya visto afectado por la falta de cegamiento. | Bajo riesgo |
| **Sesgo de detección** | | |
| Cegamiento de los evaluadores | Estudio abierto. La variable principal es objetiva y es poco probable que el resultado se haya visto afectado por la falta de cegamiento. | Bajo riesgo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Estudio abierto. La variable principal es objetiva y es poco probable que el resultado se haya visto afectado por la falta de cegamiento. | Bajo riesgo |
| **Sesgo de desgaste** | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | El número de pacientes que discontinuaron el tratamiento durante la fase de mantenimiento fue similar entre los dos grupos de tratamiento (25 grupo activo *vs.* 22 grupo control), con motivos de discontinuación similar entre los dos grupos. Las pérdidas se analizaron como fallo virológico. | Bajo riesgo |
| **Sesgo de notificación** | | |
| Notificación selectiva de resultados | No se han publicado los resultados de gran parte de variables secundarias. | Riesgo poco claro |
| **Otros sesgos** | | |
|  | El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo. | Bajo riesgo |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 5.2.b.2 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane). Evaluaciones del riesgo de sesgo del ensayo ATLAS33.** | | |
| **Ítem** | **Apoyo para la valoración** | **Evaluación del riesgo de sesgo** |
| **Sesgo de selección** | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en ratio 1:1. Los pacientes se estratificaron en función del tercer fármaco utilizado en el régimen ARV basal (IP, INI o ITINN) y el sexo. | Bajo riesgo |
| Ocultación de la asignación | La asignación se realizó mediante un sistema centralizado computarizado que asignó un número de tratamiento único a cada participante (que determina el código de aleatorización del participante y la secuencia de tratamiento). | Bajo riesgo |
| **Sesgo de realización** | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Estudio abierto. La variable principal es objetiva y es poco probable que el resultado se haya visto afectado por la falta de cegamiento. | Bajo riesgo |
| **Sesgo de detección** | | |
| Cegamiento de los evaluadores | Estudio abierto. La variable principal es objetiva y es poco probable que el resultado se haya visto afectado por la falta de cegamiento. | Bajo riesgo |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Estudio abierto. La variable principal es objetiva y es poco probable que el resultado se haya visto afectado por la falta de cegamiento. | Bajo riesgo |
| **Sesgo de desgaste** | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | El número de pacientes que discontinuaron el tratamiento durante la fase de mantenimiento fue similar entre los dos grupos de tratamiento (28 grupo activo *vs.* 26 grupo control). Hubo un mayor número de pacientes que discontinuaron por EA en el grupo activo. En cambio, el número de pacientes que discontinuaron por retirada de consentimiento fue mayor en el grupo control. Las pérdidas se analizaron como fallo virológico. | Riesgo poco claro |
| **Sesgo de notificación** | | |
| Notificación selectiva de resultados | No se han publicado los resultados de gran parte de variables secundarias. | Riesgo poco claro |
| **Otros sesgos** | | |
|  | El porcentaje de pacientes > 50 años fue superior en el grupo control (31 % vs. 21 %) | Riesgo poco claro |

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El comparador activo utilizado en el ensayo FLAIR se considera adecuado, ya que consiste en una pauta recomendada como preferente en las guías GESIDA actuales (DTG + ABC/3TC). En el ensayo ATLAS, en cambio, pese a que se describe la proporción de pacientes que utilizaron un ITINN, un INI o un IP potenciado como tercer fármaco asociado a 2 ITIAN, no se especifican los tratamientos ni las dosis recibidas. Además, solo un 33 % de los pacientes recibieron como tercer fármaco un INI, pese a ser el tratamiento de elección según las guías actuales.

La duración del tratamiento se considera adecuada ya que es suficiente para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento. El tiempo de seguimiento también se considera adecuado en los dos ensayos.

Ambos ensayos pivotales incluyeron pacientes adultos con infección por VIH-1 pero, mientras que en el ensayo FLAIR éstos no habían recibido tratamiento previo y presentaban CVp ≥ 1.000 copias/ml, en el ensayo ATLAS estaban virológicamente suprimidos y en tratamiento con un régimen ARV estable. Se incluyeron un total de 1.182 pacientes, principalmente hombres caucásicos, asintomáticos e inmunocompetentes. El porcentaje de pacientes con recuento de CD4 > 350 células/mm3 y de pacientes africanos fue bajo en ambos ensayos. Entre los factores de exclusión se encuentran: IH moderada o grave, ClCr < 50 ml/min y riesgo de convulsiones, por lo que faltan datos de seguridad y eficacia en esta población. También se excluyeron pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B.

Las características basales de los dos ensayos pivotales estaban bien balanceadas entre los diferentes grupos de tratamiento. En el ensayo ATLAS, sin embargo, el porcentaje de pacientes > 50 años fue superior en el grupo control (31 % *vs.* 21 %). En general, en este ensayo se incluyó un porcentaje mayor de mujeres (> 30 % *vs.* 22 %) y de > 50 años (20-30 % *vs.* 11 %) que en el ensayo FLAIR. Sin embargo, el porcentaje de pacientes incluidos en el ensayo ATLAS con un recuento basal de CD4 < 350 células/mm3 fue inferior (8 % *vs.* 30 %).

En España, los nuevos diagnósticos de VIH tienen lugar mayoritariamente entre los 25 y 35 años. El 85 % de los casos son hombres y el 57 % son hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres. El 58 % tienen nacionalidad española, el 22 % provienen de Latinoamérica y el 8 % de África.8

La biterapia con CAB LP y RPV LP cada 4 semanas ha demostrado ser no inferior a la terapia estándar oral en pacientes con CVp suprimida. En el ensayo ATLAS-2M, el porcentaje de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml fue similar entre las dos posologías de CAB LP + RPV LP evaluadas, demostrándose también la no inferioridad de la frecuencia bimestral frente a la mensual. Sin embargo, el número de pacientes que discontinuó por falta de eficacia fue mayor en el grupo cada 8 semanas (6 *vs.* 2), aunque las discontinuaciones por EA o muerte fueron inferiores (21 *vs.* 29). En el análisis de los datos agregados de los dos estudios pivotales, el número de FVC entre el grupo activo y el grupo control fue el mismo, 7/591 (1,2%). Este porcentaje es bajo y confirma la no inferioridad entre los dos tratamientos, con un margen de no inferioridad del 4 %. Las dosis utilizadas en los ensayos pivotales y en el ensayo ATLAS-2M son las autorizadas según ficha técnica.

En un análisis post-hoc realizado agrupando los resultados de los ensayos FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M, se asoció el fallo virológico con la presencia de al menos 2 de los siguientes factores: mutaciones asociadas a resistencia a RPV basales, subtipo del virus HIV-1 A6/A1 u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m2). Según este análisis multivariante, se desaconseja la posología bimestral en pacientes que presenten al menos 2 de estos factores de riesgo34.

La efectividad del tratamiento depende del grado de adherencia. En el caso de CAB LP + RPV LP se debe cumplir con las visitas programadas de administración, ya que el retraso en la administración o la omisión de una dosis puede suponer unas concentraciones menores de fármaco en sangre, que puede provocar un aumento de la carga viral y un mayor riesgo de aparición de resistencias.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 5.2.b.3: CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO FLAIR** | | |
|  | **SI /NO** | **JUSTIFICAR** |
| **¿Considera adecuado el comparador?** ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | Sí | DTG + ABC/3TC es un tratamiento recomendado como preferente según las guías del grupo GESIDA. |
| **¿Son importantes clínicamente los resultados?** | Sí | No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos. |
| **¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?** | Sí | Pese a preferirse como variable principal la proporción de pacientes con CVp indetectable, la variable evaluada se considera adecuada y se utiliza en la práctica clínica habitual. |
| **¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?** | Sí | Pese a considerarse adecuados, se excluyeron pacientes coinfectados por el VHB o con ClCr < 50 ml/min y que son relativamente frecuentes en nuestro medio. |
| **¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?** | Sí | La práctica asistencial ensayada es factible. |
| **Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio** | Sí | Baja proporción de pacientes de origen africano, > 50 años y de mujeres incluidos en el ensayo. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 5.2.b.4: CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL ENSAYO CLÍNICO ATLAS** | | |
|  | **SI /NO** | **JUSTIFICAR** |
| **¿Considera adecuado el comparador?** ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio? | No | No se especifican los tratamientos ni las dosis recibidas. Solo un 33 % de los pacientes recibieron como tercer fármaco un INI, pese a ser el tratamiento de elección. |
| **¿Son importantes clínicamente los resultados?** | Sí | No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos. |
| **¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?** | Sí | Pese a preferirse como variable principal la proporción de pacientes con CVp indetectable, la variable evaluada se considera adecuada y se utiliza en la práctica clínica habitual. |
| **¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?** | Sí | Pese a considerarse adecuados, se excluyeron pacientes coinfectados por el VHB o con ClCr < 50 ml/min. |
| **¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?** | Sí | La práctica asistencial ensayada es factible. |
| **Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio** | Sí | Baja proporción de pacientes de origen africano y de mujeres incluidos en el ensayo. |

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

En el ensayo FLAIR, el porcentaje de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml en la semana 48 fue 2,1% en el grupo activo frente al 2,5% en el grupo control (RAR = -0,4%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos. CAB LP + RPV LP administrado cada 4 semanas demostró ser no inferior a DTG/ABC/3TC para un delta de 6%.

En el ensayo ATLAS, el porcentaje de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml en la semana 48 en el grupo activo fue 1,6% respecto al 1% en el grupo control (RAR = 0,6%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. CAB LP + RPV LP administrado cada 4 semanas demostró ser no inferior a diferentes combinaciones orales de 2 ITIAN + 1 INI o 1 ITINN o 1 IP, para un delta del 6%.

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

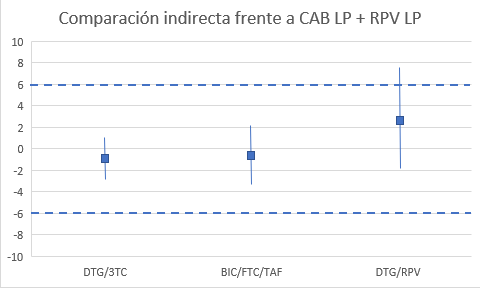
No se dispone de estudios directos de equivalencia para CAB LP + RPV LP.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No se dispone de estudios publicados que establezcan alternativas terapéuticas equivalentes para CAB LP + RPV LP.

Se ha realizado una comparación indirecta ajustada para estimar si CAB LP + RPV LP es una alternativa terapéutica equivalente a los principales tratamientos de mantenimiento en pacientes con CVp suprimida. Para la clasificación como ATE se tuvo en cuenta un delta del 6% de no inferioridad, y un 97% de respuesta esperada (CV < 50 copias en la semana 48) para CAB LP + RPV LP en pacientes con tratamiento previo y CVp suprimida, de acuerdo con los ensayos clínicos FLAIR y ATLAS.

Se incluyeron ensayos clínicos que comparaban las distintas alternativas frente a un comparador común (grado de evidencia moderado). La comparación indirecta se describe en el apartado 5.3.b.2.



No existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos regímenes ARV evaluados. DTG/3TC y BIC/FTC/TAF pueden considerarse equivalentes. En cambio, DTG/RPV presenta un IC95% parcialmente fuera del margen de equivalencia, por lo que se considera de probable equivalencia clínica. Se considera que un fallo en la respuesta no es grave e irreversible por existir alternativas eficaces en pacientes con fracaso virológico.

El perfil de seguridad parece ser similar, siendo la principal diferencia las reacciones en el lugar de inyección de la terapia IM.

En el caso de las combinaciones DTG/ABC/3TC, DTG+FTC/TAF y RAL + FTC/TAF no se han podido clasificar como ATE por falta de comparaciones comunes. Estos regímenes son ampliamente utilizados en la práctica habitual por su alta eficacia, por lo que se pueden considerar como potenciales ATE a expensas de nuevas comparaciones o nueva evidencia.

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

No se dispone de revisiones sistemáticas o comparaciones indirectas para CAB LP + RPV LP.

## 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No procede.

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

## 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No procede.

## 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Se realizó una comparación indirecta ajustada utilizando la calculadora de comparaciones indirectas y mixtas por el método de Bucher elaborada por Aurelio Tobías, Ferrán Catalá-López y Marta Roqué.

