



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-ATAZANAVIR\_COBICISTAT/V1/18122015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de atazanavir/cobicistat (Evotaz<sup>®</sup>) en infección por VIH

Fecha de publicación: 18 de diciembre 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, 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 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/r) 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 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 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 (AR) 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 AR 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. 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 potenciados con ritonavir ha permitido simplificar los regímenes en comparación con las primeras combinaciones, es decir, con una menor carga de comprimidos y/o la frecuencia reducida, así como lograr una supresión virológica de alto nivel y sostenible.

### ATAZANAVIR/COBICISTAT (EVOTAZ<sup>®</sup>)

Evotaz<sup>®</sup> es un medicamento que combina a dosis fijas atazanavir (ATV) 300 mg y cobicistat (COBI) 150 mg. Está indicado, en combinación con otros ARV, en el tratamiento de pacientes adultos infectados con el VIH-1, que no presenten mutaciones de resistencia a atazanavir.

La posología recomendada es un comprimido una vez al día, junto con comida, evitando masticar o dividir los comprimidos.

### Farmacología (6)

ATV es un IP azapeptídico del VIH-1. Inhibe de manera selectiva las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por el VIH-1, previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células.

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

No se han realizado estudios de interacciones con la combinación ATV/COBI, a dosis fijas o utilizando los componentes por separado. El conocimiento de las posibles interacciones se basa en las observadas con ATV o COBI cuando se administran como agentes únicos, en el conocido impacto de ATV y COBI sobre las enzimas del citocromo CYP así como en las interacciones de ATV cuando se asocia a rtv.

Los datos en relación a la administración de ATV/COBI en pacientes con alteración de la función renal son limitados, no requiriendo ajuste de dosis en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso en pacientes en hemodiálisis. No se recomienda el uso de ATV/COBI en pacientes con ClCr < 70 ml/min si además reciben tratamiento con fármacos que requieren ajuste de dosis, como emtricitabina, lamivudina, tenofovir o adefovir.

ATV/COBI debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). No debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B o C).

### Farmacocinética

Se llevó a cabo un estudio cuyo objetivo primario fue evaluar la bioequivalencia de ATV administrado a dosis fijas como ATV/COBI, comparado con la administración por separado de ambos compuestos (AI424511) y otro estudio que evaluó la farmacocinética de ATV coadministrado con COBI frente ATV potenciado con rtv (GS-US-2016-0110).

### Estudio AI424511

Estudio abierto, cruzado y a dosis única con 5 brazos de tratamiento, en 64 voluntarios sanos que fueron aleatorizados a recibir ATV 300 mg + COBI 150 mg o ATV 300 mg/COBI 150 mg (combinación a dosis fijas) administrados con comida ligera, en ayunas y con comida rica en grasa. La administración junto con comida ligera se demostró que ATV/COBI (combinación a dosis fijas) era bioequivalente a ATV+COBI (objetivo primario del estudio). Sin embargo, no se demostró bioequivalencia entre la formulación a dosis fijas y la administración de fármacos por separado cuando se administraron en ayunas. Por ello, con el fin de aumentar la biodisponibilidad, se recomienda la administración con comida.

Se encontró una reducción en AUC y  $C_{max}$  y retraso en  $T_{max}$  de ATV y COBI cuando se administraron con comida rica en grasa, en relación a la comida ligera.

### Estudio GS-US-216-0110

Estudio en fase I, aleatorizado, abierto, cruzado que incluyó a 42 sujetos sanos para recibir ATV 300 mg + COBI 100 mg una vez al día durante 10 días; ATV 300 mg + COBI 150 mg una vez al día durante 10 días; ATV 300 mg + rtv 100 mg una vez al día durante 10 días. Los resultados mostraron que ATV/COBI 300/150 mg/día fueron bioequivalentes a ATV/rtv 300/100 mg/día, según resultados de  $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$  y  $C_{tau}$ . Además ATV  $T_{max}$  y  $T_{1/2}$  fueron comparables entre estos dos grupos de tratamiento.

