



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-DARUNAVIR/COBICISTAT/V1/10072015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de darunavir/cobicistat (Rezolsta®)

Fecha de publicación: 28 de julio de 2015

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 (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, principalmente en EEUU y Europa, pero también en países en vías de desarrollo. 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.

Las directrices actuales de tratamiento para pacientes sin TAR previo, recomiendan un abordaje terapéutico basado en combinaciones de al menos tres fármacos, lo que retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia. 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/rtv) o inhibidor de la integrasa (InInt). (2).

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. Por ejemplo, en el caso de los InInt, estos presentan menos interacciones farmacológicas que el resto de antirretrovirales. Los IP potenciados con ritonavir (IP/rtv) tienen mayor barrera genética. La familia con menor coste es la de los ITINN, con la consideración adicional en el caso de los ITINN de primera generación de usarlos en el tratamiento inicial, ya que en las pautas de rescate tienen menos actividad que otras familias de antirretrovirales.

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 (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). Además, debido fundamentalmente al uso de IP/rtv, el problema de la resistencia a múltiples clases de antirretrovirales ha disminuido considerablemente.

Las ventajas de los regímenes basados en IP incluyen una excelente actividad anti-viral, una barrera para el desarrollo de resistencia relativamente alta y el uso de combinaciones sin ITINN. Sin embargo, los IP tienen mayor potencial de interacción con otros medicamentos y se pueden asociar con complicaciones metabólicas tales como dislipidemia, lipodistrofia y resistencia a la insulina (5). La exposición sistémica de IP se puede aumentar por la co-administración de dosis bajas de rtv. Este efecto potenciador farmacocinético de rtv se logra a través de la inhibición del metabolismo mediado por las enzimas del citocromo P4503A (CYP3A). El uso de IP/rtv ha permitido simplificar los regímenes en comparación con las primeras combinaciones, es decir, con una menor carga de pastillas y / o la frecuencia reducida, así como lograr una supresión virológica de alto nivel y sostenible.

DARUNAVIR/COBICISTAT (REZOLSTA®)

Rezolsta® es un medicamento que combina a dosis fijas darunavir (DRV) 800 mg y cobicistat (COBI) 150 mg. Está indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos mayores de 18 años basándose en el estudio de resistencias genotípico realizado al diagnóstico de infección por VIH.

La dosis recomendada de DRV/COBI en:

- Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo: el régimen de dosis recomendado es de un comprimido una vez al día administrado con comida.
- Pacientes pretratados con antirretrovirales: un comprimido una vez al día con comida en pacientes con exposición previa a medicamentos antirretrovirales pero sin mutaciones asociadas que impliquen resistencia a darunavir (DRV RAM) † y que tengan carga viral VIH-1 en plasma <100.000 copias RNA/ml y recuento de CD4+ ≥100 células x 10⁶/l.

En todos los demás pacientes con tratamiento antirretroviral previo o si las pruebas de resistencia no están disponibles, el uso de DRV/COBI no es apropiado y debe utilizarse otro régimen antirretroviral.

Farmacología (6)

Rezolsta® es una combinación de dosis fijas de DRV, un medicamento antirretroviral, y COBI, un potenciador farmacocinético.

DRV es un inhibidor de la dimerización y de la actividad catalítica de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la separación de las poliproteínas codificadas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus y de este modo impide la formación de partículas virales infecciosas maduras.

COBI es un inhibidor basado en el mecanismo de los citocromos P450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por acción del COBI potencia la exposición sistémica de los sustratos de CYP3A, como DVR, cuya biodisponibilidad es limitada y su semivida corta debido al metabolismo dependiente de CYP3A. COBI está desprovisto de actividad anti-VIH.

No se han realizado estudios de interacciones con la combinación DRV/COBI. El conocimiento de las posibles

† DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V

interacciones se basa en las observadas con DRV cuando se administra con rtv (este último también se utiliza como potenciador o inhibidor del metabolismo enzimático del DRV) y en las observadas con COBI cuando se administra como agente único. El potencial de interacciones de DRV con COBI es muy similar al de DRV con rtv.

