

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir

Presentación:
Stribild® comp C/30

PVP
933,83 €

Laboratorio
Gilead Sciences

(Elvitegravir 150mg/Cobicistat 150mg/Emtricitabina 200mg/Tenofovir 245mg)

Solicitado por: -----

Fecha solicitud: 13/01/2014

Para: Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores que nunca han recibido tratamiento antirretroviral o que están infectados por un VIH 1 sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a ninguno de los tres fármacos antirretrovirales de Stribild.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 27/05/2014

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

Comentario: Se considera que la eficacia de elvitegravir/cobicistat (los nuevos principios activos del combo) podría ser similar a la de raltegravir, el otro inhibidor de la integrasa disponible en el hospital, y su seguridad inferior, debido a las precauciones de uso necesarias para minimizar la toxicidad renal y mayor riesgo de interacciones al incluir cobicistat como potenciador farmacocinético. La presentación de elvitegravir en combo de administración única diaria proporciona mayor comodidad que la administración dos veces al día de raltegravir como monofármaco, sin embargo carece de flexibilidad para combinarse con otros antirretrovirales y su coste es superior (sobrecoste anual por paciente de ----- ó ----- € frente a raltegravir asociado a Truvada® ó asociado a tenofovir y 3TC respectivamente).

GENERALIDADES

Stribild® es una combinación de 4 fármacos a dosis fija, que incluye 3 antirretrovirales (elvitegravir 150mg, emtricitabina 200mg y tenofovir 245mg) y un inhibidor del CYP3A4, cobicistat 150mg, como potenciador farmacocinético de elvitegravir. Los fármacos nuevos de este combo son elvitegravir (antirretroviral inhibidor de la integrasa del virus) y cobicistat (inhibidor del CYP3A4, sin actividad antirretroviral). Los otros dos antirretrovirales incluidos, tenofovir y emtricitabina (TDF/FTC) forman un tratamiento de base considerado de elección y también están presentes en los combos de régimen único Atripla® (asociados a efavirenz) y Eviplera® (asociados a rilpivirina), así como en la especialidad Truvada®, tratamiento de base que sólo contiene emtricitabina y tenofovir. El principio activo elvitegravir sólo está comercializado en este formato de "combo" de régimen de pastilla única, por lo que sólo se puede utilizar este antirretroviral con esta asociación específica de antirretrovirales a dosis fijas.

Elvitegravir (EVG) es un antirretroviral inhibidor de la integrasa que necesita administrarse junto a un potenciador farmacocinético (cobicistat). A esta misma familia de antirretrovirales pertenecen raltegravir (RAL) y dolutegravir (DTG), este último próximo a comercializarse en España. Raltegravir está comercializado hace años, se utiliza básicamente en pacientes pretratados, aunque es uno de los antirretrovirales recomendado en regímenes preferentes de inicio de tratamiento en pacientes naïve. RAL está comercializado como monofármaco, por lo que se utiliza en asociación con otros antirretrovirales, no necesita potenciador farmacocinético, se administra por vía oral dos veces al día y no es necesario ajustar su dosis en pacientes con insuficiencia renal. Tanto EVG como RAL tienen una barrera genética baja y ambos presentan resistencias cruzadas, mientras que se ha comprobado que DTG mantiene su actividad in vitro en cepas con resistencias a EVG y RAL. Con EVG, en estudios in vitro se han seleccionado tres mutaciones con resistencias primarias a inhibidores de la integrasa, dos de ellas (N155H y Q148K) que presentan resistencia cruzada con RAL, mientras que la mutación T66I mantiene la susceptibilidad a RAL. Se han seleccionado también 6 mutaciones con resistencias secundarias.

Cobicistat (COB) es un inhibidor del citocromo CYP3A4, que incrementa la exposición a elvitegravir al inhibir la formación de su metabolito principal. Con su administración conjunta se incrementa el AUC de elvitegravir un 20% y la semivida de 3,5 a 9,85 horas. Interacciona también con todos los fármacos que se metabolizan a través del citocromo CYP3A4. Es un análogo estructural de ritonavir (antirretroviral inhibidor de proteasa que se utiliza a dosis bajas como potenciador farmacocinético de otros antirretrovirales), pero sin actividad antirretroviral. Además, inhibe la secreción tubular de creatinina, por lo que los niveles plasmáticos de

creatinina aumentan sin que se modifique la filtración glomerular renal. Debe controlarse estrechamente la función renal si hay un incremento de la creatinina sérica mayor de 0,3 mg/mL respecto al nivel basal.

