

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tenofovir alafenamida (Vemlidy®) en infección por hepatitis B crónica

IPT, 16/2019. V1

Fecha de publicación: 27 de mayo de 2019[†]

La infección crónica por virus de hepatitis B es un problema de salud a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud estima que hay 240 millones de personas que padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) (definidas como positivas al antígeno superficial del VHB durante al menos seis meses). Más de 686.000 personas mueren cada año como consecuencia de la infección, ya sea por cirrosis o por cáncer hepático (1 GPC WHO 2015). El espectro de la enfermedad crónica es muy variable, y abarca desde la infección crónica asintomática a pacientes con hepatitis crónica (HCB), cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (2).

Desde 1982 se dispone de una vacuna contra la hepatitis B con una eficacia del 95% en la prevención de la infección y la aparición de una enfermedad crónica y cáncer de hígado debido a la hepatitis B. En España, con la introducción de la vacuna en el calendario de vacunaciones del Sistema Nacional de Salud en la década de 1990, la incidencia de hepatitis B disminuyó notablemente. Otros factores que contribuyen a la disminución de la incidencia de la infección aguda son el control sistemático de las donaciones de sangre o el cribado serológico de las gestantes en el tercer trimestre del embarazo. En 2015 se han declarado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 690 casos en la declaración agregada, lo que corresponde con una tasa bruta de incidencia de 1,48 casos/100.000 habitantes (3). La mayoría de las personas no van a presentar síntomas a lo largo de la evolución, por lo que se recomienda el cribado serológico en las poblaciones de riesgo.

La hepatitis B aguda cursa con síntomas en más de la mitad de los casos y el 1% de las formas ictericas puede evolucionar a hepatitis fulminante. En los niños y jóvenes suele ser asintomática. La edad de infección es un factor que predice la evolución a la cronicidad: 90% después de la infección perinatal, 30% si se adquiere entre los 1-5 años y menor al 5% en adultos inmunocompetentes (3).

La morbilidad y mortalidad de la infección están ligadas a la persistencia de la replicación del viral y a la evolución hacia la cirrosis y/o el carcinoma hepatocelular (CHC). La infección es un proceso dinámico, que resulta de la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmunológica del huésped. En su historia natural se pueden diferenciar 5 fases, no necesariamente secuenciales: fase de infección crónica HBe-Ag positivo (HBeAg positivo, niveles muy elevados de ADN-VHB, niveles normales o poco elevados de alanina aminotransferasa (ALT) y necroinflamación hepática leve o inexistente), fase de hepatitis crónica HBeAg positivo (HBeAg positivo, niveles de ADN-VHB elevados pero inferiores a la fase anterior, niveles de ALT elevados o fluctuantes y necroinflamación hepática moderada o grave), fase de infección crónica HBeAg negativo (HBeAg negativo y anti-HBe positivo, niveles bajos de ADN-VHB y valores de ALT normales), fase de hepatitis crónica HBeAg negativo (HBeAg negativo y anti-HBe

positivo, niveles ADN-VHB elevados fluctuantes, ALT elevada fluctuante; es la forma más frecuente de HBC en España) y la fase de remisión (pérdida de HBsAg con o sin anti-HBs, niveles normales de ALT, valores indetectables de ADN-VHB e hígado normal). (GCP EASL 2017; Consenso AEEH 2012; GPC WHO 2015).

La progresión a cirrosis es más frecuente en la HBC HBeAg negativo que en la HBC HBeAg positivo. La replicación viral es el principal factor predictor de progresión a cirrosis. Los pacientes con niveles de ADN-VHB inferiores a 2000 UI/ml tienen escaso riesgo de desarrollar cirrosis (Iloeje 2006).

