



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de bictegravir/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida (Biktarvy®) en infección por VIH

IPT, 17/2019. V2

Fecha de publicación: 7 de agosto de 2019<sup>†</sup>

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 generalización del uso del TAR se ha asociado a una disminución drástica en la morbimortalidad relacionada con el SIDA (2). El objetivo de la terapia antirretroviral es retrasar la progresión de la enfermedad, la mejoría 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 (3) 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/ $\mu$ L, por lo que actualmente las guías recomiendan administrar TAR a todos los pacientes tan pronto como sea posible tras el diagnóstico (4).

Las directrices actuales de tratamiento para pacientes sin TAR previo, recomiendan un abordaje terapéutico basado en combinaciones de dos o 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. Las combinaciones de tres fármacos deben 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/p) o inhibidor de la integrasa (INI). Por el momento, la única pauta doble recomendable consiste en la combinación de un ITIAN (3TC) y un INI (DTG). 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 (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).

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

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.

## BICTEGRAVIR/ EMTRICITABINA/ TENOFOVIR ALAFENAMIDA (BIKTARVY®)

Biktarvy® es un antirretroviral que combina tres medicamentos: 50 mg de bictegravir, 200 mg de emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida fumarato (equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida -TAF).

Biktarvy® está indicado para el tratamiento de adultos infectados por VIH sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a FTC o a tenofovir.

### Farmacología (6,7)

Bictegravir (BIC) es un inhibidor de la integrasa del VIH-1, enzima codificada por el VIH-1. La inhibición impide la integración del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del huésped. BIC tiene la vida media de disociación más prolongada de los complejos integrasa-ADN del VIH-1 tanto en virus wild type como en cepas mutantes en comparación con DTG (dolutegravir), RAL (raltegravir) y EVG (elvitegravir). Una vida media de disociación más prolongada de los complejos integrasa-ADN del VIH-1 puede correlacionarse con una alta barrera a las resistencias *in vitro*.

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.

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.

### Eficacia

Se evaluó la eficacia de BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) en cuatro estudios de no inferioridad de fase III. Dos estudios incluyeron pacientes sin tratamiento previo (naïve) GS-US-380-1489 (N=629) y GS-US-380-1490 (N=645) y dos estudios incluyeron pacientes con carga viral suprimida GS-US-380-1844 (N= 563) y GS-US-380-1878 (N=577).

#### Estudios pivotaes en pacientes naïve (8,9)

Estudio GS-US-380-1489 de fase III, doble ciego, multicéntrico, con control activo, aleatorizado y de no-inferioridad en adultos infectados por VIH en los que se comparó la eficacia y seguridad de BIC/FTC/TAF frente a DTG/ABC/3TC (600/50/300 mg).

Se incluyeron 631 pacientes aleatorizados (1:1) a BIC/FTC/TAF (N=316) o DTG/ABC/3TC (N=315) una vez al día.

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de febrero de 2019.

Estudio GS-US-380-1490 de fase III, doble ciego, multicéntrico, con control activo, aleatorizado y de no-inferioridad en adultos infectados por VIH en los que se comparó la eficacia y seguridad de BIC/FTC/TAF frente a DTG (50 mg) + FTC/TAF (200/25 mg).

Se incluyeron 645 pacientes aleatorizados (1:1) para recibir BIC/FTC/TAF (N=320) o DTG + FTC/TAF (N= 325) una vez al día.

Los principales criterios de inclusión para estos ensayos fueron pacientes con una concentración plasmática de ARN del VIH-1  $\geq$  500 copias/ml y que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo, sin infección crónica por VHB en el estudio 1489 y con infección crónica por VHB en el estudio 1490, HLA-B\*5701 negativo, con un índice de filtración glomerular estimado (IFG)  $\geq$  50 ml/min en el estudio 1489 y con índice de filtración glomerular estimado (IFG)  $\geq$  30ml/min en el estudio 1490 y no tenían resistencia documentada a FTC, tenofovir, ABC o 3TC.

En ambos estudios, los pacientes se estratificaron en función del ARN del VIH-1 basal ( $\leq$  de 100.000 copias/ml,  $>$  de 100.000 copias/ml a  $\leq$  de 400.000 copias/ml, o  $>$  de 400.000 copias/ml), por recuento de CD4 ( $<$  de 50 células/ $\mu$ l, 50-199 células/ $\mu$ l, o  $\geq$  de 200 células/ $\mu$ l), y por región (EEUU o fuera de EEUU).