Se realizaron además dos subestudios de farmacocinética en el seno de dos ensayos de eficacia:

### Estudio GS-US-216-0105 y estudio GS-US-216-0114

Estudio en fase II y III, respectivamente en los que se comparó ATV 300 mg/COBI 150 mg frente a ATV 300 mg/rtv 100 mg, asociados a tenofovir (TDF) 300 mg/emtricitabina (FTC) 200 mg. El estudio de farmacocinética fue llevado a cabo en las semanas 2, 4 y 8. En el primero de ellos los resultados mostraron que las concentraciones plasmáticas de ATV fueron ligeramente inferiores cuando fueron potenciadas con COBI que cuando se asociaron a rtv. En el segundo estudio los resultados mostraron que las concentraciones de FTC y TDF fueron superiores y las de ATV fueron inferiores con COBI. Estas diferencias se consideraron no relevantes.

### Eficacia

#### Estudio GS-US-216-0114

Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego, que incluyó 692 pacientes adultos HIV-1 positivos que no habían recibido tratamiento ARV previo y en el que se comparó ATV 300 mg/COBI 150 mg frente a ATV 300 mg/rtv 100 mg, asociados a tenofovir (TDF) 300 mg/emtricitabina (FTC) 200 mg. El objetivo primario se midió en la semana 48, como porcentaje de pacientes que alcanzó carga viral (CV) <50 copias/ml. Los resultados se evaluaron por intención de tratar (IT), según el protocolo snapshot de la FDA. Posteriormente se realizó un análisis secundario por protocolo (PP) para confirmar la solidez de los resultados obtenidos por IT. El objetivo secundario midió el porcentaje de pacientes que alcanzó CV<50 copias/ml en la semana 192 y mantenimiento de CV<50 copias/ml a lo largo de las semanas 48 y 192, medido como tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR).

En la comparación de ambos grupos de tratamiento se realizó un estudio de no-inferioridad. Se definió que ATV/COBI era no-inferior a ATV/rtv si el límite inferior del IC95% de la diferencia en la respuesta entre ambos grupos de tratamiento era >12%. Una vez confirmada la no-inferioridad, se estableció la superioridad,

alcanzándose si el límite inferior del IC95% de la diferencia en la respuesta entre ambos grupos de tratamiento era >0.

La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres (82,9%), con media de edad de 37 años (19-70). La mayoría fueron de raza blanca (59,7% o negra (18,5%) y no hispanos/latino (71,8%). El valor medio del índice de masa corporal (IMC) al inicio fue de 25,1 kg/m<sup>2</sup>. La CV al inicio fue 4,83 (s 0,589) log<sub>10</sub> copias/ml (60,3% ≤100.000 copias/ml) y 352 (±172,9) CD4/μl.

**Tabla 1: Estudio GS-US-216-0114 ATV/COBI+FTC/TDF frente a ATV/rtv + FTC/TDF**

	ATV/CO + FTC/TDF (n=344)	ATV/rtv + FTC/TDF (n=348)	Diferencia IC95%
<b>Objetivo primario (semana 48)</b>			
CV<50 copias/ml <sup>a</sup>	293 (85,2%)	304 (87,4%)	p=0,40 <sup>c</sup> -2,2% (-7,4;3)
CV<50 copias/ml <sup>b</sup>	289 (98%)	298 (90%)	p=0,95 <sup>c</sup> -0,1% (-2,5;2,3)
<b>Objetivos secundarios</b>			
CV<50 copias/ml <sup>a</sup> (sem 144)	248 (72,1%)	258 (74,1%)	p=0,53 <sup>c</sup> -2,1% (-8,7;4,5)
Mantenimiento CV<50 copias/ml (TLOVR) (sem 48)	285 (82,8%)	297 (85,3%)	-2,6% (-8,1;2,8)

<sup>a</sup> Análisis por IT. <sup>b</sup> Análisis PP. <sup>c</sup> Valor de p para el test de superioridad.

En la semana 48, el 5,8% y un 4% de los sujetos incluidos en los grupos ATV/COBI y ATV/rtv, presentaron fallo virológico, respectivamente. Los motivos de fallo virológico fueron similares entre ambos grupos.