El objetivo final del tratamiento a largo plazo de la HBC es mejorar la calidad de vida y la supervivencia evitando la progresión a cirrosis e impidiendo la descompensación hepática, CHC y muerte. Este objetivo se consigue suprimiendo la replicación viral de forma mantenida, de forma que conduzca a una remisión bioquímica, mejora histológica y prevención de las complicaciones. La infección por el VHB no puede ser erradicada por la persistencia de ADN circular covalentemente cerrado en el núcleo de los hepatocitos. El objetivo ideal del tratamiento es conseguir la pérdida persistente del HBsAg con o sin anti-HBs, lo que conlleva la remisión de la actividad de la enfermedad y mejora el pronóstico a largo plazo. Otros objetivos satisfactorios son la seroconversión del HBeAg a anti-HBe y en los pacientes HBeAg negativo o en aquellos HBeAg positivo en los que no se consigue la seroconversión el objetivo es mantener niveles indetectables de ADN-VHB. Las indicaciones de tratamiento se fundamentan en la combinación de tres criterios: niveles de ADN de VHB en suero, niveles de ALT en suero y gravedad de la hepatopatía. En la actualidad existen dos tipos de fármacos aprobados para el tratamiento de la HBC crónica: los interferones α -2a y α -2b y sus formas pegiladas (peginterferón α -2a) y los análogos de nucleós(t)idos: lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir y tenofovir. Actualmente, los fármacos de primera línea recomendados por las GPC internacionales son: peginterferón α -2a, entecavir y tenofovir disoproxil fumarato (4-7). El peginterferón es una buena opción en pacientes jóvenes, infectados por el genotipo A, con valores elevados de ALT, valores de ADN-VHB moderadamente elevados y sin descompensación hepática. El entecavir y tenofovir se priorizan frente a otros análogos de nucleósidos porque es infrecuente tanto la aparición de resistencias a largo plazo como el rebote virológico (2).

TENOFOVIR ALAFENAMIDA (VEMLIDY®) (8)

Está indicado en el tratamiento de la HBC en adultos y adolescentes (mayores de 12 años con un peso corporal de al menos 35 kg).

Se presenta como un comprimido recubierto con película que contiene 25 mg de tenofovir alafenamida (TAF). Se administra por vía oral. La posología recomendada es de un comprimido (25 mg) al día.

Farmacología

TAF es un profármaco del tenofovir (TFV). Dentro del hepatocito el TAF se hidroliza a tenofovir y posteriormente se difosforila a tenofovir difosfato que es la forma activa. El tenofovir difosfato se incorpora al ADN viral, inhibiendo de manera competitiva la transcriptasa inversa del VHB, dando como resultado la terminación de la cadena. TAF es más estable en plasma que tenofovir disoproxil fumarato (TDF) lo que proporciona mayores niveles intracelulares de TFV difosforilado (metabolito activo) y aproximadamente unos niveles plasmáticos de TFV un 90 % menores con respecto a los obtenidos con TDF.

El TAF no precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (IR) con un aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 15 mL/min ni

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de septiembre de 2017

en pacientes con $\text{CrCl} \leq 15$ mL/min que están en hemodiálisis. Para pacientes con $\text{CrCl} \leq 15$ mL/min que no están en hemodiálisis TAF no está recomendado. TAF no necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. En situación de descompensación hepática no se ha estudiado por lo que se debe realizar una estrecha monitorización a nivel renal y hepático en estos pacientes.

No se recomienda la administración de TAF con fármacos inductores de la glicoproteína P (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina o hierba de San Juan), porque disminuye la eficacia de TAF al disminuir sus niveles plasmáticos, ni con fármacos inhibidores de la glicoproteína P (por ejemplo, itraconazol), ya que podrían aumentar los niveles plasmáticos de este.

Eficacia (8-10)

La autorización positiva del TAF por parte de la EMA se basó en los resultados de 2 estudios pivotaes: *GS-US-320-0108* y *GS-US-320-0110*.