Se incluyeron los ensayos FLAIR, ATLAS, SWORD-1 y 2 (datos combinados), TANGO, GS-US-380-1878 y GS-US-380-1844. No se identificaron ensayos que comparasen DTG/FTC/TAF o RAL/FTC/TAF con DTG/ABC/3TC o un régimen basado en 2 ITIAN + un ITINN o un IP o un INI. Las características de los diferentes ensayos se describen en la tabla 5.3.b.2.1.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.3.b.2.1. Características de los estudios seleccionados para la comparación indirecta.** | | | | | | |
|  | Diseño del estudio | Medidas de eficacia | Duración | Tipo Pacientes | Resultados grupo control | Dosis |
| **FLAIR30**  CAB LP + RPV LP *vs.* DTG/ABC/3TC | Fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de no inferioridad (∆ 6 %). | Variable principal: proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a la semana 48.  Variable secundaria: proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a la semana 48.  Análisis: ITT-E. | 100 semanas | Pacientes sin tratamiento previo con CVp ≥ 1.000 copias/ml. | Variable principal: 7/283 (2,5 %)  Variable secundaria: 264/283 (93,3 %) | Grupo activo: CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4 y, a partir de la semana 8, CAB LP 400 mg + RPV LP 600 mg IM cada 4 semanas.  Grupo control: DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg al día. |
| **ATLAS31**  CAB LP + RPV LP *vs.* Triple terapia | Fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de no inferioridad (∆ 6 %). | Variable principal: proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a la semana 48.  Variable secundaria: proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a la semana 48.  Análisis: ITT-E. | 52 semanas | Pacientes con CVp < 50 copias/ml durante > 6 meses, en tratamiento con triple terapia basada en 2 ITIAN + un ITINN (50 %), o un IP (17 %) o un INI (33 %), | Variable principal: 3/308 (1 %)  Variable secundaria: 294/308 (95,5 %) | Grupo activo: CAB LP 600 mg IM + RPV LP 900 mg IM la semana 4 y, a partir de la semana 8, CAB LP 400 mg + RPV LP 600 mg IM cada 4 semanas.  Grupo control: régimen ARV previo. |
| **SWORD-1 y 234**  DTG/RPV *vs.* Triple terapia | Fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de no inferioridad (∆ 8 %). | Variable principal: proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a la semana 48.  Análisis: ITT-E. | 148 semanas | Pacientes con CVp < 50 copias/ml durante > 6 meses, en tratamiento con triple terapia basada en 2 ITIAN + un ITINN (54 %), o un IP (26,5 %) o un INI (19,5 %), | 485/511 (94,9 %) | Grupo activo: DTG 50 mg/RPV 25 mg al día.  Grupo control: régimen ARV previo. |
| **TANGO36**  DTG/3TC *vs.* Triple terapia | Fase III, aleatorizado, abierto, de no inferioridad (∆ 4 %). | Variable principal: proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a la semana 48.  Variable secundaria: proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a la semana 48.  Análisis: ITT-E. | 144 semanas | Pacientes con CVp < 50 copias/ml durante > 6 meses, en tratamiento con triple terapia basada en TAF/FTC o TDF/FTC + un ITINN (13 %) o un IP (8 %) o un INI (79 %). | Variable principal: 2/372 (0,5 %)  Variable secundaria: 346/372 (93 %) | Grupo activo: DTG 50 mg/3TC 300 mg al día.  Grupo control: régimen ARV previo. |
| **GS-US-380-187837**  BIC/FTC/TAF *vs.* triple terapia con IP | Fase III, aleatorizado, abierto, de no inferioridad (∆ 4 %). | Variable principal: proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a la semana 48.  Análisis: *full analysis set*. | 144 semanas | Pacientes con CVp < 50 copias/ml durante > 6 meses, en tratamiento con triple terapia basada en TAF/FTC o ABC/3TC + ATV/p o DRV/p. | 5/287 (2 %) | Grupo activo: BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg al día.  Grupo control: régimen ARV previo. |
| **GS-US-380-184438**  BIC/FTC/TAF *vs.* DTG/ABC/3TC | Fase III, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad (∆ 4 %). | Variable principal: proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a la semana 48.  Variable secundaria: proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a la semana 48.  Análisis: *full analysis set*. | 48 semanas + 96 semanas fase extensión abierta | Pacientes con CVp < 50 copias/ml durante > 3 meses, en tratamiento con DTG/ABC/3TC. | Variable principal: 1/281 (0,4)  Variable secundaria: 267/281 (95 %) | Grupo activo: BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg al día.  Grupo control: DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg al día. |

En la tabla 5.3.b.2.2 se describen los resultados de la comparación indirecta propia.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 5.3.b.2.2. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher)** | | | | | |
|  | Eventos tto / Nº de pacientes (%) | Eventos control / Nº de pacientes (%) | RAR (IC 95%) | | p |
| **FLAIR30**  Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas (v. principal)  CAB LP + RPV LP *vs.* DTG/ABC/3TC | 6/283 (2,1) | 7/283 (2,5) | -0,4 (-2,8 a 2,1) | | >0,05 |
| **FLAIR30**  Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas (v. secundaria)  CAB LP + RPV LP *vs.* DTG/ABC/3TC | 265/283 (93,6) | 264/283 (93,3) | 0,4 (-3,7 a 4,4) | | >0,05 |
| **ATLAS31**  Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas (v. principal)  CAB LP + RPV LP *vs.* Triple terapia vo | 5/308 (1,6) | 3/308 (1) | 0,6 (-1,1 a 2,4) | | >0,05 |
| **ATLAS31**  Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas (v. secundaria)  CAB LP + RPV LP *vs.* Triple terapia vo | 285/308 (92,5) | 294/308 (95,5) | -2,9 (-6.7 a 0,8) | | >0,05 |
| **SWORD-1 y 234**  Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas  DTG/RPV *vs.* Triple terapia vo | 486/513 (94,7) | 485/511 (94,9) | -0,2 (-2,9 a 2,5) | | >0,05 |
| **TANGO36**  Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas (v. principal)  DTG/3TC *vs.* triple terapia vo | 1/369 (0,3) | 2/372 (0,5) | -0,3 (-1,2 a 0,6) | | >0,05 |
| **TANGO36**  Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas (v. secundaria)  DTG/3TC *vs.* triple terapia vo | 344/369 (93,2) | 346/372 (93) | 0,2 (-3,4 a 3,9) | | >0,05 |
| **GS-US-38370-1878**  Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas (v. principal)  BIC/FTC/TAF *vs.* triple terapia con IP | 5/290 (1,7) | 5/287 (1,7) | 0 (-2,1 a 2,1) | | >0,05 |
| **GS-US-380-184438**  Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas (v. principal)  BIC/FTC/TAF *vs.* DTG/ABC/3TC | 3/282 (1,1) | 1/281 (0,4) | 0,7 (-0,7 a 2,1) | | >0,05 |
| **GS-US-380-184438**  Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas (v. secundaria)  BIC/FTC/TAF *vs.* DTG/ABC/3TC | 264/282 (93,6) | 267/281 (95) | -1,4 (-5,2 a 2,4) | | >0,05 |
| **Comparación indirecta ajustada** | | | | | |
|  | RAR (IC 95%) | | | p | |
| **CAB LP + RPV LP *vs.* DTG/RPV**  Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas. | 2,7 (-1,92 a 7,32) z=1,15 | | | 0,2521 | |
| **CAB LP/RPV LP *vs.* DTG/3TC**  Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas. | -0,9 (-2,87 a 1,07) z = -0,9 | | | 0,37 | |
| **CAB LP/RPV LP *vs.* BIC/FTC/TAF (ATLAS y GS-US-380-1878)**  Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas. | -0,6 (-3,33 a 2,13) z = -0,43 | | | 0,667 | |
| **CAB LP/RPV LP *vs.* BIC/FTC/TAF (FLAIR y GS-US-380-1844)**  Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas. | 1,10 (-1,72 a 3,92) z = 0,76 | | | 0,4448 | |
| **CAB LP/RPV LP *vs.* BIC/FTC/TAF (FLAIR y GS-US-380-1844)**  Proporción de pacientes con CVp < 50 copias/ml a las 48 semanas. | -1,8 (-7,35 a 3,75) z = -0.64 | | | 0,5253 | |

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tratamientos incluidos en la comparación indirecta.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

La autorización de CAB LP y RPV LP es posterior a la última actualización de las guías GESIDA (julio 2020). Sin embargo, otras guías clínicas sí recogen el uso de CAB LP y RPV LP39-41.

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*)42. Recomienda la financiación de CAB LP + RPV LP para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos virológicamente suprimidos si el coste del tratamiento no supera el coste total del tratamiento con la alternativa más económica. Recomienda evaluar la respuesta al tratamiento cada 6 meses y discontinuarlo en caso de pérdida de la supresión virológica, presencia de resistencia al tratamiento, EA o falta de adherencia (09/09/20).

- HAS (*Haute Autorité en Santé*)43. Opinión a favor del reembolso en el tratamiento de la infección por VIH-1, en combinación con rilpivirina, sólo en adultos virológicamente controlados (carga viral <50 copias/mL) en tratamiento antirretroviral estable durante al menos 6 meses, con más de 200 CD4/mm3, sin evidencia de resistencia actual o previa y sin antecedentes de falla virológica a agentes de la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (INNTI) e inhibidores de la integrasa (INI).

## 5.4.3 Opiniones de expertos

- Editorial *The New England Journal of Medicine*: Los pacientes pueden preferir la administración mensual de un inyectable frente a la terapia oral diaria, sin embargo, requerir visitas mensuales para la administración del tratamiento puede ser un inconveniente para la población activa. Además, existe incertidumbre sobre la posibilidad de fracaso virológico con resistencia en pacientes en los que se retrasa la dosificación, por lo que es necesario hacer un seguimiento estrecho. También faltan datos sobre la percepción del tratamiento por parte de los pacientes a lo largo del tiempo44.

## 5.4.4 Otras fuentes

No procede.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

En fecha 15/02/2021 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (Pubmed) con el siguiente criterio de búsqueda: *“HIV infections”[MESH] AND “cabotegravir” AND “rilpivirine”*, encontrando un total de 6 ensayos clínicos. De estos ensayos, 2 se corresponden con los ensayos pivotales de fase III FLAIR y ATLAS, 1 se corresponde con el ensayo de fase IIb LATTE y 3 se corresponden al ensayo de fase IIB LATTE-2. En Clinicaltrials se encontraron 15 ensayos, de los cuales se descartaron 9 por llevarse a cabo en pacientes sanos, en niños y adolescentes o por utilizarse en líneas más avanzadas de tratamiento.

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En total, 1865 pacientes fueron tratados con CAB LP + RPV LP en los ensayos pivotales y de soporte. De estos, 1228 recibieron la dosis cada 4 semanas. El 92 % de los pacientes incluidos en los ensayos pivotales estuvieron expuestos a los fármacos de estudio durante al menos un año.

Los pacientes incluidos en el grupo CAB LP + RPV LP de los ensayos FLAIR y ATLAS presentaron un mayor número de efectos adversos (95 % *vs.* 75 %) y reacciones adversas a la medicación (83% *vs.* 6% o 28% *vs.* 6 % excluyendo las reacciones en el lugar de inyección) que los del grupo control. La mayoría fueron de grado 1 o 2 en los dos grupos de tratamiento, aunque un porcentaje mayor de pacientes presentó EA de grado 3 o 4 en el brazo activo (11 % *vs.* 5,7 %).

Los EA más frecuentes en el grupo activo fueron las reacciones en el lugar de inyección, que estuvieron presentes en el 77 % de los pacientes. Otros EA presentes en > 10 % de los pacientes fueron: nasofaringitis (18 % *vs.* 15 %), infección respiratoria de vías altas (12 % *vs.* 9 %) y cefalea (12 % *vs.* 6 %). En general, el perfil de EA fue similar entre los dos grupos de tratamiento, aunque los pacientes tratados con CAB LP + RPV LP notificaron con una frecuencia mayor casos de hemorroides, pirexia, mareo, fatiga, cefalea, náuseas, diarrea y dolor de espaldas.

La incidencia de EA graves fue baja y similar entre los dos grupos de tratamiento (5 % *vs.* 4 %). Los más frecuentes fueron: hepatitis A, colitis, absceso anal y verrugas anogenitales. 28 pacientes (4,7 %) tratados con CAB LP + RPV LP discontinuaron el tratamiento por EA (6 por reacción en el lugar de inyección), frente a los 9 pacientes (1,5 %) en el grupo control.

