

DARUNAVIR + COBICISTAT

Presentación:
Rezolsta® comp 800 / 150 mg c/30

PVL
402.68 €

Laboratorio
Janssen

Solicitado por: -----

Fecha solicitud: 10/09/2015

Para: Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), en combinación con otros antirretrovirales, en adultos mayores de 18 años.

Resolución de la CFyT:

Fecha presentación: 15/12/2015

- 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

Rezolsta® es una combinación de dosis fijas de Darunavir (DRV), un medicamento antirretroviral, y Cobicistat (COBI), un potenciador farmacocinético desprovisto de actividad anti-VIH. Se presenta como alternativa al tratamiento de Darunavir junto al antirretroviral Norvir® (ritonavir), utilizado como potenciador farmacocinético. Está indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos mayores de 18 años. La dosis recomendada de DRV/COBI es de un comprimido una vez al día administrado con comida. No se debe usar en pacientes tratados previamente con una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs) o ARN del VIH-1 ≥ 100.000 copias/ml o recuento de linfocitos CD4+ < 100 células $\times 10^6/L$.

No se han realizado estudios de interacciones con la combinación DRV/COBI. El conocimiento de las posibles interacciones se basa en las observadas con DRV cuando se co-administra con Ritonavir (RTV) 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. 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.

Alternativas

Inhibidores de proteasa: Darunavir/ritonavir

ENSAYOS CLINICOS

Eficacia

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

Dos estudios en fase I en voluntarios sanos a los que se les administró DRV potenciado con RTV o COBI en comprimidos separados o en una combinación a dosis fija (DRV/COBI) 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.

Respecto a la eficacia clínica de DRV/COBI, el ensayo GS-US-216-130 analiza datos de eficacia a las 48 semanas. 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 coadministrados con 2 ITIANs seleccionados por el investigador; incluye 313 pacientes adultos infectados por el VIH-1 sin mutaciones de resistencia asociada DRV y ARN del VIH-1 en plasma ≥ 1.000 copias/ml. De estos 313 pacientes, 295 (94,2%) eran naïve y 18 (5,8%) tenían fracaso virológico a TAR previo. 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 48, y el objetivo primario de seguridad fueron los acontecimientos adversos y las pruebas de laboratorio clínico a las 24 semanas de tratamiento. Los resultados mostraron que en la semana 48 la respuesta virológica se logró en el 82,7% de los sujetos sin tratamiento previo y en el 50,0 % de los sujetos con TAR previa.

Seguridad

El perfil de seguridad de DRV/COBI se basa principalmente en los datos del estudio GS-US-216-0130 y sobre los perfiles de seguridad DRV (en combinación con RTV) y COBI administrados de manera individual. Durante el ensayo clínico GS-US-216-130, el 66,5 % de los sujetos presentaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron diarrea (28 %), náuseas (23 %), y exantema (16 %). Las reacciones adversas graves fueron diabetes mellitus, hipersensibilidad, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, exantema y vómitos. Todas estas reacciones adversas graves ocurrieron en un único caso (0,3 %) excepto el exantema que ocurrió en 2 casos (0,6 %). Cobicisat inhibe la secreción tubular de creatinina, afectando al aclaramiento de la misma. DRV/COBI 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 general, el perfil de seguridad de DRV/COBI es comparable al observado con DRV/RTV, siendo superior la proporción de pacientes con exantema 16% vs 10% y de náuseas 23% vs 16%.

COSTE

El coste de DRV/COBI es el mismo que DRV/RITO, ----- € paciente / año

CONCLUSIONES

- La potenciación de DRV con COBI muestra un perfil farmacocinético similar al de la potenciación de DRV con RTV. Un ensayo clínico no comparativo de DRV/RTV muestra tasas de eficacia similares a la de otros antirretrovirales IP potenciados con RTV (82,7% DRV/COBI, 85% DRV/rtv, 87% ATV/rtv) y con Inhibidores de la integrasa (RAL 90%). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos datos no son comparaciones directas. Por otro lado, los datos de DRV/COBI en pacientes con fracaso virológico son muy limitados (18 pacientes).
- El perfil de seguridad de DRV/COBI es comparable al observado con DRV/RTV, siendo superior la proporción de pacientes con exantema 16% vs 10% y náuseas 23% vs 16%.
- La combinación a dosis fijas de DRV/COBI se considera una alternativa terapéutica a DRV/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 DRV/RTV a dosis de 800/100mg. 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.
- En la actualidad DRV/RTV y DRV/COBI tienen el mismo coste. Cuando se comercialice el medicamento genérico de darunavir, probablemente DRV/RTV sea una alternativa más eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

Ficha técnica Rezolsta®

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

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.

Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Itebeke 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.