

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Symtuza®) en infección por VIH

IPT, 44/2018. V1

Fecha de publicación: 16 de agosto de 2018[†]

Desde el comienzo de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aproximadamente 78 millones de personas han sido infectadas. Alrededor de 35 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 (AR) (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 de alta eficacia (TAR). La introducción de esta terapia de alta eficacia se ha asociado a una disminución drástica en la mortalidad y la morbilidad relacionada con el SIDA, tanto principalmente en EEUU como en Europa, pero también en países en vías de desarrollo. 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.

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+ (2). 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) (3).

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 del TAR y de los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, 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 beneficio/riesgo 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 (3). Debido a que el número de antirretrovirales ha aumentado, lo que permite nuevas combinaciones, se ha mejorado la eficacia y seguridad y ahora existe la posibilidad de simplificar el TAR (4).

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN, o a un IP potenciado (3). En estos momentos, como pauta preferente se consideran las combinaciones que incluyen dolutegravir o raltegravir, por ser pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas (3). Además, puede considerarse como pauta de elección en situaciones especiales, como D/C/F/TAF cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética o RPV/F/TAF, que puede considerarse de elección en pacientes con CVP < 100.000 copias/ml. Así mismo, GESIDA considera combinaciones de ITIAN de elección las formadas por Emtricitabina (FTC)/Tenofovir alafenamida (TAF) y por Abacavir (ABC)/Lamivudina (3TC) (3). La combinación Tenofovir disoproxil (TDF) puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarlas.

Los progresos en el tratamiento antirretroviral no solo incluyen avances en la eficacia de los fármacos para controlar la enfermedad, si no 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.

DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA (SYMTUZA®)

Symtuza® es un medicamento que combina a dosis fijas 800 mg de darunavir (DRV) (como etanolato), 150 mg de cobicistat (COBI), 200 mg de emtricitabina (FTC) y 10 mg de TAF (como fumarato) (D/C/F/TAF). Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores, con un peso corporal de al menos 40 kg).

La posología recomendada es de un comprimido una vez al día con alimentos.

Farmacología

Farmacodinamia

DRV es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1 (KD de 4,5 x 10⁻¹² M). Inhibe de manera selectiva la escisión de las poliproteínas Gag-Pol codificadas por el VIH en células infectadas por el virus, con lo que impide la formación de partículas virales infecciosas maduras.

COBI es un inhibidor selectivo de las enzimas del citocromo CYP3A, potenciando la exposición sistémica a los sustratos del CYP3A (como DRV). Es un análogo estructural de ritonavir, aunque a diferencia de éste último no presenta actividad antirretroviral.

FTC es un ITIAN. Una vez fosforilado en el interior de la célula, se incorpora al ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) e inhibe la replicación del VIH interrumpiendo la cadena del ADN.

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

TAF es un ITIAN. Es un profármaco del tenofovir. Una vez difosforilado se incorpora al ADN viral mediante la TI e interrumpe la cadena de ADN.

Farmacocinética

La biodisponibilidad de todos los componentes de D/C/F/TAF fue comparable a la observada cuando se administraron conjuntamente DRV 800 mg, COBI 150 mg y FTC/TAF 200/10 mg como formulaciones separadas; la bioequivalencia se estableció tras la administración de dosis únicas con el estómago lleno a sujetos sanos (N = 96).

La información farmacocinética disponible de D/C/F/TAF así como de sus componentes individuales en pacientes de edad avanzada es limitada (edad ≥ 65 años de edad).

No se ha investigado la farmacocinética de D/C/F/TAF en pacientes pediátricos. No obstante, se dispone de datos farmacocinéticos para los diferentes componentes de D/C/F/TAF que indican que las dosis de 800 mg de DRV, 150 mg de COBI, 200 mg de FTC y 10 mg de TAF producen exposiciones similares en adultos y en adolescentes de 12 años en adelante, con un peso de al menos 40 kg (5,6).

Eficacia

La eficacia y seguridad de D/C/F/TAF se basó principalmente en los resultados de un estudio de Fase II y en un estudio de bioequivalencia. También se incluyeron los datos más relevantes de la eficacia y seguridad de DRV/COBI y FTC/TAF de otras combinaciones. Por último, se incluyen los resultados de los estudios fase III AMBER y EMERALD.

Estudio TMC114FD2HTX1001 (5)

La bioequivalencia queda demostrada con el estudio TMC114FD2HTX1001 aleatorizado, cruzado, de 2 brazos que evaluó la farmacocinética a dosis simples y la bioequivalencia de la combinación a dosis fija D/C/F/TAF con dichos compuestos administrados junto con alimentos en sujetos sanos.