Se han notificado 9 muertes durante el desarrollo de los ensayos pivotales y los estudios de soporte. De éstas, dos se han considerado relacionadas con el tratamiento: una por infarto de miocardio (LATTE-2) y otra por pancreatitis aguda (ATLAS-2M).

La incidencia comparada de EA más destacados de los dos ensayos pivotales se encuentran descritos en las tablas 6.1.b.1 y 6.1.b.2.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 6.1.b.1. Resultados de seguridad del estudio FLAIR30.** *Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard P-M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020;382(12):1124–35* | | | | | |
| Ensayo fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, con control activo, abierto y de no inferioridad (Δ 6 %) que comparaba la eficacia y seguridad de CAB LP + RPV LP administrados cada 4 semanas frente al tratamiento por via oral con DTG/ABC/3TC. | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***CAB LP + RPV LP (N=283)***  *n (%)* | ***DTG/ABC/3TC***  ***(N=283)***  *n (%)* | ***RAR\****  *(IC 95%)* | ***P*** | ***NNH o NND\****  *(IC 95%)* |
| ***Efectos adversos (EA)***  ***EA grado 3-4***  ***Reacciones adversas a la medicación (RAM)***  ***RAM grado 3-4***  ***EA que provocaron la discontinuación del fármaco***  ***EA graves***  ***EA grave relacionado con la medicación***  ***Muerte***  ***EA:***  *-Dolor en el lugar de inyección*  *-Nasofaringitis*  *-Infección respiratoria de vías altas*  *-Cefalea*  *-Diarrea*  *-Gripe*  *-Dolor de espaldas*  *-Pirexia*  *-Déficit vitamina D*  *-Infección vírica de vías respiratorias*  *-Tos*  *-Náuseas*  *-Faringitis*  *-Fatiga*  *-Gastroenteritis*  *-Mareo*  *-Hemorroides*  ***Aumento ALT ≥ 3 veces el LSN y BIL ≥ 2 veces el LSN***  ***Daño hepatocelular*** *definido como: (ALT/ALT LSN)/(ALP/ALP LSN)) ≥ 5 y ALT ≥ 3 veces el LSN*  ***Creatinina sérica (mg/dL)\*\****  *-Basal (DE)*  *-Variación, media (DE)* | *267 (94)*  *31 (11)*  *236 (83)*  *14 (5)*  *9 (3)*  *18 (6)*  *1 (<1)*  *0*  *227 (80)*  *56 (20)*  *38 (13)*  *39 (14)*  *32 (11)*  *25 (9)*  *22 (8)*  *22 (8)*  *23 (8)*  *13 (5)*  *10 (4)*  *16 (6)*  *15 (5)*  *7 (2)*  *15 (5)*  *15 (5)*  *16 (6)*  1/282 (<1)  12/282 (4)  N = 591  83,8 (16,96)  -3,5 (11,79) | *225 (80)*  *11 (4)*  *28 (10)*  *0*  *4 (1)*  *12 (4)*  *0*  *0*  *0*  *48 (17)*  *28 (10)*  *21 (7)*  *25 (9)*  *20 (7)*  *13 (5)*  *4 (1)*  *13 (5)*  *12 (4)*  *12 (4)*  *11 (4)*  *9 (3)*  *8 (3)*  *11 (4)*  *3 (1)*  *3 (1)*  1/281 (<1)  5/281 (2)  N = 591  81,6 (16,58)  2,8 (59,08) | *14,8 % (9,4 a 20,3)*  *7,1 % (2,8 a 11,3)*  *73,5 % (67,9 a 79,1)*  *4,9 % (2,4 a 7,5)*    *80,2 % (75,6 a 84,9)*      *6,4 % (1,3 a 11,4)*        *6,4 % (3 a 9,8)*                *4,2 % (1,4 a 7,1)*  *4,6 % (1,7 a 7,5)*      -6,3 (-11,16 a -1,44) | <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05 | *7 (5 a 11)*  *14 (9 a 36)*  *1 (1 a 1)*  *20 (13 a 41)*    *1 (1 a 1)*      *16 (9 a 76)*        *16 (10 a 34)*                *24 (14 a 73)*  *22 (13 a 61)* |
| \*RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05.  \*\*Datos agregados de los ensayos FLAIR y ATLAS. | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 6.1.b.2. Resultados de seguridad del estudio ATLAS31:** *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. 2020;382(12):1112–23* | | | | | |
| Ensayo fase III, aleatorizado (1:1), multicéntrico, de grupos paralelos, con control activo, abierto y de no inferioridad (Δ 6 %) que comparaba la eficacia y seguridad de CAB LP + RPV LP administrados cada 4 semanas frente al tratamiento por via oral con 2 ITIAN + 1 INI o 1 ITINN o 1 IP.. | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***CAB LP + RPV LP (N=308)***  *n (%)* | ***Tratamiento vo (N=308)***  n (%) | ***RAR\****  *(IC 95%)* | ***P*** | ***NNH o NND\****  *(IC 95%)* |
| ***Efectos adversos (EA)***  ***EA grado 3-4***  ***Reacciones adversas a la medicación (RAM)***  ***RAM grado 3-4***  ***EA que provocaron la discontinuación del fármaco***  ***EA graves***  ***EA grave relacionado con la medicación***  ***Muerte***  ***EA:***  *-Dolor en el lugar de inyección*  *-Nasofaringitis*  *-Infección respiratoria de vías altas*  *-Cefalea*  *-Diarrea*  *-Gripe*  *-Dolor de espaldas*  *-Pirexia*  *-Déficit vitamina D*  *-Infección vírica de vías respiratorias*  *-Tos*  *-Náuseas*  *-Faringitis*  *-Fatiga*  *-Gastroenteritis*  *-Mareo*  *-Hemorroides* | *294 (95)*  *35 (11)*  *255 (83)*  *14 (5)*  *13 (4)*  *13 (4)*  *0*  *0*  *231 (75)*  *52 (17)*  *32 (10)*  *34 (11)*  *22 (7)*  *17 (6)*  *21 (7)*  *21 (7)*  *8 (3)*  *11 (4)*  *16 (5)*  *14 (5)*  *8 (3)*  *22 (7)*  *5 (2)*  *9 (3)*  *4 (1)* | *220 (71)*  *24 (8)*  *8 (3)*  *1 (<1)*  *5 (2)*  *14 (5)*  *1 (<1)*  *1 (<1)*  *0*  *42 (14)*  *25 (8)*  *17 (6)*  *15 (5)*  *14 (5)*  *10 (3)*  *9 (3)*  *12 (4)*  *17 (6)*  *14 (5)*  *5 (2)*  *12 (4)*  *6 (2)*  *10 (3)*  *2 (2)*  *2 (<1)* | *24 % (18,5 a 29,6)*    *80,2 % (75,6 a 84,8)*  *4,2 % (1,8 a 6,6)*          *75 % (70,2 a 79,8)*      *5,5 % (1,2 a 9,8)*      *3,6 % (0,1 a 7,0)*  *3,9 % (0,5 a 7,3)*      *2,9 % (0,2 a 5,6)*    *5,2 % (1,9 a 8,5)*    *2,3 % (0,2 a 4,4)* | <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05  <0,05 | *4 (3 a 5)*    *1 (1 a 1)*  *24 (15 a 56)*          *1 (1 a 1)*      *18 (10 a 83)*      *28 (14 a 1000)*  *26 (14 a 200)*        *34 (18 a 500)*    *19 (12 a 53)*    *44 (23 a 500)* |
| \*RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05. | | | | | |

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se dispone de fuentes secundarias sobre seguridad de CAB LP y RPV LP.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

No procede.

|  |
| --- |
| 7. AREA ECONÓMICA |

## 7.1 Costes. Coste incremental

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1.1 Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas** | | | | | | | | |
|  | **CAB LP + RPV LP mensual**  Rilpivirina 600 y 900 mg suspensión inyectable LP.  Cabotegravir 400 y 600 mg suspensión inyectable LP | **CAB LP + RPV LP bimestral**  Rilpivirina 900 mg suspensión inyectable LP.  Cabotegravir 600 mg suspensión inyectable LP | **BIC/FTC/TAF** 50/200/25 mg comprimidos recubiertos con película, 30 compi | **DTG/ABC/3TC**  50/600/300 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comp. | **DTG + FTC/TAF**  DTG 50 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comp.  FTC/TAF 200/25 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comp. | **RAL + FTC/TAF**  RAL 400 mg o 600 mg comprimidos recubiertos con película, 60 comp.  FTC/TAF 200/25 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comp. | **DTG/3TC**  50/300 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comp. | **DTG/RPV**  50/25 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comp. |
| **Precio unitario (PVL+IVA-RD)\*** | CAB LP/RPV LP 900/600 mg 1.603,52 €  CAB LP/RPV LP 600/400 mg 801,76 € | CAB LP/RPV LP 900/600 mg 1.603,52 € | 31,43 € | 27,67 € | DTG: 18,44 €  FTC/TAF: 13,88 € | RAL: 11,06 €  FTC/TAF: 13,88 € | 20,45 € | 26,09 € |
| **Posología** | 30 mg/24h CAB + 25 mg/24h RPV durante 1 mes.  DC: 900 mg RPV LP + 600 mg CAB LP  DM: 600 mg RPV LP + 400 mg RPV LP cada 4 semanas | 30 mg/24h CAB + 25 mg/24h RPV durante 1 mes  DC: 900 mg RPV LP + 600 mg CAB LP cada 4 semanas x 2 meses  DM: 900 mg RPV LP + 600 mg RPV LP cada 8 semanas | 1 comp/24h | 1 comp/24h | DTG 50 mg: 1 comp/24h  FTC/TAF 200/25 mg: 1 comp/24h. | RAL: 400 mg/12h o 1200 mg/24h.  FTC/TAF 200/25 mg 1 comp/24h. | 1 comp/24h | 1 comp/24h |
| **Coste día\*\*** | CAB + RPV:27,93 €  CAB LP + RPV LP 1r mes: 53,45 €  CAB LP + RPV LP 2º mes y posteriores: 26,73 € | CAB + RPV:27,93 €  CAB LP + RPV LP 1r mes: 53,46 €  CAB LP + RPV LP 2º mes y posteriores: 26,73 € | 31,43 € | 27,67 € | 32,32 € | 36 € | 20,45 € | 26,09 € |
| **Coste tratamiento/año** | 837,90 € + 1.603,52 € + 8.017,60 € =  10.459,02 € | 837,90 € + 1.603,52 € + 8.017,6 € = 10.459,02 € | 11.471,95 € | 10.099,55 € | 11.796,80 € | 13.140 € | 7.464,25 € | 9.522,85 € |
| **Costes directos asociados\*\*\*** | 373 € x 11 = 4.103 € | 373 € x 5 = 1.865 € | - | 116,49 € | - | - | - | - |
| **Coste global** **tratamiento/año** | 14.562,02€ | 12.354,02 € | 11.471,95 € | 10.216,04 € | 11.796,80 € | 13.140 € | 7.464,25 € | 9.522,85 € |
| **Coste incremental\*\*\*\*** | + 7.097,77 € | + 4.889,77 € | + 4.007,70 € | +2.751,79 € | + 4.332,55 € | + 5.675,75 € | Referencia | + 2.058,60 € |
| \* Precio notificado. Se ven afectados por una reducción en su precio del 7,5 % de acuerdo con el RDL 8/2010: BIC/FTC/TAF, DTG/ABC/3TC, DTG+FTC/TAF, RAL+FTC/TAF, DTG/3TC y DTG/RPV.  CAB LP y RPV LP se encuentran pendientes de precio y financiación. Para el cálculo de costes se ha utilizado el precio utilizado en el análisis de coste/efectividad elaborado por el CADTH: *Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Cabotegravir comprimidos, cabotegravir y rilpivirina de liberación prolongada (Vocabria®, Cabenuva®). SR0628-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); septiembre 2020($1,51 = 1 €, marzo 2021).*  \*\*Para el cálculo del coste día del tratamiento con CAB LP y RPV LP, se ha dividido el coste mensual entre 30 o 60, en función de si la administración es mensual o bimestral.  Coste de un mes de tratamiento con CAB 30 mg vo + RPV 25 mg vo. RPV: 229,47 € (Precio notificado, PVL+IVA-7,5%RD). CAB pendiente de precio y financiación. Se asume que el coste equivale a la media del coste de DTG 50 mg y RAL 400 mg: 608,47 €.  \*\*\*Tratamiento hospital de día de enfermedades infecciosas: 373 € en Precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de Madrid, consultado en marzo 2021. (http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM\_Tramite\_FA&cid=1354667008742&noMostrarML=true&pageid=1331802501674&pagename=PortalCiudadano%2FCM\_Tramite\_FA%2FPCIU\_fichaTramite&vest=1331802501621).  Test para la detección de alelos HLA B\*5701: 116,49 € en: Servicio Andaluz de Salud, precios públicos, actualización 29/04/2019, consultado en marzo 2021. (https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/recursos-para-profesionales/precios-publicos).  \*\*\*\*Se ha seleccionado como referencia el tratamiento con menor coste anual. | | | | | | | | |

## 7.2 Evaluaciones económicas publicadas

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

En fecha 07/03/21 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (Pubmed) con los siguientes criterios de búsqueda: *"cabotegravir" AND ("economic evaluation" OR "economic analysis" OR "cost effectiveness" OR "cost utility")*.