La administración conjunta de DRV/COBI con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía CYP3A puede producir un incremento de la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y aparición de reacciones adversas.

Para asegurar la administración de la dosis completa de DRV/COBI el comprimido se debe tragar entero.

La administración se aconseja dentro de los 30 minutos después de terminar una comida.

Solamente se debe utilizar DRV/COBI durante el embarazo si el posible beneficio justifica el potencial riesgo.

DRV/COBI no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

No se precisan precauciones especiales ni ajuste de la dosis de DRV/COBI en pacientes con insuficiencia renal. Se ha demostrado que COBI reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. DRV/COBI no se debe iniciar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min si alguno de los medicamentos administrados conjuntamente requiere ajuste de dosis basado en el aclaramiento de creatinina.

Farmacocinética

Dos estudios en fase I en voluntarios sanos a los que se les administró DRV potenciado con rtv o COBI en comprimidos separados (7) o en una combinación a dosis fija (DRV/COBI) (8) mostraron que la potenciación con 150 mg de COBI conseguía una exposición bioequivalente de DRV a la obtenida con 100 mg de rtv. Tanto el AUC a las 24 h como la C_{max} de DRV fueron similares, por consiguiente, se concluyó que la exposición a DRV es comparable entre DRV/COBI 800/150 mg y DRV/rtv 800/100 mg una vez al día en sujetos sanos.

Eficacia

La eficacia de DRV/COBI se basa en el análisis de los datos a 48 semanas obtenidos en el ensayo GS-US-216-130 en pacientes sin TAR previo (naïve) y en un número limitado de pacientes con fracaso virológico y dos ensayos de soporte de fase III, ARTEMIS y ODIN, realizados con DRV/rtv 800/100 mg una vez al día en pacientes sin TAR previo (naïve) y con fracaso virológico respectivamente.

ESTUDIO GS-US-216-130

Se trata de un estudio de fase III multicéntrico realizado con un único brazo y en régimen abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y eficacia de DRV/COBI en 313 pacientes adultos infectados por el VIH-1. Un total de 314 sujetos fueron reclutados, y 313 sujetos recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio (DRV / COBI 800/150 mg una vez al día coadministrados como agentes únicos más 2 ITIANs seleccionados por el investigador tras el estudio de resistencia). De estos 313 pacientes, 295 (94,2%) eran naïve y 18 (5,8%) tenían fracaso virológico a TAR previo. El periodo de tratamiento abierto fue de 48 semanas, y una visita de seguimiento 30 días después de la última ingesta del fármaco. Después de 48 semanas de tratamiento, a los pacientes se les dio la opción de participar en una extensión del estudio para recibir COBI, DRV, y dos ITIAN seleccionados por el investigador, comprometiéndose a asistir a las visitas de seguimiento cada 12

semanas hasta que COBI estuviese disponible comercialmente, o hasta que el laboratorio titular decidiese terminar el desarrollo de COBI. El estudio incluyó pacientes con eGFR \geq 80ml/min.

Los pacientes infectados por VIH-1 que eran elegibles para este ensayo debían tener un genotipo en la selección que no indicara ninguna mutación asociada DRV-RAMs y ARN del VIH-1 en plasma \geq 1.000 copias/ml.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron una carga de ARN del VIH-1 $<$ 50 copias / ml en la semana 24 y 48, y el objetivo primario de seguridad fueron los acontecimientos adversos y las pruebas de laboratorio clínico a las 24 semanas de tratamiento. Se exploró la farmacocinética poblacional DVR y COBI y el análisis del desarrollo de resistencia genotípica y fenotípica en sujetos que experimentan fracaso virológico.

De los pacientes de la cohorte sin tratamiento previo, el 90,2% fueron hombres. La media de edad fue de 36 años (rango de 18 a 72 años), la mayoría eran de raza blanca (59,7%) o negra (34,2%), y no hispanos o latinos (78,3%). El valor medio del índice de masa corporal (IMC) al inicio fue de 26,2 kg/m². En la cohorte de con fracaso virológico a TAR previo, el 72,2% eran hombres. La media de edad fue de 45 años (rango de 22 a 69 años), la mayoría eran blancos (61,1%) o negros (38,9%), y no hispanos / latinos (77,8%). El valor medio del IMC al inicio del estudio fue de 25,6 kg/m².

