

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de dolutegravir y rilpivirina (Juluca®) en la infección por VIH

IPT, 23/2019. V1

Fecha de publicación: 10 de junio de 2019[†]

Desde el comienzo de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aproximadamente 78 millones de personas han sido infectadas. Alrededor de 36,9 millones de personas en todo el mundo viven con el VIH. La infección por el VIH sigue siendo una enfermedad que amenaza la vida de aquellas personas infectadas que no reciben un tratamiento óptimo iniciado lo suficientemente temprano y/o se infectaron con variantes del virus que son resistentes a varias clases de medicamentos antirretrovirales (1).

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad del VIH-1 han avanzado de manera significativa por la disponibilidad de la terapia antirretroviral eficaz (TAR). La introducción de esta terapia de alta eficacia se ha asociado a una disminución drástica en la morbilidad relacionada con el SIDA (2). El objetivo de la terapia antirretroviral es retrasar la progresión de la enfermedad, la mejora de la calidad de vida, la restauración y preservación de la función del sistema inmunológico, la supresión completa y duradera de la replicación del VIH-1 y la prevención de la transmisión del virus. El estudio START demostró que el inicio del TAR disminuye el riesgo de eventos no SIDA y que también se producen eventos SIDA con CD4 por encima de 500 células/ μ L, por lo que actualmente las guías recomiendan administrar TAR a todos los pacientes (3).

Las directrices actuales de tratamiento para pacientes sin TAR previo, recomiendan un abordaje terapéutico basado en combinaciones de al menos tres fármacos, y, además, recomiendan valorar la indicación de inicio de tratamiento a todo paciente infectado con el VIH-1 independientemente de los niveles de CD4. Este esquema terapéutico debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) y un tercer fármaco: inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) o inhibidor de la integrasa (INI) (4). En ocasiones, en pacientes ya tratados, existen motivos para cambiar un TAR eficaz: intolerancia, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones, simplificación de la administración, etc. Este cambio puede ser proactivo cuando se realiza preventivamente o reactivo cuando el TAR ya no es adecuado por alguno de los motivos antes señalados (3).

Se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) o FTC/tenofovir alafenamida (TAF) y por abacavir (ABC)/lamivudina (3TC), que deberían de administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados (4).

El tratamiento antirretroviral no sólo previene enfermedades y muertes relacionadas con el SIDA, sino que también tiene el potencial de restaurar y preservar la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre las posibles comorbilidades existentes, reducir significativamente el riesgo de transmisión del VIH y de la propagación de la tuberculosis.

A la hora de seleccionar una u otra familia de antirretrovirales, es importante hacer una valoración individualizada en el momento de inicio o cambio del TAR, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia.

Las distintas guías hacen hincapié en la influencia de ciertos factores en el balance riesgo/beneficio del TAR como la toxicidad a medio-largo plazo de los antirretrovirales, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida (4). Debido a que el número de antirretrovirales (ARV) ha aumentado, lo que permite nuevas combinaciones, se ha mejorado la eficacia y seguridad y ahora existe la posibilidad de simplificar el TAR (5).

Los progresos en el tratamiento antirretroviral no solo incluyen avances en la eficacia de los fármacos para controlar la enfermedad, sino que, a lo largo de los años, se han conseguido fármacos menos tóxicos y con mayor tolerabilidad. Actualmente, además, existen combinaciones a dosis fijas en un único comprimido. Esto simplifica considerablemente el régimen antirretroviral, es decir, con una menor carga de comprimidos y menor frecuencia, se logra una supresión virológica de alto nivel y sostenida.

DOLUTEGRAVIR Y RILPIVIRINA (JULUCA®)

Juluca® es un antirretroviral que combina dos medicamentos previamente aprobados: 50 mg de dolutegravir (DTG) y 25 mg rilpivirina (RPV) en un comprimido único.

DTG/RPV está indicado para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos previamente suprimidos virológicamente (ARN del VIH-1 <50c/mL) que hayan recibido una pauta antirretroviral estable durante un mínimo de seis meses y que no tengan antecedentes de fracaso virológico ni resistencia confirmada o sospecha de resistencia a un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico (ITINN) o a un inhibidor de la integrasa (INI).