En noviembre de 2021, NICE publicó su evaluación económica de CAB LP/RPV LP47 mediante un modelo de Markov desarrollado por el laboratorio fabricante de acuerdo con los resultados clínicos del ensayo ATLAS-2M y asumiendo que no había diferencia de eficacia con los regímenes TAR habituales. Los datos exactos de coste-efectividad no pudieron ser revelados por cuestiones de confidencialidad comercial, pero asumiendo una reducción del 17,85% de la adherencia en las pautas orales, cifra que propuso la compañía, la estimación del coste-efectividad estaba por debajo de las 30.000 £/AVAC, umbral que fija NICE.

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado y más detallado en el que se compara el fármaco evaluado con los tratamientos orales más utilizados en Canadá45 (tabla 7.2.b.1).

**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.2.b.1. Tabla de extracción de datos de una evaluación económica publicada** | | | |
| *Pharmacoeconomic Review Report - CADTH Common Drug Review. Cabotegravir tablets, cabotegravir extended-release injectable suspension and rilpivirine extended-release injectable suspensión, 2020*45*.* | | | |
| **- Tipo de estudio:** Coste utilidad.  **- Fuente de datos:** ensayos clínicos FLAIR y ATLAS.  **- Modelización:** Modelo híbrido de árbol de decisión y modelo de Markov. La progresión se capturó con estados de salud definidos por la línea de tratamiento (primera línea, segunda línea o terapia de rescate), la carga viral y el recuento de linfocitos CD4. Además, los pacientes podían desarrollar eventos clínicos (EA relacionados, eventos definitorios de SIDA o enfermedades cardiovasculares). El árbol de decisión capturó los cambios de tratamiento según el motivo de la interrupción.  **- Perspectiva:** CADTH.  **- Población del escenario base:** Pacientes adultos con carga viral suprimida (CVp < 50 copias/ml).  **- Variables principales de resultado:** recuento de linfocitos CD4.  **- Horizonte temporal:** 60 años.  **- Costes incluidos en el estudio:** coste de adquisición del medicamento.  **- Fuente de costes unitarios:** *Health Canada*. Precio unitario CAB vo 17,58 €; precio unitario RPV vo 10,28 €; precio inyección CAB LP/RPV LP 900/600 mg 1.603,52 €; CAB LP/RPV LP 600/400 mg 801,76 €. ($1,51 = 1 €, marzo 2021).  **- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud:** 1,5 % en ambos.  **- Valores de utilidad considerados:** AV y AVAC.  **- Conflicto de intereses:** estudio inicial presentado por ViiV Healthcare ULC y revisado por el *CADTH Common Drug Review*. | | | |
| **COSTES** | **CAB LP + RPV LP** | **Tratamiento ARV oral\*** | **Incrementos** |
| Coste del tratamiento con el fármaco | 1r año: 10.483,31 €  A partir 2º año: 9.664 € | 9.753,52 € | Coste incremental del fármaco durante el primer año: 729,79 €  Coste incremental del fármaco durante los años posteriores: -89,52 € |
| Coste total del paciente | 433.341,27 € | 433.800,70 € | Coste incremental por paciente: - 459,43 € |
| **EFECTOS** |  |  | **Incrementos** |
| AV | 24,537 años | 24,558 años | Incremento AV por paciente: - 0,021 AV ganados. |
| AVAC | 18,207 AVAC | 18,225 AVAC | Incremento AVAC por paciente: -0,018 AVAC ganados. |
| Utilidad calculada | 0,742 | 0,742 | -- |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL** | | | **RCEI** |
| Caso base | | | 22.230,84 € / AV ganado a favor de tratamiento ARV oral.  24.861,44 € / AVAC ganado a favor de tratamiento ARV oral. |
| \*Se combinaron los datos de los 9 tratamientos más utilizados en Canadá: DTG/3TC, BIC/FTA/TAF, ELV/c/FTC/TAF, DTG/RPV, DTG/ABC/3TC, DTG+FTC/TDF, RPV/FTC/TAF, DRV/c+FTC/TDF, DRV/c/FTC/TAF. | | | |

El coste total por paciente para el tratamiento CAB LP + RPV LP en pacientes adultos con infección por VIH y carga viral suprimida es de 433.341,27 € frente a 433.800,70 € con otros tratamientos orales. El tratamiento ARV oral supone un incremento de 0,018 AVAC ganados por paciente, que equivale a 7 días. El RCEI es de 24.861,44 €/AVAC ganados a favor del tratamiento ARV oral.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 7.2.b.2. Lista de verificación breve para la valoración de la calidad de un estudio farmacoeconómico**  *Pharmacoeconomic Review Report - CADTH Common Drug Review. Cabotegravir tablets, cabotegravir extended-release injectable suspension and rilpivirine extended-release injectable suspension. 2020*45*.* | | |
| **Definición del problema de decisión** | | |
| 1. ***Población objetivo***   ¿El estudio establece claramente la población objetivo?  ¿Se identifican subgrupos y se justifican? | **X SI** □NO □NO SE □EN PARTE  □SI **XNO** □NO SE □EN PARTE |  |
| 1. ***Comparadores***   ¿Se identifican todos los comparadores?  ¿Se incluye como comparador la opción más apropiada?  ¿Se justifica claramente la elección? | **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  □SI □NO □NO SE **XEN PARTE**  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE | El comparador consiste en una combinación de regímenes ARV orales, por lo que no se dispone de resultados de coste-eficacia de CAB LP + RPV LP en comparación con los tratamientos individuales y puede subestimar el coste total de CAB LP + RPV LP. |
| 1. ***Ensayos incluidos/excluidos***   ¿La estrategia de búsqueda es adecuada y está reportada?  ¿Los ensayos seleccionados incluyen los dos tratamientos comparados? | □SI □NO □NO SE **XEN PARTE**  □SI □NO □NO SE **XEN PARTE** | 4 de los regímenes no estaban incluidos en los ensayos pivotales: DTG/3TC, BIC/FTA/TAF, DTG/RPV y DRV/c/FTC/TAF. |
| 1. ***Medidas de resultados***   ¿Se incluyen las medidas de resultados clínicamente más relevantes?  ¿Son variables finales?  ¿Son variables intermedias? ¿Se justifica su uso? | □SI □NO □NO SE **XEN PARTE**  □SI **XNO** □NO SE □EN PARTE  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE | La progresión se basó en el recuento de linfocitos CD4 en lugar de en la carga viral, por lo que no se considera un marcador pronóstico preciso. |
| 1. ***Riesgo de sesgo***   ¿Se identifica algún riesgo de sesgo?  Si se hace algún ajuste ¿se justifica? | **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE | Se asume una adherencia reducida solo en el brazo de tratamiento oral y que mala adherencia provoca supresión de la CVp y aumenta la probabilidad de rebote. CADTH realizó un nuevo análisis asumiendo que no había diferencias en la adherencia al tratamiento entre los dos grupos. |
| **Perspectiva del estudio** | | |
| Social    Financiador    Ambas, separadas y diferenciadas | **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  □SI **XNO** □NO SE □EN PARTE | En el reanálisis del CADTH se incorporó una perspectiva social. |
| **Horizonte temporal** | | |
| ¿El horizonte temporal es adecuado? | □SI □NO □NO SE **XEN PARTE** | Como la duración de la respuesta a CAB LP + RPV LP no se conoce, la rentabilidad a largo plazo es incierta. |
| **Costes aplicados** | | |
| ¿Se aporta información de los recursos consumidos y los costes incluidos?  ¿Se ajustan los costes a la perspectiva elegida? | **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE | En el reanálisis del CADTH se incluyeron los costes de administración del tratamiento intramuscular. |
| **Tipos de evaluación y medidas de resultados** | | |
| ¿Se justifica y es adecuado el análisis elegido?  ¿Se presentan de manera adecuada los resultados?  ¿Se miden de manera adecuada los resultados?  ¿Aplican un umbral para establecer la decisión? | **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE | Umbral: 33.340,68 €/AVAC |
| **Tasas de descuentos** | | |
| ¿Se aplican tasas de descuentos a costes y beneficios? | **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE |  |
| **Modelos de decisión empleados** | | |
| En el caso de que se apliquen técnicas de modelaje ¿Se detallan los supuestos del modelo?  ¿Son plausibles? | **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE |  |
| **Tratamiento de la incertidumbre** | | |
| ¿Se realiza algún análisis de sensibilidad?  ¿Se presentan con detalle los resultados de este análisis? | □SI **XNO** □NO SE □EN PARTE  □SI **XNO** □NO SE □EN PARTE |  |
| **Transferibilidad** | | |
| ¿Pueden aplicarse los costes y resultados a nuestro medio? | □SI **XNO** □NO SE □EN PARTE | Solo se han tenido en cuenta los costes de adquisición, no se conocen los costes asociados a la administración.  Los datos provienen del modelo sanitario canadiense, por lo que puede no adaptarse a la realidad española.  Como la duración de la respuesta a CAB LP + RPV LP no se conoce, la rentabilidad a largo plazo es incierta.  No se ha tenido en cuenta que la elección del tratamiento depende de líneas previas y preferencias del paciente. |
| **Conflicto de intereses** | | |
| ¿Se indica fuente de financiación?  ¿Se declara el conflicto de intereses? | **XSI** □NO □NO SE □EN PARTE  □SI **XNO** □NO SE □EN PARTE |  |

## 7.3 Evaluación económica de elaboración propia

**7.3.0 Consideraciones generales y selección del tipo de evaluación económica**

Se realiza un estudio de minimización de costes y un estudio coste-utilidad según el informe farmacoeconómico incluido en la tabla 7.2.b.1.

**7.3.1. Análisis de minimización de costes. Estudios propios**

Debido a que los diferentes regímenes seleccionados se han considerado ATE, se plantea un análisis de minimización de costes para comparar los costes del tratamiento con las distintas alternativas.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.1.1. Análisis de minimización de costes** | | | | | |
|  | **Precio unitario\*** (€) | **Precio anual paciente/año** (€) | **Costes directos asociados paciente/año** (€) | **Coste Global paciente/año** (€) | **Coste incremental anual** (€)\*\* |
| CAB LP + RPV LP mensual\*\*\* | CAB LP/RPV LP 900/600 mg 1.603,52 €  CAB LP/RPV LP 600/400 mg 801,76 | 10.459,02 | 4.103 | 14.562,02 | + 7.097,77 |
| CAB LP + RPV LP bimestral\*\*\* | CAB LP/RPV LP 900/600 mg 1.603,52 € | 10459,02 | 1.865 | 12.354,02 | + 4.889,77 |
| BIC/FTC/TAF | 31,43 | 11.471,95 | - | 11.471,95 | + 4.007,70 |
| DTG/ABC/3TC | 27,67 | 10.099,55 | 116,49 | 10.216,04 | + 2.751,79 |
| DTG + FTC/TAF | 18,44 + 13,88 | 11.796,80 | - | 11.796,80 | + 4.332,55 |
| RAL + FTC/TAF | 11,06 + 13,88 | 13.140 | - | 13.140 | + 5.675,75 |
| DTG/3TC | 20,45 | 7.464,25 | - | 7.464,25 | 0 |
| DTG/RPV | 26,09 | 9.522,85 | - | 9.522,85 | + 2.058,60 |

\*Precio notificado (PVL+IVA-RD).