Para los pacientes de la cohorte sin tratamiento previo, la media (la desviación estándar (DE)) de carga viral basal del VIH-1 RNA fue de 4,8 (0,76) log₁₀ copias / ml, el recuento de células CD4 fue de 378,2 (199,94) células /mm³, y el porcentaje de CD4 fue de 22,6% (9,99%). La mayoría de los pacientes presentaban infección VIH-1 asintomática (81,7%), el 8,8% tenían síntomas de infección por VIH-1, y el 9,5% fueron diagnosticados de SIDA. Un pequeño porcentaje de los pacientes eran HBsAg positivo (1,7%) o seropositivo para VHC (2,4%).

Para los pacientes en la cohorte con fracaso virológico a tratamiento previo, la media (DE) de carga viral basal del VIH-1 RNA fue de 4,8 (1,04) log₁₀ copias / ml, el recuento de células CD4 fue de 197,8 (214,30) células /mm³, y el porcentaje de CD4 fue del 11,9% (10,25 %). En el momento del tratamiento inicial, el recuento de células CD4 fue de 229,6 (225,89) células mm³ y el valor del ARN del VIH-1 fue 5,1 (0,87) log₁₀ copias / ml. La media (DE) del número de años desde el diagnóstico de VIH en la cohorte con fracaso virológico a TAR previo fue de 10,8 (7,13). La mayoría de los pacientes tenía infección por VIH-1 asintomática (10 de 18 sujetos, 55,6%). Dos de los 18 pacientes (11,1%) tenían síntomas infección VIH-1, y 6 de 18 sujetos (33,3%) fueron diagnosticados con SIDA. Ninguno fue HBsAg positivo y 1 sujeto fue seropositivo para el VHC (5,6%).

De los 29 pacientes no tratados previamente que tuvieron fallo virológico en la semana 24, 9 presentaron respuesta en la semana 48. Para los pacientes con fracaso virológico a TAR previo, de los 7 fracasos virológicos en la semana 24, 1 se convirtió en un respondedor en la semana 48. En el análisis tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR), definida por una carga viral $<$ 50 copias / ml en 2 visitas consecutivas requeridas, un total de 78,6% de los sujetos (232 de 295 sujetos) en la cohorte sin tratamiento previo alcanzaron y mantuvieron ARN VIH-1 $<$ 50 copias / ml hasta la semana 24 y se consideraron respondedores. En la cohorte con fracaso virológico a TAR previo, el 44,4% de los pacientes (8 de 18) alcanzaron y mantuvieron ARN VIH-1 $<$ 50 copias / ml hasta la semana 24 y se consideraron respondedores.

En la cohorte sin tratamiento previo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron éxito virológico en la semana 24 fue mayor en los que presentaron una carga viral basal \leq 100.000 copias / ml (87,9% [152 de 295 pacientes]) en comparación con los que tenían una carga viral

basal > 100.000 copias / ml (77,9% [95 de 122]), debido principalmente al retraso en la supresión, ya que 6 de 17 fracasos virológicos tenían niveles de ARN del VIH en la semana 36 de <50 copias / ml en el punto de corte del análisis. En el análisis de la semana 48, hubo una diferencia del 2,7% en las tasas de respuesta entre los sujetos con una carga viral basal \leq 100.000 copias / ml (83,8%) en comparación con los sujetos con una carga viral basal > 100.000 copias / ml (81,1%). Estos resultados indican que los pacientes con cargas virales más altas en la terapia de inicio posiblemente responden más lentamente.

Los resultados de este estudio abierto mostraron que la respuesta virológica a las 24 semanas se logró en un 83% de los sujetos sin tratamiento previo y en la cohorte con fracaso virológico a TAR previo con pocos pacientes, la respuesta virológica se consiguió en el 61,1%. A las 48 semanas la respuesta virológica se logró en el 82,7% de los sujetos sin tratamiento previo y en el 50% de los sujetos con TAR previa.