La posología recomendada es de un comprimido al día, con comida.

Farmacología (6)

Farmacodinamia

DTG inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

RPV es un inhibidor diarilpirimidínico de la transcriptasa inversa no nucleosídico (ITINN) del VIH. La actividad de RPV se basa en una inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1. Rilpivirina no inhibe las polimerasas α , β y γ del ADN celular humano.

Farmacocinética

Juluca® es bioequivalente a un comprimido de dolutegravir de 50 mg y a un comprimido de rilpivirina de 25 mg administrados juntos con una comida (7). La administración con comida con un moderado y alto contenido en grasa aumenta la absorción de rilpivirina.

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que la co-infección por el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir o rilpivirina.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada. Juluca® se usará con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal, la combinación de con un inhibidor potente del CYP3A solo se usará si el beneficio supera el riesgo.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de diciembre de 2018.

No hay datos disponibles en sujetos que reciben diálisis o con insuficiencia hepática grave, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población.

La administración conjunta con inhibidores de la bomba de protones puede causar disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de la riplivirina.

Eficacia (6,8,9)

La eficacia clínica de este fármaco se basa en dos ensayos clínicos pivotaes fase III, SWORD-1 y SWORD-2 y un estudio pivotal de bioequivalencia.

SWORD-1 y SWORD-2 (9)

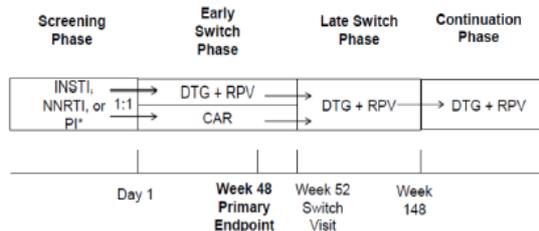
Estudios fase III idénticos, a 148 semanas, aleatorizados, controlados, abiertos, multicéntricos, paralelos, de no-inferioridad en adultos infectados por el VIH en los que se evaluó la eficacia y seguridad al cambiar de una pauta antirretroviral con 2 ITIAN + INI o ITINN o IP a una pauta con dos fármacos (DTG 50 mg y RPV 25 mg).

Se incluyeron en el estudio a pacientes de 18 años de edad y mayores que habían recibido una primera o segunda pauta antirretroviral sin antecedentes de fracaso virológico, ni resistencia confirmada y con supresión virológica estable (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) durante al menos 6 meses antes del estudio.

Se aleatorizó a los pacientes 1:1 para continuar su TAR actual o cambiar a la pauta de DTG + RPV una vez al día. Un total de 513 pacientes fueron aleatorizados para recibir DTG + RPV y 511 pacientes permanecieron con su TAR actual. En la semana 48 (variable principal), los pacientes que originalmente fueron asignados aleatoriamente para continuar su TAR actual y mantuvieron la supresión viral (ARN del VIH-1 <50 copias / ml), cambiaron a DTG + RPV en la semana 52 y estarán en seguimiento hasta la semana 148. Los pacientes inicialmente asignados aleatoriamente para recibir DTG + RPV durante la fase de cambio temprano continuarán en ese brazo de tratamiento hasta la semana 148 (Figura 1).

El análisis primario de los datos tuvo lugar después de que el último paciente completase la visita de la semana 48. Se realizarán análisis adicionales después de que el último participante complete la visita de la semana 100, la visita de la semana 148 y después de que el último paciente se retire del estudio.

Figura 1: Diseño de los estudios SWORD-1 y SWORD-2



*Plus 2 NRTIs
 CAR = current antiretroviral regimen
 N=508 (201636) and 516 (201637) randomized 1:1 to each treatment group and stratified by baseline 3rd Agent class, age group (< or ≥ 50 years old) and planned participation in Study 202094 (DEXA sub-study).
 Must be on uninterrupted current regimen (either the initial or second CAR) for at least 6 months prior to Screening.
 Documented evidence of at least 2 plasma HIV-1 RNA measurements <50 c/mL in the 12 months prior to Screening:
 1 within the 6 to 12 month window, and 1 within 6 months prior to Screening.
 No history of virologic failure.
 No evidence of viral resistance based on the presence of any resistance-associated major PI, INSTI, NRTI, or NNRTI mutation and integrase resistance associated substitution R263K from prior resistance genotype assay results.
 No current or prior history of etravirine use.

