

Bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamida (BIKTARVY)

Tratamiento del VIH-1 en pacientes naive

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Octubre 2019
(Revisado enero 2020)

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	5
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	6
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	8
4.1 Mecanismo de acción.	8
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	9
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	9
4.4 Utilización en poblaciones especiales.	9
4.5 Farmacocinética.....	9
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.	11
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	11
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	11
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	13
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	15
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	20
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas	20
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	20
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas	20
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	20
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	23
5.4.1 Guías de Práctica clínica	23
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes	23
5.4.3 Opiniones de expertos	23
5.4.4 Otras fuentes.....	24
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	24
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica	24
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	24
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.	26
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	26
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	27
7. AREA ECONÓMICA	28
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	28

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	28
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	28
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	29
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	29
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	29
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	29
8.1 Descripción de la conveniencia.....	29
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	30
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	30
9.2 Decisión.....	31
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	31
9.4 Plan de seguimiento.....	31
10. BIBLIOGRAFÍA.....	32

Glosario:

3TC Lamivudina
ABC Abacavir
ATV Atazanavir
BIC Bictegravir
BID Fármaco administrado dos veces al día
/cCobicistat
CV Carga viral plasmática
DRV Darunavir
DTG Dolutegravir
DOR Doravirina
FG Filtrado glomerular
EFV Efavirenz
EMA European Medicines Agency
EVG Elvitegravir
EVG/c Elvitegravir potenciado con cobicistat
FAR Fármaco antirretroviral
FTC Emtricitabina
FV Fracaso virológico
INI Inhibidor de la integrasa
IP Inhibidor de la proteasa
IP/p Inhibidor de la proteasa potenciado
ITIAN Inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido
ITINN Inhibidor transcriptasa inversa no análogo de nucleósido
ITT Análisis por intención de tratar
ITTm Análisis por intención de tratar modificado
LPV Lopinavir
QD Fármaco de administración una vez al día
RAL Raltegravir
RPV Rilpivirina
/rRitonavir
SIDA Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAF Tenofovirafenamida
TAR Tratamiento antirretroviral
TDF Tenofoviridisoproxilfumarato
TFV tenofovir en cualquiera de sus presentaciones
VIH Virus de la inmunodeficiencia humana
VH (A,B,C) Virus de la Hepatitis (A, B, C)

Informe revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA). Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y

alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Citar este informe como: Cordero Ramos J, Baños Roldán U, Fénix Caballero S. Bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamida (BIKTARVY) en el tratamiento del VIH-1 en pacientes naive. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Octubre 2019.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>
También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: bictegravir / emtricitabina / tenofovir

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir.

Autores / Revisores: Jaime Cordero Ramos¹, Úrsula Baños Roldán¹ y Silvia Fénix Caballero².

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: bictegravir / emtricitabina / tenofovir alafenamida fumarato

Nombre comercial: Biktarvy®

Laboratorio: GILEAD SCIENCES

Grupo terapéutico. Antiviral de acción directa; combinación de antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH; Emtricitabina/Tenofovir alafenamida/Bictegravir **Código ATC:** J05AR20

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: H (hospitalaria)

Información de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)
Comprimido recubierto BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg	30 comprimidos	722193 7	No procede	980+39,2 = 1019.2€

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

El VIH, es uno de los mayores problemas para la salud pública a nivel mundial, habiéndose cobrado más de 35,4 millones de vidas desde el inicio de la epidemia al principio de los años 80(1). A finales de 2017 se estimó aproximadamente 36,9 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, siendo 1,8 millones de ellas niños. La vía de transmisión más frecuente es la sexual. Otras vías de transmisión son la sangre y sus derivados (transfusión, punción cutánea accidental, el uso compartido de jeringuillas...) y la vertical de madre a hijo. Desde que se dispone de FAR, se han obtenido beneficios enormes en reducción de la morbimortalidad y la transmisión del virus. La comercialización de combinaciones de antirretrovirales permiten una simplificación del TAR, influyendo positivamente en la adherencia, una de las principales barreras para el éxito terapéutico en estos pacientes.

