



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1

Contribution of cabotegravir + rilpivirine long-acting for the treatment of HIV-1 infection

Miguel Ángel Calleja-Hernández¹, José Manuel Martínez-Sesmero²,
Laura Amanda Vallejo-Aparicio³, Beatriz Hernández-Novoa⁴, Xavier Badia⁵,
en representación del Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA

¹Servicio de Farmacia, Hospital Virgen Macarena, Sevilla. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. España.
³Departamento de Acceso al Mercado, GSK, Tres Cantos (Madrid). España. ⁴Medical Affairs Manager, ViiV Healthcare España, Tres Cantos (Madrid). España.
⁵Omakase Consulting S.L., Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Miguel Ángel Calleja Hernández
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen Macarena
Dr. Fedriani, 3
41009 Sevilla. España.

Correo electrónico:
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 27 de septiembre de 2021;
aceptado el 16 de febrero de 2022.
Early Access date (06/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.11845

Cómo citar este trabajo

Calleja-Hernández MA, Martínez-Sesmero JM, Vallejo-Aparicio LA, Hernández-Novoa B, Badia X, en representación del Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA. Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1. Farm Hosp. 2022;46(4):208-14.

Resumen

Objetivo: Determinar la contribución de valor de cabotegravir + rilpivirina, el primer tratamiento antirretroviral inyectable de acción prolongada, utilizando metodología de análisis de decisión multicriterio.

Método: El estudio se desarrolló en dos fases: una prueba piloto y una fase de extensión, con un grupo multidisciplinar más grande. Se seleccionaron siete regímenes de comprimido único orales diarios recomendados en las guías GeSIDA como comparadores. Se utilizó el marco EVIDEM, compuesto por 12 criterios cuantitativos y 5 contextuales. Los criterios cuantitativos se analizaron calculando la media y desviación estándar, y los cualitativos se analizaron mediante el porcentaje de expertos que consideraron el impacto positivo, neutro o negativo para el Sistema Nacional de Salud.

Resultados: Un total de 35 expertos participaron en el estudio. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana 1 se consideró grave (media \pm desviación estándar: $3,0 \pm 1,0$), con un tamaño de población afectada ($2,7 \pm 1,2$) y unas necesidades no cubiertas ($2,8 \pm 1,0$) moderadas. Las diferencias fueron mínimas en los criterios comparativos de eficacia/efectividad ($0,1 \pm 0,5$), seguridad/tolerabilidad ($-0,5 \pm 0,7$) y coste: coste del tratamiento ($0,5 \pm 2,0$), otros costes médicos ($0,2 \pm 1,8$) y costes no-médicos/indirectos ($0,5 \pm 1,6$). Los expertos observaron una

Abstract

Objective: To determine the value contribution of cabotegravir + rilpivirine, the first injectable every two months long-acting antiretroviral regimen, using multi-criteria decision analysis.

Method: The study was developed in two phases. After a small pilot, a field work study with a larger number of multidisciplinary experts was carried out. Seven single-tablet regimens, currently recommended by the GeSIDA guidelines, were selected as comparators. EVIDEM methodology was followed, with a framework composed by 12 quantitative and 5 contextual criteria. Mean and standard deviations were calculated for quantitative criteria (1 to 5 scale; comparative criteria -5 to $+5$), whereas qualitative criteria were analyzed as percentages of experts that considered a positive, neutral or negative impact for the National Health System.

Results: 35 experts participated in the study. Human immunodeficiency virus-1 infection was considered severe (mean \pm standard deviation: 3.0 ± 1.0), with moderate size of affected population (2.7 ± 1.2) and unmet needs (2.8 ± 1.0). Minimal differences were found in comparative efficacy/effectiveness (0.1 ± 0.5), safety/tolerability (-0.5 ± 0.7), and cost criteria: cost of the intervention (0.5 ± 2.0), other medical costs (0.2 ± 1.8) and non-medical/indirect costs (0.5 ± 1.6). Experts perceived an improvement with cabotegravir + rilpivirine long-acting, compared

PALABRAS CLAVE

VIH; Agentes anti-VIH; VIH-1/efectos del tratamiento; Cabotegravir; Rilpivirina; Técnicas de apoyo a la toma de decisiones.

KEYWORDS

HIV; Anti-HIV Agents; HIV-1/drug effects; Cabotegravir; Rilpivirine; Decision Support Techniques.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

mejora con cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada en los resultados reportados por los pacientes ($2,7 \pm 1,4$). El beneficio terapéutico ($3,5 \pm 1,2$) se consideró moderado-alto. La evidencia de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada fue considerada robusta ($4,3 \pm 0,8$), con elevado consenso sobre su futura recomendación en las guías ($3,2 \pm 1,0$). En los criterios contextuales, el impacto fue positivo en los criterios de prioridades de acceso (91%), objetivo común (63%) y contexto político (60%). El impacto fue neutro en la capacidad del sistema (40%) y los costes de oportunidad (51%). El resultado promedio de la contribución del valor global de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada fue de 0,34 (escala de -1 a +1), siendo el criterio de resultados reportados por el paciente el que proporcionó la mayor contribución de valor (0,04).