La asignación al azar del paciente se estratificó por la clase del tercer agente de referencia (INI, ITINN o IP), la participación planificada en el subestudio de desmineralización ósea (DEXA) y el grupo de edad (< o ≥ 50 años) ya que el grupo de mayor edad es propenso a riesgos relacionados con la edad, como la enfermedad cardiovascular, y son más susceptibles de los efectos adversos

producidos por los ITIAN. Sólo un 10% de los pacientes incluidos en el estudio se había expuesto previamente a DTG o RPV.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento, la mediana de edad de los pacientes fue de 43 años (28%, 50 años de edad o más; 3%, 65 años de edad o más), 22% eran mujeres, el 20% no eran caucásicos, 77% eran categoría A de los CDC, la mediana del recuento de células CD4+ fue en torno a 600 células por mm³, un 11% de los pacientes tenía un recuento de células CD4+ < de 350 células por mm³. Un 54%, 26% y 20% de los pacientes estaban recibiendo ITINN, IP, o INI (respectivamente) como tercer agente basal de tratamiento antes de la aleatorización.

Se incluyeron en el estudio 28 pacientes con infección por VHC. Los pacientes coinfectados por VHB, con comorbilidades relevantes y pacientes con medicación concomitante fueron excluidos del estudio.

El objetivo del estudio era mantener la supresión virológica hasta la semana 48 tras la exposición de DTG + RPV. La supresión virológica de DTG + RPV sería no inferior al observado en el brazo TAR.

Para la comparación de ambos grupos de tratamiento se realizó un estudio de no-inferioridad (margen especificado de no inferioridad del -10%) Además, los datos del SWORD-1 y SWORD-2 se agruparon y se especificó un margen de no inferioridad de -8%.

Variable Principal

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes en la semana 48 con niveles de carga viral inferiores a 50 copias/ml usando el algoritmo *Snapshot* para la población ITT-E.

En los estudios individuales, el 95% y el 94% de los pacientes tratados con DTG + RPV y el 96% y el 94% de los pacientes tratados TAR actual alcanzaron la variable principal. La diferencia entre tratamientos DTG + RPV versus TAR actual fueron -0,6 (IC 95%: -4,3 a 3,0) para el SWORD-1 y 0,2 (IC 95%: -3,9 a 4,2) para el SWORD-2 con un margen predefinido de no inferioridad de -10%.

Los resultados del análisis agrupado están en línea con los de los estudios individuales. En la semana 48, en el análisis agrupado (población ITT-E) el 95% de los participantes tenía niveles de carga viral inferiores a 50 copias/ml en cada grupo (486 de 513 en el grupo de tratamiento de DTG + RPV vs 485 de 511 en el grupo de tratamiento de TAR actual), con una diferencia entre tratamientos de -0,2% (-3,0 a 2,5) con un margen predefinido de no-inferioridad de -8%.

Variable Secundaria

La variable secundaria de eficacia fue la proporción de pacientes en la semana 48 con niveles de carga viral inferiores a 50 copias/ml usando el algoritmo *Snapshot* para la población por protocolo (PP). Los resultados de PP fueron consistentes a la ITT-E.

Otra variable secundaria de eficacia fue el cambio en el recuento de los linfocitos CD4+ evaluado en la semana 24 y 48 en la población ITT-E. La mediana de los recuentos de células CD4 aumentó desde el momento basal hasta la semana 48 (28,0 células/μl, IC -55,0 a 112,5 en el grupo DTG + RPV frente a 22,0 células/μl, IC -48,0 a 126,0 en el grupo TAR).