GS-US-299-0102 (5)

Se trata de un estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, exploratorio de eficacia y seguridad de FTC/TAF administrados con DRV/COBI. Se aleatorizó a pacientes sin tratamiento previo para recibir D/C/F/TAF (N = 103) o DRV potenciado con COBI (como fármacos independientes) más una combinación de dosis fijas de FTC/TDF (N = 50) una vez al día. Los principales criterios de inclusión para este ensayo fueron pacientes con una concentración plasmática de ARN del VIH-1 ≥ 5.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ > 50 células/ μ l en la selección.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con carga viral (copias de ARN del VIH-1 plasmática confirmada) inferior a 50 copias/ml en la semana 24 definido por el algoritmo snapshot de la FDA.

Los objetivos secundarios del estudio fueron la proporción de pacientes con carga viral (copias de ARN del VIH-1 plasmática confirmada) inferior a 50 copias/ml en la semana 48, cambio en la carga viral desde el inicio (log₁₀ HIV-1 RNA) y niveles de CD4+ en la semana 24 y 48.

En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes incluidos en este estudio.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio GS-US-299-0102

Characteristic	D/C/F/TAF (N=103)	DRV+COBI+TVD (N=50)	Total (N=153)	D/C/F/TAF vs DRV+COBI+TVD (p-value)
Age (years)				
N	103	50	153	0,23
Mean (SD)	35 (11,3)	37 (10,9)	35 (11,2)	
Median	31	36	33	
Q1, Q3	25, 42	28, 44	26, 43	
Min, Max	20, 68	18, 57	18, 68	
Sex (n, %)				
Male	95 (92,2%)	47 (94,0%)	142 (92,8%)	0,69
Female	8 (7,8%)	3 (6,0%)	11 (7,2%)	
Race (n, %)				
White	62 (60,2%)	30 (60,0%)	92 (60,1%)	0,99
Black or African American	36 (35,0%)	17 (34,0%)	53 (34,6%)	
Asian	2 (1,9%)	1 (2,0%)	3 (2,0%)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1,0%)	1 (2,0%)	2 (1,3%)	
Other	2 (1,9%)	1 (2,0%)	3 (2,0%)	
Ethnicity (n, %)				
Hispanic or latino	23 (22,3%)	9 (18,0%)	32 (20,9%)	0,54
Not hispanic o latino	80 (77,7%)	41 (82,0%)	121 (79,1%)	
Baseline Body Mass index (kg/m ²)				
N	103	50	153	0,94
Mean (SD)	26,3 (4,97)	26,1 (4,53)	26,2 (4,81)	
Median	25,1	24,7	24,9	
Q1, Q3	22,4, 29,6	22,7, 29,0	22,7, 29,2	
Min, Max	18,2, 42,7	17,6, 37,9	17,6, 42,7	

En las tablas 2 y 3 se muestran los datos de eficacia de los análisis realizados a las 24 y 48 semanas en el ensayo GS-US-299-0102.

Tabla 2. Resultados virológicos del estudio GS-US-299-0102 en las semanas 24

	D/C/F/TAF (N=103)	DRV+COBI+TVD (N=50)	D/C/F/TAF vs DRV+COBI+TVD	
			p-value ^a	Difference in percentages (95% CI) ^b
Virologic Success at week 24 ^c				
HIV-1 RNA < 50 copias/ml	77 (74,8%)	37 (74,0%)	0,64	3,3% (-11,4% to 18,1%)
Virologic Failure at week 24 ^c				
HIV-1 RNA ≥ 50 copias/ml	21 (20,4%)	12 (24,0%)		
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA ≥ 50 copias/ml ^d	7 (6,8%)	1 (2,0%)		
Added New ARV	0	0		
No Virologic Data in week 24 window ^c	5 (4,9%)	1 (2,0%)		
Discontinued Study Drug Due to AE/Death	1 (1,0%)	0		
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copias/ml ^d	4 (3,9%)	1 (2,0%)		

^aP-value for the superiority test comparing the percentages of virologic success was from the CMH test stratified by baseline HIV-1 RNA and race strata.

^b Difference in percentages of virologic success and its 95% CI were calculated based on baseline HIV-1 RNA stratum-adjusted MH proportion.

^c Week 24 window was between Day 140 and 195 (inclusive).

^d Discontinuation due to other reasons included subjects who discontinued study drug due to investigator's discretion, withdrew consent, lost to follow-up, subject noncompliance, protocol violation, pregnancy, and study discontinued by sponsor.