La pauta posológica de Stribild® es un comprimido una vez al día administrado con alimentos. No debe utilizarse en pacientes con $\text{ClCr} < 70$ ml/min y el tratamiento se debe suspender si el ClCr baja de 50 ml/min debido a la imposibilidad de ajustar la dosis de emtricitabina y tenofovir. No se recomienda iniciar el tratamiento con Stribild® en pacientes con $\text{ClCr} < 90$ ml/min.

Se ha documentado toxicidad renal asociada al uso de tenofovir y actualmente se desconoce si el uso de cobicistat junto a tenofovir podría potenciar esta toxicidad. El uso de Stribild® está contraindicado en pacientes que han interrumpido previamente el tratamiento con tenofovir debido a toxicidad renal. No se recomienda su uso junto a fármacos nefrotóxicos o con fármacos con secreción tubular activa (p.e. cidofovir). Presenta múltiples interacciones con inductores, inhibidores ó fármacos que se metabolizan por el citocromo CYP3A4. En algunos casos su uso conjunto está contraindicado o puede ser necesario un ajuste de dosis (ver ficha técnica para más detalles).

Las guías de tratamiento antirretroviral (DHHS, GESIDA) sitúan a EVG al mismo nivel de recomendación que los otros dos inhibidores de la integrasa (DTG y RAL), pero sólo para pacientes con $\text{ClCr} > 70$ ml/min previo al tratamiento. El uso de asociaciones que contienen DTG y RAL presentan menos riesgo de interacciones que la asociación de EVG, ya que no necesitan administrarse junto a un potenciador farmacocinético.

Alternativas

Stribild® es un combo que contiene como nuevos principios activos elvitegravir y cobicistat y como tratamiento de base tenofovir y emtricitabina. Las alternativas terapéuticas de inicio para todos los pacientes naïve según las recomendaciones de la DHHS serían la asociación de tenofovir + emtricitabina junto a:

- Inhibidor de integrasa: Raltegravir 400 mg/12h
- No análogo de nucleósido: Efavirenz 600 mg/24h (también disponible en combo como Atripla®)
- Inhibidores de proteasa: Atazanavir 300 mg/24h potenciado con ritonavir 100 mg/24h
Darunavir 800 mg/24h potenciado con ritonavir 100 mg/24h

ENSAYOS CLINICOS

Eficacia

- **En pacientes naïve no se observan ventajas al comparar el tratamiento con EVG/COB frente al tratamiento con Efavirenz o Atazanavir/ritonavir, asociados a un tratamiento de base con tenofovir+emtricitabina.**
- **No hay datos comparativos de Stribild® frente a otros inhibidores de integrasa como RAL o DTG en pacientes naïve. En un ensayo de EVG/Rit frente a RAL, asociados a inhibidores de la proteasa en pacientes que han fracasado a tratamientos previos, no hubo diferencias en eficacia.**

La eficacia y seguridad de Stribild® se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego de no inferioridad en pacientes naïve con un diseño similar. En uno se compara frente a efavirenz y en el otro ensayo frente a atazanavir potenciado con ritonavir, en ambos casos asociados al mismo tratamiento de base presente en Stribild® (tenofovir + emtricitabina). Así, en cada ensayo se compara la eficacia de EVG+COB frente a una familia de antirretrovirales: a no análogos de nucleósido (efavirenz) y a inhibidores de la proteasa (atazanavir potenciado).

Eficacia de EVG/cob frente a EFV ó ATV/rit

En los ensayos pivotaes de no inferioridad en pacientes naïve, la variable principal se define como el porcentaje de pacientes con carga viral < 50 copias/mL en la semana 48 y se establece un margen de no inferioridad del 12%. Se mantiene el doble ciego hasta la semana 96 y vuelve a evaluar la misma variable. En ambos ensayos se aleatoriza un número similar de pacientes ($N=700$ y $N=708$) en un ratio 1:1 y se estratifican según carga viral \leq ó > 100.000 copias/mL. Las características de la población son también similares, con un 33% y un 40% de pacientes con carga viral > 100.000 copias/mL y un 13% de pacientes en cada ensayo con $\text{CD4} \leq 200$ cel/mL. La proporción de hombres incluidos fue elevada (89% y 90%). En ambos ensayos se demostró la no inferioridad de Stribild® a las 48 y 96 semanas, tanto frente a EFV asociado a tenofovir + emtricitabina como frente a atazanavir+ritonavir asociado a tenofovir + emtricitabina. En la siguiente tabla se presentan los resultados principales a las 48 y 96 semanas.