Se evaluó en la semana 48 los biomarcadores renales, cardiovasculares y de recambio óseo (relacionado con una mayor pérdida ósea). La función glomerular y los marcadores cardiovasculares y de inflamación permanecieron estables. Respecto a la densidad mineral ósea, se observa un efecto favorable en la disminución de los marcadores de recambio óseo.

En un análisis complementario se evaluó la proporción de fracasos virológicos en la semana 48. La proporción de fracasos virológicos fue muy baja en ambos grupos, 3 pacientes en el grupo DTG + RPV y en 6 pacientes en el grupo TAR. DTG + RPV fue no inferior a TAR en la proporción de fracasos virológicos lo que

resultó en una diferencia ajustada en la proporción de fracasos virológicos 0,6 (IC 95%: -1,7 a 0,6) con margen predefinido de no inferioridad del - 4%. Se realizó el test de resistencias a uno de los pacientes que había sufrido fracaso virológico en el grupo DTG + RPV con falta de adherencia documentada y se identificó una mutación asociada a resistencia a ITINN (K101K/E, población mixta), que no redujo la sensibilidad a rilpivirina (FC=1,2). No se observó resistencia a INI. La carga viral de este paciente en la visita de sospecha de fracaso fue de 1.059.771 copias/ml y <50 copias/ml en la visita de retirada por fracaso

Se realizó el análisis de subgrupos (edad, raza, sexo). No hubo diferencias significativas de eficacia para la edad, el género y la raza.

La variable principal del estudio y otros resultados (incluidos los resultados de covariables basales clave) del análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Resultados virológicos del tratamiento aleatorizado a 48 semanas (algoritmo Snapshot)

| | Análisis agrupado SWORD-1 y SWORD-2 *** | |
|---|---|------------------------------|
| | DTG + RPV N=513 n (%) | TAR actual N=511 n (%) |
| ARN del VIH-1 <50 copias/ml | 486 (95%) | 485 (95%) |
| Diferencia de tratamiento* | -0,2 (-3,0 a 2,5) | |
| Sin respuesta virológica ** | 3 (<1%) | 6 (1%) |
| Razones | | |
| Datos en ventana no <50 copias/ml | 0 | 2 (<1%) |
| Interrupción por falta de eficacia | 2 (<1%) | 2 (<1%) |
| Interrupción por otras razones no <50 copias/ml | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| Cambio en TAR | 0 | 1 (<1%) |
| Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48 | 24 (5%) | 20 (4%) |
| Razones | | |
| Interrupción por evento adverso o muerte | 17 (3%) | 3 (<1%) |
| Interrupción por otros motivos | 7 (1%) | 16 (3%) |
| Sin datos en la ventana pero sí en el estudio | 0 | 1 (<1%) |
| ARN del VIH-1 <50 copias/ml según covariables basales | | |
| | n/N (%) | n/N (%) |
| CD ₄ ⁺ (células/mm ³) basales | | |
| <350 | 51/58 (88%) | 46/52 (88%) |
| ≥350 | 435/455 (96%) | 439/459 (96%) |
| 3 ^{er} agente basal | | |
| INI | 99/105 (94%) | 92/97 (95%) |
| ITINN | 263/275 (96%) | 265/278 (95%) |
| IP | 124/133 (93%) | 128/136 (94%) |
| Sexo | | |
| Masculino | 375/393 (95%) | 387/403 (96%) |
| Femenino | 111/120 (93%) | 98/108 (91%) |
| Raza | | |
| Caucásica | 395/421 (94%) | 380/400 (95%) |
| Afro-americana/herencia africana/ otras | 91/92 (99%) | 105/111 (95%) |
| Edad (años) | | |
| <50 | 350/366 (96%) | 348/369 (94%) |
| ≥50 | 136/147 (93%) | 137/142 (96%) |

* Ajustada por factores de estratificación basal y evaluada usando un margen de no inferioridad de - 8%.

** La no-inferioridad de dolutegravir más rilpivirina frente a TAR actual, en la proporción de sujetos clasificados como no respondedores virológicos, se demostró usando un margen de no inferioridad del 4%. Diferencia ajustada (IC 95%) -0,6 (-1,7 a 0,6).