Tabla 3. Resultados virológicos del estudio GS-US-299-0102 en las semanas 48

	D/C/F/TAF (N=103)	DRV+COBI+TVD (N=50)	D/C/F/TAF vs DRV+COBI+TVD	
			p-value ^a	Difference in percentages (95% CI) ^b
Virologic Success at week 48 ^c				
HIV-1 RNA < 50 copies/ml	79 (76,7%)	42 (84,0%)	0,35	-6,2% (-19,9% to 7,4%)
Virologic Failure at week 48 ^c				
HIV-1 RNA ≥ 50 copies/ml	16 (15,5%)	6 (12,0%)		
Discontinued Study Drug Due to Lack of Efficacy	0	0		
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA ≥ 50 copies/ml ^d	9 (8,7%)	2 (4,0%)		
Added New ARV	0	0		
No Virologic Data in week 48 window ^c	8 (7,8%)	2 (4,0%)		
Discontinued Study Drug Due to AE/Death	1 (1,0%)	1 (2,0%)		
Discontinued Study Drug Due to Other Reasons and Last Available HIV-1 RNA < 50 copies/ml ^d	7 (6,8%)	1 (2,0%)		

^aP-value for the superiority test comparing the percentages of virologic success was from the CMH test stratified by baseline HIV-1 RNA and race strata.

^b Difference in percentages of virologic success and its 95% CI were calculated based on baseline HIV-1 RNA stratum-adjusted MH proportion.

^c Week 48 window was between Day 308 and 337 (inclusive).

^d Discontinuation due to other reasons included subjects who discontinued study drug due to investigator's discretion, withdrew consent, lost to follow-up, subject noncompliance, protocol violation, pregnancy, and study discontinued by sponsor.

Los resultados del análisis de la variable principal demuestran que D/C/F/TAF es no-inferior a DRV + COBI + FTC/TDF en la semana 24 [Análisis ITT: 74,8% vs 74%; diferencia 3,3% (IC 95%: -11,4% a 18,1%)]. [Análisis por protocolo en la semana 24: 77/91 (84,6%) para D/C/F/TAF y 37/47 (78,7%) para DRV+COBI+FTC/TDF (diferencia 8,3%; IC95% -5,3% a 22,0%)]. En la semana 48 los resultados muestran que D/C/F/TAF es inferior a DRV + COBI + FTC/TDF [Análisis ITT: 79/103 para D/C/F/TAF (76,7%) vs 42/50 para DRV+COBI+FTC/TDF (84,0%); (diferencia -6,2; IC95%: -19,9 a 7,4%)]. En el análisis por protocolo en semana 48 no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la respuesta viral [Análisis PP: 79/85 (92,9%) para D/C/F/TAF y 42/46 (91,3%) para DRV+COBI+ FTC/TDF (diferencia 2,4%; IC95%: -8,8% a 13,7%)].

Estudio AMBER (7)

Se trata de un estudio de fase III de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico en el que se evaluó la eficacia y seguridad de D/C/F/TAF versus DRV/c+ FTC/TDF en pacientes adultos y naive VIH.

En la tabla 4 se muestran las características basales de los pacientes incluidos en este estudio. Como criterio de inclusión, solo se limitaba que el paciente fuera sensible a los componentes de Symtuza®.

Tabla 4. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio AMBER

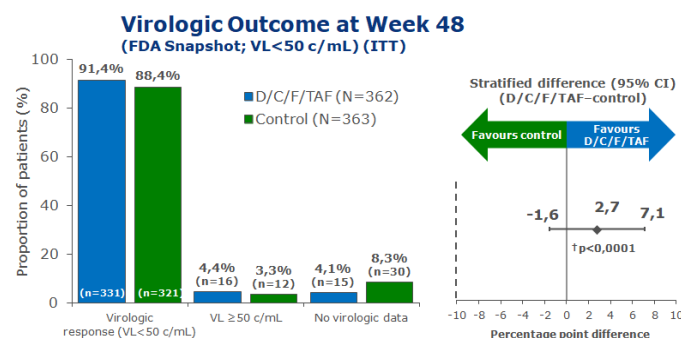
	D/C/F/TAF N=362	Control N=363	Total N=725
Median (IQR) age, years	34 (27–42)	34 (27–42)	34 (27–42)
Male, n (%)	318 (87,8)	322 (88,7)	640 (88,3)
Race, n (%)			
White	300 (82,9)	300 (82,6)	600 (82,8)
Black/African-American	40 (11,0)	40 (11,0)	80 (11,0)
Other races	22 (6,1)	23 (6,3)	45 (6,2)
Median (IQR) log ₁₀ VL, c/ml	4,4 (4,0–4,8)	4,6 (4,2–4,9)	4,5 (4,1–4,9)
VL ≥ 100,000 c/ml, n (%)	60 (16,6)	70 (19,3)	130 (17,9)
Median (IQR) CD4 ⁺ count, cells/mm ³	461,5 (342–617)	440,0 (325–594)	453,0 (333–601)
CD4 ⁺ count < 200 cells/mm ³	22 (6,1)	29 (8,0)	51 (7,0)
Median (IQR) eGFR _{cr} , ml/min (Cockcroft-Gault)	119 (105–135)	118 (103–138)	119 (104–136,5)
Genotype at screening	N=361	N=362	N=723
≥ 1 NNRTI RAMs	55 (15,2)	63 (17,4)	118 (16,3)
≥ 1 NRTI RAMs	18 (5,0)	16 (4,4)	34 (4,7)
≥ 1 primary PI RAMs	7 (1,9)	8 (2,2)	15 (2,1)