		GS-US-236-0102			GS-US-236-0103		
		EVG/cob (N=348)	EFV (N=352)	Diferencia (IC95%)	EVG/cob (N=353)	ATA/rit (N=355)	Diferencia (IC95%)
Respuesta: CV < 50 copias/mL	Sem 48	88%	84%	3,6% (-1,6%, 8,8%)	90%	87%	3,0% (-1,9%, 7,8%)
	Sem 96	84%	82%	2,7% (-2,9%, 8,3%)	83%	82%	1,1% (-4,5%, 6,7%)

Eficacia de EVG/rit frente a RAL

No hay ensayos en los que se compare la eficacia de Stribild® frente a otros inhibidores de la integrasa, como RAL o DVG en pacientes naïve. Sin embargo, hay un ensayo clínico de no inferioridad en pacientes que han fracasado a tratamientos previos que compara EVG asociado a ritonavir frente a RAL, en ambos casos asociado a un tratamiento de base que incluya un inhibidor de la proteasa. Se aleatorizan a 702 pacientes con CV \geq 1.000 copias/mL y resistencia a 1 ó 2 familias de antirretrovirales y al cabo de 48 semanas no se observaron diferencias de eficacia entre ambos tratamientos. Los resultados de este ensayo no son aplicables a Stribild®, ya que su condición de combo, imposibilita el uso de EVG asociado a otros antirretrovirales.

Comparación indirecta frente a otros inhibidores de integrasa en pacientes naïve

RAL: En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes naïve se compara RAL frente a EFV, en ambos casos asociados a TDF/FTC y los resultados fueron similares a los de EVG/COB frente a EFV asociado al mismo tratamiento de base. El diseño fue similar al de los pivotaes de EVG/COB y se evaluó la no inferioridad (delta=12%) de RAL (400mg/12h) frente a EFV 600 mg/24h. Se aleatorizaron a 566 pacientes, un 53% con CV \geq 100.000 copias/mL y un 47% con CD4 \leq 200 cel/mL y al cabo de 48 semanas se comprobó la no inferioridad en el porcentaje de pacientes con CV<50 copias/ml (86,1% con RAL vs 81,9% con EFV, diferencia de 4,2; IC95%: -1,9 a 10,3%). Al cabo de 5 años, las discontinuaciones de tratamiento fueron del 25% con RAL y del 35% con EFV. El porcentaje de pacientes con CV>100.000 o CD4<200 era superior en este ensayo que en el de EVG.

DTG: En pacientes naïve hay dos ensayos clínicos con aproximadamente 800 pacientes aleatorizados cada uno. En uno se demuestra la no inferioridad de DTG frente a RAL y en el otro la superioridad de DTG asociado a ABC/3TC frente a EFV asociado a TDF/FTC. Frente a RAL, el porcentaje de pacientes con CV<50 copias/mL a las 48 semanas fue del 88% con DTG y del 85% con RAL (diferencia de 2,5%, IC95%: -2,2% a 7,1%). Frente a EFV, el porcentaje de pacientes con CV<50 copias/mL a las 48 semanas fue un 7,4% superior (IC95%: 2,5% a 12,3%) con DTG que con EFV (88% y 81% respectivamente). En este último ensayo, el tratamiento de base era diferente en ambos grupos. DTG tiene también indicación terapéutica en caso de resistencia a otros inhibidores de la integrasa utilizado al doble de dosis que la habitual. Se prevé que DTG comercialice en España próximamente, ya que ya dispone de la autorización y ficha técnica de la EMA.