*** Los resultados del análisis agrupado están en línea con los de los estudios individuales, para los cuales las diferencias en proporciones alcanzando el desenlace primario de eficacia ARN del VIH-1<50 copias/ml plasmático a semana 48 (en base al algoritmo Snapshot) para DTG+RPV versus TAR actual fueron -0,6 (IC 95%: -4,3 a 3,0) para el SWORD-1 y 0,2 (IC 95%: -3,9 a 4,2) para el SWORD-2 con un margen predefinido de no inferioridad de -10%.

N = Número de sujetos en cada grupo de tratamiento.

TAR = tratamiento antirretroviral; DTG+RPV = dolutegravir más rilpivirina;

INI = Inhibidor de la integrasa; ITINN = Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa

IP = Inhibidor de la proteasa.

Estudio pivotal de bioequivalencia

Estudio realizado paralelamente a los estudios SWORD donde se estudiaba la eficacia de DTG + RPV en dosis separadas (DTG 50 mg y RPV 25 mg). Estudio de bioequivalencia oral, aleatorizado, abierto, en dos periodos (con un lavado de 21 días entre cada periodo) con comida en voluntarios sanos. Se comparó la biodisponibilidad de DTG + RPV cuando se administra en dosis individuales vs cuando se administra la combinación a dosis fijas.

La combinación de DTG + RPV a dosis fijas es bioequivalente a un comprimido de DTG de 50 mg y a un comprimido de RPV de 25 mg administrados juntos con una comida.

Seguridad (6,8,9)

La evaluación de la seguridad de DTG + RPV se basó en los datos de los ensayos clínicos SWORD-1 y SWORD-2.

La base de datos de seguridad está formada por los datos de 513 pacientes que recibieron DTG + RPV (se incluyeron todos aquellos pacientes que habían recibido la combinación al menos una vez) y 511 que mantuvieron su TAR (2 ITIAN + INI o ITINN o IP). La media de exposición a ambos tratamientos fue de 364 días (52 semanas).

La proporción de cualquier tipo de acontecimiento adverso (AA) en la semana 48 fue de 77% en los pacientes tratados con DTG + RPV y 71% en los pacientes tratados con TAR. Los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron trastornos psiquiátricos (12% vs 6%) nasofaringitis (10% en ambos grupos de tratamientos) y cefaleas (8% vs 5 %) para los pacientes tratados con DTG + RPV y TAR actual respectivamente.

Los AAs de grado 2-4 fueron notificados en 148 pacientes (29%) en el grupo DTG + RPV y 120 (23%) en los pacientes tratados con TAR en la semana 48. AAs de grado 2-4 en los pacientes tratados con DTG + RPV y TAR fueron respectivamente: cefaleas (<1% vs 2%), bronquitis (2% vs <1%), dolor de espalda (<1% vs 2%), infecciones del tracto respiratorio (<1% vs 2%).

97 pacientes (19%) notificaron reacciones adversas relacionadas con DTG + RPV en la semana 48, siendo las más frecuentes: diarrea (2%) y cefalea (2%). 9 pacientes (2%) notificaron reacciones adversas relacionadas con TAR. Las reacciones adversas notificadas relacionadas con DTG + RPV o TAR fueron en su mayoría clasificadas de grado 1.

17 pacientes discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de DTG + RPV principalmente por e por problemas psiquiátricos (1%) y problemas gastrointestinales (1%). 3 pacientes discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas relacionadas con la exposición a TAR.

En general, la incidencia de reacciones adversas graves fue de un 5% en el grupo expuesto a DTG + RPV y de un 4% en el grupo expuesto a TAR hasta la semana 48. Las reacciones adversas graves notificadas fueron de naturaleza muy variable y no se pudo detectar ningún patrón significativo. Hubo algunas diferencias numéricas para ciertos tipos de reacciones adversas graves, pero debido al bajo número de pacientes afectados, no se pueden extraer conclusiones firmes.