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con CV menor de 50 copias/ml a las 48 semanas; análisis FDA-snapshot; margen de no-inferioridad 10%.

Los resultados a la semana 48 muestran la no inferioridad de D/C/F/TAF vs la rama control [91,4% vs 88,4% CV < 50 copias/ml; diferencia 2,7% (IC 95% -1,6 a 7,1)]. No aparecieron mutaciones de resistencia asociadas a DRV o TAF en ninguno de los grupos.

En la figura 1 se muestran los resultados de eficacia del estudio AMBER.

Figura 1. Resultados de eficacia del estudio AMBER



Estudio EMERALD (8)

Se trata de un estudio de fase III de no inferioridad, aleatorizado, abierto, en el que se evaluó la eficacia y seguridad del cambio de un régimen una vez al día de un IP potenciado junto con FTC/TDF a un solo comprimido de D/C/F/TAF en adultos con carga viral suprimida.

En la tabla 5 se muestran las características basales de los pacientes incluidos en este estudio. Se permitió la inclusión de pacientes que hubieran fracasado virológicamente previamente, incluso a fármacos de la misma familia.

Tabla 5. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio EMERALD

	D/C/F/TAF QD N=763	Control N=378	Total N=1141
Median (range) age, years	46 (19–75)	45 (20–78)	46 (19–78)
Female, n (%)	140 (18,3)	65 (17,2)	205 (18,0)
Race, n (%)			
White	573 (75,1)	282 (74,6)	855 (74,9)
Black	155 (20,3)	82 (21,7)	237 (20,8)
Other	35 (4,6)	14 (3,7)	49 (4,3)
Median (range) years since diagnosis	9,3 (0,6–35,0)	8,9 (0,6–32,6)	9,3 (0,6–35,0)
Median (range) CD4 ⁺ count, cells/mm ³	630 (111–1921)	624 (131–1764)	628 (111–1921)
Used ≥1 ARV prior to screening regimen, n (%)	447 (58,6)	217 (57,4)	664 (58,2)
Prior VF, n (%)	116 (15,2)	53 (14,1)	169 (14,8)
Boosted PI at screening, n (%)			
DRV	537 (70,4)	266 (70,4)	803 (70,4)
ATV	167 (21,9)	82 (21,7)	249 (21,8)
LPV	59 (7,7)	30 (7,9)	89 (7,8)
COBI, n (%)	104 (13,6)	65 (17,2)	169 (14,8)

La variable principal del estudio se definió como la tasa de pacientes con repunte virológico hasta la semana 48 de tratamiento. El repunte virológico se definió como carga viral confirmada ≥ 50 copias/ml o abandonos (por cualquier causa) con una última muestra con carga viral ≥ 50 copias/ml.

Según el análisis snapshot de la FDA la proporción de pacientes tratados que presentan baja carga viral fue de 94,9% para D/C/F/TAF frente al 93,7% del brazo control. Entre los pacientes con repunte virológico, 12 de 19 (63%) de los pacientes con D/C/F/TAF y 4 de 8 (50%) del control obtuvieron nuevamente un nivel por debajo de 50 copias/ml en la semana 48 sin cambiar de régimen.

En la figura 2 se muestran los resultados de la variable principal del estudio EMERALD ((A) repunte virológico acumulado confirmado en la semana 48 y (B) análisis FDA-snapshot en la semana 48).

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de D/C/F/TAF en pacientes pediátricos. El uso de D/C/F/TAF en pacientes adolescentes mayores de 12 años y menores de 18, que no habían recibido previamente TAR y con un peso de al menos 40 kg está respaldado por dos ensayos en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 (TMC114-C230 y GS-US-292-0106). No obstante, se dispone de datos farmacocinéticos para los diferentes componentes de D/C/F/TAF que indican que las dosis de 800 mg de DRV, 150 mg de COBI, 200 mg de FTC y 10 mg de TAF producen exposiciones similares en adultos y en adolescentes de 12 años en adelante, con un peso de al menos 40 kg.