En la tabla siguiente se muestran los datos de eficacia de los análisis realizados a las 48 semanas:

GS-US-216-130			
	Pacientes sin tratamiento previo (naïve) darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + TBO N = 295	Pacientes con tratamiento previo darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + TBO N = 18	Todos los pacientes darunavir/cobicistat 800/150 mg una vez al día + TBO N = 313
Resultados en la semana 48			
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Variación media del log del ARN del VIH-1 respecto al valor basal (log ₁₀ copias/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal ^b	+174	+102	+170

^a Imputaciones según el algoritmo TLOVR

^b Imputación de la Última Observación Arrastrada

De los 313 pacientes tratados, 10 cumplieron con los criterios para el análisis de la resistencia post-basal (5 naïve y 5 con tratamiento previo). El desarrollo de resistencia genotípica y fenotípica se observó en los sujetos naïve. Uno de los pacientes tratados previamente con falta de adherencia había desarrollado una mutación asociada a resistencia a DRV (DRV-RAM) en la posición I84 como una mezcla con el tipo salvaje (I84I / V) a las 24 semanas. No se observó ninguna resistencia fenotípica a DRV u otros IPs. Ningún sujeto desarrolló IP RAMs primarios o secundarios ni ITIANs- RAM (o resistencia fenotípica). No se observaron relaciones clínicamente relevantes entre las concentraciones plasmáticas de DRV y los fracasos virológicos.

ESTUDIO TMC114-C211(ARTEMIS)

Se trata de un estudio aleatorio, controlado, con distribución aleatoria y abierto, para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de DVR/rtv 800/100 mg una vez al día en comparación con lopinavir (LPV)/rtv 800/200 mg al día (administrados en una o dos dosis al día), en pacientes infectados por el VIH-1 con carga viral RNA VIH-1 \geq 5.000 copias / ml y no tratados previamente con antirretrovirales (naïve). En los dos grupos se administró un régimen de dosis fijas consistente en tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día y emtricitabina 200 mg una vez al día.

El objetivo principal de este estudio fue demostrar la no inferioridad de la respuesta virológica (TLOVR), definida como una carga viral plasmática confirmada de <50 copias / ml, con DRV/rtv (800 mg / 100 mg una vez al día) frente a LPV/rtv (800 mg / 200 mg al día en total) a las 48 semanas, con un valor delta predefinido de no inferioridad del 12%. Se realizaron también análisis en la semana 96 y en la semana 192.

La tabla siguiente muestra los datos de eficacia del análisis realizado a las 48 y 96 semanas:

ARTEMIS						
Resultados	Semana 48 ^a			Semana 96 ^b		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día N = 346	Diferencia de tratamiento (IC del 95 % de la diferencia)	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg al día N = 346	Diferencia de tratamiento (IC del 95 % de la diferencia)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^c	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Todos los pacientes						
Con ARN del VIH basal < 100.000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Con ARN del VIH basal \geq 100.000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Con recuento basal de linfocitos CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d
Con recuento basal de linfocitos CD4+ \geq 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
Mediana de la variación del recuento CD4+ respecto al valor basal (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Datos basados en análisis de la semana 48

^b Datos basados en el análisis de la semana 96

^c Imputaciones según el algoritmo TLOVR

^d Basado en la aproximación normal a la diferencia en el % de respuesta

^e Al paciente que no completaron el tratamiento se le imputa fracaso: a los pacientes que interrumpieron prematuramente se les imputa una variación igual a 0

Se demostró no-inferioridad en la respuesta virológica del tratamiento con DVR/rtv en comparación con LPV/rtv, definida como el porcentaje de pacientes con un nivel de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml en plasma (con el margen predefinido de no inferioridad del 12 %) en las poblaciones por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP) en el análisis realizado a las 48 semanas. Estos resultados se confirmaron en los análisis de datos a las 96 semanas y se mantuvieron durante las 192 semanas de tratamiento. La respuesta virológica en la semana 192 se logró en el 68,8% de los sujetos del grupo DRV/rtv y 57,2% en el grupo LPV/rtv (ITT, TLOVR).