Ambos son estudios fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, de no inferioridad de eficacia y seguridad de TAF frente a tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en pacientes con HBC. Se diferencian en el estado basal de HBeAg: en el estudio *GS-US-320-0108* se incluyeron pacientes HBeAg negativos y en el estudio *GS-US-320-0110* HBeAg positivos.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con HBC mayores de 18 años.
- HBeAg negativo (*GS-US-320-0108*) o HBeAg positivo (*GS-US-320-0110*).
- Concentraciones de ADN-VHB > 20.000 UI/mL.
- Concentraciones de ALT > 60 U/L en hombres y ALT > 38 U/L en mujeres y < 10 x límite superior a la normalidad (LSN).
- Pacientes *naive* (menos de 12 semanas en tratamiento con análogos de nucleósidos/nucleótidos) o pacientes tratados durante más de 12 semanas con análogos de nucleótidos/nucleósidos. El tratamiento con antivirales orales debía interrumpirse antes de entrar en el estudio. Cualquier tratamiento previo con interferón o peginterferón debía haber finalizado al menos 6 meses antes de la visita basal.
- Aclaramiento de creatinina estimado por Cockcroft-Gault (CrCl_{CG}) > 50 mL/min.

Se excluyeron del estudio los pacientes con: coinfección con hepatitis C, VIH o hepatitis D; carcinoma hepatocelular o descompensación hepática; parámetros hematológicos o bioquímicos alterados; enfermedad importante de algún órgano, de los huesos o múltiples fracturas de los huesos; pacientes en tratamiento con medicaciones no permitidas (podían interrumpir el tratamiento con un periodo de lavado de 30 días).

El diseño de los dos estudios fue doble ciego con doble enmascaramiento. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 a recibir TAF 25 mg más placebo o TDF 300 mg más placebo una vez al día durante 96 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento a largo plazo. A partir de la semana 96 el estudio era abierto hasta semana 144. Se recomendó tomar los fármacos del estudio por la mañana, a la misma hora del día y con alimento, aunque no era obligatorio. Aquellos pacientes que perdieron el HBeAg y lograron la seroconversión a anti-HBs interrumpieron el tratamiento dentro de los 3-6 meses o después de la semana 48 siempre que la seroconversión ocurriese antes de esta visita. Durante el estudio los pacientes con $\text{CrCl}_{\text{CG}} < 30$ mL/min debían interrumpir el tratamiento. Los pacientes con $\text{CrCl}_{\text{CG}} < 50$ mL/min y con una disminución superior al 20% en cualquier momento del estudio debían ajustar el tratamiento administrándolo en días alternos.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con ADN-VHB inferior a 29 UI/mL en la semana 48.

Los objetivos secundarios fueron la reducción en porcentaje de la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera y columna vertebral en la semana 48 con respecto a la basal, los cambios en la creatinina sérica con respecto a la basal para los dos estudios, proporción de pacientes con normalización de ALT según laboratorio central y según criterios AASLD, y proporción de pacientes con pérdida de HBsAg y seroconversión a anti-HBs. Para el estudio *GS-US-320-0110* otro objetivo secundario fue la proporción de pacientes con pérdida del HBeAg y seroconversión a anti-HBe en la semana 48.

Para la comparación de ambos grupos se realizó un estudio de no inferioridad. El margen de no inferioridad para la variable principal establecido fue del 10 % con un IC 95 % para la diferencia entre el porcentaje de pacientes de cada brazo del estudio que consiguieron el objetivo principal.

La aleatorización se hizo en función de las concentraciones de ADN-VHB basal y la experiencia o no con otros antivirales orales.

Resultados

Estudio *GS-US-320-0108*

Se aleatorizaron 425 pacientes con HBC HBeAg negativos: 285 en el brazo de TAF y 140 en el brazo de TDF, de los cuales, 425 recibieron al menos una dosis de fármaco (285 TAF y 140 TDF).

La mayoría de los pacientes fueron hombres (60,9 %) y de raza asiática (72 %). Las características demográficas fueron similares en ambos brazos excepto en la edad, ya que en el brazo de TAF los pacientes eran ligeramente más jóvenes, con una mediana de edad de 46 años (rango de 19 a 80 años) frente a 50 años (rango de 25 a 72 años) en el brazo de TDF.