Sin embargo, el tamaño del comprimido (22 mm x 10 mm) dificulta su indicación a pacientes menores de 12 años.

Figura 2. Resultados de eficacia del estudio EMERALD

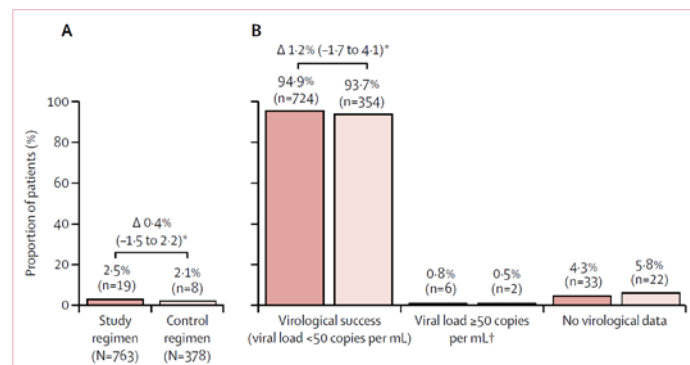


Figure 2: Confirmed virological rebound cumulative through week 48 (A) and FDA-snapshot analysis at week 48 (B)
Study regimen=darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide. Control regimen=boosted protease inhibitor plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. *Difference in proportion with corresponding 95% CI was calculated with the Mantel-Haenzel test, with adjustment for boosted protease inhibitor used at screening. †Last viral load in the week 48 window greater than or equal to 50 copies per mL, or discontinuations for efficacy reasons, or premature discontinuations not due to efficacy, adverse events, or death with a last (single) viral load greater than or equal to 50 copies per mL.

Seguridad

El perfil de seguridad global de D/C/F/TAF se basa principalmente en los datos obtenidos en los estudios GS-US-299-0102, AMBER y EMERALD, y en todos los datos disponibles de ensayos clínicos y post comercialización de sus componentes. En total 1228 pacientes han recibido la combinación fija D/C/F/TAF. Los estudios de Fase I llevados a cabo en voluntarios sanos incluyeron un total de 231 pacientes que recibieron la combinación.

Los estudios de apoyo presentados incluyen un total de 3674 pacientes, de los cuales 335 adultos recibieron al menos una dosis de DRV/COBI, 1797 adultos y 50 adolescentes de E/C/F/TAF y 103 adultos de D/C/F/TAF.

En el estudio Fase II GS-US-299-0102, los efectos adversos (EA) más frecuentes comunes a D/C/F/TAF y DRV + COBI + FTC/TDF fueron: diarrea (21,4% vs 26%), infección del tracto respiratorio superior (15,5% vs 14%), cansancio (13,6% vs 18%) y náuseas (12,6% vs 10%). Otros EA, en el grupo de D/C/F/TAF fueron artralgia (8,7%) y rash (11,7%) y en el grupo de DRV + COBI + FTC/TDF, flatulencia (12%), vómitos, dolor en extremidades y deficiencia de vitamina D (10%). El perfil de efectos adversos fue muy similar entre los dos grupos. Los EA considerados relacionados con el medicamento se describieron en un 41,7% en el grupo D/C/F/TAF y en un 38% en el grupo de DRV + COBI + FTC/TDF. Los efectos adversos más comunes relacionados con el medicamento fueron diarrea (13,6% vs 14%), flatulencia (3,9% vs 10%), náuseas (9,7% vs 6%) y cansancio (8,7% vs 8%).

Se describieron efectos adversos grado 3 y 4 en un porcentaje muy similar entre ambos grupos, 6,8% en el grupo de D/C/F/TAF y 8% en el grupo de DRV + COBI + FTC/TDF, de los cuales un 1% y un 2% respectivamente se relacionaron con el fármaco. Se reportaron 5 (4,9%) efectos adversos graves en el grupo de D/C/F/TAF y 2 (4%) en el grupo de DRV + COBI + FTC/TDF, de los que solo uno del grupo D/C/F/TAF se consideró un efecto adverso grave relacionado con el medicamento.

Dos pacientes de cada grupo abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos: rash y abuso de sustancias en el grupo D/C/F/TAF y empeoramiento de la diarrea y tubulopatía renal proximal en el grupo de DRV + COBI + FTC/TDF.

En el estudio AMBER de pacientes naive, el perfil de efectos adversos fue muy similar entre los dos grupos de tratamiento. Los efectos adversos más comunes relacionados con el fármaco fueron diarrea, rash y náuseas. Todos los episodios de diarrea fueron leves o moderados (grado 1 y 2). No aparecieron efectos adversos a nivel renal relacionados con el fármaco y ninguno dio lugar a interrupciones del tratamiento.