Los resultados de cambios en CV y CD4 en relación a los datos basales en las semanas 48 para ambos grupos de tratamiento se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2: Estudio GS-US-216-0114 ATV/COBI + FTC/TDF frente a ATV/rtv + FTC/TDF**

	ATV/CO + FTC/TDF (n=344)	ATV/rtv + FTC/TDF (n=348)	Diferencia IC95%
<b>Semana 48</b>			
Variación del log de CV respecto al dato basal (log <sub>10</sub> copias/ml)	-3,08	-3,09	-0,01 (-0,09;0,07)
Variación CD4 respecto dato basal	213	219	-5 (-28;-18)

Se demostró la no-inferioridad en la respuesta virológica al tratamiento con ATV/COBI en comparación con ATV/rtv, cuando ambos regímenes se asociaron a FTC/TDF, definida como el porcentaje de pacientes con CV<50 copias/ml (margen predefinido de no-inferioridad del 12%) en poblaciones por IT y PP, en la semana 48 de tratamiento. Estos mismos resultados se confirmaron en la semana 144 de tratamiento.

Los resultados del resto de variables secundarias y de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con este resultado primario.

El desarrollo de resistencias a uno o más componentes fue infrecuente: 0,9% de los sujetos incluidos en ATV/COBI+FTC/TDF y 0,3% en ATV/rtv + FTC/TDF desarrollaron resistencia a FTC, sin detectarse resistencias a IP ni TDF, en la semana 144 de tratamiento.

### Estudio GS-US-216-0105

Estudio de soporte, en fase II, aleatorizado, doble ciego que incluyó 79 pacientes adultos HIV-1 positivos que no habían recibido tratamiento ARV previo y en el que se comparó ATV 300 mg/COBI 150 mg frente a ATV 300 mg/rtv 100 mg, asociados a TDF 300 mg/FTC 200 mg. El objetivo primario medido en la semana 24, fue el porcentaje de pacientes que alcanzó carga viral (CV) <50 copias/ml. Los resultados se evaluaron por IT, incluyendo como fracasos los datos perdidos. Se realizó un análisis secundario por protocolo PP para confirmar la solidez de los resultados obtenidos por IT. Los objetivos secundarios fueron porcentaje de pacientes que alcanzó carga viral (CV) <50 copias/ml en la semana 48 y modificación en la CV y CD4 en relación a los datos basales en las semanas 24 y 48.

En la comparación de los grupos de tratamiento se realizó un estudio de no-inferioridad (poder estadístico del 26%), definiéndose como margen de no-inferioridad un delta de 12%.

**Tabla 3: Estudio GS-US-216-0105 ATV/COBI + FTC/TDF frente a ATV/rtv + FTC/TDF**

	ATV/CO + FTC/TDF (n=50)	ATV/rtv + FTC/TDF (n=29)	Diferencia IC95%
<b>Objetivo primario (semana 24)</b>			
CV<50 copias/ml	42 (84%)	25 (86,2%)	p=0,6 -4,4% (-22,5;13,6)
<b>Objetivos secundarios (semana 48)</b>			
CV<50 copias/ml	41 (82%)	25 (86,2%)	p=0,55 -5,4% (-23,8;13,1)
Variación del log de CV respecto dato basal (log10 copias/ml) (sem 24)	-2,80	-2,97	p=0,87
Variación del log de CV respecto dato basal (log10 copias/ml) (sem 48)	-2,79	-2,96	p=0,82

La mayoría de los sujetos incluidos fueron hombres (91,1%), con media de edad de 36 años (19-57). La mayoría fueron de raza blanca (59,2%) o negra (34,2%) y no hispanos/latino (84,8%). El valor medio del índice de masa corporal (IMC) al inicio fue de 25,1 kg/m<sup>2</sup>. La CV al inicio fue 4,61 (0,614) log10 copias/ml (70,9% ≤100.000 copias/ml) y 357 (±192,2) CD4/μl.

Los análisis de sensibilidad fueron consistentes con el resultado primario.

### Seguridad

En la evaluación de la seguridad se presentan los datos de los estudios AI424511 y datos combinados de los estudios GS-US-216-0105 y GS-US-216-0114.

En el primero de ellos de los 149 sujetos incluidos, 64 recibieron tratamiento con ATV/COBI. El 31% presentaron efectos adversos (EA), considerados de leves a moderados, siendo los más frecuentes (≥2 sujetos) mareos (6,3%), molestias abdominales (4,7%), dolor muscular en pecho y nasofaringitis (4,7%), dolor de cabeza, náuseas, vómitos y presíncope (3,1%). Desde el punto de vista del investigador, el 9% de los sujetos sufrieron efectos adversos relacionados con el fármaco objeto de estudio. No hubo muertes, EA graves o interrupciones debidas a EA.