La variable principal de eficacia, en ambos estudios, fue la proporción de pacientes con carga viral (copias de ARN del VIH-1 plasmática confirmada) inferior a 50 copias/ml en la semana 48 definido por el algoritmo *snapshot* de la FDA con un margen de no-inferioridad de -12%.

Entre las variables secundarias se encontraba el cambio medio de los niveles de linfocitos CD4+ del momento basal a la semana 48.

#### Resultados:

Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre ambos grupos de tratamiento en los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490.

En el estudio GS-US-380-1489, los resultados del análisis de la variable principal demuestran que BIC/FTC/TAF es no inferior a ABC/DTG/3TC (Análisis por ITT); en la semana 48 un 92,4% de pacientes (n=290 de 314) tratados con BIC/FTC/TAF tuvo una carga viral inferior a 50 copias/ml vs 93,0% de pacientes (n=293 de 315) tratados con ABC/DTG/3TC. La diferencia entre ambos tratamientos fue de -0,6% (IC 95%; -4,8% a 3,6%).

Las tasas de fracaso virológico fueron bajas del 1% y 4% en los grupos con bictegravir y dolutegravir, respectivamente. No se detectaron mutaciones de resistencia a los antirretrovirales en ninguno de los casos de fracaso virológico.

En el estudio GS-US-380-1490, los resultados del análisis de la variable principal demuestran que BIC/FTC/TAF es no inferior a DTG + FTC/TAF (Análisis por ITT); en la semana 48 un 89,4% de pacientes (N= 286 de 320) tratados con BIC/FTC/TAF tuvo una carga viral inferior a 50 copias/ml vs 92,9% pacientes (N=302 de 325) tratados con DTG + FTC/TAF. La diferencia entre ambos tratamientos fue de -3,5% (IC 95%; -7,9% a 1,0%).

Las tasas de fracaso virológico fueron bajas del 4% y 1% en los grupos con bictegravir y dolutegravir, respectivamente. No se detectaron mutaciones de resistencia a los antirretrovirales en ninguno de los casos de fracaso virológico.

En ambos estudios, los resultados del tratamiento fueron similares en todos los subgrupos analizados: edad, sexo, raza, carga viral basal, recuento basal de células CD4+ y región geográfica. Una de las variables secundarias de eficacia fue la diferencia en el recuento de los linfocitos CD4+ desde el momento basal hasta la semana 48. En el estudio GS-US-380-1489 la media de los recuentos

de células CD4 aumentó desde el momento basal hasta semana 48 233 células/ $\mu$ L (DS 185,2) en el grupo BIC/FTC/TAF frente a 229 células/ $\mu$ L (DS 188,8) en el grupo ABC/DTG/3TC. En el estudio GS-US-380-1490 la media de los recuentos de células CD4 aumentó desde el momento basal hasta semana 48 en 180 células/ $\mu$ l (DS 166,6) en el grupo BIC/FTC/TAF frente a 201 células/ $\mu$ l (DS 166,4) en el grupo DTG + FTC/TAF. En la tabla 1 se presentan los resultados combinados de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 en la semana 48.

*Pacientes infectados por el VIH -1 con carga viral suprimida (10,11)*

El estudio GS-US-380-1844 de fase III, doble ciego, multicéntrico, con control activo, aleatorizado en adultos infectados por VIH virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1  $<$  50 copias/ml) en los que se evaluó la eficacia y seguridad al cambiar de una pauta antirretroviral estable ( $\geq$  de 3 meses consecutivos) con DTG + ABC/3TC o con DTG/ABC/3TC a una pauta con BIC/FTC/TAF. El objetivo del estudio era mantener la supresión virológica hasta la semana 48 tras la exposición de BIC/FTC/TAF.

Se aleatorizaron 563 pacientes 1:1 en el momento inicial del estudio a recibir BIC/FTC/TAF (N=282) o mantenerse con su pauta antirretroviral (N=281).

Los pacientes incluidos en el estudio eran adultos infectados por el VIH, virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1  $<$  50 copias/ml) durante al menos 3 meses con una pauta basada en DTG/ABC+3TC o de DTG/ABC/3TC, sin infección crónica por VHB, con un índice de filtración glomerular estimado (IFG)  $\geq$  50 ml/min y no tenían resistencia documentada a DTG o ABC o 3TC.