Conclusiones: Cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada aporta un valor añadido en el manejo del virus de la inmunodeficiencia humana 1 en España en comparación con los regímenes de comprimido único utilizados actualmente. Los expertos valoraron positivamente los resultados reportados por los pacientes y el beneficio terapéutico de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada, considerando que el beneficio esperado en la adherencia y los problemas relacionados con el estigma produciría una mejora en la calidad de vida de las personas con virus de la inmunodeficiencia humana 1.

Introducción

La magnitud y las consecuencias de vivir con virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en España siguen siendo importantes problemas de Salud Pública¹. Según las últimas estimaciones, en nuestro país 151.387 personas viven con VIH², y la incidencia anual de nuevos diagnósticos de VIH se ha mantenido por encima de los 3.500 casos durante los últimos 10 años³.

Los avances en el tratamiento antirretroviral (TAR) han convertido el VIH en una enfermedad crónica, acercando la esperanza de vida de las personas con VIH (PVIH) a la de la población general^{4,5}. Como consecuencia, las PVIH también tienen un mayor riesgo de sufrir comorbilidades asociadas con la edad^{6,7}. Por tanto, el manejo clínico de la infección por VIH-1 no debe centrarse sólo en el mantenimiento de la supresión virológica, sino también en el manejo de las comorbilidades (por ejemplo, hipertensión, infarto de miocardio o deterioro de la función renal), el uso de tratamientos concomitantes (incluidas las interacciones farmacológicas a largo plazo), la toxicidad relacionada con el tratamiento y el aumento de la calidad de vida^{6,9}.

Las recomendaciones actuales de las guías GeSIDA para el TAR en España se basan principalmente en el uso de regímenes de comprimido único (RCU) orales diarios¹⁰. Actualmente, el TAR constituye un tratamiento crónico de por vida, y los fármacos antirretrovirales innovadores con pautas de dosificación menos frecuentes y vías de administración alternativas, como los inyectables, ofrecen nuevas opciones terapéuticas a estos pacientes, pudiendo mejorar su conveniencia y calidad de vida¹¹.

Cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada (CAB+RPV AP) es un TAR innovador recientemente autorizado en Europa para el tratamiento de adultos suprimidos virológicamente, que será la primera opción de AP inyectable cada dos meses para PVIH¹².

El objetivo de este estudio fue determinar la aportación de valor de CAB+RPV AP, en comparación con los actuales RCU orales diarios recomendados en España, utilizando el análisis de decisión multicriterio (MCDA). El MCDA es una herramienta de apoyo a la toma de decisiones sanitarias que permite que las evaluaciones de nuevos medicamentos vayan más allá de los criterios clásicos de eficacia, seguridad y coste¹³.

Métodos

El presente estudio utilizó la metodología MCDA reflexiva EVIDEM¹⁴, validada en diversos estudios, para determinar la contribución de valor de medicamentos y toma de decisiones en España¹⁵⁻¹⁷. El marco EVIDEM estimula una discusión multidisciplinar reflexiva y estructurada, a través de un conjunto de criterios cuantitativos y cualitativos que integran los fundamentos éticos de la toma de decisiones. Está estructurado en 5 dominios cuantitativos con 12 criterios, y 2 dominios contextuales con 5 criterios, detallados en la [tabla 1](#).

to current daily oral single-tablet regimens, in patient-reported outcomes (2.7 ± 1.4). Therapeutic benefit of the long-acting regimen was considered moderate-to-high (3.5 ± 1.2). Experts considered the evidence provided by cabotegravir + rilpivirine long-acting robust (4.3 ± 0.8), with elevated consensus on its future recommendation in guidelines (3.2 ± 1.0). In contextual criteria, most experts considered positive the impact on population priorities and access (91%), common goal and specific interests (63%) and political, historical, and cultural context criteria (60%). Impact was neutral in system capacity and appropriate use (40%), and opportunity costs and affordability criteria (51%). Result of the weighted global value contribution of cabotegravir + rilpivirine long-acting was 0.34 (-1 to +1 scale), with Patient Reported Outcomes comparative criterion bringing the highest added value.

Conclusions: Cabotegravir + rilpivirine long-acting provides added value contribution to human immunodeficiency virus-1 management in Spain compared to daily oral single-tablet regimens. Patient Reported Outcomes and therapeutic benefit of cabotegravir + rilpivirine long-acting were highly valued by experts, as the expected benefit in adherence and stigma-related issues would improve overall quality of life for people living with human immunodeficiency virus-1.

No se pudieron realizar comparaciones directas en el criterio de coste del tratamiento, ya que CAB+RPV AP no había sido autorizado en España en el momento de realizar el estudio, y su precio no estaba disponible. En su lugar, se calculó el precio promedio de las alternativas, y se preguntó a los expertos si la referencia de precio para CAB+RPV AP debería estar en el rango bajo, medio o alto, con respecto a sus alternativas. Entonces, los expertos puntuaron el criterio de coste del tratamiento en base a la referencia de precio hipotética seleccionada.