Los efectos adversos grado 3 y 4 y las interrupciones del tratamiento por efectos adversos fueron muy bajos en ambos grupos. Un 2% (7 pacientes) en el brazo de D/C/F/TAF y 4% (16 pacientes) en el brazo de DRV/c + FTC/TDF, interrumpieron el tratamiento. No hubo interrupciones relacionadas con efectos adversos del sistema nervioso central.

En el estudio de cambio de tratamiento con carga viral suprimida (EMERALD) los EA más comunes a D/C/F/TAF y control fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (10,6% vs 10,3%), dolor de espalda (7,1% vs 5,6%), deficiencia vitamina D (6,6% vs 7,1%) y osteopenia (5% vs 5,5%). El perfil de efectos adversos fue muy similar entre los dos grupos.

Se describieron efectos adversos grado 3 y 4 en un porcentaje muy similar entre ambos grupos, 6,8% en el grupo de FTC/TAF y 8,2% en el grupo control. Se reportaron 35 (4,6%) efectos adversos graves en el grupo de D/C/F/TAF y 18 (4,8%) en el grupo control.

Un paciente en el grupo de D/C/F/TAF y dos en el control abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos: empeoramiento de la función hepática en el grupo D/C/F/TAF y nefropatía y tubulopatía en grupo control.

Parámetros de laboratorio

En el estudio GS-US-299-0102 no se observaron cambios clínicamente relevantes en los parámetros hematológicos ni bioquímicos. Se produjo un incremento en CT, HDL, LDL y triglicéridos en condiciones de ayunas en ambos grupos en las semanas 24 y 48 excepto una disminución de los triglicéridos en ayunas en la semana 48 en el grupo de DRV + COBI + FTC/TDF. Aparecieron diferencias significativas en el grupo D/C/F/TAF en la mediana de incrementos del CT y LDL en ayunas en la semana 24 y 48 con respecto al valor basal y para los cuatro parámetros en la semana 48. La hipercolesterolemia fue más común en el grupo D/C/F/TAF que en el grupo con DRV + COBI + FTC/TDF (57,6% vs 36,7% respectivamente).

En el estudio AMBER, las alteraciones de laboratorio fueron similares en ambos grupos y la mayor parte de ellas de grado 1 y 2.

Los incrementos medios desde la basal a la semana 48 en los parámetros lipídicos fueron mayores en la rama de D/C/F/TAF versus la rama control, incluido el valor del HDL, con lo que la ratio CT/HDL presentó una pequeña diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo control (0,20 grupo D/C/F/TAF versus 0,08 DRV/c + FTC/TDF).

En el estudio EMERALD, la mayoría de las alteraciones de los parámetros de laboratorio fueron de grado 1 o 2. Sólo se observaron diferencias significativas en las alteraciones grado 3 y 4 para las concentraciones de LDL (7% en pacientes tratados con D/C/F/TAF vs 1,7% en grupo control) y de bilirrubina (0,1% en pacientes tratados con D/C/F/TAF vs 6% en grupo control).

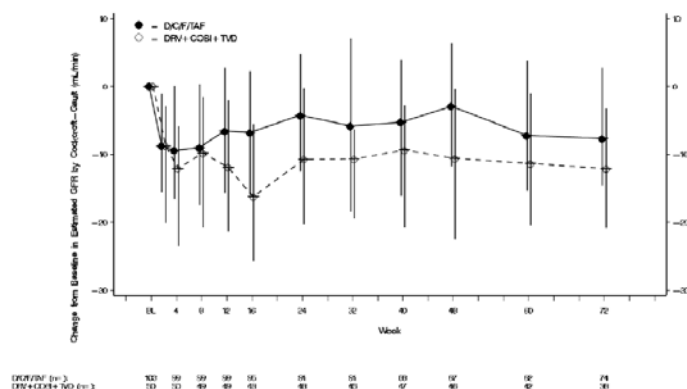
Nefrotoxicidad

En cuanto a la seguridad renal del estudio GS-US-299-0102, no se describieron casos de tubulopatía proximal renal (incluido el síndrome de Fanconi) en pacientes que habían recibido D/C/F/TAF con resultados hasta la semana 72. Se interrumpió el tratamiento en un paciente en el brazo de DRV + COBI + FTC/TDF por tubulopatía proximal renal.

Se ha demostrado que COBI reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina.

En el estudio GS-US-299-0102 los cambios en el aclaramiento de creatinina se produjeron en las primeras 2 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables durante 48 semanas. En la semana 48, las variaciones con respecto al valor basal fueron menores con D/C/F/TAF que con DRV + COBI + FTC/TDF (figura 3).