Las reacciones adversas de especial interés (EAEI) determinadas en el grupo de pacientes expuestos a DTG + RPV se consideran adecuadas y suficientes según los datos de seguridad no clínicos y/o clínicos DTG y RPV. No se identificaron nuevos datos relevantes de seguridad respecto a: la hipersensibilidad, trastornos hepato biliares, trastornos psiquiátricos, incluyendo depresión e inclinación suicida, resistencia a fármacos, trastornos cutáneos y subcutáneos, trastornos gastrointestinales, trastornos renales, trastornos muscular esqueléticos y del tejido conjuntivo y elevaciones de lipasa de grado 3 a 4 de un especial seguimiento. Los EAEI se notificaron con la misma frecuencia en ambos brazos de tratamiento, excepto los trastornos

psiquiátricos (DTG + RPV 12% vs TAR 6%), gastrointestinales (DTG + RPV 25% vs TAR 16%).

No hubo evidencia de un mayor riesgo de toxicidad renal o toxicidad hepática para DTG + RPV en comparación con TAR.

En mayo del 2018 se publicaron los resultados preliminares de un estudio observacional (estudio Tsepamo) que indicaba un incremento de riesgo de defectos del tubo neural en niños nacidos de madres tratadas con DTG en el momento de la concepción. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda evitar el embarazo en mujeres en tratamiento con DTG mientras se lleva a cabo una evaluación detallada de todos los datos disponibles sobre este tema.

No existen datos de seguridad en niños, embarazadas, madres lactantes, ni datos disponibles en pacientes co-infectados con VHB.

Subestudio DEXA

Subestudio fase III diseñado como parte de los 2 estudios pivotaes [SWORD-1] [SWORD-2].

El objetivo principal fue la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) a las 48 semanas en pacientes que cambiaron de pautas antirretrovirales que contenían de (TDF) a DTG + RPV.

La media de la DMO aumentó a la semana 48 respecto al basal en pacientes que cambiaron a DTG + RPV [1,34% en cadera ($p=0,014$) y 1,46% en columna lumbar ($p=0,039$)] comparado con aquellos que continuaron en tratamiento con pautas antirretrovirales que contenían TDF (0,05% en cadera y 0,15% en columna lumbar). No se evidenció ningún efecto beneficioso sobre de la tasa de fracturas en las 48 semanas evaluadas.

DISCUSIÓN

El mantenimiento de la supresión virológica es fundamental tras el cambio de TAR. Juluca® ha demostrado tener una eficacia similar a TAR actual manteniendo la supresión virológica durante 48 semanas en pacientes que han cambiado de TAR incluyendo 2 ITIAN + INI o ITINN o IP a la combinación de DTG + RPV

En cuanto a la evaluación de la eficacia de la combinación a dosis fijas de DTG + RPV a largo plazo será necesario que se presenten con detalle los datos del análisis adicional a la semana 100 y 148 pero se espera que estén en línea con los resultados de la semana 48. Las guías terapéuticas (4) recomiendan que tras un cambio de terapia se confirme el mantenimiento de la supresión virológica y las determinaciones de laboratorio pertinentes, que dependerán del motivo del cambio (lipidograma, función renal, etc.) en un plazo de 3-6 semanas. Una vez demostrado el mantenimiento de la supresión virológica, el paciente puede volver a la rutina de visitas cada 4 o 6 meses.

La adherencia tiene un papel central en la posibilidad de éxito de los tratamientos antirretrovirales. El uso de regímenes completos en un comprimido único constituye la estrategia más eficiente para prevenir la mala adherencia selectiva de fármacos (3), por lo que con la combinación a dosis fijas de DTG + RPV se esperaría una mayor adherencia al tratamiento. Sin embargo, durante el transcurso de los de los estudios SWORD se administró DTG + RPV por en dosis separadas, por tanto, los beneficios previstos de la terapia dual a dosis fijas en términos de adherencia siguen siendo teórico.