La contribución de valor de CAB+RPV AP se determinó en comparación con siete RCU orales diarios recomendados actualmente en las guías

Tabla 1. Criterios del marco MCDA EVIDEM analizados en el estudio

Criterios cuantitativos del marco MCDA EVIDEM
Dominio: Impacto de la enfermedad <ul style="list-style-type: none"> Gravedad de la enfermedad Tamaño de la población afectada Necesidades no cubiertas
Dominio: Resultados comparativos de la intervención <ul style="list-style-type: none"> Comparativa de eficacia/efectividad Comparativa de seguridad/tolerabilidad Comparativa de salud percibida por los pacientes Resultados reportados por el paciente (RPPs)
Dominio: Tipo de beneficio de la intervención <ul style="list-style-type: none"> Tipo de beneficio terapéutico
Dominio: Consecuencias económicas de la intervención <ul style="list-style-type: none"> Comparativa de coste-consecuencia: Coste del tratamiento Comparativa de coste-consecuencia: Otros costes médicos Comparativa de coste-consecuencia: Costes no-médicos Costes indirectos
Dominio: Conocimiento de la intervención <ul style="list-style-type: none"> Calidad de la evidencia Consenso de expertos/Guías de práctica clínica
Criterios contextuales del marco MCDA EVIDEM
Dominio: Contexto normativo <ul style="list-style-type: none"> Prioridades de acceso a la población Objetivo común e intereses específicos
Dominio: Viabilidad <ul style="list-style-type: none"> Capacidad del sistema y uso adecuado de la intervención Costes de oportunidad y asequibilidad Contexto político, histórico y cultural

GeSIDA en España, debido a que facilitan la adherencia y la calidad de vida y a su amplio uso: dolutegravir/abacavir/lamivudina, elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida, darunavir/cobicistat + emtricitabina/tenofovir alafenamida, rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamida, bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida, dolutegravir/rilpivirina y dolutegravir/lamivudina¹⁰.

Se realizó una revisión de la literatura siguiendo la metodología EVIDEM, para recopilar información relevante para cada uno de los criterios incluidos en el marco, estructurándola en una matriz de evidencia.

La evidencia se obtuvo de bases de datos biomédicas (PubMed/Medline), las guías GeSIDA¹⁰, planes estratégicos nacionales y regionales de VIH y SIDA¹⁸ y la Unidad de Seguimiento del VIH del Ministerio de Sanidad²³. Los datos clínicos se obtuvieron de los ensayos clínicos de fase III de CAB+RPV AP^{19,22} y de los siete RCU alternativos, en pacientes con VIH virológicamente suprimidos (disponibles en material suplementario), las fichas técnicas y los Informes Públicos de Evaluación Europea de la Agencia Europea del Medicamento, y los Informes de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El estudio se desarrolló en dos fases. Primero, se realizó un estudio piloto con un número limitado de expertos que puntuaron la matriz de evidencia y debatieron de forma reflexiva sobre la metodología y los resultados obtenidos. Posteriormente, en una fase de extensión, un grupo más amplio de expertos puntuó la matriz de evidencia validada en la primera fase, con el fin de recoger la perspectiva de un grupo más grande y añadir robustez a los resultados.

El panel de expertos de ambas fases estuvo compuesto por un grupo multidisciplinar incluyendo médicos especialistas en VIH, farmacéuticos hospitalarios, evaluadores/gestores sanitarios, enfermería y representantes de asociaciones de pacientes, con el objetivo de cubrir el amplio espectro de agentes implicados en el manejo de la enfermedad y en la evaluación de los medicamentos desde una perspectiva social. El panel se seleccionó en base a unos requisitos de experiencia definidos para cada perfil.

El panel de expertos del estudio puntuó la matriz de evidencia MCDA en base a la información presentada. La escala de puntuación para los criterios no comparativos estaba entre 0 y +5, y para los criterios comparativos entre -5 y +5. Los criterios contextuales se evaluaron según si representaban un impacto positivo, neutro o negativo para el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Se realizó una prueba ANOVA de dos vías para analizar las diferencias entre las puntuaciones de las dos fases del estudio, incluyendo en el análisis todos los criterios cuantitativos, excepto el coste de la intervención (ya que la puntuación estaba subrogada a una evaluación cualitativa). Se realizó la prueba de Šidák para comparaciones múltiples, para evaluar las diferencias en las puntuaciones medias de cada criterio entre las dos fases.

Las puntuaciones de los criterios cuantitativos se presentaron como media, desviación estándar (DE) y rango. En los resultados del dominio Resultados comparativos de la intervención se obtuvieron los resultados de las siete comparaciones y se calculó el valor promedio.

Para determinar la contribución de valor de CAB+RPV AP, se utilizó la ponderación de cada criterio asignada por 98 evaluadores regionales españoles²³. La contribución de valor (VCx) se calculó como el producto de la ponderación (Wx) y las puntuaciones normalizadas (Sx). La contribución de valor global de CAB+RPV AP es el resultado de sumar la contribución de valor individual de cada criterio cuantitativo.

La puntuación de los criterios cualitativos se mostró en una escala numérica, correspondiente a -1, 0 y +1 cuando el impacto se consideró negativo, neutro y positivo, respectivamente, y los resultados se ajustaron para presentarse como porcentajes de expertos que consideró cada opción.