Respecto a las características basales, los rangos de ADN-VHB y los rangos de ALT mostraron que no todos los pacientes incluidos cumplían los criterios de inclusión. Solamente 11,1% en el grupo de TAF y 14,4% en el grupo de TDF tuvieron un valor basal de Fibrotest superior a 0,75 (cirrosis).

El análisis primario demostró la no inferioridad de TAF frente a TDF en la variable proporción de pacientes con ADN-VHB inferior a 29 UI/mL en la semana 48 (ver tabla 1).

En la población por protocolo también TAF demostró la no inferioridad frente a TDF en la variable primaria: 97,4% vs 97,7% respectivamente, con una diferencia de 0,5% e IC 95 %: de -3,3% a 4,4%; $p=0,72$.

Ningún paciente había perdido el HBsAg en la semana 48.

En la semana 72 y en relación a la variable primaria, TAF también demostró su no inferioridad frente a TDF (92,6 % vs. 92,1 % respectivamente, diferencia de 0,6 %, IC 95 %: de -5,3 % a 6,4 %; $p=0,84$).

TAF mantuvo la no inferioridad respecto a TDF en la variable primaria en los diferentes subgrupos de pacientes analizados.

Estudio *GS-US-320-0110*

Se aleatorizaron 875 pacientes con HBC HBeAg positivos: 582 en el brazo de TAF y 293 en el brazo de TDF. De los cuales 873 recibieron al menos una dosis de fármaco (581 TAF y 292 TDF).

Las características demográficas y basales fueron similares en ambos brazos. Un 8% en el grupo de TAF y 7,8% en el grupo de TDF tuvieron un valor basal de Fibrotest superior a 0,75 (cirrosis).

Tabla 1. Resultados del estudio GS-US-320-0108 a la semana 48 (análisis completo)

	TAF 25mg N= 285	TDF 300 mg N=140	TAF vs TDF Diferencia ^a IC 95 % Valor de <i>p</i> ^b
ADN-VHB<29UI/mL	268 (94,0%)	130 (92,9%)	1,8% (-3,6 — 7,2%) <i>p</i> = 0,47 ^b
Fracasos:			
ADN-VHB>29UI/mL	7 (2,5%)	4 (2,9%)	
Interrupción por falta de eficacia	0	0	
Interrupción por EA/Muertes	3 (1,1%)	1 (0,7%)	
Interrupción por otras razones ^c	6 (2,1%)	4 (2,9%)	
Pérdida de datos durante la ventana de la sem 48 (Días 332-363)	1 (0,4%)	1 (0,7%)	
ALT normalizada según laboratorio central	196/236 (83%)	91/121 (75%)	8 % (-1,3 — 17,2) <i>p</i> = 0,076
ALT normalizada según tasa normal de AASLD	137/276 (50%)	44/138 (32%)	17,9 % (8 — 27,7) <i>P</i> = 0,0005
Pérdida de AgHBs [seroconversión]	0/128 (0 %) [0 %]	0/138 (0 %) [0 %]	0% (-2.6 — 2.6)

- La diferencia de las proporciones se calcularon con las proporciones Mantel-Haenszel ajustado por ADN-VHB basal y estatus tratamiento con antivirales orales.
- Valor de *p* calculado con Cochran-Mantel-Haenszel test ajustado por ADN-VHB basal y estatus tratamiento con antivirales orales.
- Otras razones: decisión del investigador, retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, no cumplimiento del tratamiento, violación del protocolo, embarazo y terminación del estudio por sponsor.
- Para el cálculo de normalización de ALT según criterio AASLD se toman en consideración sólo los pacientes que presentan niveles basales elevados según dichos criterios.

El análisis primario demostró la no inferioridad de TAF frente a TDF en la variable proporción de pacientes con ADN-VHB inferior a 29 UI/mL en la semana 48 (ver tabla 2).

En la población por protocolo también TAF demostró la no inferioridad frente a TDF: 66,9% vs. 69,0% respectivamente, con una diferencia de -2,6 % e IC95%: de -8,9% a 3,6%; *p* = 0,41. Los resultados fueron favorables para TDF.