ESTUDIO TMC114-C229(ODIN)

Se trata de un estudio de fase III, aleatorizado y, abierto en el que se comparó DVR/rtv 800/100 mg una vez al día frente a DVR/rtv 600/100 mg dos veces al día en pacientes infectados por el VIH-1 con TAR previo. Para su inclusión los pacientes debían tener un resultado negativo en el análisis de resistencias genotípicas en la selección para mutaciones asociadas a DRV-RAMs, un ARN del VIH-1 > 1.000 copias/ml y un recuento de células CD4 > 50x10⁶ células / L en la selección. Los dos grupos utilizaron un régimen de base optimizado de \geq 2 ITIANs.

Al inicio del estudio, la duración media de la infección por VIH-1 fue de 8,5 años; la carga viral promedio fue 4,16 log₁₀ copias/ml; el 86,7% de los sujetos tenían una carga viral <100.000 copias/ml. La mediana del recuento de células CD4 + fue 228x10⁶ células/L; 57,5% de los sujetos tenía un recuento basal de células CD4 + \geq 200x10⁶ / L y el 16,7% <100x10⁶ células/L.

A las 48 semanas se demostró una respuesta virológica, definida como el porcentaje de pacientes con un nivel de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml, con DVR/rtv 800/100 mg una vez al día, no inferior (con el margen de no inferioridad del 12 % predefinido) a la obtenida con DVR/rtv 600/100 mg dos veces al día tanto en las poblaciones ITT como PP.

El análisis de eficacia se basa en 48 semanas de tratamiento (ver la tabla siguiente):

ODIN			
Resultados	Semana 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día + TBO N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día + TBO N = 296	Diferencia de tratamiento (IC del 95 % de la diferencia)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml ^a ARN del VIH-1 basal (copias/ml)	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
< 100.000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Con recuento basal de linfocitos CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Con el subtipo VIH-1			
Tipo B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Tipo de AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Otros ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal (x 10 ⁶ /l) ^d	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputaciones según el algoritmo TLVOR

^b Basado en una aproximación normal a la diferencia en el % de respuesta

^c Subtipos A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF, y CRF06_CPX

^d Diferencia en las medias

^e Imputación de la Última Observación Arrastrada

La tasa de fracaso virológico fue similar en el grupo tratado con DRV/rtv una vez al día (22,1%) que en el grupo tratado con DRV/rtv 2 veces al día (18,2%). El desarrollo de resistencia fue infrecuente entre los fracasos virológicos en ambos grupos de tratamiento. De todos los fracasos virológicos con genotipo basal comparable, sólo 1 paciente (tratado con DRV /rtv una vez al día) desarrolló mutaciones mayores a IP, incluyendo DRV-RAM, y la pérdida de sensibilidad a DRV. La proporción de pacientes con fracaso virológico que conservó la sensibilidad a todos los IP disponibles actualmente fue de 96,6% para el grupo DRV/rtv una vez al día y del 100% para el grupo de DRV/rtv dos veces al día.

También se ha evaluado la eficacia de la combinación darunavir/cobicistat con tenofovir(TDF)/emtricitabina o tenofovir alafenamida(TAF)/emtricitabina. En este estudio fase II el % de pacientes con supresión viral en semana 24 fue 74,8% y 74% respectivamente para TAF y TDF y del 76,7 vs. 84% a la semana 48 (9).

Seguridad

El perfil de seguridad de DRV/COBI se basa principalmente en los datos del estudio en Fase IIIb GS-US-216-0130 en pacientes infectados por el VIH-1 y en datos de los estudios de fase I (TMC114IFD1001 y TMC114IFD1003) en sujetos sanos y sobre los perfiles de seguridad DRV (en combinación con rtv) y COBI administrados de manera individual. Además de los efectos adversos observados en los ensayos clínicos realizados con la combinación, cabe pues esperar los que están descritos para DRV y COBI por separado.