Resistencias a EVG

En los ensayos clínicos pivotaes de Stribild® se realizó un genotipado de los virus aislados de los pacientes con fracaso virológico confirmado. En la semana 96 se observaron 1 o más mutaciones primarias asociadas a resistencia a EVG, TDF o FTC en 16 de 36 muestras de pacientes evaluables. En los análisis fenotípicos, 13 pacientes presentaban virus con resistencia a EVG, 15 pacientes a emtricitabina y 2 pacientes a tenofovir.

Seguridad

La evaluación de seguridad de la combinación de EVG/COB/TFV/FTC (Stribild®) se basa en los datos conjuntos de los ensayos clínicos pivotaes que incluye a 749 pacientes tratados con Stribild®, 375 pacientes con Atripla® (combo de efavirenz/tenofovir/emtricitabina) y 355 pacientes con atazanavir + ritonavir + Truvada® (combo de TDF/FTC) durante 96 semanas. No se observaron diferencias relevantes globales en los tres grupos. El porcentaje de pacientes que experimentaron un efecto adverso grave fue del 9,6% con Stribild®, 6,7% con Atripla® y 8,7% con Atazanavir+ritonavir+Truvada®. El porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento por acontecimientos adversos fue del 3,5% con Stribild® frente al 5,1% en los otros dos grupos.

Las reacciones adversas más frecuentes descritas con Stribild® fueron diarrea (22,4%), náuseas (20,3%), infección respiratoria (14,6%), dolor de cabeza (14,6%), sueños anormales (9,3%), insomnio (8,4%) y depresión (7,6%). Los efectos adversos psiquiátricos (sueños anormales, insomnio y depresión) con Stribild® fueron menos frecuentes que con Atripla® pero más frecuentes que con

Atazanavir+ritonavir+Truvada®. El dolor de cabeza fue más frecuente en el grupo de Stribild® que en los otros dos grupos. En el ensayo clínico de EVG frente a RAL en pacientes previamente tratados, el porcentaje de pacientes con diarrea fue superior en el grupo de EVG que en el de RAL (12% vs 7% respectivamente).

Tenofovir está asociado a efectos adversos renales graves poco frecuentes (insuficiencia renal, fallo renal y tubulopatía proximal renal). Se han notificado 8 casos de insuficiencia renal, 2 de fallo renal y un síndrome de Fanconi entre los pacientes tratados con Stribild®. Se desconoce si su asociación junto a cobicistat podría incrementar esta toxicidad. Para minimizar la nefrotoxicidad se recomienda no iniciar el tratamiento con Stribild® en pacientes con ClCr<90 mL/min. Se debe monitorizar el aclaramiento de creatinina, fosfato sérico y glucosa y proteínas en orina cada cuatro semanas durante el primer año de tratamiento y posteriormente cada tres meses. Otros efectos adversos ya descritos relativos a tenofovir o emtricitabina son acidosis láctica y disminución de densidad mineral ósea.

Stribild® presenta múltiples interacciones debido a la presencia de cobicistat en su composición, un potente inhibidor del citocromo CYP3A. El uso de Stribild® está contraindicado junto a alfuzosina, los antiarrítmicos amiodarona y quinidina, los antiepilépticos carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, rifampicina, derivados ergóticos, cisaprida, hierba de san Juan, pimozida, sildenafilo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, lovastatina, simvastatina, midazolam y triazolam. Es necesario ajustar la dosis de fármacos que se metabolizan a través de esta enzima (ver ficha técnica).

COSTE

En la tabla siguiente se compara el coste neto anual de Stribild® frente a las alternativas terapéuticas en pacientes naïve de acuerdo a los precios en el HURH en mayo de 2014. Debido a la comercialización de genéricos, actualmente hay una diferencia importante en el coste de los combos frente a las especialidades con un solo principio activo. La diferencia de coste anual entre el combo y de los fármacos desdoblados varía entre ----- € (para 1 comp de Truvada® vs 1 comp de FTC + 1 comp de 3TC) y ----- € (para 1 comp de Atripla® vs 1 comp de EFV + 1 comp de FTC + 1 comp de 3TC) y la diferencia en comodidad para el paciente supone tomar 1 ó 2 comprimidos más al día a la misma hora. Para la comparación, se considera la opción más eficiente para el SNS: el coste de los combos desdoblados, considerando a 3TC como equivalente terapéutico de FTC.