En los estudios GS-US-216-0105 y GS-US-216-0114 394 y 377 sujetos recibieron ATV/COBI+FTC/TDF y ATV/rtv + FTC/TDF, respectivamente. La duración media de la exposición a ambos grupos fue 48,4 y 48,3 semanas, respectivamente. En los resultados combinados de ambos estudios la incidencia de EA fue similar en ambos grupos (92%), considerando que el 57% estuvo relacionado con el fármaco objeto de estudio en cada uno de los grupos. El 10% de los sujetos en el grupo ATV/COBI+FTC/TDF y el 7% en ATV/rtv + FTC/TDF sufrieron EA graves. La incidencia de EA grado 3-4 fue del 18% y 13% para ATV/COBI + FTC/TDF y ATV/rtv + FTC/TDF, respectivamente. La mayoría de éstos no se relacionaron con el fármaco objeto de estudio.

Los EA más frecuentes (reportados en ≥5% de los sujetos) fueron para ATV/COBI y ATV/rtv (asociados a TDF/FTC), respectivamente ictericia ocular (17,3% y 18%), ictericia (18,8% y 14,6%), hiperbilirrubinemia (10,9% y 9%), diarrea (15% y 21,2%), náuseas (16,8% y 15,6%), vómitos (6,9% y 4,5%), flatulencia (6,3% y 4%), cefalea (10,4% y 14,3%), mareos (6,9% y 5,8%), nasofaringitis (9,4% y 14,9%), infección tracto respiratorio superior (10,2% y 8%), sinusitis (5,8% y 4,8%), bronquitis (5,1% y 5,3%), infección del tracto urinario (3,6% y 5,3%), fatiga (7,6 y 7,7%), fiebre (5,3 y 6,6%), rash cutáneo (6,1% ambos grupos de tratamiento), depresión (5,3% ambos grupos de tratamiento).

La mayoría de los sujetos presentaron al menos una alteración en pruebas de laboratorio (grados 1-4), siendo los grados 3-4 el 75% para el grupo ATV/COBI+FTC/TDF (bilirrubina total 49% grado 3 y 16% grado 4; lipasa 7% grado 3 y 2% grado 4; creatinquinasa 3% grado 3 y 3% grado 4) y 64% en grupo ATV/rtv + FTC/TDF (bilirrubina total 45% grado 3 y 11% grado 4; lipasa 6% grado 3 y 0 grado 4; creatinquinasa 2% grado 3 y 4% grado 4). Las diferencias principales entre ambos grupos fueron debidas a alteraciones en la bilirrubina total.

Los cambios en los valores de creatinina sérica y filtrado glomerular fueron similares para ambos grupos de tratamiento. Para el grupo ATV/COBI + FTC/TDF el aumento en la creatinina sérica y la reducción en el filtrado glomerular en relación al dato basal fueron, en la semana 48 de tratamiento; 0,13 mg/dl y -12,9 ml/min. Para el grupo ATV/rtv + FTC/TDF, éstos resultados fueron 0,09 mg/dl y -9,3 ml/min.

En el estudio GS-US-216-0114, 2 sujetos en cada grupo de tratamiento con electrocardiograma (ECG) normal al inicio desarrollaron alteraciones en ECG clínicamente relevantes en la semana 48. En el estudio GS-US-216-0105, un sujeto en el grupo ATV/COBI+FTC/TDF y dos en el grupo ATV/rtv + FTC/TDF desarrollaron alteraciones en ECG clínicamente significativas.

No hubo muertes en ninguno de los dos estudios. En los resultados combinados de ambos estudios, el 7% interrumpió el tratamiento por EA, en ambos grupos de tratamiento. Los EA responsables de la interrupción en >1% de los sujetos en ambos grupos de tratamiento fueron los relacionados con hiperbilirrubinemia (ictericia 2%; ictericia ocular 2% en ATV/COBI + FTC/TDF y 1% en ATV/rtv + FTC/TDF).

### DISCUSIÓN

La eficacia de la combinación a dosis fijas de ATV/COBI 300 mg/150 mg se basa, en primer lugar, en los resultados de dos estudios de farmacocinética (estudio AI424511 y GS-US-216-0110). El primero de ellos demostró la bioequivalencia de la formulación a dosis fijas, en relación a la administración de los componentes por separado, cuando se administró junto con comida. El segundo estudio mostró que la administración de ATV/COBI 300/150 mg/día fue bioequivalente a la administración de ATV/rtv 300/100 mg/día.