El 87,9% de los pacientes experimentaron al menos un acontecimiento adverso. Los más frecuentes (> 5%) fueron diarrea (24,9%), náuseas (21,4%), infección del tracto respiratorio superior (9,9%), dolor de cabeza (9,3%), exantema (8,6%), vómitos (8,3%), fatiga (6,4%), flatulencia (6,1%), nasofaringitis (5,8%) y sinusitis (5,4%). De los 313 pacientes que participaron en el estudio GS-US-216-0130, en la semana 24, el 5,8% de los pacientes experimentaron un acontecimiento adverso de grado 3 (5,1%) o grado 4 (0,6%).

Los acontecimientos adversos más frecuentemente observados en los parámetros del laboratorio fueron la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, descritos en 4 pacientes (1,3%) cada uno. El aumento de la creatinina en sangre se observó en 3 pacientes (1%).

La incidencia de acontecimientos adversos en la piel y en el tejido subcutáneo, después de 48 semanas de tratamiento con DRV/COBI en el estudio GS-US-216-0130, fue de un 17,9%, similar a la descrita a las 48 semanas de tratamiento con DRV/rtv tratados en el estudio TMC114-C211 (16,6%). En cambio, en el estudio TMC114-C229 en pacientes tratados previamente con DRV/rtv fue de un 8,2%. Hay que tener en cuenta que el DRV es un fármaco que se ha relacionado con reacciones cutáneas graves, entre las que se incluyen síndrome de DRESS, Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. La incidencia de los trastornos gastrointestinales fue similar en los estudios GS-US-216-0130 y TMC114-C211 (48,9% y 49%, respectivamente).

Para el registro de COBI como un fármaco potenciador de DRV no se ha presentado ningún estudio comparativo. Sin embargo, para el registro de COBI como refuerzo de otro IP, se ha realizado un estudio comparativo, el GS-US-216-0114, en el que se comparó atazanavir (ATV) / COBI + tenofovir/emtricitabina (Truvada®) (n = 394) con ATV/rtv + Truvada® (n = 377). El 6,1% de los sujetos experimentaron erupción, por lo tanto COBI no parece ser el factor de riesgo para la aparición de trastornos de hipersensibilidad o erupciones cutáneas en comparación con rtv.

En el estudio GS-US-216-0130, el 39,3% de los sujetos experimentaron al menos un acontecimiento adverso que se consideró relacionado con DRV/COBI. Los más frecuentes a la semana 24 fueron diarrea (14,7%), náuseas (14,4%), dolor de cabeza (4,2%), flatulencia (3,8%), fatiga (3,2%) y exantema (3,2%). Cinco pacientes (1,6%) experimentaron 1 o más efectos adversos de grado 3: hipersensibilidad, neuropatía periférica, síndrome de reconstitución inmune, dermatitis alérgica, erupción maculopapular y erupción vesicular.

De los tres pacientes que presentaron aumento de la creatinina en sangre en un paciente se consideró relacionado con DRV/COBI; los aumentos de los niveles de creatinina se resolvieron con el tratamiento continuado. Otros acontecimientos adversos relacionados con el medicamento por el investigador fueron neutropenia, anemia y la hiperlipidemia.

En el estudio GS-US-216-0130, en quince pacientes (4,8%) se interrumpió el tratamiento debido a un acontecimiento adverso. Los motivos más comunes para interrumpirlo fueron exantema y erupción cutánea maculopapular, que se describieron en 3 pacientes cada uno (1%). Las náuseas y la hipersensibilidad provocaron la interrupción en 2 casos (0,6%). Todos los eventos adversos que llevaron a la discontinuación fueron considerados por los investigadores como relacionados con el fármaco del estudio, a excepción de la púrpura trombocitopénica idiopática (0,3%) y la infección por *Mycobacterium avium complex* (0,3%).