En la semana 48 habían perdido el HBsAg 4 pacientes del brazo de TAF y 1 paciente del grupo de TDF. Tres pacientes del brazo de TAF (3/4) también consiguieron la seroconversión a anti-HBs. Con respecto a la pérdida del HBeAg lo consiguieron 78 pacientes (13,8%) del grupo de TAF y 34 pacientes (11,9%) del grupo de TDF, de los cuáles consiguieron la seroconversión a anti-HBe 58 pacientes (10,3%) y 23 pacientes (8,1%) respectivamente.

En la semana 72 TAF también demostró su no inferioridad frente a TDF, con una menor diferencia que en la semana 48 (71,6% vs. 71,9% respectivamente, diferencia de -0,9%, IC95%: -7,0% — 5,2%, *p* = 0,78).

TAF mantuvo la no inferioridad respecto a TDF en la variable primaria en los diferentes subgrupos de pacientes analizados.

Tabla 2. Resultados del estudio GS-US-320-0110 a la semana 48 (análisis completo)

	TAF 25mg N= 581	TDF 300 mg N=292	TAF vs TDF Diferencia ^a IC95% Valor de <i>p</i> ^b
ADN-VHB<29UI/mL	371 (63,9%)	195 (66,8%)	-3,6 % (-9,8 — 2,6%) <i>p</i> = 0,25
Fracasos:			
ADN-VHB≥29UI/mL	183 (31,5%)	88 (30,1%)	
Interrupción por falta de eficacia	1 (0,2%)	0	
Interrupción por EA/Muertes	6 (1,0%)	3 (1,0%)	
Interrupción por otras razones ^c	19 (3,3%)	6 (2,1%)	
Pérdida de datos durante la ventana de la sem 48 (Días 332-363)	1 (0,2%)	0	
ALT normalizada según laboratorio central	384/537 (72%)	179/268 (67%)	4,6% (-2,3 — 11,4) <i>p</i> = 0,18
ALT normalizada según tasa normal de AASLD	257/572 (45%)	105/290 (36%)	8,7% (1,8 — 15,6) <i>p</i> = 0,014
Pérdida de AgHBs [seroconversión]	4/576 (1%) [1 %]	1/288 (< 1%) [0 %]	0,4% (-1,1 — 1,8) <i>p</i> = 0,52
Pérdida de AgHBe [seroconversión]	78/565 (14%) [10 %]	34/285 (12%) [8 %]	1,8% (-3,0 — 6,5) <i>p</i> = 0,47

- Las diferencias se calcularon con las proporciones Mantel-Haenszel ajustadas por ADN-VHB basal y estatus de tratamiento con antivirales orales.
- Valor de *p* calculado con Cochran-Mantel-Haenszel test ajustado por ADN-VHB basal y estatus tratamiento con antivirales orales.
- Otras razones: decisión del investigador, retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, no cumplimiento del tratamiento, violación del protocolo, embarazo y terminación del estudio por sponsor.
- Para el cálculo de normalización de ALT según criterio AASLD se toman en consideración sólo los pacientes que presentan niveles basales elevados según dichos criterios.

Análisis conjunto de los resultados de los dos estudios pivotaes (108 y 110):

Análisis de los fracasos al tratamiento

De los 1298 pacientes, 282 (TAF 190; TDF 92) tuvieron ADN-VHB > 29 UI/mL en la semana 48. De los 282 pacientes, 30 (17 de TAF y 13 de TDF) tuvieron rebote virológico, 29 de ellos en la semana 48 y uno en la semana 24.

Un análisis multivariable demostró que los principales factores relacionados con el fracaso virológico de forma significativa ($p < 0,001$) fueron: VHB-DNA > 8 log₁₀ UI/mL, HBeAg positivo, índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 25 kg/m², experiencia con tratamiento previo, genotipo D y ALT basal < 5 x LSN (criterios AASLD).

Análisis de los resultados según genotipo, mutaciones del VHB y grado de fibrosis

En ambos brazos el genotipo que menos respuesta viral consiguió fue el genotipo D.

Con respecto a las mutaciones basales del VHB, los pacientes con mutación primaria (resistencia a lamivudina, adefovir o entecavir) del brazo de TAF consiguieron ADN-VHB < 29 UI/mL en menor proporción que los pacientes del brazo de TDF, 46,3%, vs. 62,1 % respectivamente.

Los pacientes con cirrosis tuvieron una respuesta numéricamente inferior en el brazo de TAF frente al de TDF en los dos estudios, en el estudio 108 el porcentaje de pacientes con supresión viral fue del 87% vs. 95% respectivamente y en el estudio 110 fue del 69% vs. 77% respectivamente.

Normalización de ALT

La normalización de los valores de ALT fue mayor numéricamente en el brazo de TAF, con una diferencia estadísticamente significativa en semana 48 en ambos estudios y en semana 72 en el estudio 110 si se consideran los criterios de AASLD (<30 UI para los hombres y <19 UI para las mujeres), siendo no significativa esta diferencia en semana 72 en el estudio 108.

Seguridad

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los datos obtenidos a partir de los estudios fase III, analizados a la semana 48 (mediana de duración de tratamiento de 56,1 semanas), en los que 866 pacientes con HBC que recibieron TAF 25 mg/día frente a 432 pacientes que recibieron TDF 300 mg. Un 70,2% de pacientes que recibieron TAF experimentaron algún evento adverso (EA) frente al 67,4% tratados con TDF, de los cuales un 4,5 % (TAF) fueron de grado 3 o 4 frente al 3,9% (TDF), por lo que la mayoría de los eventos adversos fueron de severidad leve a moderada. Los EA más frecuentes en el grupo de TAF fueron: infecciones respiratorias del tracto superior (9,9%), nasofaringitis (9,9%) y dolor de cabeza (9,5%).

En los dos estudios, los efectos adversos (EA) relacionados con el fármaco tuvieron una frecuencia similar en ambos brazos: 123 pacientes (14,2%) con TAF y 68 pacientes (15,7%) con TDF.

No se produjeron muertes durante el tratamiento ni eventos adversos graves (SAE) relacionadas con el tratamiento. Los SAEs que se notificaron en más de un paciente fueron: carcinoma hepatocelular, celulitis, fractura de mano, mareo y cálculos en el uréter.

Los efectos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento en ambos brazos fueron similares (TAF 1,8% y TDF 1,6%). Los 2 EAs que precisaron la interrupción del tratamiento en más de 1 paciente en ambos brazos fueron las náuseas (TAF: 2 pacientes y TDF: 0 pacientes) y el carcinoma hepatocelular (TAF: 1 paciente y TDF: 2 pacientes).

En los dos brazos de tratamiento los efectos adversos fueron más frecuentes en las mujeres que en los hombres (TAF: 77,3% vs 66 %;

TDF: 70,1% vs 65,8%) y en los pacientes ≥ 50 años que en los <50 años (TAF: 74,6% vs 68,9%; TDF: 73,6% vs 64,7%).

La mediana del descenso de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos con respecto a los valores basales fue estadísticamente mayor en el brazo de TDF.

En la semana 48 se midió el porcentaje de reducción de la DMO en la cadera, siendo con TAF una media de -0,160% (SD 2,24) y con TDF una media de -1,86% (SD 2,45) y en la columna vertebral, siendo con TAF una media de -0,581% (SD 2,92) y con TDF una media de -2,375% (SD 3,20). La diferencia fue estadísticamente significativa en ambos casos ($p < 0,001$).

No se produjeron casos de tubulopatía renal proximal (incluyendo el síndrome de Fanconi) ni insuficiencia renal en ningún brazo de tratamiento. Los incrementos de creatinina sérica en la semana 48 con respecto a la creatinina basal fueron menores en el brazo de TAF (0,010 vs. 0,024 mg/dL; $p = 0,012$).

La disminución de CrCl_{CG} en la semana 48 con respecto al valor basal fue significativamente menor en el brazo de TAF (las medianas fueron de -1,2 mL/min vs. -5,1 mL/min; $p < 0,001$).