El estudio GS-US-380-1878 de fase III, abierto, multicéntrico, con control activo, aleatorizado en adultos infectados por VIH virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1  $<$  50 copias/ml) en los que se evaluó la eficacia y seguridad al cambiar de una pauta antirretroviral basada en un IP atazanavir (ATV) o darunavir (DRV) (potenciado con cobicistat o ritonavir) y dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ABC/3TC o FTC/TDF) a BIC/FTC/TAF. El objetivo del estudio era mantener la supresión virológica hasta la semana 48 tras la exposición a BIC/FTC/TAF.

Se aleatorizaron 577 pacientes en una proporción 1:1 en el momento inicial del estudio a BIC/FTC/TAF (N=290) o mantenerse con su pauta antirretroviral inicial (N= 287). Los pacientes se estratificaron en función de la pauta de tratamiento previa. El 15 % de los pacientes estaban en tratamiento con ABC/ 3TC + atazanavir o darunavir (potenciado con cobicistat o ritonavir) y el 85 % de los pacientes estaban en tratamiento FTC/TDF + atazanavir o darunavir (potenciado con cobicistat o con ritonavir).

Los pacientes incluidos en el estudio eran adultos infectados por el VIH, virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1  $<$  50 copias/ml infectados durante al menos 6 meses) con una pauta estable basada en ABC/3TC o FTC/TDF (200/300 mg) + atazanavir o darunavir, con un índice de filtración glomerular estimado (IFG)  $\geq$  50 ml/min, sin uso previo de ningún INI, no tenían resistencia documentada a FTC o TDF o ABC o 3TC incluidas, entre otras, las mutaciones de resistencia a transcriptasa inversa K65R y M184V/I. Los pacientes con infección por VHB (aquellos no tratados TDF) o por VHC pudieron participar en el estudio.

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue la proporción de pacientes en la semana 48 con niveles de carga viral  $\geq$  a 50 copias/ml.

En el estudio GS-US-380-1844 en la semana 48 un 1,1% de pacientes (N=3 de 282) que cambiaron de pauta a BIC/FTC/TAF tuvieron una carga viral  $\geq 50$  copias/ml vs 0,4% de pacientes (N=1 de 281) que continuaron con su pauta TAR (DTG + ABC/3TC o DTG/ABC/3TC). La diferencia entre ambos tratamientos fue de 0,7% (IC 95%; -1,0 % a 2,8%).

En un análisis complementario se evaluó la proporción de fracasos virológicos en la semana 48. Sólo hubo un 0,4% de fallos virológicos en el grupo BIC/FTC/TAF. No se detectaron mutaciones de resistencia a ningún antirretroviral del estudio.

BIC/FTC/TAF fue no inferior a la pauta de control. Los resultados del tratamiento fueron similares en todos los subgrupos analizados: edad, género, raza, adherencia al tratamiento y región.

En el estudio GS-US-380-1878 en la semana 48 un 1,7% de pacientes (N= 5 de 290) que cambiaron de pauta a BIC/FTC/TAF tuvieron una carga  $\geq 50$  copias/ml vs 1,7% pacientes (N =5 de 287) que continuaron con su pauta TAR (ABC/3TC + azatacavir o ABC/3TC + darunavir o FTC/TDF + atazanavir o FTC/TDF + darunavir). La diferencia entre ambos tratamientos fue de 0,0% (IC 95%; -2,5% a 2,5%).

Las tasas de fracaso virológico fueron muy bajas, de 1,1% para BIC/FTC/TAF y de 0,8% en el grupo control. Un paciente del grupo control (DRVr + ABC/3TC) desarrolló resistencia al tratamiento.

En el estudio GS-US-380-1878 el 100% (8/8) de los pacientes coinfectados por VIH/VHB en el momento basal del estudio en el grupo de BIC/FTC/TAF mantuvieron el ADN del VHB  $< 29$  UI/ml y el ARN del VIH  $< 50$  copias/ml en la semana 48.

BIC/FTC/TAF fue no inferior a la pauta de control. Los resultados del tratamiento fueron similares en todos los subgrupos analizados: edad, género, raza y región.