Familia antirretrovirales	Presentación	Coste neto anual	Diferencia		Pauta posológica
			Absoluta	Relativa	
	Stribild®	-----	--	--	1 comp/24h
No Análogo de nucleósido	EFV+TFC+3TC [#]	-----	-----	-----	3 comp/24h
Inhibidor de integrasa	RAL+TFC+3TC [#]	-----	-----	-----	1 comp/12h+ 2 comp/24h
Inhibidor de Proteasa	DAR/rit+TFC+3TC [#]	-----	-----	-----	4 comp/24h
	ATA/rit+TFC+3TC [#]	-----	-----	-----	4 comp/24h

[#] FTC y 3TC se consideran equivalentes terapéuticos, de acuerdo a OMS y guías DHHS.

* Entre paréntesis se presenta el coste de las alternativas terapéuticas sin desdoblamiento de combos.

El coste anual del tratamiento con Stribild® frente a las alternativas terapéuticas desdobladas varía entre ----- € y ----- € más que ATA/rit+TFC+3TC y EFV+TFC+3TC respectivamente. Su coste frente a las alternativas como combo, sería también superior, con una diferencia entre ----- € y ----- € superior (para las combinaciones atazanavir+ritonavir+Truvada® y Atripla® respectivamente).

El peticionario estima unos 5-20 tratamientos anuales. La alternativa terapéutica más similar sería el otro inhibidor de la integrasa, raltegravir en asociación. El sobrecoste que supondría el uso de Stribild® en lugar de raltegravir en 10 pacientes sería de entre ----- € y ----- € si se usara junto a Truvada® o junto al combo desdoblado (tenofovir+3TC) respectivamente.

CONCLUSIONES

- Se ha demostrado la no inferioridad de Stribild® frente a efavirenz y frente a atazanavir/ritonavir asociados al mismo tratamiento de base en pacientes naïve, pero no hay ensayos clínicos de Stribild® frente a raltegravir (RAL), antirretroviral con el mismo mecanismo de acción y perfil de resistencias similar. De acuerdo a otros ensayos, la eficacia de ambos inhibidores de la integrasa parece similar.
- Las diferencias principales de EVG frente a RAL son: presentación en combo de administración una vez al

día vs monofármaco administrado dos veces al día, mayor número de interacciones (por incluir un potenciador farmacocinético), uso con precaución en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (no se recomienda iniciar el tratamiento si $Cl_{Cr} < 90 \text{ mL/min}$) y menor experiencia de uso.

- Dentro del perfil de seguridad destacan las precauciones de uso para minimizar la toxicidad renal (similares a otras especialidades que contienen TFC) y el potencial de interacciones con otros fármacos (similar al de asociaciones con ritonavir). El acontecimiento adverso más frecuente es la diarrea, con una incidencia superior a RAL.
- El coste de Stribild® frente a RAL asociado a Truvada® o a tenofovir+3TC supone un sobrecoste anual por paciente de ----- € ó ----- € respectivamente. Su coste es superior al de otras alternativas terapéuticas de elección, incluso a las especialidades con formato de combo de administración una vez al día.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica y EPAR de Stribild®.
2. Ficha técnica de Tivicay®.
3. HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (actualización de 1 mayo 2014) En: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
4. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. 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 2014) <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>
5. Elion R, Molina JM, Ramón Arribas López J, Cooper D, Maggiolo F, Wilkins E, Conway B, Liu YP, Margot N, Rhee M, Chuck SL, Szwarcberg J; Study 145 Team. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir with twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Aug 1;63(4):494-7.
6. Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, Gallant JE, Liu HC, Plummer A, White KL, Cheng AK, Rhee MS, Szwarcberg J; GS-US-236-0102 Study Team. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1;63(1):96-100.
7. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, Wei X, Plummer A, Abram M, Cheng AK, Fordyce MW, Szwarcberg J; GS-236-0103 Study Team. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 Apr 15;62(5):483-6.
9. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, Rodgers AJ, Walker ML, Miller M, DiNubile MJ, Nguyen BY, Teppler H, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK Investigators. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1;63(1):77-85.
10. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, Zhao J, Xu X, Williams-Diaz A, Rodgers AJ, Barnard RJ, Miller MD, DiNubile MJ, Nguyen BY, Leavitt R, Sklar P; STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2009 Sep 5;374(9692):796-806.