Estudios GS-US-320-0108 y GS-US-320-0110 hasta semana 72

Los resultados de seguridad relacionados con los EA a las 72 semanas de seguimiento fueron muy similares a los de las 48 semanas de seguimiento. No se reportó ningún SAE relacionado con el tratamiento. El único SAE que se notificó en más de un paciente en cada brazo fue el carcinoma hepatocelular: 3 TAF y 5 TDF.

Al igual que en la semana 48 la diferencia en el porcentaje medio de disminución de la DMO de cadera y columna vertebral fue significativamente menor en los pacientes que recibieron TAF que en los pacientes que recibieron TDF ($p < 0,001$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de tratamiento en cuanto al aumento de la creatinina sérica, pero sí hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la menor disminución del CrCl_{CG} con TAF ($p < 0,001$).

DISCUSIÓN

El TAF, es un profármaco de TFV, que ya se encuentra comercializado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento del VIH. Este medicamento posee nuevas características farmacocinéticas que podrían conferirle propiedades positivas a nivel de seguridad, sobre todo renal y ósea.

En los dos estudios pivotaes el comparador seleccionado para la demostración de la no inferioridad de TAF fue adecuado (TDF), así como la variable principal de eficacia. TAF demostró su no inferioridad frente a TDF, sin embargo, el límite de no inferioridad establecido de 10% podría ser cuestionable en pacientes con HBeAg positivo, teniendo en cuenta que la respuesta es considerablemente inferior en estos.

Los 2 estudios muestran que TAF no es inferior a TDF en relación a la eficacia antiviral en el tratamiento de la HBC en pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo. En la semana 48 los resultados de supresión viral son más favorables para TAF (94,0% vs 92,9%) cuando la población es HBeAg negativo (estudio 108), pero cuando la población es HBeAg positivo (estudio 110) los resultados son numéricamente más favorables para TDF (63,9% vs 66,8%), quedando el límite inferior del IC95% muy cerca del margen de no inferioridad (Dif = -3,6% IC95%: -9,8% a 2,6%). No obstante, la diferencia en esta última población es menor en la semana 72, por lo que la diferencia va disminuyendo a medida que aumenta la duración del tratamiento, de lo que se podría deducir que esta población necesita más tiempo para conseguir la respuesta virológica. En pacientes HBeAg negativo, no se detectó pérdida del HBsAg, mientras que en pacientes HBeAg positivo la pérdida de este fue mínima. Además, se detectaron porcentajes bajos de pacientes con

pérdida y seroconversión de HBeAg. TAF demostró un beneficio mayor que TDF en la normalización de los valores de ALT en ambos estudios, aunque se desconoce la significación clínica de este hallazgo.

En cuanto al perfil de seguridad, los EA del TAF fueron muy similares a los del TDF, aunque los niveles plasmáticos de TFV son mucho menores con TAF que con TDF. El TAF a nivel óseo, produjo una menor disminución de la DMO y a nivel renal produjo menor disminución de la CrCl_{CG} tanto en semana 48 como en la semana 72. Sin embargo esta diferencia no se tradujo a una menor tasa de EAs a nivel óseo y renal de TAF frente a TDF. Habrá que esperar a los resultados de seguridad de semana 384 y los datos del estudio previsto de cambio de TDF a TAF en semana 144 cuando la carga viral esté suprimida, que nos permitirá comprobar si los beneficios aparentes de seguridad de TAF se mantienen. Además, podría ser interesante la evaluación del TAF en pacientes con enfermedad hepática avanzada o pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min.