Resultados

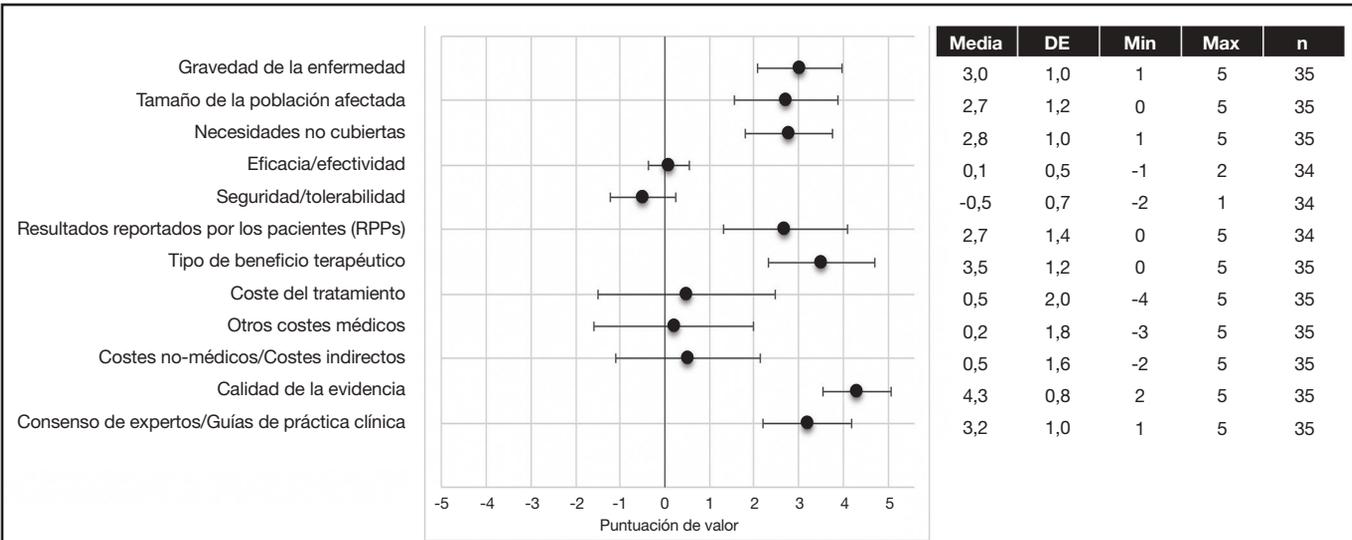
Las puntuaciones de las dos fases del estudio se analizaron primero por separado y, posteriormente, se agruparon para el análisis final, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones medias de las dos fases para ninguno de los criterios analizados (prueba ANOVA de dos vías: $p > 0,05$; prueba de Šidák: $p > 0,05$ para todos los criterios comparados).

Un total de 35 expertos participaron en el estudio: 10 en la fase piloto y 25 en la fase de extensión. El panel final incluyó 8 médicos especialistas en VIH, 6 farmacéuticos hospitalarios, 6 evaluadores/gestores sanitarios, 8 enfermeras y 7 representantes de asociaciones de pacientes. Un experto de la segunda fase (representante de pacientes) prefirió no puntuar el dominio Resultados comparativos de la intervención debido a su falta de experiencia en la evaluación de datos clínicos.

Los resultados se muestran en la figura 1. La infección por VIH-1 sigue estando considerada como grave (media \pm DE: $3,0 \pm 1,0$), ya que todavía se necesita un tratamiento crónico y las PVIH desarrollan más comorbilidades que la población general. El tamaño de la población afectada ($2,7 \pm 1,0$) y las necesidades no cubiertas ($2,8 \pm 1,0$) se consideraron moderadas, principalmente debido a la falta de un tratamiento curativo y a las necesidades de los pacientes, incluyendo el estigma social y la falta de atención a los problemas de salud mental y emocional.

En la evaluación comparativa con las siete alternativas de TAR oral diario, los expertos percibieron la comparativa de eficacia/efectividad de CAB+RPV AP como no inferior ($0,1 \pm 0,5$), con una percepción similar de la comparativa de seguridad/tolerabilidad ($-0,5 \pm 0,7$), aunque ligeramente inferior, debido a la presencia de efectos adversos en el lugar de inyección.

Figura 1. Resultados de la puntuación de criterios cuantitativos de CAB+RPV AP en comparación con las 7 alternativas orales de regímenes de comprimido único diarias.



DE: desviación estándar; Min: mínimo; Max: máximo; n: número de participantes; RPPs: resultados reportados por los pacientes.

Los expertos percibieron que CAB+RPV AP presenta un mejor perfil de resultados reportados por los pacientes (RPP) que las siete alternativas orales de RCU ($2,7 \pm 1,4$), argumentando una mayor preferencia por el tratamiento y satisfacción por parte de los pacientes. Los expertos percibieron que, a pesar del riesgo de sesgo porque la preferencia de tratamiento y la satisfacción se estableciera por pacientes incluidos en el ensayo clínico, es un aspecto importante que podría favorecer la prescripción de CAB+RPV AP.