Independientemente del régimen de tratamiento anterior (FTC/TDF vs ABC/ 3TC), las tasas de respuesta fueron altas y similares entre ambos grupos de tratamiento. En la tabla 2 se presentan los resultados combinados de los estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878 en la semana 48.

**Tabla 1. Resultados virológicos combinados de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 en la semana 48 en pacientes que no habían recibido tratamiento previo**

	B/F/TAF (n=634) <sup>b</sup>	ABC/DTG/3TC (n=315) <sup>c</sup>	DTG + F/TAF (n=325) <sup>d</sup>
ARN del VIH-1 $< 50$ copias/ml	91 %	93 %	93 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %) B/F/TAF frente a comparador	-	-2,1 % (-5,9 % a 1,6 %)	-1,9 % (-5,6 % a 1,8 %)
ARN del VIH-1 $\geq 50$ copias/ml <sup>e</sup>	3 %	3 %	1 %
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48	6 %	4 %	6 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte <sup>f</sup>	$< 1$ %	1 %	1 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible $< 50$ copias/ml <sup>g</sup>	4 %	3 %	4 %
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	2 %	$< 1$ %	1 %
<b>Porcentaje (%) de pacientes con ARN del VIH-1 <math>&lt; 50</math> copias/ml por subgrupo<sup>h</sup></b>			
Por carga viral basal $\leq 100.000$ copias/ml	92 %	94 %	93 %
$> 100.000$ copias/ml	87 %	90 %	94 %
Por recuento basal de células CD4+			
$< 200$ células/mm <sup>3</sup>	90 %	81 %	100 %
$\geq 200$ células/mm <sup>3</sup>	91 %	94 %	92 %
ARN del VIH-1 $< 20$ copias/ml	85 %	87 %	87 %

ABC=abacavir DTG=dolutegravir 3TC=lamivudina

F/TAF=emtricitabina/tenofovir alafenamida

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 295 y 378 (ambos inclusive).

b Combinado del estudio GS-US-380-1489 (n=314) y el estudio GS-US-380-1490 (n=320).

c Estudio GS-US-380-1489

d Estudio GS-US-380-1490

e Incluye a pacientes que tenían  $\geq 50$  copias/ml en la ventana de la semana 48; pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral  $\geq 50$  copias/ml.

f Incluye a pacientes que abandonaron debido a un AA o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos del tratamiento durante la ventana especificada.

g Incluye a pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

h Entre los pacientes que tenían  $\geq 50$  copias/ml en la ventana de la semana 48 se ha incluido a los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia (n=0), y a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia (B/F/TAF n=12; ABC/DTG/3TC n=2; DTG + F/TAF n=3), y que en el momento del abandono tenían un valor viral  $\geq 50$  copias/ml.

**Tabla 2: Resultados virológicos de los estudios GS-US-380-1844 y GS-US-380-1878 en la semana 48**

	Estudio GS-US-380-1844		Estudio GS-US-380-1878	
	B/F/TAF (n=282)	ABC/DTG/3TC (n=281)	B/F/TAF (n=290)	Pauta basal basada en ATV-o DRV (n=287)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	94 %	95 %	92 %	89 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	-1,4 % (-5,5 % a 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % a 8,2 %)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml <sup>b</sup>	1 %	<1 %	2 %	2 %
Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	0,7 % (-1,0 % a 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % a 2,5 %)	
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48	5 %	5 %	6 %	9 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a AA o muerte y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml	2 %	1 %	1 %	1 %
Abandonaron la medicación del estudio debido a otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml <sup>c</sup>	2 %	3 %	3 %	7 %
Datos ausentes (missing data) durante la ventana pero en tratamiento con la medicación del estudio	2 %	1 %	2 %	2 %

ABC=abacavir ATV=atazanavir DRV=darunavir DTG=dolutegravir 3TC=lamivudina

a La ventana de la semana 48 fue entre los días 295 y 378 (ambos inclusive).

b Incluye a pacientes que tenían ≥50 copias/ml en la ventana de la semana 48; pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, pacientes que abandonaron por motivos distintos de la ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml.

c Incluye a pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

## Seguridad (6,7)

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad de todos los estudios de fase II (305 pacientes) y III (1206 pacientes) realizados con Biktarvy®. En total, la base de datos de seguridad está formada por los datos de 1.511 pacientes que recibieron al menos una dosis de BIC/FTC/TAF. La duración de la exposición fue similar entre los grupos dentro de cada estudio.