Los datos disponibles del uso de TAF en pacientes con VIH alcanzan tratamientos de hasta 144 semanas (Estudio GS-US-292-0104/0111). En pacientes VIH *naïve*, TAF administrado en combinación con EVG/COBI/FTC se asoció con menor reducción de la densidad mineral ósea (DMO; medida mediante análisis DEXA en la cadera y en la columna lumbar) en comparación con EVG/COBI/FTC/TDF después de 144 semanas de tratamiento, donde incluso se observa una mejoría en la DMO en columna. Respecto a los datos de seguridad renal en este estudio, se observó que el nivel de creatinina se mantuvo en el tiempo hasta la semana 144; de manera concordante, se observa una disminución en CICr basal, que fue menor en el grupo de EVG/COBI/FTC/TAF en comparación con EVG/COBI/FTC/TDF (11).

TAF se asoció con ligeros aumentos de parámetros lipídicos a diferencia de TDF.

Actualmente, no existen datos de eficacia y seguridad de TAF en adolescentes con HBC. Sin embargo, se ha mostrado que TAF es seguro y efectivo en el tratamiento de adolescentes infectados por el VIH cuando se administra como elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TAF, por lo que se extrapola que TAF 25 mg también debe ser seguro y eficaz en adolescentes con HBC. Estos datos se confirmarán con el estudio planeado GS-US-320-1092.

CONCLUSIÓN

Los estudios pivotaes demostraron la no inferioridad de TAF frente a TDF en el tratamiento de pacientes con HBC con HBeAg negativo y HBeAg positivo a las 48 y semana 72 semanas en el ensayo clínico en la proporción de pacientes con supresión viral (ADN-VHB inferior a 29 UI/mL).

Ambos fármacos tienen un perfil de seguridad, en cuanto a los EA, muy similar. Sin embargo, estos datos de seguridad sugieren que TAF induce menor daño renal, lo que puede suponer una ventaja a largo plazo. También produce una menor disminución de la densidad mineral ósea, si bien no se conoce la relevancia clínica de este hecho en cuanto al incremento del riesgo de fractura clínica. Se debe tener en cuenta que sólo se disponen de datos del uso de TAF en otras combinaciones a 144 semanas. Finalmente, se debe tener en cuenta que en pacientes con HBC sólo se dispone de datos hasta semana 72.

Por tanto, TAF podría ser una alternativa terapéutica a TDF para el tratamiento de pacientes con HBC. Además, TAF se puede administrar en pacientes con IR grave y en pacientes en hemodiálisis sin precisar ajuste de dosis. Por el momento, se carece de datos comparativos en menores de 18 años, pacientes coinfectados (VHC, VHD), pacientes con carga viral ADN-VHB < 20.000 UI/mL, o con aclaramiento de creatinina <50 mL/min.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Vemlidy® (tenofovir alafenamida).

REFERENCIAS

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
2. BOLETÍN epidemiológico SEMANAL Semanas 11-12-13-14 Del 14/03/2016 al 10/04/2016 2016 Vol. 24 nº 4 / 48-59 ISSN: 2173-9277 ESPAÑA Ministerio de Economía y Competitividad Instituto Carlos III.
3. Buti M., García-Samaniego J., Prieto M., Rodríguez M., Sánchez-Tapias J.M., Suárez E., Esteban R. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2012). *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35 (7): 512-528.
4. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Disponible en: <https://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/easl-2017-clinical-practice-guidelines-on-the-management-of-hepatitis-b-virus-infection>
5. Nice 2013: Hepatitis B (chronic): diagnosis and management. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165>
6. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>
7. Norah A. et al. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Disponible en: https://www.aasld.org/sites/default/files/Terrault_et_al-2016-Hepatology.pdf
8. CHMP assesment report Vemlidy®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004169/WC500223216.pdf
9. Buti M., Gane E., Seto W.K., Chan H. Y.L., Chuang W-L, Stepanova T. et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:196-206.
10. Chan H.L.Y., Fung S., Seto W.K., Chuang W-L, Chen C.Y., Kim H.J. et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:185-95.
11. Arribas, José R et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), Each Coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *Journal of acquired immune deficiency syndrome.* 2017 March 09. [Epub ahead of print].



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Comunidad Autónoma de Canarias

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

El Laboratorio Titular, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Trasplante Hepático, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos, el Foro Español de Activistas en Tratamiento del VIH y la Federación Española de Hemofilia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.