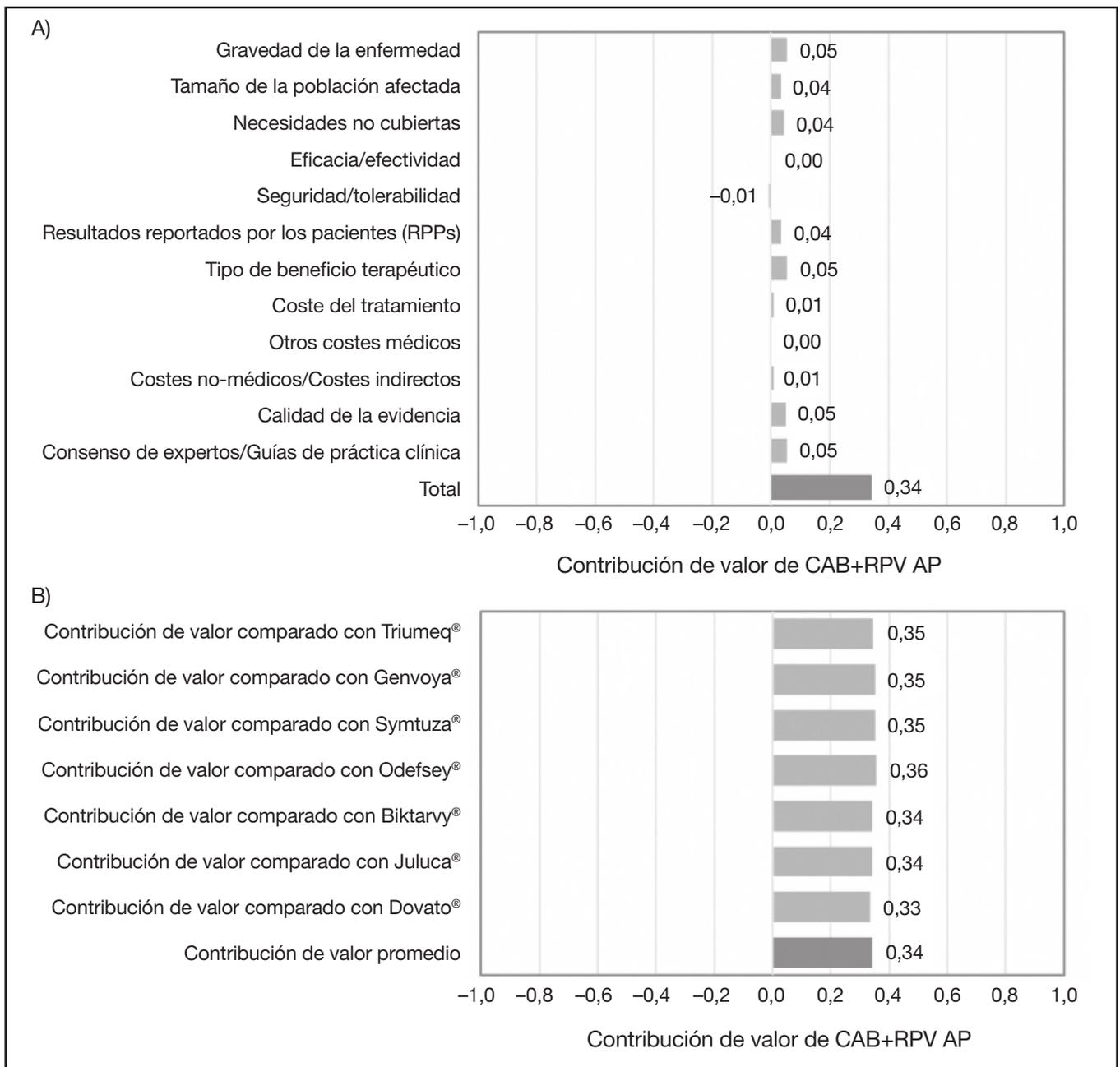
Los participantes consideraron que la introducción de CAB+RPV AP tendría un impacto neutro en el coste del tratamiento, en comparación con las siete alternativas orales de RCU ($0,5 \pm 2,0$). El impacto de CAB+RPV AP en los criterios de otros costes médicos y costes no médicos/indirectos también resultó neutro ($0,2 \pm 1,8$ y $0,5 \pm 1,6$, respectivamente).

Los expertos consideraron el beneficio terapéutico potencial como moderado-alto ($3,3 \pm 1,2$), especialmente en pacientes con poca adhe-

rencia o muy afectados por el estigma asociado al VIH. La calidad de la evidencia de CAB+RPV AP fue considerada alta, y similar a la de las siete alternativas orales diarias de RCU ($4,3 \pm 0,8$), existiendo un elevado nivel de consenso en que CAB+RPV AP será recomendado en las guías de práctica clínica españolas ($3,2 \pm 1,0$).

La puntuación de los criterios se ponderó para estimar la contribución de valor global de CAB+RPV AP frente a las siete alternativas orales de RCU diarias (Figura 2A). El resultado fue de 0,34 (escala entre -1 y +1). En los criterios de enfermedad, la mayor contribución al valor global la produjeron la gravedad de la enfermedad, el tipo de beneficio terapéutico y el consenso de expertos/guías de práctica clínica, con una puntuación de 0,05 cada uno. En los criterios comparativos, el valor añadido se centró en los RPP, con una puntuación de 0,04. La contribución de valor de CAB+RPV AP frente a cada RCU individualmente fue similar a la contribución global (Figura 2B).

Figura 2. Resultados de la contribución de valor de CAB+RPV AP en base a los criterios cuantitativos. A) Contribución de valor ponderada global de CAB+RPV AP en comparación con los siete RCU. B) Contribución de valor ponderada individual de CAB+RPV AP en comparación con cada uno de los siete RCU.



En los criterios contextuales (Figura 3), el 91% de los expertos percibió que CAB+RPV AP estaba alineado con los intereses y objetivos del SNS, ya que podría contribuir a reducir el estigma y la discriminación asociados al VIH, mejorar la privacidad de algunos pacientes y facilitar la adherencia al tratamiento. Los expertos (63%) también estuvieron de acuerdo en que no se esperan grandes obstáculos para el acceso de las PVIH a CAB+RPV AP.