Hasta el momento, el esquema terapéutico para el tratamiento del VIH incluye 2 ITIAN. Dado que la combinación a dosis fijas de DTG + RPV no contiene ITIAN, se evitan las reacciones adversas a largo plazo provocadas por los ITIAN especialmente la nefrotoxicidad y la disminución de la DMO asociada a TDF. En cuanto a la toxicidad renal, los resultados indican que DTG + RPV no incrementan el riesgo de toxicidad renal. Los efectos de la combinación a dosis fijas DTG + RPV sobre la DMO, se demostraron en el subestudio DEXA, que evaluó la DMO en los

pacientes que cambiaron de pautas antirretrovirales que contenían TDF a DTG + RPV. La combinación a dosis fijas de DTG + RPV, en comparación con el control, disminuyó la renovación ósea y aumentó modestamente la DMO (1,34% en cadera y 1,46% en columna lumbar) sin demostrar relevancia clínica. Se desconocen los efectos clínicos a largo plazo de estos cambios. En general, los resultados no permiten establecer claramente que DTG + RPV tengan un efecto clínico beneficioso sobre la DMO, además la disminución de la DMO asociada a TDF está ampliamente documentada y se espera que este parámetro aumente al cambiar de tratamiento.

En base a los estudios SWORD se concluye que perfil global de seguridad de la combinación a dosis fija de DTG + RPV, es favorable. Sin embargo, existe una mayor proporción de reacciones adversas relacionadas con la medicación, discontinuaciones del tratamiento y reacciones adversas graves en el grupo de DTG + RPV. La mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo de tratamiento DTG + RPV se debe probablemente al hecho de que los pacientes del grupo DTG + RPV no estaban familiarizados con las reacciones adversas propias de DTG + RPV, mientras que los pacientes del grupo TAR que mantuvieron el mismo tratamiento que llevaban desde al menos 6 meses, con buena tolerancia (media 4 años).

Un análisis sobre el momento en que se notificaron reacciones adversas confirmó que el tiempo medio de notificación de reacciones adversas fue menor en el grupo DTG+ RPV. El sesgo positivo a favor de TAR se justifica también con el diseño de los estudios SWORD. Los estudios SWORD son estudios abiertos pudiendo afectar a la mayor frecuencia de notificación de reacciones adversas en el grupo DTG+ RPV.

CONCLUSIÓN

Juluca® está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos que están virológicamente suprimidos y en una pauta antirretroviral estable de al menos seis meses sin antecedentes de fracaso virológico y sin resistencia conocida o sospechada a cualquier inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido o inhibidor de la integrasa.

Juluca® ha demostrado tener una eficacia no inferior a pautas que contienen 2 ITIAN e IP, ITINN o INI, manteniendo la supresión virológica durante 48 semanas, sin incrementar el riesgo de fracaso virológico y con un perfil de seguridad favorable.

La diferencia en la eficacia entre tratamientos DTG + RPV versus TAR actual fue de -0,6 (IC 95%: -4,3 a 3,0) en el SWORD-1 y 0,2 (IC 95%: -3,9 a 4,2) en el SWORD-2 con un margen predefinido de no inferioridad de -10%. La diferencia entre tratamientos en el análisis agrupado fue de -0,2% (IC 95%: -3,0 a 2,5) con un margen predefinido de no-inferioridad de -8%.

Por todo ello se considera que Juluca® es una alternativa terapéutica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre Juluca® y sus alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Noviembre de 2013.
2. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. Int J Epidemiol. 2012 Apr;41(2):433-45.



3. Babiker A., Emery S., Fätkenheuer G. et al and INSIGHT START Study Group. Considerations in the rationale, desing and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. Clin Trials 2013; 10 (1 0): S5-S36.
4. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2018. Disponible en: http://gesidaseimc.org/wpcontent/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf.
5. Knobel H, Polo R, Escobar I (Coordinadores). Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización junio de 2008).
6. Ficha técnica de Juluca®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181282001/FT_1181282001.html
7. Mehta R, Wolstenholme A, Di Lullo K, et al. Bioequivalence of a fixed-dose combination tablet of the complete two-drug regimen of dolutegravir and rilpivirine for treatment of HIV-1 infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2018; 62: e00748-18.
8. CHMP Assesment report Juluca®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/juluca-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Josep M Llibre 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: 839-49.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Murcia

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Interdisciplinaria del SIDA, el Centro Comunitario de VIH/Sida y otras ITS y el Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.