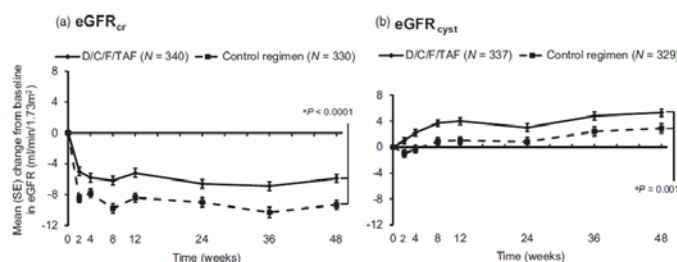
Figura 3. Cambio medio de creatinina sérica (Cr_s) respecto al nivel basal. Estudio GS-US-299-0102



En el estudio AMBER, los incrementos de creatinina sérica fueron consistentes con los ya vistos en otros estudios de fármacos potenciados con cobicistat, en todo caso menores que en el grupo control. Por ello, el descenso medio del filtrado glomerular a la semana 48 fue menor en el brazo de D/C/F/TAF que en el control (-5,9 vs -9,3 ml/min respectivamente) (figura 4).

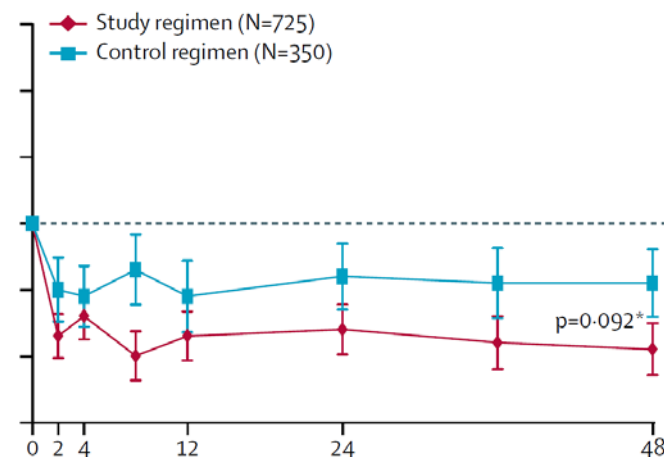
Además, el filtrado glomerular medido por Cistatina C aumentó de forma significativa en los pacientes del brazo de D/C/F/TAF versus el control (5,3 vs 2,9 ml/min).

Figura 4. Cambio medio de eGFR. Estudio AMBER



En el estudio EMERALD no se observaron diferencias significativas en la semana 48 en relación con los niveles de creatinina sérica o el aclaramiento de creatinina, aunque se observó un mayor incremento de los niveles de creatinina y un mayor descenso del aclaramiento en el grupo de D/C/F/TAF posiblemente debido al efecto de COBI (figura 5).

Figura 5. Cambio medio de creatinina sérica respecto al nivel basal. Estudio EMERALD



Reducción de la densidad mineral ósea y riesgo de fractura

En el estudio GS-US-299-0102 la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral y cadera, fue menor en el grupo FTC/TAF que en el grupo FTC/TDF con diferencias estadísticamente significativas tanto en la semana 24 como en la semana 48 ($p < 0,002$). No se reportó ninguna fractura.

Efectos adversos de especial interés en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No hay datos del uso de D/C/F/TAF o de sus componentes en pacientes con insuficiencia renal grave. Los datos disponibles en esta población (derivados de los estudios GS-US-236-0118 y GS-US-292-0112) indican que el perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es en general similar a pacientes VIH con función renal normal.

Población pediátrica

No se ha investigado la seguridad de D/C/F/TAF en pacientes pediátricos. No obstante, la seguridad de los componentes de Symtuza® se evaluó durante el estudio clínico TMC114-C230 (N = 12) realizado con DRV/r y en el estudio GS-US-292-0106 (N = 50) con una combinación de dosis fijas de EVG/COBI/FTC/TAF. Los datos de estos estudios mostraron que el perfil de seguridad global de los componentes de D/C/F/TAF en pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años y con un peso mínimo de 40 kg era similar al observado en la población adulta.

Pacientes coinfectados VIH/VHB

No se ha investigado la seguridad de D/C/F/TAF en pacientes coinfectados.

La seguridad de FTC/TAF en combinación con EVG/COBI se evaluó aproximadamente en 70 pacientes coinfectados por el VIH/VHB que estaban recibiendo tratamiento para el VIH en un estudio clínico abierto (GS-US-292-1249). Basándose en esta experiencia limitada, el perfil de seguridad de FTC/TAF en pacientes coinfectados por el VIH/VHB parece ser similar al observado en los pacientes con mono infección por el VIH-1.