\*\*Respecto a la terapia de menor coste tratamiento/año.

\*\*\*Pendiente de precio y financiación (ver tabla 7.1.1).

La alternativa con un menor coste global paciente/año es DTG/3TC y la de mayor coste global es CAB LP + RPV LP. Se debe tener en cuenta que CAB LP + RPV LP se encuentra pendiente de precio y financiación y que el coste se ha calculado según estimaciones llevadas a cabo por el sistema de salud canadiense.

El objetivo de las formas de liberación prolongada es el de mejorar la conveniencia y facilitar la adherencia al tratamiento, al evitar la necesidad de la toma diaria de medicación. Sin embargo, la falta de adherencia al tratamiento LP conllevaría un mayor riesgo de fracaso virológico, ya que el paciente permanecería durante un tiempo prolongado con niveles subóptimos de RPV y CAB. Es importante que el paciente sea conocedor de este riesgo y monitorizar periódicamente la adherencia al tratamiento, con el fin de instaurar un régimen ARV oral apropiado lo antes posible.

**7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios**

No procede.

## 7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios

Al no haber diferencias entre los tratamientos, no procede este análisis.

## 7.3.4. Análisis de sensibilidad

No procede.

**7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.1.1. Estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada** | | | |
| **Fármaco e indicación:** CAB LP + RPV LP en pacientes adultos con infección por VIH con CVP suprimida.  **Escenario:** En pacientes que hayan recibido 1 línea previa de tratamiento y que no presenten resistencias fenotiípicas o genotípicas a INI e ITIAN.  **Ámbito y horizonte temporal:** Estatal. Horizonte temporal de 3 años.  **Estimación:** Basada en una incidencia de nuevos pacientes adultos/año con la enfermedad del 0,007%, con un 82% en tratamiento y entre un 88,4 y un 99,3% con respuesta al tratamiento, con una tasa de no respuesta del 1,8% y una tasa de retirada del 7,7%. | | | |
|  | **Año 1** | **Año 2** | **Año 3** |
| **0. Población de referencia (habitantes)** Población adulta en España**a**. | 39.067.890 | 39.067.890 | 39.067.890 |
| **A. Incidencia anual de nuevos casos con la enfermedad:** Nuevos casos VIH en población adulta = 0,007%b | 2.639 | 2.639 | 2.639 |
| **B. Incidencia anual de nuevos casos con estadio de indicación del medicamento:** Nuevos casos con acceso a tratamiento: 82%c. | 2.111 | 2.111 | 2.111 |
| **C. Población con el estadío y las condiciones de uso establecidas.** Pacientes con tratamiento ARV y CVP suprimida: 88,4-99,3%d. | 1.866 – 2.096 | 3.706 – 4.164 | 5.790 – 6.504 |
| **D. Población tratada con otros medicamentos que pasaría a ser tratada con el nuevo medicamento.** Porcentaje de pacientes que cambian de tratamiento por simplificación: 9% incidentes, 17% no incidentese. | 168 - 189 | 630 - 708 | 984 – 1.105 |
| **E. Tasa anual de no respuesta.** 1,8%f | 37 – 41 | 78 - 88 | 122 – 137 |
| **F. Tasa anual % de retirada de tratamiento por otras causas.** 7,7%f | 157 – 176 | 334 - 376 | 522 – 586 |
| **G. POBLACIÓN DIANA.** | 1.937 – 2.176 | 4.130 – 4.640 | 6.452 – 7.247 |
| aInstituto Nacional de Estadística. Población adulta a fecha de 01/07/2020.  bMinisterio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019. Actualización 30 de junio de 2020.  cPrograma Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2019.  dMejor y peor resultado de eficacia en los ensayos clínicos de las principales combinaciones utilizadas en primera línea: ensayos GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-292-0104, GS-US-292-0111, AMBER, GEMINI 1-2.  eInforme d’avaluació de resultats del tractament i profilaxi postexposició de la infecció pel virus de la  immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1). Barcelona. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat  de Catalunya; 2020.  fResultados de los ensayos pivotales FLAIR y ATLAS. | | | |

La población diana anual de candidatos a tratamiento con CAB LP + RPV LP, en pacientes adultos con infección por VIH, que han recibido tratamiento previo y presentan CVp suprimida, se estima que es de 1.937 a 2.176 pacientes durante el primer año, aumentando gradualmente hasta 6.452 a 7.247 pacientes en un horizonte temporal de 3 años, en el ámbito estatal.

**7.4.2 Estudios publicados de impacto presupuestario**

No se dispone de estudios publicados de impacto presupuestario para este fármaco.

**7.4.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud**

**7.4.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en el hospital**

No procede.

**7.4.3.2. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud en atención primaria**

No presenta impacto presupuestario en atención primaria.

**7.4.3.3. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel autonómico/estatal**

No procede.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.3.3.1. Estimación propia de impacto presupuestario y beneficios en salud a nivel estatal** | | | | | |
| **Medicamento e indicación:** CAB LP + RPV LP mensual en pacientes adultos con infección por VIH con CVP suprimida.  **Variable evaluada y comparador:** Proporción de pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas.Tratamiento ARV oral consistente en 2 ITIAN + 1 INI (excepto DTG/ABC/3TC) o 1 ITINN o 1 IP potenciado (o ATV sin potenciar).  **Escenario y ámbito:** En pacientes que hayan recibido 1 línea previa de tratamiento y que no presenten resistencias fenotiípicas o genotípicas a INI e ITIAN. Estatal. | | | | | |
| Año | Tasa de penetración | Nº de pacientes | Coste incremental por paciente | NNT | Impacto económico |
| Año 1 (mensual) | 30% | 581 – 653 | + 7.097,77 € | NS | + 4.123.804,37 € a + 4.634.843,81 € |
| Año 2 (mensual) | 50% | 2.065 – 2.320 | + 6.768,20 € | NS | + 13.976.333 € a + 15.702.224 € |
| Año 3 (mensual) | 60% | 3.871 – 4.348 | + 6.768,20 € | NS | + 26.199.702,20 € a + 29.428.133.60 € |
|  | | | | | |

Si se considera una tasa de penetración del 30, 50 y 60 % en el primer, segundo y tercer año, respectivamente, se estima que durante el primer año serían candidatos a recibir tratamiento con CAB LP + RPV LP entre 581 y 653 pacientes, con un coste adicional para el estado de entre 4.123.804,37 € a 4.634.843,81 €. El coste adicional en el segundo y tercer año sería de entre 13.976.333 € a 15.702.224 € y de entre 26.199.702,20 € a 29.428.133,60 €, respectivamente.

**7.5. Propuesta de posicionamiento**

**7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia.**

No existen estudios que demuestren que CAB LP + RPV LP presente un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia.

**7.5.2 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia.**

Actualmente no se dispone de precio para CAB LP + RPV LP en España. Para el cálculo de los costes se ha considerado un valor extraído de un informe económico canadiense. Debido a que CAB LP + RPV LP presenta un valor terapéutico equivalente a la terapia de referencia, el precio deberá ser igual o menor a los tratamientos disponibles actualmente. Si consideramos el precio de la alternativa oral más cara (RAL + FTC/TAF), el precio máximo de CAB LP + RPV LP mensual debería ser de 745,37 €.

**7.5.3 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico menor que la terapia de referencia.**

No procede.

**7.5.4 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presenta un valor terapéutico añadido para algún subgrupo de pacientes.**

En el análisis de subgrupos de los ensayos pivotales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos.

|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

## 8.1 Descripción de la conveniencia

El tratamiento con CAB LP + RPV LP se administra una vez al mes o cada dos meses por vía intramuscular, en comparación con las alternativas disponibles que se administran una o dos veces al día por vía oral. En los ensayos pivotales, aproximadamente el 98 % de los pacientes preferían la administración IM mensual o cada dos meses frente al tratamiento diario por vía oral, mejorando también la tolerabilidad a la administración46. Se desconoce si esta preferencia se mantiene a lo largo del tiempo o si cambia con el uso prolongado.

La vía intramuscular requiere la administración en un centro sanitario por parte de personal sanitario. Esto implica que los pacientes deben acudir de forma mensual o cada dos meses al centro sanitario para recibir el tratamiento. Esto puede suponer un inconveniente en pacientes con situación laboral activa.

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

La efectividad del tratamiento antirretroviral depende en gran medida de la adherencia. En el caso de CAB LP + RPV LP, es importante cumplir con las visitas programadas de dosificación, ya que el retraso en la administración o la omisión de una dosis puede suponer unas concentraciones menores de fármaco en sangre, que puede provocar un aumento de la carga viral y un mayor riesgo de aparición de resistencias. Tras la interrupción del tratamiento, o en el caso de omisión de una dosis, es necesario iniciar un tratamiento alternativo para asegurar el mantenimiento de la supresión virológica. Este tratamiento debe iniciarse como máximo uno o dos meses después de la última dosis intramuscular (en función de si el régimen es mensual o cada 2 meses).

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

La biterapia con CAB LP + RPV LP administrada cada 4 semanas ha demostrado ser no inferior a la terapia estándar oral en pacientes con carga viral suprimida en los dos ensayos pivotales FLAIR (pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas: 2,1 % *vs.* 2,5 %, RAR -0,4 %) y ATLAS (pacientes con CVp ≥ 50 copias/ml a las 48 semanas: 1,6 % *vs.* 1 %, RAR 0,6 %), con un margen de no inferioridad del 6 %. El diseño de los estudios presenta un bajo riesgo de sesgo y una buena aplicabilidad.

La proporción de pacientes que desarrollo resistencias fenotípicas o genotípicas al tratamiento ARV fue bajo en los dos ensayos pivotales (3 en el ensayo FLAIR y 3 en el ensayo ATLAS). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de subgrupos.

En el ensayo ATLAS-2M, la terapia bimestral demostró ser no inferior a la terapia mensual, con un margen de no inferioridad del 4 %.

La eficacia del tratamiento puede verse influenciada por la falta de adherencia. Faltan datos sobre el nivel de adherencia al tratamiento tanto con la administración mensual como bimestral. Aunque se dispone de datos preliminares favorables publicados como comunicaciones a congresos, se trata de publicaciones no sometidas a revisión por pares. Además, faltan datos de seguridad y eficacia en pacientes con IH moderada o grave, ClCr < 50 ml/min y riesgo de convulsiones.

CAB LP + RPV LP puede considerarse una potencial alternativa terapéutica equivalente a los tratamientos más comúnmente utilizados en la práctica clínica habitual.

La tasa de EA fue más elevada en el grupo tratado con CAB LP + RPV LP a expensas de un elevado porcentaje de pacientes con reacciones en el lugar de inyección. La mayoría de EA fueron de grado 1 y 2. La incidencia de EA graves fue baja y similar entre los dos grupos de tratamiento en los dos ensayos pivotales.

B) Aspectos económicos

Según el análisis coste utilidad elaborado por el CADTH, la diferencia de AVAC entre CAB LP + RPV LP y uno de los regímenes ARV oral más utilizados en Canadá es de 0,018 AVAC ganados a favor del tratamiento oral en un horizonte de 24,5 años, lo que equivale a 7 días.

CAB LP + RPV LP se encuentra pendiente de precio y financiación. Teniendo en cuenta el precio considerado por el CADTH en su evaluación, el tratamiento con CAB LP + RPV LP mensual costaría 7.097,77 € por paciente y año más que la alternativa más económica (DTG/3TC).

## 9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

C-2. El fármaco se incluye en la GFT como alternativa terapéutica equivalente a las alternativas anteriormente mencionadas para el tratamiento de pacientes VIH-1 adultos con carga viral suprimida. La selección entre CAB LP + RPV LP y las alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

No procede.

## 9.4 Plan de seguimiento

Una vez aprobadas, el farmacéutico responsable de la dispensación de medicación a pacientes externos comprobará que CAB LP + RPV LP se utilice cumpliendo las recomendaciones especificadas.

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Rekambys® (rilpivirina). Janssen-Cilag International NV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). 2020; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information\_es.pdf

2. Ficha técnica de Vocabria® (cabotegravir). ViiV Healthcare BV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). 2020; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information\_en.pdf

3. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(3):216-26.

4. De La Torre LJ, Arazo GP. Documento Informativo Sobre la Infección por el VIH [Internet]. GeSIDA, SEISIDA. 2017. 40 p. Disponible en: http://www.seisida.es/wp-content/uploads/2017/05/documento\_informativo\_sobre\_infeccion\_vih\_profesionales.pdf

5. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Vocabria® (cabotegravir). EMEA/H/C/004976/0000: European Medicines Agency (EMA). 2020;

6. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Rekambys® (rilpivirina). EMEA/H/C/005060/0000: European Medicines Agency (EMA). 2020;

7. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2019. Onusida [Internet]. 2020; Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media\_asset/UNAIDS\_FactSheet\_es.pdf

8. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019. Actualización 30 de junio de 2020. [Internet]. 2020 [citado 10 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe\_VIH\_SIDA\_20201130.pdf

9. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Datos España 2019. Disponible en: https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/spain

10. U.S. DHHS: Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definition for VIH Infection; 2014. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6303.pdf

11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2017. Análisis de la evolución 2002-2017. Centro Nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida- S.G. de Promoción de la salud y Vigilancia en Salud Pública. Madrid; 2018. [Internet] [citado enero 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2017\_def.pdf

12. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. ICMBD: Indicadores y ejes de análisis del CMBD 2017. Disponible en: http://icmbd.es/login-success.do

13. The Institute for Health and Strategy (SI-Health). El VIH en España, una asignatura pendiente. 2017; Disponible en: https://viivhealthcare.com/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/es\_ES/documents/VIH asignatura pendiente.pdf

14. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización julio 2020). [Internet] [citado enero 2021]. Disponible en: [TAR\_GUIA\_GESIDA\_2020\_COMPLETA\_Julio.pdf (gesida-seimc.org)](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf)

15. European AIDS Clinical Society (EACS): European Guidelines for the treatment of people living with HIV, Version 10.1. 2020; Disponible en: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1\_finaljan2021\_1.pdf

16. Ficha técnica de Biktarvy® (bictegravir, emtricitabina, tenofovir alafenamida). Gilead Sciences Ireland UC. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181289001/FT\_1181289001.pdf

17. Ficha técnica de Triumeq® (dolutegravir, abacavir, lamivudina). ViiV Healthcare BV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114940001/FT\_114940001.pdf

18. Ficha técnica de Tivicay® (dolutegravir). ViiV Healthcare BV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113892001/FT\_113892001.pdf

19. Ficha técnica de Descovy® (emtricitabina, tenofovir alafenamida). Gilead Sciences Ireland UC. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161099003/FT\_1161099003.pdf

20. Ficha técnica de Isentress® (raltegravir). Merck Sharp and Dohme B.V. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07436001/FT\_07436001.pdf

21. Ficha técnica de Dovato® (dolutegravir, lamivudina). ViiV Healthcare BV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191370001/FT\_1191370001.pdf

22. Ficha técnica de Juluca® (dolutegravir, rilpivirina). ViiV Healthcare BV. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181282001/FT\_1181282001.pdf

23. European Commission. Public Health - Union Register of medicinal products. Vocabria®. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1481.htm

24. European Commission. Public Health - Union Register of medicinal products. Rekambys®. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1482.htm

25. Center for Drug Evaluation and Research. Cabenuva® (cabotegravir rilpivirina). 212888. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2021; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=212888

26. Letendre SL, Mills A, Hagins D, Swindells S, Felizarta F, Devente J, et al. Pharmacokinetics and antiviral activity of cabotegravir and rilpivirine in cerebrospinal fluid following long-acting injectable administration in HIV-infected adults. J Antimicrob Chemother2020;75(3):648-55.

27. Cattaneo D, Gervasoni C. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cabotegravir, a Long-Acting HIV Integrase Strand Transfer Inhibitor. Eur J Drug Metab Pharmacokinet2019;44(3):319-27.

28. Margolis DA, Brinson CC, R Smith GH, de Vente J, Hagins DP, Eron JJ, et al. Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. Lancet Infect Dis. 2015;15:1145-55.

29. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczer 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. 2017;390(10101):1499-510.

30. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard P-M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020;382(12):1124-35.

31. 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. 2020;382(12):1112-23.

32. 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 2021;396(10267):1994-2005.

33. Manual Cochrane: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/manual\_cochrane\_510\_web.pdf

34 Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS. 2021;35(9):1333-42.

35. Llibre JM, Hung C-C, Brinson C, Castelli F, Girard P-M, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. Lancet. 2018;391(10123):839-49.

36. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide–Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phas. Clin Infect Dis. 2020;71(8):1920-9.

37. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018;5(7):e347-56.

38. Molina J-M, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink H-J, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phasse 3, non-inferiority trial. Lancet HIV. 2018;5(7):e357-65.

39. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2020;324(16):1651-69.

40. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf.

41. EACS Guidelines version 11.0, October 2021. Disponible en: [final2021eacsguidelinesv11.0\_oct2021.pdf (eacsociety.org)](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf)

42. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Cabotegravir comprimidos, cabotegravir y rilpivirina de liberación prolongada (Vocabria®, Cabenuva®). SR0628-000. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); septiembre 2020 [Internet]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0628 Vocabria %2B Cabenuva - Final CDEC Recommendation September 9%2C 2020\_for posting.pdf

43. Haute Autorité en Santé. Vocabria (cabotégravir). [Internet]. [Citado abril 2021]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p\_3263063/fr/vocabria-cabotegravir

44. Currier JS. Monthly Injectable Antiretroviral Therapy — Version 1.0 of a New Treatment Approach. N Engl J Med. 2020;382(12):1164-5.

45. Pharmacoeconomic Review Report - CADTH Common Drug Review. Cabotegravir tablets, cabotegravir extended-release injectable suspension and rilpivirine extended-release injectable suspension. 2020.

46. Murray M, Antela A, Mills A, Huang J, Jäger H, Bernal E, et al. Patient-reported outcomes in ATLAS and FLAIR participants on long-acting regimens of cabotegravir and rilpivirine over 48 weeks. AIDS Behav. 2020; 24:3544-44.

47. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document. Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV-1. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta757/documents/final-appraisal-determination-document. Acceso febrero 2022.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Lucía Vállez Valero

**– Institución en la que trabaja:** Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

**– Institución que le vincula al informe:** Grupo GENESIS (SEFH)

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales: SI XNO**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI XNO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Victoria Neches

Cargo que ocupa: Market Access Specialist

Centro, sociedad o empresa: GlaxoSmithKline

Teléfono de contacto: +34 677 503 757

FÁRMACO: Cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada

INDICACIÓN/ES: tratamiento de la infección por VIH 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, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos e inhibidores de la integrasa