La mayoría de los expertos consideraron que el sistema está preparado para implantar y garantizar el uso adecuado de CAB+RPV AP, con un impacto positivo (34%) o neutro (40%). También coincidieron en que no se esperan grandes costes de oportunidad ni problemas de asequibilidad (impacto neutral 51%), y en que el contexto político, histórico y cultural tendrá un impacto positivo en la incorporación de CAB+RPV AP, ya que las mejoras en la atención a las personas con VIH cuentan con apoyo institucional y político (impacto positivo 60%).

Discusión

El objetivo del estudio fue determinar la contribución de valor de CAB+RPV AP, el primer régimen de AP inyectable cada dos meses, en comparación con los antirretrovirales orales RCU recomendados actualmente para el tratamiento del VIH-1 en España, mediante un MCDA reflexivo realizado por un panel multidisciplinar de expertos. El desarrollo de una fase de extensión con un mayor número de expertos se llevó a cabo para aumentar la fiabilidad (enfoque test-retest) y robustez de los resultados del estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los criterios analizados y las reflexiones de los expertos fueron consistentes entre las dos fases. El debate reflexivo MCDA realizado durante la fase piloto permitió completar la información esencial para comprender y debatir los resultados obtenidos. De esta manera, se pudo determinar de forma holística el valor de CAB+RPV AP en el contexto específico de su evaluación en España.

Un amplio panel de expertos, incluyendo los principales agentes implicados en el manejo del VIH y en la evaluación de fármacos desde una perspectiva social, determinó que CAB+RPV AP aportará valor al trata-

miento del VIH-1, en comparación con las actuales alternativas orales de RCU recomendadas en España. El criterio que más contribuyó al valor global de CAB+RPV AP fueron los RPP, considerando la preferencia de los pacientes por el régimen inyectable de AP frente al tratamiento oral diario, y la satisfacción de los pacientes con el tratamiento mostrada en los ensayos clínicos, dos aspectos que podrían mejorar la calidad de vida de los pacientes. Durante el debate reflexivo se señaló que los resultados de preferencia y satisfacción incluidos en la matriz de evidencia podrían haber estado sesgados a favor de los regímenes de AP, ya que procedían de datos del desarrollo clínico de CAB+RPV AP^{19,22}. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la preferencia de los pacientes también podría ser la principal razón para prescribir CAB+RPV AP, una vez esté disponible¹¹.

Los resultados de los criterios de eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad y costes mostraron una contribución limitada al valor global, sugiriendo un alto grado de similitud entre CAB+RPV AP y las siete alternativas orales de RCU en estos criterios. La comparativa de seguridad/tolerabilidad recibió una puntuación ligeramente inferior debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones en el lugar de la inyección, inherentes a una inyección intramuscular y que, por tanto, no se producen ni notifican con las alternativas de RCU orales. Los expertos reconocieron que esos efectos adversos eran leves y se resolvían en poco tiempo. Si bien en la actualidad no existe un único método para medir la adherencia, debiéndose recurrir a la utilización de varios combinados, con un enfoque individualizado y multidisciplinar²⁴, los expertos han señalado que el régimen CAB+RPV AP tiene potencial para mejorar la adherencia de las PVIH.

En los criterios contextuales, se consideró que el tratamiento del VIH-1 con CAB+RPV AP estaba alineado con las prioridades del SNS y que no se esperan grandes barreras de acceso al fármaco para los pacientes. La mayoría de los expertos consideraron que el SNS español estaría preparado para el correcto uso y manejo del fármaco en el ámbito hospitalario y que disponer de una opción alternativa de TAR con una administración innovadora sería positivo para todos los pacientes.

Figura 3. Resultados de CAB+RPV AP en los criterios contextuales.



En España, la evaluación de la contribución de valor de los tratamientos sigue basándose en gran medida en criterios de eficacia, seguridad y coste²³, aunque el uso de MCDA en la toma de decisiones sanitarias ha aumentado en los últimos años²⁵. Los evaluadores y decisores españoles ya han considerado el uso de los marcos MCDA como una herramienta útil para la evaluación y toma de decisiones sobre medicamentos²⁶. Por ejemplo, Guarga *et al.* desarrollaron un marco MCDA para evaluar el valor de los medicamentos huérfanos en el Servicio Catalán de Salud¹⁷. También Álvarez-Román *et al.* determinaron la contribución de valor de emicizumab en el tratamiento de la hemofilia A²⁷ y Zozaya *et al.* el valor de dos fármacos biológicos en enfermedades inflamatorias crónicas dermatológicas²⁸. La principal limitación de estos estudios fue el reducido número de expertos que participaron en la evaluación de los fármacos. Jiménez *et al.* superaron esta limitación, aumentando el número de expertos mediante una segunda fase *online*²⁹. En contraste, el presente estudio involucró un panel multidisciplinar de 35 expertos, siguiendo un enfoque de test-retest que añade fiabilidad y solidez a los resultados obtenidos.

