

ATAZANAVIR + COBICISTAT

Presentación: Evotaz ® comp 300 / 150 mg c/30 **PVL** 403,64 € **Laboratorio** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Solicitado por: -----

Fecha solicitud: 16/12/2015

para: Para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1, en combinación con otros antirretrovirales, sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a atazanavir.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 1/03/2016

- 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:

GENERALIDADES

Evotaz® es una combinación de dosis fijas de Atazanavir (ATV), un medicamento antirretroviral y Cobicistat (COBI), un potenciador farmacocinético desprovisto de actividad anti-VIH. Se presenta como alternativa al tratamiento de Atazanavir más el antirretroviral ritonavir, utilizado como potenciador farmacocinético. Está indicado, en combinación con otros antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a atazanavir. La dosis recomendada de ATV/COBI es de un comprimido una vez al día administrado con comida.

No se han realizado estudios de interacciones con la combinación ATV/COBI. El conocimiento de las posibles interacciones se basa en las observadas con ATV cuando se co-administra con Ritonavir (RTV) y en las observadas con COBI cuando se administra como agente único. El potencial de interacciones de ATV con COBI es muy similar al de ATV con RTV. Solamente se debe utilizar ATV/COBI durante el embarazo si el posible beneficio justifica el potencial riesgo. ATV/COBI no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C). No se precisan precauciones especiales ni ajuste de la dosis de ATV/COBI en pacientes con insuficiencia renal (no se recomienda en pacientes en hemodiálisis). Se ha demostrado que COBI reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. ATV/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.

Alternativas

Inhibidores de proteasa: Atazanavir + Ritonavir

ENSAYOS CLINICOS

La eficacia de ATV asociada a ritonavir como potenciador farmacocinético está demostrada en ensayos clínicos previos y cuenta con una amplia experiencia de uso clínico.

Farmacocinética / bioequivalencia

En un estudio en fase I GS-US-216-0110, aleatorizado, abierto, cruzado que incluyó a 42 sujetos se comprobó que la potenciación de ATV con 150 mg de COBI conseguía una exposición bioequivalente a la de ATV con 100 mg de RTV (AUC_{24h} , C_{max} , $t_{1/2}$).

Se han analizado también variables farmacocinéticas en el ensayo clínico fase II (GS-US-216-0105). Estos estudios incluyeron pacientes naïve y compararon ATV/COBI frente a ATV/RTV asociados a emtricitabina y tenofovir. Las variables farmacocinéticas analizadas de ATV fueron inferiores en el grupo ATV/COBI si bien en base a los resultados de eficacia clínica se consideró que esta diferencia no tenía relevancia clínica.

Eficacia

Se ha realizado un estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego, que incluyó pacientes adultos naïve en el que se comparó ATV/COBI (n=344) frente a ATV/RTV (n=348), asociados a tenofovir y emtricitabina . La proporción de pacientes que alcanzó carga viral (CV) <50 copias/ml en la semana 48 (análisis por intención de tratar) fue 85% en el grupo ATV/COBI vs 87 % en el grupo ATV/RTV -2,2% (IC 95% = -7,4%, 3,0%) Se definió que ATV/COBI era no-inferior a ATV/rtv si el límite inferior del IC95% de la diferencia en la respuesta era >-12%. La proporción de pacientes que alcanzó carga viral (CV) <50 copias/ml en la semana 144 fue 72% en el grupo ATV/COBI vs 74 % en el grupo ATV/RTV - -2,1% (IC 95% = -8,7%, 4,5%). 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. El aumento medio desde el basal en el recuento de células CD4+ en las semanas 48 y 144 fue de 213 y 310 células/mm3 en pacientes que recibieron atazanavir potenciado con cobicistat y 219 y 332 células/mm3 en pacientes que recibieron atazanavir potenciado con ritonavir, respectivamente.

Seguridad

El perfil de seguridad de ATV/COBI se basa principalmente en los datos de los estudios GS-US-216-0114 (fase III). La mayoría de efectos adversos reportados en ambos grupos fueron leves o moderados y similares en ambos grupos. Los efectos adversos más frecuentes fueron los derivados con la elevación de bilirrubina (40.7% ATV/COBI vs 36.2 % ATV+RTV, sin significación estadística). No hubo fallecimientos durante el estudio. El número de pacientes que salieron del estudio por un efecto adverso fue el mismo en ambos grupos (25).

COSTE

El coste de DRV/COBI es el mismo que ATV+RTV ----- € paciente / año

CONCLUSIONES

- La potenciación de ATV con COBI muestra un perfil farmacocinético similar al de la potenciación de ATV con RTV.
- En el ensayo clínico comparativo se comprueba la no inferioridad de ATV/COBI vs ATV/RTV en pacientes naïve.
- El perfil de seguridad de ATV/COBI es comparable al observado con ATV/RTV.
- La combinación a dosis fijas de ATV/COBI se considera una alternativa terapéutica a ATV/RTV. Su principal ventaja sería la simplificación de la pauta posológica, fundamentalmente en aquellos pacientes que ya reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad basado en ATV/RTV. No se dispone de datos de ATV/COBI en pacientes con fracaso virológico.
- En la actualidad ATV + RTV y ATV/COBI tienen el mismo coste. Cuando se comercialice el medicamento genérico de ATV, probablemente ATV + RTV sea una alternativa más eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

Ficha técnica Evotaz®

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atazanavir/cobicistat (Evotaz®)

Gallant J et al. Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naïve HIV Type 1–Infected Patients: Week 48 Results. J Infect Dis. 2013 Jul;208(1):32-9

Gallant J et al. Cobicistat Compared With Ritonavir as a Pharmacoenhancer for Atazanavir in Combination With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate: Week 144 Results. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;69:338–340

Elion R et al. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. AIDS 2011, 25:1881–1886