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Eduardo López Briz**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | Respuesta Tutor |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | Punto 3. Área descriptiva del medicamento  ViiV Healthcare será el representante local en España tanto para cabotegravir como rilpivirina de acción prolongada, por lo que se sugiere que se añada esta información para evitar potenciales confusiones. | **Se acepta.**  Se añade la información en el punto 3.1. |
| Beatriz Hernández, Medical Affairs, ViiV | 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias. Página 7. Aplicable también al apartado 5.4.1 Guías de Práctica clínica  Cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada (CAB+RPV AP) está recomendado en pacientes virológicamente suprimidos, sin fracaso o mutaciones a ambos fármacos y sin hepatitis B, en las guías de la IAS-USA1, DHHS2 y EACS3. Se propone incluir estas recomendaciones.  Referencias:  1. Saag M.S. et al. JAMA. 2020 Oct 27;324(16):1651-1669; 2. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. 2021; 3. EACS guidelines Version 11.0, 2021 | **Se acepta.**  Se incluyen las referencias. |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | Aplicable a todo el documento.  De cara a evitar potenciales confusiones, se propone eliminar la dosificación mensual de todo el documento (viales de 400 mg CAB LP IM y de 600 mg RPV LP IM), a pesar de que venga descrito en la Ficha Técnica. La razón es que tanto en España como en Europa solo se van a comercializar viales de CAB LP 600 mg IM y de RPV LP 900 mg IM para dosificación cada 2 meses. Esta decisión se debe a que la dosificación mensual no aporta beneficio clínico adicional frente a la dosificación cada 2 meses, mientras que la dosificación cada 2 meses sí aporta beneficios logísticos a pacientes, profesionales sanitarios y gestores.  Así mismo, se propone incluir la opcionalidad de la inducción oral antes de iniciar el régimen inyectable de CAB+RPV AP, tras su aprobación por la EMA el 19/10/2021, reflejada en la ficha técnica vigente en su sección 4.2. | **No se acepta.**  La información disponible es la de la ficha técnica. Desconocemos de forma oficial cuáles van a ser las presentaciones disponibles, por lo que se prefiere mantener la información. |
| Beatriz Hernández, Medical Affairs Manager, ViiV | 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.  Se propone actualizar este apartado con los nuevos datos publicados de los ensayos pivotales a largo plazo, además de los resultados de adherencia a las visitas, y de PROs y entrevistas cualitativas realizadas a los pacientes a lo largo del desarrollo clínico:   * Largo plazo: CAB+ RPV AP mantiene la eficacia y seguridad a largo plazo, a 96 semanas en el estudio ATLAS-2M1, 124 semanas en el FLAIR2,3 y hasta a 256 semanas en el LATTE-24. * Adherencia: la adherencia a las visitas de administración en los 3 ensayos pivotales fue muy elevada, siendo el 98-99% de las inyecciones administradas en la ventana de dosificación permitida (+/- 7 días). A largo plazo se mantiene una elevada adherencia, siendo superior al 96% en todos los estudios, lo que confirma el beneficio de la flexibilidad aportada por la ventada de dosificación1,2,3,4. * PROs: los pacientes reportaron un aumento de la satisfacción comparada con TAR oral diario debido a la flexibilidad, la conveniencia y el ajuste del estilo de vida que supone el régimen de CAB+RPV AP5. Con respecto a las reacciones en el lugar de inyección, la mayoría consideraron su primera inyección como “totalmente o muy aceptables”, percepción que fue mejorando con el tiempo5. Los participantes describieron el tratamiento como más “discreto” y como principal beneficio la “libertad” en términos de logística y psicosociales, lo que permite reducir el estigma, discriminación y tener que revelar que viven con VIH6,7.   Referencias:  1. Jaeger H, et al. Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e679-e689 ; 2. Orkin C, et al. Lancet HIV. 2021 Apr;8(4):e185-e196; 3. Orkin C, et al. Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e668-e678 ; ; 4. Smith GHR, et al. Open Forum Infect Dis. 2021 Aug 25;8(9):ofab439; 5. Murray M, et al. AIDS Behav. 2020 Dec;24(12):3533-3544; 6. Mantsios A, et al. AIDS Behav 2020; 24:3473-3481; 7. Kerrigan D, et al. PLoS One 2018; 13: e0190487 | **Se aceptan** las referencias 1,2,3 y 4, que se añaden al pie de las tablas de los ensayos correspondientes.  **Se acepta** la ref. 5 que se añade en el apartado 8. Conveniencia. No estimamos que las ref. 6 y 7 aporten información relevante sobre la anterior, por lo que no se incluyen. |
| Beatriz Hernández, Medical Affairs Manager, ViiV | 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada. Aplicable a todo el apartado  Se propone matizar la población de pacientes incluida en los ensayos clínicos ya que, aunque haya ensayos en los que los pacientes son naïve (sin tratamiento previo) son ensayos de inducción y mantenimiento, de forma que solo se administra CAB + RPV AP una vez la CVp está suprimida. | **No se acepta.**  Esta consideración ya está recogida en el segundo párrafo del apartado 5.1.a : “Pese a que la indicación de la combinación de CAB y RPV es en pacientes con CVp suprimida y régimen ARV estable, también se han tenido en cuenta los ensayos llevados a cabo en pacientes sin tratamiento previo, ya que proporcionan información sobre la actividad antirretroviral de los fármacos y sobre el perfil de seguridad”. |
| Beatriz Hernández, Medical Affairs Manager, ViiV | Tabla 5.2.b.4 Cuestionario sobre la aplicabilidad del ensayo clínico ATLAS  Tanto en esta tabla como al comienzo del apartado, se indica que el brazo comparador del ensayo ATLAS no se considera adecuado al ser un agregado de tratamientos y no especificar la composición, pero debe señalarse que las combinaciones utilizadas en el estudio se encuentran reflejadas en los anexos del estudio1. También se señala que este brazo comparador no contiene tratamientos de “elección”, pero debe tenerse en cuenta que las guías vigentes en el momento de inicio del estudio ATLAS eran las guías GeSIDA 2016, y que además indica pautas “preferentes” y “alternativas”, por lo que todas ellas serían “recomendadas”.2 En estas guías se recomendaban las combinaciones de 2 ITIAN + 1 ITINN, 2 ITIAN + 1 IP potenciado o 2 ITIAN + 1 INI como TAR de inicio.  En cuanto al diseño del estudio, es importante señalar que el criterio de inclusión en el ATLAS era que estuvieran en tratamiento estable con CVp suprimida >6 meses, y que la mediana de tiempo desde el primer TAR eran >4 años, es decir el 50% de los pacientes habían iniciado TAR en 2012 y esto implica:   1. Que las pautas de TAR no tienen por qué ser las recomendadas en naïve, sino también en pacientes con CVp suprimida (*switch*) (generalmente se recomienda para *switch* pautas recomendadas en naïve, pero puede haber pautas recomendadas específicamente en *switch*) 2. Que en 2012 los IP y los ITINN eran pautas preferentes (Tabla 4 de las Guías disponibles en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesidadcyrc2012-Documentoconsenso-TAR-adulto-verordenador.pdf>)   Por estas razones, se solicita incluir esta información en el apartado correspondiente, indicando en la tabla 5.2.b.4 que el brazo comparador del estudio ATLAS se considera adecuado.  Finalmente, se identifica que en el párrafo de pág. 29. previo al apartado 5.2.c, DTG/ABC/3TC no se considera ATE, sin embargo, en páginas anteriores sí aparece como adecuado. En este sentido se propone modificar el redactado para reflejar lo expuesto anteriormente y señalar DTG/ABC/3TC como un comparador adecuado.  Referencias:  1. Swindells S, et al. N Engl J Med. 2020;382(12):1112-1123. Appendix ; 2. Guías GeSIDA 2016 :<https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf> | **No se acepta.**  Las razones están bien expuestas en el informe.  **No se acepta.**  Es necesario distinguir entre un comparador y una alternativa terapéutica equivalente, ya que implican conceptos diferentes. |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | 5.4.3 Opiniones de expertos  Con respecto al editorial del NEJM, es importante señalar que está publicado en marzo de 2020, junto con el objetivo primario a 48 semanas de los ensayos pivotales y aun no se había publicado el resto de información relevante hoy disponible. Por tanto, se propone incluir el editorial publicado recientemente en Farmacia Hospitalaria1 en el que se resumen el resto de datos clínicos disponibles, indicando la preferencia de los pacientes por la terapia inyectable versus la terapia oral diaria, además de la “*mejora incuestionable*” que supondrá este nuevo régimen para muchas personas con VIH.  Referencias:  1. Gimeno-Gracia M, et al. Farm Hosp. 2021;45(6):287-8 | **No se acepta.**  La opinión del editorial queda reflejada en el informe. Con respecto a las preferencias de los pacientes, ya se recogen en el apartado de Conveniencia. |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | Tabla 7.1.1. Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas. Costes directos asociados  El coste de administración imputado al régimen inyectable corresponde al coste de hospital de día de infecciosas, ascendiendo a 373€. Este coste incluye la estancia de un paciente durante todo el día en el hospital requiriendo de atención especializada y farmacéutica, por lo que el coste de administración del régimen inyectable que será realizado por personal de enfermería en unos minutos estaría sobreestimado aplicando esta tarifa. Asimismo, debe tenerse en cuenta que las pautas orales no están exentas de otros costes directos asociados a su dispensación/administración.  Debido a ello, se propone tener en cuenta estos aspectos de cara a la comparativa de costes de las diferentes alternativas, sustituyendo el coste de hospital de día por el coste de administración de una vacuna por personal de enfermería que sería de unos 6€1, ya que a día de hoy no existen datos de coste de administración de fármacos inyectables en VIH al ser un nuevo modo de administración.  Referencia:  1. Soler Soneira, M., et al. Rev Esp. Salud Pública. 2020; 94 | **No se acepta.**  De acuerdo con las tasas consultadas, el valor es el que se cita. |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | Tabla 7.1.1. Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas. “\*\*\*\*Se ha seleccionado como referencia el tratamiento con menor coste anual.”  La alternativa más económica no es actualmente la más utilizada por parte del SNS, con lo que esta comparativa no está mostrando el coste incremental con respecto al gasto real del SNS en este tipo de terapias. En este sentido, se propone indicar las cuotas de mercado de cada una de las alternativas para calcular cuál es el coste real del SNS en terapias VIH. En caso de que no se pudiese, se propone realizar la comparativa del coste incremental frente a la más utilizada en el SNS. | **No se acepta.**  Se han tomado como referencia las pautas utilizadas habitualmente en la indicación para la que se propone la asociación de cabotegravir+rilpivirina, de acuerdo con la Guía GESIDA más reciente (ver ref. 14 y pág. 7 del informe). |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | 7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas  Se propone incluir el estudio de coste-efectividad presentado y aceptado por el NICE, al incluir los últimos datos clínicos publicados (ATLAS-2M)1 y el cálculo a partir de la dosificación cada dos mes en vez de mensual, al contrario del realizado por el CADTH. Se sugiere incluir igualmente el análisis publicado por la propia compañía2.  Referencias:  1. Jaeger H, et al. Lancet HIV. 2021 Nov;8(11):e679-e689; 2. NICE final appraisal document. Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV. 2021 | **Se acepta.**  Se incluye la referencia de NICE. |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | 7.3.1 Análisis de minimización de costes. Estudios propios. Pág. 40  La disponibilidad de las formas orales del régimen AP minimiza el riesgo de descompensación por falta de adherencia, ya que si un paciente no pudiese acudir por cualquier razón a la visita programada el profesional sanitario puede prescribirle los orales durante un periodo de tiempo. Así mismo, con CAB+RPV AP se dispone la certeza de su administración al ser un tratamiento directamente observable por el profesional sanitario (cumplimiento terapéutico del 100%) y, como se ha mencionado previamente, se ha observado una elevada adherencia a las visitas hasta >5 años de seguimiento en el LATTE-2. Debido a estas razones, se propone incluir esta información en este apartado. | **No se acepta.**  Existe incertidumbre acerca de las tasas de no adherencia a los regímenes orales, tal y como recoge NICE en su informe mencionado antes47. |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | Tabla 7.4.1.1. Estimación de la población diana en tratamientos de duración prolongada “Población de referencia”.  La estimación de pacientes expuesta no está teniendo en cuenta que el régimen CAB+RPV AP no dispone de indicación en pacientes naïve, si no en pacientes virológicamente suprimidos, por lo que se sugiere seguir la estructura de los datos de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Sanidad1. Además, debe tenerse en cuenta el dinamismo anual de cambio de tratamiento.  Referencia:  1. Unidad de vigilancia del VIH, ITS y hepatitis. Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2017-2019. Instituto de Salud Carlos III / Plan Nacional sobre el Sida - Dirección General de Salud Pública; 2020. | **No se acepta.**  Como se indica en la tabla 7.4.1.1 en el punto C, se ha estimado la población para pacientes con tratamiento ARV y CVP suprimida. |
| Victoria Neches, Market Access Specialist, GSK | 7.5.1 Criterios de precio y financiación.  Se acepta que, debido al diseño de no inferioridad de los ensayos clínicos, pueda considerarse que no hay valor terapéutico añadido, pero la innovación que CAB+RPV AP traerá a los pacientes al ser el primer régimen inyectable de acción prolongada se focaliza en otras áreas:   * En un estudio realizado por un grupo de expertos multidisciplinar, se concluyó que CAB+RPV AP proporcionará una contribución de valor añadido al manejo de la enfermedad vs. las alternativas actuales de TAR oral diario, desde la perspectiva de los principales actores involucrados en el manejo de la infección por VIH en España1. * Además, el propio NICE determinó en las conclusiones de su evaluación que: “*cabotegravir con rilpivirina sería una opción de tratamiento valiosa para las personas que tienen niveles adecuados de adherencia pero que tienen problemas con los comprimidos diarios o que prefieren un régimen inyectable*”2. * Finalmente, destacar el valor que otorga ONUSIDA a este tipo de régimen de cara a conseguir los objetivos para 2025: “*Alcanzar los objetivos de 2025 también requerirá una apertura a la innovación y un compromiso para acelerar el despliegue de avances tecnológicos y de prestación de servicios. Estos incluyen estrategias y tecnologías existentes, como pruebas de VIH diferenciadas y modelos de administración de tratamiento y regímenes de tratamiento optimizados, e innovaciones que están en el horizonte, como regímenes de acción prolongada para la profilaxis pre-exposición (PrEP) y el tratamiento antirretroviral.*”.3   Por todo ello, se propone modificar este apartado con el fin de reflejar el valor que aporta CAB+RPV AP, en términos de humanización del tratamiento para pacientes con VIH.  Referencias:  1. Martínez-Sesmero, J.M. et al. POSTER 378. XXIV SEIMC 2021 ; 2. NICE final appraisal document. Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV. 2021; 3. UNAIDS 2025. 2020 | **No se acepta.**  Se reconoce el valor terapéutico de la nueva forma de administración de CAB+RPV, como ya se ha explicitado en el informe en varios apartados. No pensamos que sea necesario mayor énfasis. |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Maria Luisa Montes Ramirez

Cargo que ocupa: Miembro de GeSIDA, designada por la Junta Directiva de GeSIDA para evaluar el documento en su nombre.

Centro, sociedad o empresa:

Teléfono de contacto:

FÁRMACO: Rilpivirina (Rekambys) y Cabotegravir (Vocabria)

INDICACIÓN/ES: En combinación, tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos que están virológicamente suprimidos (CVp < 50 copias/ml) en tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia vírica y sin fracaso virológico previo con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) e inhibidores de la integrasa (INI).

**DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Eduardo López Briz**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | Respuesta Tutor |
| MLMontes Ramirez GeSIDA. | Texto de la alegación  En la página 7 se incluyen las recomendaciones de tratamiento antirretroviral publicadas en el documento de GeSIDA sobre tratamiento de enero de 2020 (referencia 14); de cara a la publicación definitiva creo neceario la actualización de este punto con las recomendaciones más recientes que estén disponibles en ese momento. | **Se acepta.**  Se ha referenciado la actualización de julio de 2020, ya que la última versión se encuentra actualmente en revisión (1-2-2022). |
| MLMontes Ramirez GeSIDA | Texto de la alegación  En la página 9, en la tabla en el apartado de otras características diferenciales se indica que Vocabria Rekambys requiere administración previa de RPV y CAB oral durante 28 días; este requerimiento ha sido eliminado como necesario y queda opcional según las recomendaciones actualizadas de la EMA  https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information\_en.pdf | **Se acepta.**  Se corrige. |
| MLMontes Ramirez GeSIDA. | Texto de la alegación  En la tabla de la página 9 en la tabla en el apartado de otras características diferenciales se indica que Dovato no se recomienda con ClCr < 50 ml/min; este requerimiento ha sido modificado hasta 30 ml/min. | **Se acepta.**  Se corrige. |
| MLMontes Ramirez GeSIDA. | Texto de la alegación  En la página 11 se indica la opción de puente oral sólo para la pauta cada 4 semanas siendo esta opción también posible para la pauta cada 8 semanas. | **Se acepta.**  Estaba contemplado en la tabla 4.3.2. |
| MLMontes Ramirez GeSIDA. | Texto de la alegación  En la página 13 revisar si el ensayo clínico SOLAR no está ya completado el reclutamiento y está en fase de desarrollo. | **Se acepta.**  Se corrige. |
| MLMontes Ramirez GeSIDA. | Texto de la alegación  En la página 26 párrafo tercero de la Aplicabilidad se afirma que la coinfección por virus de la hepatitis B en nuestro medio es frecuente. Datos reciente muestran una prevalencia de coinfección VIH/VHB de 3%, lo que no creo pueda considerarse frecuente. Euro Surveill. 2021 Jun;26(25):2000236. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.25.2000236. | **Se acepta.**  Se corrige. La frase queda “También se excluyeron pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B.” |
| MLMontes Ramirez GeSIDA. | El mismo comentario sobre coinfección por VHB incluido en la tabla 5.2.b.4 en lo referente a los criterios de inclusión/exclusión | **Se acepta.**  Se corrige. La frase queda: “ …por el VHB o con ClCr < 50 ml/min.” |
| MLMontes Ramirez GeSIDA. | Página 32, apartado 5.4.1, actualizar con los datos publicados en la última actualización de las guias de GeSIDA | **Se acepta.**  Se ha referenciado la actualización de julio de 2020, ya que la última versión se encuentra actualmente en revisión (1-2-2022). |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: María de las Aguas Robustillo Cortés