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben mencionarse. En primer lugar, no puede excluirse el riesgo de sesgo en la selección del panel de expertos, aunque se definieron criterios estrictos para la selección y participación de los expertos. Además, los resultados de las dos fases del estudio fueron consistentes, lo que indica que es poco probable que los resultados cambien con un panel de expertos diferente. Otra limitación fue que el precio de CAB+RPV AP no estaba disponible en el momento en el que se realizó este estudio. Para minimizar su impacto, se preguntó a los expertos sobre el rango de coste utilizando como referencia el precio promedio de los siete RCU orales diarios, para después poder contestar al criterio sobre el coste del tratamiento en base a su anterior respuesta, por lo que no se estiman grandes cambios en este criterio una vez esté disponible. Por último, a pesar de involucrar un panel de expertos mayor que el de otros estudios, podría argumentarse que el número de expertos en toma de decisiones que participó fue relativamente pequeño. No obstante, los comités de evaluación de medicamentos tampoco están compuestos por un número elevado de evaluadores con responsabilidad en la toma de decisiones.

Este es el primer estudio que utiliza la metodología MCDA para evaluar la contribución de valor del TAR en España. Se necesitaría de investigación adicional en el futuro para incrementar el uso de la metodología MCDA para la toma de decisiones sanitarias.

Desde el punto de vista de la sociedad española, CAB+RPV AP proporciona una contribución de valor añadido al manejo del VIH-1, en comparación con las alternativas actuales de RCU oral diarios. Los expertos valoraron positivamente los RPP y el beneficio terapéutico de CAB+RPV AP, considerando que el beneficio esperado en la adherencia y los problemas relacionados con el estigma produciría una mejora en calidad de vida. La metodología MCDA reflexiva ha demostrado ser una herramienta útil

para resaltar los beneficios adicionales producidos por el primer TAR AP inyectable cada dos meses, con el fin de informar la toma de decisiones.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por ViiV Healthcare (número de estudio #214462).

Conflicto de intereses

Laura Amanda Vallejo-Aparicio es empleada de GSK y posee acciones del grupo de empresas GSK. Beatriz Hernández-Novoa es empleada de ViiV Healthcare y posee acciones de del grupo de empresas GSK. Miguel Ángel Calleja-Hernández y José Manuel Martínez-Sesmero recibieron honorarios por su participación en el estudio. Xavier Badia es empleado de Omakase Consulting. Omakase Consulting recibió financiación de ViiV Healthcare para realizar este estudio.

Presentación en congresos

XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Virtual; del 5 al 11 de junio de 2021.

Aportación a la literatura científica

Este es el primer estudio que utiliza la metodología de análisis de decisión multicriterio para evaluar la contribución de valor al tratamiento antirretroviral en España, analizando la introducción de cabotegravir + rilpivirina, el primer tratamiento antirretroviral inyectable de acción prolongada, en el Sistema Nacional de Salud.

Los resultados obtenidos pueden ser relevantes y de utilidad para informar la toma de decisiones sanitarias en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana 1 candidatos a recibir tratamiento antirretroviral.

Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA

Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA: Agustín Rivero, Antonia Alberta Estévez, Antonio Antela, Antonio Rivero, Boi Ruiz, Carlos Folgueras, Carlos Mur, Daniel Podzamczar, Diego García, Elena Casaus, Emilio Monte, Emma Fernández, Jordi Puig, Jorge Garrido, José Luis Trillo, Juan Miguel Castro, Laura Labajo, Manel Fontanet, Margarita Ramírez, María del Mar Masiá, María Eugenia Negredo, María José Fuster, Marisa Montes, Marta Pastor, Michael Meulbroek, Mireia Santacreu, Pedro Gómez, Pere Ventanyol, Ramón Espacio, Santiago Moreno y Sofía Huete.

Bibliografía

- Del Amo J, Pérez-Molina JA. Introducción. La infección por VIH en España: situación actual y propuestas frente a los nuevos desafíos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36 Suppl 1:1-2. DOI: 10.1016/S0213-005X(18)30238-6
- Unidad de vigilancia del VIH, ITS y hepatitis. Actualización del Continuo de Atención del VIH en España, 2017-2019. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/Plan Nacional sobre el Sida. Dirección General de Salud Pública; 2020 [consultado 16/04/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/vigilancia/ESTIMACION_DEL_CONTINUO_DE_ATENCION_DEL_VIH_EN_ESPANA_Nov2020.pdf
- Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida. D. G. de Salud Pública/Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII [consultado 16/04/2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
- Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:492-500. DOI: 10.1097/COH.0000000000000298
- Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Crane HM, Obel N, Gill MJ, *et al.* Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: A collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4:e349-e56.6. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van der Valk M, Geerlings SE, *et al.* Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59:1787-97. DOI: 10.1093/cid/ciu701
- Althoff KN, Smit M, Reiss P, Justice AC. HIV and ageing: improving quantity and quality of life. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:527-36. DOI: 10.1097/COH.0000000000000305
- Libman H. Will you still treat me when I'm 64? Care of the older adult with HIV infection. *Top Antivir Med.* 2015;23:97-103.
- Gimeno-Gracia M, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Robustillo-Cortés MDLA, Morillo-Verdugo R. Prevalence of polypharmacy and pharmacotherapy complexity in elderly people living with HIV in Spain. POINT study. *Farm Hosp.* 2020;44(4):127-34. DOI: 10.7399/fh.11367
- Gesida, Ministerio de Sanidad. Gesida/National Plan on AIDS Consensus Document regarding antiretroviral treatment in adults infected with the human immunodeficiency virus. Madrid; 2020 [consultado 16/04/2021]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf
- Rial-Crestelo D, Pinto-Martínez A, Pulido F. Cabotegravir and rilpivirine for the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18:393-404. DOI: 10.1080/14787210.2020.1736561
- European Medicines Agency. VOCABRIA authorisation details [consultado 16/04/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vocabria#authorisation-details-section>
- Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multi-

- criteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Making*. 2012;32:376-88. DOI: 10.1177/0272989X11416870
14. Goetghebuer MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking – the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:270. DOI: 10.1186/1472-6963-8-270
 15. Hernández C, Blázquez A, Gil A, Badia X. Relative value of Evidem MCDA framework for reflective drug evaluation among therapeutic positioning report evaluators from the Spanish Agency of Medicine. *Value Health*. 2017;20:A669. DOI: 10.1016/j.jval.2017.08.1806
 16. Roldán ÚB, Badia X, Marcos-Rodríguez JA, De la Cruz-Merino L, Gómez-González J, Melcón-de Dios A, et al. Multi-criteria decision analysis as a decision-support tool for drug evaluation: a pilot study in a pharmacy and therapeutics committee setting. *Int J Technol Assess Health Care*. 2018;34:519-26. DOI: 10.1017/S0266462318000569
 17. Guarga I, Badia X, Obach M, Fontanet M, Prat A, Vallano A, et al. Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service [CatSalut]. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:157. DOI: 10.1186/s13023-019-1121-6
 18. Ministerio de Sanidad [Internet]. HIV and AIDS: Strategic plan [consultado 16/04/2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/planNaSida/home.htm>
 19. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, 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;382:1112-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1904398
 20. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0
 21. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1124-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1909512
 22. 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;24:3533-44. DOI: 10.1007/s10461-020-02929-8
 23. Badia X, Gil A, Shepherd J. PHP169 - MCDA EVIDEM reference value framework for drug evaluation and decision making in Spain. *Value Health*. 2018;21(Suppl 3):S179.
 24. Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H. Consensus document on enhancing medication adherence in patients with the human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy. *Farm Hosp*. 2020;44(4):163-73. DOI: 10.7399/fh.11441
 25. Adunlin G, Diaby V, Xiao H. Application of multi-criteria decision analysis in health care: a systematic review and bibliometric analysis. *Health Expect*. 2014;18(6):1894-905. DOI: 10.1111/hex.12287
 26. Gilbert-Perramón A, Betolaza J, March J, Espín J, Merino-Montero S, Gil A, et al. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA): common tools for different needs supporting healthcare decision making in Spain. *ISPOR 19th Annu Eur Congr Vienna*; 2016. DOI: 10.1017/S0266462317000149
 27. Álvarez-Román MT, Cuervo-Arango I, Pérez-Santamarina R, Poveda JL, Romero JA, Santamaría A, et al. Determining the Value Contribution of Efficizumab (Hemlibra®) for the Prophylaxis of Haemophilia A With Inhibitors in Spain by Multi-Criteria Decision Analysis. [Internet]. GRHTA 2019 [consultado 16/4/2021]. Disponible en: <https://journals.aboutscience.eu/index.php/grhta/article/view/452> GRHTA. 2019; 6. DOI: 10.33393/grhta.2019.452
 28. Zozaya N, Martínez-Galdeano L, Alcalá B, Armario-Hita JC, Carmona C, Carrascosa JM, et al. Determining the value of two biologic drugs for chronic inflammatory skin diseases: results of a multi-criteria decision analysis. *BioDrugs*. 2018;32:281-91. DOI: 10.1007/s40259-018-0284-3
 29. Jiménez A, Ais A, Beaudet A, Gil A. Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA). *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):220. DOI: 10.1186/s13023-018-0966-4

Material complementario

Tabla 1. Ensayos clínicos de fase III de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada y las siete alternativas de regímenes de comprimido único en pacientes con virus de la inmunodeficiencia suprimidos virológicamente

ClinicalTrials.gov N.º identificación (NCT)	Referencia
NCT02951052	Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. <i>N Engl J Med</i> . 2020;382:1112-23
NCT03299049	Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, 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. <i>Lancet</i> . 2021;396(10267):1994-2005
NCT02938520	Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. <i>N Engl J Med</i> . 2020;382(12):1124-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1909512
NCT02105987	Trottier B, Lake JE, Logue K, et al. Correction: Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. <i>Antivir Ther</i> . 2017;22(5):459-60. DOI: 10.3851/IMP3192
NCT01815736	Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2016;16(1):43-52. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5
NCT02269917	Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. <i>Lancet HIV</i> . 2018;5(1):e23-34.
NCT02345226	DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. <i>Lancet HIV</i> . 2017;4(5):e205-13. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30032-2
NCT02603120	Molina JM, Ward D, Brar I, 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, phase 3, non-inferiority trial (published correction appears in <i>Lancet HIV</i> . 2018 Jun 22). <i>Lancet HIV</i> . 2018;5(7):e357-65. DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4
NCT02429791 and NCT02422797	Llibre JM, Hung CC, Brinson C, 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 (published correction appears in <i>Lancet</i> . 2018 Feb 1). <i>Lancet</i> . 2018;391(10123):839-49. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7
NCT03446573	Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study (published online ahead of print, 2020 Jan 6). <i>Clin Infect Dis</i> . 2020;ciz1243. DOI: 10.1093/cid/ciz1243