Además se presentan los resultados farmacocinéticos de un estudio en fase II (GS-US-216-0105) y otro en fase III (GS-US-216-0114). Estos estudios fueron realizados en pacientes adultos VIH-1 positivos, que no han recibido tratamiento ARV previo. En ambos se comparó la administración de ATV 300 mg/COBI 150 mg frente a ATV 300 mg/rtv 100 mg, asociados a FTC 200 mg/TDF 300 mg. Estos estudios mostraron que las concentraciones de ATV fueron inferiores cuando éste se asoció a COBI, en relación a rtv, no considerándose relevante dichas diferencias.

Estos dos mismos estudios se utilizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de ATV/COBI. El estudio en fase III demostró la no-inferioridad en la respuesta virológica de ATV/COBI frente a ATV/rtv, cuando se asociaron a FTC/TDF, tras 48 y 144 semanas de tratamiento. El estudio en fase II no mostró la no inferioridad de ATV/COBI en la respuesta virológica frente a ATV/rtv en las semanas 24 y 48 de tratamiento (poder estadístico del 26%). No se consideró un resultado importante ya que se trata de un estudio de soporte en fase II, con limitado número de pacientes incluidos. Además se dispone de los resultados del estudio en fase III, en el que se demuestra la no-inferioridad de ATV/COBI frente a ATV/rtv.

Desde el punto de vista de la seguridad, 400 sujetos fueron tratados con la combinación ATV/COBI, asociados a TDF/FTC, con una exposición media de 48 semanas (estudios fase II y III). Además 64 sujetos sanos fueron tratados con ATV/COBI, asociados a TDF/FTC en el estudio de bioequivalencia AI424511. En los resultados combinados de los estudios en fase II y III la incidencia de EA grado 3-4 fue ligeramente mayor en el grupo ATV/COBI (18%) que en ATV/rtv (13%). La incidencia de EA relacionadas con alteraciones en pruebas de laboratorio fue mayor en el grupo ATV/COBI, debidas principalmente al aumento de la bilirrubina. La ictericia e ictericia ocular, relacionados con la hiperbilirrubinemia, fueron causa de interrupción del tratamiento en ambos grupos.

Los cambios en los valores de creatinina sérica y filtrado glomerular fueron comparables para ambos grupos de tratamiento.

El resto de efectos adversos observados fueron similares entre ambos grupos y esperados para esta población, según el perfil de seguridad conocido para los fármacos estudiados. Principalmente fueron EA gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia), generales (fiebre y fatiga), alteraciones en sistema nervioso (cefaleas, mareos, depresión), infecciones (nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, infección del tracto urinario, sinusitis) y piel (rash cutáneo).

La administración de la combinación a dosis fijas no evidenció efectos adversos de especial interés distintos a los ya observados con la administración de sus componentes por separado.

La duración de la exposición al tratamiento ha sido evaluada en pacientes naïve a corto plazo para la variable primaria (48 semanas, datos disponibles hasta 144 semanas). No se dispone de información de seguridad a largo plazo ni del uso de la combinación a dosis fijas en niños, ancianos o pacientes con hepatopatías. Tampoco se han realizado estudios específicos sobre interacciones farmacológicas con la combinación a dosis fijas de ATV/COBI o con la administración de ambos por separado. Las potenciales interacciones farmacológicas de la combinación a dosis fijas se basan en las interacciones observadas con cada uno de los fármacos individuales y el efecto conocido de ATV/COBI sobre las enzimas del citocromo P450. COBI actúa de forma más específica que rtv, lo que evita potenciales interacciones con un número elevado de medicamentos (7). Sin embargo, aunque sean predecibles, son menos conocidas que las interacciones de rtv.

## CONCLUSIÓN

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

Su principal característica sería la simplificación de la pauta posológica, aunque esta ganancia es sólo de un comprimido diario.

## 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 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.pdf2015>
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. Euro - SIDA Study Group. Lancet 1998; 352:1725 - 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. EPAR de Evotaz®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003904/human\\_med\\_001884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003904/human_med_001884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).(Consultado 10/08/2015).
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.





## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

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

### **Servicio Aragonés de Salud**

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 el Foro Español de Activistas en Tratamientos del VIH han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT