



## INFORME DE LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE LA TERAPIA CON MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN TENOFOVIR ALAFENAMIDA PARA LA INFECCIÓN POR VIH

### Introducción

Desde el comienzo de la epidemia del VIH, aproximadamente 78 millones de personas han sido infectadas. A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, y en ese año se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones.

Los progresos en el tratamiento antirretroviral no solo han incluido avances en la eficacia, sino también en la toxicidad de los fármacos. A lo largo de los años se han conseguido fármacos menos tóxicos y con mayor tolerabilidad.

El abordaje terapéutico está basado en combinaciones de al menos tres fármacos. Dos de ellos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) asociados a un tercer fármaco que puede ser un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) o un inhibidor de la integrasa (INI).

A la hora de seleccionar una u otra familia de antirretrovirales es importante hacer una valoración individualizada atendiendo a factores tales como comorbilidades, adherencia (los IP presentan menor riesgo de resistencias), interacciones y pruebas de resistencia genotípica.

### Indicaciones formalmente aprobadas:

#### AEMPS y EMA:

En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

#### Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC)

Se describen los resultados de 1 ensayo pivotal fase III en pacientes naive (GS-US-292-0111) y dos estudios fase III de cambio en pacientes virológicamente suprimidos (GS-US-311-1089 y GS-US-292-0109).

**GS-US-292-0111:** Comparó la eficacia y seguridad de Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (COBI)/Emtricitabina (FTC)/Tenofovir Alafenamida (TAF) en comparación con EVG/COBI/FTC/Tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) en 1733 pacientes  $\geq$  18 años de edad, naive, HIV-1 RNA al menos 1000 copias/ml y filtración glomerular  $\geq$ 50 ml/min

Las variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con carga viral  $<$ 50 copias/ml a la semana 48 y las secundarias la proporción de pacientes con carga viral  $<$ 20 copias/ml, el incremento CD4 (cél/ml) y la seguridad renal y ósea.

**GS-US-311-1089:** Comparó la eficacia y seguridad de FTC/TAF +3º fármaco en comparación con FTC/TDF +3º fármaco en 663 pacientes  $\geq$  18 años de edad, HIV-1 RNA  $<$ 50 copias/ml al menos 6 meses y filtración glomerular  $\geq$ 50 ml/min



## INFORME DE LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE LA TERAPIA CON MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN TENOFOVIR ALAFENAMIDA PARA LA INFECCIÓN POR VIH

Las variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con carga viral <50 copias/ml a la semana 48 y las secundarias la proporción de pacientes con carga viral <50 copias/ml a la semana 96, mediana de incremento CD4 semana 96 y la seguridad renal y ósea.

En el ensayo **GS-US-292-0109** se comparó la eficacia y seguridad de FTC/TAF/Darunavir Cobicistat (DRV/c) en comparación con FTC/TDF+Inhibidor de la Proteasa (IP) potenciado en 1141 pacientes  $\geq 18$  años de edad, sin historial de fallo virológico ni mutaciones de resistencia asociados con DRV, con TDF/FTC más un IP potenciado al menos 6 meses antes, HIV-1 RNA < 50 copias/ mL al menos 2 meses antes y filtración glomerular  $\geq 50$  mL/ min.

Las variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con rebote vírico (carga viral  $\geq 50$  copias/mL o discontinuaciones prematuras con última carga viral  $\geq 50$  copias/mL). Las variables secundarias: la proporción de pacientes con carga viral <20 copias/mL, el incremento CD4 (cél/mL) y la tolerabilidad.

### Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- **Criterio primario de eficacia:**

-En el ensayo **GS-US-292-0111** la proporción de pacientes con carga viral <50 copias/ml a la semana 48 fue del 92% con EVG/COBI/FTC/TAF y del 90% con EVG/COBI/FTC/TDF, sin diferencias estadísticamente significativas. Las mutaciones de resistencia fueron similares en ambos grupos. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en los estudios de extensión a las semanas 96 y 144.

- En el ensayo **GS-US-311-1089** la proporción de pacientes con carga viral <50 copias/ml a la semana 48 fue del 94% con FTC/TAF+3º fármaco y del 93% con FTC/TDF+3º fármaco. Se demuestra la no inferioridad por subgrupos de pacientes clasificados según el tercer agente.

-En el **GS-US-292-0109** la proporción de pacientes con rebote vírico (carga viral  $\geq 50$  copias/mL o discontinuaciones prematuras con última carga viral  $\geq 50$  copias/ml fue del 2,5% para FTC/TAF/DRV/c y del 2,1% para FTC/TDF+IP potenciado. No se encontraron diferencias en el incremento de CD4 ni mutaciones de resistencia en ninguno de los dos grupos.

- **Criterio primario de seguridad:**

La mayoría de efectos adversos fueron leves o moderados. Los más frecuentes: náusea, diarrea, cefalea, trastornos afectivos, lipodistrofia, fibrilación auricular, disfagia, insomnio, linfoma, sobredosis y edema periférico.

Aunque se observan diferencias estadísticamente significativas a favor de TAF en algunos parámetros de seguridad renal y ósea, éstas no son clínicamente relevantes para la mayoría de los pacientes. Además, en la mayoría de estos parámetros se observa una tendencia a estabilizarse a lo largo de la duración del tratamiento.



**INFORME DE LA CURMP SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE  
LA TERAPIA CON MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN TENOFOVIR ALAFENAMIDA PARA LA INFECCIÓN POR VIH**

• **Criterio secundario de coste:**

-El cambio de TDF/FTC genérico por TAF/FTC a nivel autonómico supondría un incremento anual de 2.505.087 €.

-El cambio de (TDF/FTC genérico + FTC/TDF/DRV/c) a FTC/TAF/DRV/c supondría un incremento anual de 1.678 € por paciente. Haciendo una estimación de que aproximadamente el 85% de los tratamientos con TDF/FTC están asociados con FTC/TDF/DRV/c, el cambio de todos ellos a FTC/TAF/DRV/c supondría un incremento anual de 783.626 € (467 pacientes x 1.678 €).

**DECISIÓN ADOPTADA:**

**Tenofovir Alafenamida/Emtricitabina (Descovy®)**

**Darunavir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida (Symtuza®)**

**Se recomienda que SE INCLUYA EN LA GFT con recomendaciones específicas (D-1):**

**CAMBIO DE TENOFOVIR DISOPROXILO (TD) A TENOFOVIR ALAFENAMIDA (TAF)**

Cualquier medicamento que contenga TAF se debe utilizar en lugar de TD en individuos con:

- Enfermedad renal crónica (FGe  $\leq$  60 mL/ min o P/C  $>$  200 mg/g (0,2)).
- FGe entre 90-60 mL/ min con caída del filtrado glomerular (disminución del filtrado glomerular de al menos 5 mL/ min confirmada en dos determinaciones consecutivas).
- Hipofosfatemia de origen renal.
- Glucosuria en no diabéticos.
- Comorbilidades con alto riesgo de ERC (por ejemplo diabetes o hipertensión).
- Comedicación con fármacos nefrotóxicos o toxicidad previa por TDF.
- Osteoporosis/osteopenia o factores de riesgo.
- Historia de fracturas por fragilidad.
- Riesgo de fractura osteoporótica mayor por FRAX  $>$  10%.

**PACIENTES NAIVE**

**Darunavir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida** queda incluido como alternativa a otras combinaciones de fármacos en comprimido único para inicio de tratamiento en pacientes naive atendiendo a criterios de eficiencia.