En estudios clínicos de pacientes naïve tratados con Biktarvy® durante 48 semanas, el 83,4% de los pacientes expuestos presentaron algún evento adverso (EAA) si bien sólo el 21,9% de los pacientes presentaron algún EA relacionado con el medicamento a estudio. Los EA relacionados con la medicación notificados con más frecuencia (<5%) fueron cefalea (4,6%), diarrea (4,6%) y náuseas (4,1%). Los EAs relacionados con la medicación grado 3 o 4 y discontinuaciones en el tratamiento por reacciones adversas fueron bajas (0,8% en ambos casos) El 0,5% de los pacientes presentaron EAs graves relacionados con el medicamento a estudio, comparable a lo observado en el resto de grupos de tratamiento.

El perfil de seguridad fue similar en los pacientes infectados por el VIH-1 naïve y los infectados por el VIH-1 con carga viral suprimida.

Respecto a las reacciones adversas de especial interés, se observó una elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia (no reflejado en la ficha técnica en el primer caso y como hallazgo poco frecuente en el segundo) en mayor proporción en los pacientes expuestos a BIC/FTC/TAF en comparación a aquellos regímenes basados en DTG.

Aunque no se produjeron reacciones de hipersensibilidad hepática y las elevaciones fueron leves y transitorias, los datos disponibles de estudios en animales (en monos, la dosis más alta probada de BIC produjo hiperplasia biliar e hipertrofia de hepatocitos) indican que no se puede descartar completamente el riesgo de trastornos hepatobiliares de BIC. En este sentido, no es necesario tomar ninguna medida adicional y el beneficio/riesgo de la combinación es favorable. La hepatotoxicidad se controlará activamente a través de los informes periódicos de seguridad (PSUR).

BIC aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Los aumentos en la creatinina sérica fueron observados en la semana 4 de tratamiento y se mantuvieron estables hasta la semana 48. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular. El perfil de seguridad renal es similar a ABC/DTG/3TC y es mejor que las combinaciones ATV o DTG con FTC/TDF. Bictegravir tiene un perfil de seguridad ósea similar a ABC/DTG/3TC, un régimen que no está asociado a toxicidad ósea. No hubo cambios porcentuales entre la densidad mineral ósea en columna vertebral y cadera en los pacientes naïve ni en los virológicamente suprimidos.

La tasa de eventos suicidas (considerando, ideación suicida, intento suicida, sobredosis intencional y depresión suicida) es de aproximadamente 1% en los diferentes grupos de estudio, y parece no aumentar con BIC/FTC/TAF en comparación con los otros INI. Cabe destacar que la de mayoría de los pacientes que experimentaron EAs relacionados con el suicidio al recibir BIC/FTC/TAF tenían antecedentes preexistentes de depresión o enfermedad mental. Sin embargo, teniendo en cuenta el número limitado de pacientes incluidos en todos los estudios, y que los eventos psiquiátricos se consideran un efecto de clase de los inhibidores de la integrasa, es difícil llegar a una conclusión. Al menos, el nivel de riesgo podría ser similar con BIC que con DTG.

Mientras no se disponga de más información no se recomienda su uso durante el embarazo.

## DISCUSIÓN

Los datos de eficacia y seguridad de BIC/FTC/TAF se apoyan en cuatro estudios de no inferioridad fase III en pacientes infectados por VIH. Dos estudios en pacientes no tratados previamente y dos estudios en pacientes virológicamente suprimidos. Todos los estudios incluyeron un número adecuado de pacientes.

DTG coformulado con ABC/3TC o combinado con FTC/TAF se consideran pautas preferentes como tratamiento de inicio por lo que son comparadores adecuados para el estudio de la eficacia y seguridad en pacientes que no han sido tratados previamente.

En los ensayos clínicos BIC/FTC/TAF ha demostrado que logra una respuesta antirretroviral similar a DTG coformulado con ABC/3TC o combinado con FTC/TAF en adultos infectados por el VIH-1 que no habían recibido tratamiento previo. En pacientes con carga viral alta (> 100 000 copias/ml) se observó una respuesta viral menor en pacientes tratados con BIC/FTC/TAF en comparación los pacientes tratados con pautas basadas en DTG (p=0,16), siendo la diferencia mayor en pacientes tratados con DTG+FTC/TAF (87% vs 94%) sin que se conozca la relevancia clínica de este hallazgo. Estos resultados se han reflejado en la ficha técnica.