DISCUSIÓN

La autorización positiva de D/C/F/TAF por parte de la EMA se basó en los resultados del estudio pivotal de bioequivalencia, donde se demuestra que la combinación a dosis fijas de D/C/F/TAF es bioequivalente a la administración de forma separada de DRV + COBI + F/TAF.

El estudio Fase II GS-US-299-0102 demostró la no- inferioridad de D/C/F/TAF frente a DRV+COBI+FTC/TDF en respuesta viral en pacientes naïve a las 24 semanas. Sin embargo, en la semana 48 los resultados indican que se obtiene una respuesta inferior que en el brazo del comparador. Esto puede deberse a una mayor frecuencia de sujetos en el grupo D/C/F/TAF que abandonaron el tratamiento por causas diferentes a la falta de eficacia. Ninguno de los abandonos se relacionó con la falta de seguridad del fármaco que justificara el mayor rango de abandono en el grupo D/C/F/TAF (3). Además, los resultados de eficacia en el análisis PP en la semana 48 están más acorde a la respuesta virológica esperada y similar a lo observado en otras combinaciones a dosis fijas. El ensayo fase III AMBER confirma esta hipótesis de no-inferioridad en semana 48 en pacientes naïve con una tasa de eficacia del 91,4% y un porcentaje de discontinuaciones del 2% en la rama de D/C/F/TAF.

El estudio de cambio de tratamiento de pacientes con carga viral suprimida EMERALD, aunque presenta la limitación de ser un estudio abierto y que no tiene poder estadístico para analizar los resultados en los distintos subgrupos (principalmente el tipo de IP potenciado usado), se considera que demuestra la no inferioridad de

D/C/F/TAF frente a otros regímenes de FTC/TDF con otros IP potenciados.

Ningún paciente ha desarrollado mutaciones a DRV, ni TDF/TAF en los dos estudios pivotaes AMBER y EMERALD.

El perfil de seguridad D/C/F/TAF es globalmente aceptable, con un bajo porcentaje de efectos adversos graves. Uno de los principales inconvenientes del uso de TDF son sus efectos adversos a nivel óseo y renal los cuales pueden conllevar, en muchos casos, interrupciones y cambios en el tratamiento antirretroviral del paciente

A nivel óseo, los datos de seguridad de D/C/F/TAF sugieren una mejoría en cuanto a la densidad mineral ósea frente a DRV + COBI + FTC/TDF, que no se traduce en una menor tasa de EAs a nivel óseo de TAF frente a TDF. No se conoce la relevancia clínica de este hecho en cuanto al incremento del riesgo de fractura. En los estudios sin comparador en insuficiencia renal y adolescentes, también se observa que DMO mejora o no se altera, respectivamente.

En cuanto a la seguridad renal, los datos sugieren también que TAF podría inducir menor daño renal. Se debe tener en cuenta que los estudios no tienen potencia para evaluar eventos adversos tales como fallo renal o fractura. Además, se desconoce si estas mejoras se mantendrán en el tiempo, siendo necesario resultados de estudios a más largo plazo. TAF produce alteraciones sobre el perfil lipídico pero estos se pueden considerar semejantes a los producidos por otros regímenes habitualmente usados.

CONCLUSIÓN

La combinación D/C/F/TAF está indicada para el tratamiento de VIH-1 en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores, con un peso corporal de al menos 40 kg). Su uso debe ser guiado con un análisis genotípico.

Como pauta para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1, D/C/F/TAF supone alternativa frente a las combinaciones con TDF.

En pacientes con carga viral suprimida en los que se plantee el cambio del tratamiento antirretroviral, D/C/F/TAF constituye una alternativa terapéutica frente a otros regímenes basados en un inhibidor de la proteasa.

D/C/F/TAF y D/C+F/TDF 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 ser de utilidad en pacientes que requieran un cambio en su tratamiento antirretroviral por alteraciones de la función renal. Se debe tener en cuenta que sólo se disponen de datos del uso de TAF en otras combinaciones a 144 semanas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre Symtuza® 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. 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://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf.



4. Knobel H, Polo R, Escobar I (Coordinadores). Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización junio de 2008).
5. CHMP Assessment report Symtuza®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004391/WC500235526.pdf.
6. Ficha técnica de Symtuza®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf.
7. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, Mills A, Reynes J, Van Landuyt E, Lathouwers E, Hufkens V, Jezorwski J, Vanveggel S, Opsomer M; AMBER study group. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. AIDS. 2018 Jul 17;32(11):1431-1442. doi: 10.1097/QAD.0000000000001817.
8. Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al.; EMERALD study group. 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. Lancet HIV. 2018; 5: e23-e34.

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 Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.