DISCUSIÓN

Dado que ambos compuestos están autorizados por separado, la autorización de la combinación a dosis fijas de DRV/COBI 800/150 mg se basa principalmente en los resultados del ensayo GS-US-216-0130 con DRV + COBI, donde se evalúa la eficacia y seguridad de los componentes por separado, y en un perfil farmacocinético comparable con DRV/rtv. En este estudio se incluyeron principalmente pacientes que no habían recibido tratamiento previo y a los que se les administró como TAR de inicio DRV/COBI 800/150 mg una vez al día + 2 ITIANs. Este régimen resultó equivalente en eficacia virológica a otros regímenes con IP potenciados con rtv (82,7% DRV/COBI frente a DRV/rtv 85%, ATV/rtv 87%) y con InInt

(RAL 90%). Sin embargo, aunque la eficacia es alta, no se puede asegurar que sea equivalente a otras pautas porque se comparan resultados con estudios realizados en otras épocas y contextos. Por otro lado, los datos de este estudio en pacientes con fracaso virológico son muy limitados (18 pacientes).

Desde el punto de vista de seguridad, cobicistat inhibe la secreción tubular de creatinina, afectando al aclaramiento de la misma. La combinación no se debe administrar en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min si alguno de los medicamentos administrados conjuntamente requiere ajuste de dosis según este parámetro. No se observó nefrotoxicidad cuando se administró con tenofovir. En el resto de los estudios aportados hay que atender a la notificación de efectos adversos en la semana 48 tales como exantema (16%) y náuseas (23%), en comparación con la incidencia de aparición de los mismos con DRV/rtv (10% y 16%). Aunque el incremento de la frecuencia de estos efectos adversos puede suponer un inconveniente para los pacientes, en general, el perfil de seguridad es comparable al observado con DRV/rtv (6).

La introducción de un nuevo fármaco potenciador de DRV en una combinación a dosis fijas podría considerarse un beneficio en la simplificación del tratamiento (2 a 1 comprimidos al día en el caso de pacientes tratados con COBI, o para aquellos sin TAR previo, o cuando han tenido TAR previo pero no tienen mutaciones de resistencia). Sin embargo, en los pacientes con indicación de TAR con DRV/RTV 600mg/100mg (TAR previo con múltiples fracasos y sospecha/confirmación de mutaciones de resistencia a DRV), no supone una ventaja ya que no puede usarse la dosificación de 800mg/100mg y por tanto DRV/COBI. Se debe tener en cuenta además que los ensayos clínicos no se diseñaron para evaluar las ventajas de la simplificación de tratamiento. En general, el uso de COBI como un fármaco potenciador de DRV se traduce en una eficacia similar como TAR de inicio en comparación con el uso de rtv. No se registraron nuevos eventos adversos cuando se utilizó COBI en lugar de rtv como fármaco potenciador de DRV.

Por otro lado, COBI actúa de forma más específica que rtv, lo que evita potenciales interacciones con un número elevado de medicamentos (7). Sin embargo, aunque sean precedibles, son menos conocidas que las interacciones de rtv.

CONCLUSIÓN

La combinación a dosis fijas de DRV/COBI se considera una alternativa terapéutica a DRV/rtv en pacientes con VIH-1.

Su principal característica sería la simplificación de la pauta posológica, fundamentalmente en aquellos pacientes que ya reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad basado en DRV/rtv a dosis de 800/100mg y en pacientes sin TAR previo, aunque por el momento esta ganancia es sólo de un comprimido. Los datos disponibles en pacientes con fracaso virológico son muy limitados con DRV/COBI y no se recomienda su uso si los pacientes presentan mutaciones previas a DRV o deben recibir DRV/rtv a dosis de 600/100mg.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Noviembre de (el informe, aunque da datos sobre el 2012 es del 2013).
2. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf> 2015).
3. Knobel H, Polo R, Escobar I (Coordinadores). Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización junio de 2008).
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV -1. Eur J Clin Invest. 1998; 28:1725 -1730
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.
6. European Public Assessment Report Rezolsta®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002819/WC500178953.pdf (Acceso:15/05/2015).
7. Mathias AA, German P, Murray BP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GS-9350: a novel pharmacokinetic enhancer without anti-HIV activity. Clin Pharmacol Ther.2010;87:322-329.
8. Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, Van De Castele T, Hillewaert V, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2014 Aug;54(8):949-57.
9. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, et al. Tenofovir Alafenamide vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-based Single Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Apr 10. [Epub ahead of print].



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad española interdisciplinaria del SIDA y Apoyo Positivo han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.