Cargo que ocupa: Coordinadora grupo VIH-SEFH

Centro, sociedad o empresa: Hospital de Valme/ SEFH

Teléfono de contacto:675024299

FÁRMACO: Rilpivirina y cabotegravir de liberación prolongada

INDICACIÓN/ES: Infección por VIH-1

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Eduardo López Briz**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Aguas Robustillo Cortés  Coordinadora Grupo VIH/SEFH SEFH. | Tabla 6.1.b.1. Resultados de seguridad del estudio FLAIR30  Esta tabla está movida y no se ven bien los porcentajes de efectos adversos | Respuesta Tutor  **Se acepta.**  Se corrigen las líneas movidas. |
| Aguas Robustillo Cortés  Coordinadora Grupo VIH/SEFH SEFH. | En el contexto actual de fármacos con gran eficacia y seguridad, la conveniencia va a jugar un papel fundamental. Más si cabe, si comparamos una administración IM mensual/bimensual con la toma diaria de medicación oral. En los estudios solo se tiene en cuenta este apartado con la variable secundaria (Puntuación cuestionario HIVTSQc) y la exploratoria (preferencia del paciente) que no tiene repercusión en la valoración final del informe. Sería necesario incorporar otras variables basadas en Patient reported outcomes (PRO) e incorporarlas en la evaluación económica, para así poder definir el perfíl de paciente que más se puede beneficiar de estos fármacos | Los aspectos de conveniencia han sido contemplados en el apartado 8.  Es cierto que las variables de calidad de vida rara vez suelen serlo principales, pero ello no implica que no sean tenidas en cuenta. La incorporación de los PROs se asume que es capturada por los AVAC y considerada en la evaluación económica en los estudios de coste-utilidad. |
| Aguas Robustillo Cortés  Coordinadora Grupo VIH/SEFH SEFH.. | Tanto las guías de GESIDA de TAR como en las de mejora de la adherencia, en las que la SEFH participa conjuntamente, se aboga por la individualización del tratamiento y la adaptación de este al paciente para la mejora de la adherencia y de la consecución de los objetivos farmacoterapéuticos. | No podemos estar más de acuerdo. La individualización del tratamiento y la mejora de la adherencia son claves para la consecución de los objetivos farmacoterapéuticos. |

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Clara Gutiérrez Barrio

Cargo que ocupa: Medical Affairs Infecciosas y Vacunas

Centro, sociedad o empresa: Janssen Spain

Teléfono de contacto: 0034 661 43 40 86

FÁRMACO: Cabotegravir + Rilpivirina acción prolonga

INDICACIÓN/ES: tratamiento de la infección por VIH en adultos que están virológicamente suprimidos en un tratamiento antirretroviral estable, sin evidencia actual o previa de resistencia asociadas, y sin fracaso virológico previo a, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos e inhibidores de la integrasa.

**ANEXO 3: IMPRESO DE PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PÚBLICO.**

**Tutor: Consignar aquí el/los nombre/s del tutor/es**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | Respuesta tutor | |
| Ana Cáceres Medical  Affairs  Janssen, España | 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos (aplicable a 5.2.b, 7.3.1.1, 9.1)  Existen datos ya publicados acerca de la adherencia a largo plazo al tratamiento de CAB+RPV acción prolongada en los ensayos clínicos LATTE-2, FLAIR y ATLAS. En estos ensayos se observó que entre el 96% y el 98% de las administraciones del fármaco ocurrieron en el periodo ventana de +/- 7 días, plazo en el cual es posible administrar el fármaco al paciente para mantener una correcta dosis terapéutica de CAB+RPV de acción prolongada. Adicionalmente, se observó que la mayor parte de estas administraciones ocurrían en el día concertada para la cita con el paciente.  Por tanto, los participantes mantuvieron un elevado grado de adherencia a CAB+RPV de acción prolongada a plazos de hasta 5 años (LATTE-2), siendo muy escasos aquellos pacientes que necesitaron hacer uso de una terapia oral para cubrir dosis perdidas del tratamiento de acción prolongada.  Referencias:  (1)Teichner P. et al. Long-term patient adherence and management of treatment interruptions with long-acting injectable cabotegravir + rilpivirine for maintenance therapy in phase 2b/3 studies. Poster 1029 IDWeek™ 2020; October 21–25, 2020; Virtual  (2)Teichner P. et al. Patient Adherence to Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine Through 48 Weeks of Maintenance Therapy in the Phase 3 ATLAS and FLAIR Studies. Open Forum Infect Dis. 2019 Oct; 6(Suppl 2): S20. | **No se acepta.**  Los informes GENESIS no recogen las comunicaciones a congresos, dado que no han pasado por un proceso de revisión por pares. No obstante, se mencionará el hecho de su existencia en los apartados mencionados:  *“Faltan datos sobre el nivel de adherencia al tratamiento tanto en el grupo activo como en el grupo control en los dos ensayos pivotales, aunque se dispone de datos preliminares favorables publicados como comunicaciones a congresos no sometidas al proceso de revisión por pares”*  *“La eficacia del tratamiento puede verse influenciada por la falta de adherencia. Faltan datos sobre el nivel de adherencia al tratamiento tanto con la administración mensual como bimestral. Aunque se dispone de datos preliminares favorables publicados como comunicaciones a congresos, se trata de publicaciones no sometidas a revisión por pares.”* | |
| María José Gutiérrez Medical Affairs Manager Janssen España | 5.2.b.3 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada. (Aplicable al apartado 7.4.1.1)  Se sugiere tener en cuenta que la población reclutada en los ensayos clínicos no es naive ya que, aunque en el estudio FLAIR, son pacientes sin tratamiento previo y por lo tanto considerados naive, son estudios de inducción y mantenimiento por lo que previamente se les trata con TAR (DTG/ABC/3TC) hasta lograr la supresión virológica y solo una vez alcanzada se les aplica la pauta CAB+RPV acción prolongada (AP)  La pauta CAB+RPV AP no está indicado en paciente naive sino en paciente virológicamente suprimido como se indica al inicio del informe.  Referencias: Orkin C. CROI 2019, Abs. 140LB; Murray M, IAS 2019, Abs. MOPEB258 | **No se acepta.**  Esta consideración ya está recogida en el segundo párrafo del apartado 5.1.a : “Pese a que la indicación de la combinación de CAB y RPV es en pacientes con CVp suprimida y régimen ARV estable, también se han tenido en cuenta los ensayos llevados a cabo en pacientes sin tratamiento previo, ya que proporcionan información sobre la actividad antirretroviral de los fármacos y sobre el perfil de seguridad”. | |
|  |  |
|  |  |  |
| Clara Gutiérrez Medical Affairs Janssen España. | 5.4.1 Guías de Práctica Clínica  La autorización de CAB LP y RPV LP es posterior a la última actualización de las guías GESIDA (julio 2020).  Se solicita incluir la recomendación de las guías EACS de octubre 2021  En pacientes con CV suprimida durante 6 meses (CV<50c/mL) podrán recibir las siguientes pautas duales cuando   1. No hay historia de resistencias previas 2. Son Inmunes frente a VHB o con vacuna concomitante frente a VHB   Las terapias duales con soporte científico de grandes ensayos clínicos o metanálisis son:  DTG+RPV, XTC+DTG, XTC+DRV/b y CAB+PRV acción prolongada (bimestral)  Referencias:   1. <https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf>   (Guías EACS Versión 11.0 octubre 2021) | **Se acepta.**  Se incluye la referencia en el apartado 5.4.1. |
| Clara Gutiérrez Medical Affairs Janssen España | 5.4.3 Recomendaciones de Expertos  Incluido en el informe, editorial del NEJM, de marzo de 2020, junto con el objetivo primario a 48 semanas de los ensayos pivotales. A fecha de hoy se ha publicado resultados a largo plazo de los principales ensayos clínicos como ATLAS2M 96 semanas, FLAIR 124 semanas e incluso LATTE-2 a 256 semanas.  Por tanto, se propone incluir conclusiones de otras revisiones como:   1. Editorial publicado recientemente en Farmacia Hospitalaria1 en octubre 2021 el que se resumen el resto de datos clínicos disponibles, indicando la preferencia de los pacientes por la terapia inyectable, además de la “*mejora incuestionable*” que supondrá este nuevo régimen para muchas personas con VIH. 2. Editorial publicado en Annals of Pharmacotherapy donde además de indicar que la combinación es segura, efectiva y bien tolerada. Definen las potenciales ventajas reportadas por los propios pacientes para no solo mejorar la adherencia sino también la “ventaja a nivel emocional” ya que permite una mayor privacidad de la condición del paciente además de eliminar el “recordatorio diario” de vivir con VIH que supone la terapia oral diaria.   Referencias:  (1)Gimeno-Gracia M, et al. Farm Hosp. 2021;45(6):287-8 (2). Spencer H. Durham et al. Cabotegravir-Rilpivirine: The First Complete Long-Acting Injectable Regimen for the Treatment of HIV-1 Infection. Annals of Pharmacotherapy 2021, Vol. 55(11) 1397–1409 | **Se acepta parcialmente.**  Se ha incluido en las tablas correspondientes de los ensayos ATLAS-2M, FLAIR y LATTE-2 que se disponde resultados a más largo plazo.  No se encuentra necesario incluir las citas sugeridas, dado que no aportan nuevos elementos de valor. Las mejoras para el paciente ya se recogen en el apartado 8.Conveniencia. |
| Clara Gutiérrez Medical Affairs Janssen España | 7.5.1 Criterios de precio y financiación.  Debido al diseño de los ensayos clínicos pivotales la combinación CAB+RPV de acción prolongada no muestra superioridad en aspectos relacionados con la eficacia o seguridad de la pauta frente a las alternativas orales disponibles. Este diseño es aceptado por las autoridades reguladoras correspondientes y es el que se ha utilizado para el desarrollo clínico de los últimos tratamientos autorizados.  Siendo esto cierto se solicita incluir en el informe los beneficios para los pacientes a nivel de carga emocional de una enfermedad crónica como es la infección por VIH. Las formulaciones de acción prolongada, en este caso CAB+RPV, aportarán beneficios adicionales a los pacientes a nivel de calidad de vida o reducción de estigma como se puede ver en las diferentes publicaciones mencionadas a modo de ejemplo.   1. Editorial publicado en Annals of Pharmacotherapy donde además de indicar que la combinación es segura, efectiva y bien tolerada. Definen las potenciales ventajas reportadas por los propios pacientes para no solo mejorar la adherencia sino también la “ventaja a nivel emocional” ya que permite una mayor privacidad de la condición del paciente además de eliminar el “recordatorio diario” de vivir con VIH que supone la terapia oral diaria. 2. Estos beneficios nombrados en la publicación anterior podrían ayudar al cumplimiento de los objetivos del pacto social del Ministerio de Sanidad (<https://pactosocialvih.es/pacto-social-vih/datos-vih-estigma-espana>) entre los que se encuentra reducir el estigma de la personas con VIH 3. (3) Recomendaciones NICE Nov 2021 de uso de CAB + RPV acción prolongada donde se hace mención a lo expuesto anteriormente, no inferioridad de la pauta frente a las alternativas orales diarias pero y cito *“it was conscious of the issues around* ***stigma*** *that might be reflected in the utility advantage presented”*   Referencias:  (1)Spencer H. Durham et al. Cabotegravir-Rilpivirine: The First Complete Long-Acting Injectable Regimen for the Treatment of HIV-1 Infection. Annals of Pharmacotherapy 2021, Vol. 55(11) 1397–1409 (2) <https://pactosocialvih.es/pacto-social-vih/datos-vih-estigma-espana> (3)NICE final appraisal document. Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV. 2021; 3 | **No se acepta.**  Se reconoce el valor terapéutico de la nueva forma de administración de CAB+RPV, como ya se ha explicitado en el informe en varios apartados. No pensamos que sea necesario mayor énfasis. |

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-2)