Aunque uno de los estudios (GS-US-380-1878, comparación frente a un régimen basado en IP) presenta la limitación de ser abierto, se considera que en pacientes virológicamente suprimidos la eficacia BIC/FTC/TAF fue similar a pautas basadas en DTG y a tratamientos basados en IP. Los resultados de BIC/FTC/TAF frente a pautas basadas en DRV o ATV están en línea con los resultados que previamente se habían demostrado en otros estudios de INI vs IP.



Si bien podría haberse planteado un margen de no inferioridad más exigente (-10%), los resultados obtenidos se encuentran dentro de dicho margen.

Al igual que DTG, BIC no necesita potenciación y presenta alta barrera frente a la selección de mutaciones de resistencia. Ninguno de los pacientes incluidos en los estudios fase III tuvo VIH-1 con resistencia genotípica o fenotípica emergente a BIC/FTC/TAF. La adherencia es importante para prevenir la pérdida de la supresión virológica y el desarrollo potencial de la resistencia a los medicamentos. Se espera que la adherencia sea buena al reducirse el tamaño del comprimido con una dosificación una vez al día.

El perfil de seguridad de BIC/FTC/TAF es globalmente aceptable, con un bajo porcentaje de efectos adversos graves. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, dolor de cabeza, náusea, fatiga, mareo y sueños anormales. Actualmente se han presentado los datos a 96 semanas en los estudios realizados en pacientes naïve (GS-US-380-14-89-90). Estos datos están siendo evaluados por los organismos reguladores. Los datos de la semana 96 están en línea con los presentados en la semana 48.

El perfil de seguridad es similar a los medicamentos de la misma clase. Además, el perfil de seguridad óseo y renal es similar a ABC/DTG/3TC. Sin embargo, la elevación de las transaminasas se notificó en mayor proporción que en aquellos regímenes basados en DTG. Estas elevaciones fueron, en cualquier caso, leves y transitorias.

En estudios observacionales que aportan evidencia en vida real se han descrito un mayor número de discontinuaciones debido a eventos neuropsiquiátricos en pacientes que recibían DTG no observados previamente en ensayos clínicos (12,13). En los ensayos clínicos de BIC/FTC/TAF la tasa de eventos suicidas (considerando, ideación suicida, intento suicida, sobredosis intencional y depresión suicida) fue aproximadamente del 1% pero podría tener potencial relevancia clínica a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

La combinación BIC/FTC/TAF está indicada para el tratamiento de adultos infectados por VIH sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir.

Como pauta para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1, BIC/FTC/TAF supone una alternativa frente a otras combinaciones de INI.

En pacientes con carga viral suprimida en los que se plantee el cambio del tratamiento antirretroviral, BIC/FTC/TAF constituye una alternativa terapéutica frente a otros regímenes basados en un INI o un IP.

BIC (al igual que DTG) es un inhibidor de la integrasa que no necesita potenciación y presenta alta barrera a las resistencias por lo que la combinación BIC/FTC/TAF se presenta como una alternativa a otras pautas siendo las comorbilidades del paciente y la estrategia de simplificación las que definen la opción terapéutica más adecuada.

El perfil de seguridad de BIC es aceptable y similar al de otros INI. Sin embargo, los datos de seguridad presentados en el momento de evaluación de BIC/FTC/TAF a largo plazo (más de 48 semanas) son limitados.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras conocer las condiciones de precio y financiación, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento de este IPT. En la selección entre Biktarvy® y las alternativas se deberán 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/mm<sup>3</sup> 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, design 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 2019. Disponible en: [http://gesida-seimec.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida\\_DC\\_TAR\\_2019\\_v\\_final.pdf](http://gesida-seimec.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.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. CHMP Assessment report Biktarvy®. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf)
7. Ficha técnica de Biktarvy®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181282001/FT\\_1181282001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181282001/FT_1181282001.html)
8. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2063-72.
9. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2073-82.
10. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018
11. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase3, non-inferiority trial. *Lancet* 2018.
12. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med* 2017;18:56-63.
13. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1752-9.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comunidad Autónoma de Canarias**

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 Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.