Tabla I. Descripción del problema de salud

Definición	El VIH es un virus RNA perteneciente a la familia Retroviridae que tiene especial tropismo por los linfocitos T CD4+, lo que origina un deterioro progresivo del sistema inmunológico condicionando la aparición de infecciones y tumores oportunistas. El término SIDA corresponde a la fase avanzada de la enfermedad y se caracteriza por la presencia de enfermedades oportunistas o diversos tipos de cáncer relacionados con la infección por VIH.																			
Principales manifestaciones clínicas	Según el estadio, puede presentar inflamación en los ganglios linfáticos, pérdida de peso, fiebre, diarrea y tos. En estadios avanzados pueden aparecer enfermedades graves como tuberculosis, meningitis por <i>Criptococcus</i> o diversos cánceres asociados (ej. linfomas o sarcoma de Kaposi)(2).																			
Incidencia y prevalencia	A nivel mundial (OMS 2017)(3): Prevalencia (36,9 millones); Incidencia (1,8 millones); Muertes: (940.000) A nivel nacional en el 2017(4): Prevalencia 150.000; Incidencia: 3381 diagnósticos VIH, tasa 8,82/100000 y 571 casos de SIDA; Muertes (2016)(5): 498																			
Evolución / Pronóstico	La infección por VIH carece de cura actualmente(6), considerándose como una enfermedad crónica en los pacientes que reciben TAR. Estos pacientes presentan una supervivencia similar a la población general siempre y cuando se cumplan los objetivos del TAR, un recuento de células CD4 >500 cel/mm ³ y carga viral <50 copias mantenida(2).																			
Grados de gravedad / Estadiaje	<p><i>Tabla II. Clasificación de la infección por VIH en adolescentes y adultos. (CDC, 1993)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Linfocitos CD4</th> <th colspan="3">Categorías clínicas</th> </tr> <tr> <th>A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH</th> <th>B Sintomático (no A no C)</th> <th>C Condiciones definitorias de SIDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>500/mm³ (≥29%)</td> <td>A1</td> <td>B1</td> <td>C1</td> </tr> <tr> <td>200-499/mm³ (14-28%)</td> <td>A2</td> <td>B2</td> <td>C2</td> </tr> <tr> <td><200/mm³ (<14%)</td> <td>A3</td> <td>B3</td> <td>C3</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Linfadenopatía Generalizada Persistente. Todos los pacientes con linfocitos CD4 <200/mm³ o categoría clínica C (A3, B3, C1-C3) son reportados como SIDA. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. MMWR Dec 18, 1992/41(RR-17).</p> <p>Se consideran categoría C las siguientes patologías:</p>	Linfocitos CD4	Categorías clínicas			A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH	B Sintomático (no A no C)	C Condiciones definitorias de SIDA	>500/mm ³ (≥29%)	A1	B1	C1	200-499/mm ³ (14-28%)	A2	B2	C2	<200/mm ³ (<14%)	A3	B3	C3
Linfocitos CD4	Categorías clínicas																			
	A Asintomático, LGP* o infección aguda por VIH	B Sintomático (no A no C)	C Condiciones definitorias de SIDA																	
>500/mm ³ (≥29%)	A1	B1	C1																	
200-499/mm ³ (14-28%)	A2	B2	C2																	
<200/mm ³ (<14%)	A3	B3	C3																	

	Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones, Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar, Criptococosis extrapulmonar, Criptosporidiosis intestinal crónica (> 1 mes), Citomegalovirus (excepto afección de hígado, bazo o ganglios), Encefalopatía por VIH, Herpes simple: úlceras crónicas, bronquitis, neumonía o esofagitis, Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, Isosporiasis crónica intestinal (> 1 mes), <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Micobacterias atípicas, Neumonías recurrentes, <i>Pneumocystis jirovecii</i> , Toxoplasmosis cerebral, Sepsis recurrente por <i>Salmonella</i> spp, Sarcoma de Kaposi, Linfoma primario cerebral, Linfoma de Burkitt, Cáncer de cérvix invasivo, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, <i>Wasting síndrome</i> .
Carga de la enfermedad	Altas hospitalarias asociadas al VIH/SIDA: 4.324 Estancia media hospitalaria 12,25 días. Tasa de reingresos 12,97%(7).

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Finalidad del tratamiento

Desde que se dispone de FAR con los que formar combinaciones potentes, el TAR ha logrado beneficios permitiendo la supresión de la carga viral (<20-50 copias RNA viral/mL) con objeto de reducir morbi-mortalidad, recuperar y preservar la función inmunológica, y la prevención de la transmisión del VIH. Por ello, se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH tan pronto como sea posible tras el diagnóstico.

Resumen del tratamiento actual según la Guías de Práctica Clínica.

De acuerdo a la actualización del 2019 del documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA(6) el algoritmo de tratamiento y las recomendaciones en adultos infectados por el VIH son las siguientes:

Pacientes Naive

Se recomienda para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 una TAR basada en la combinación de dos o tres fármacos. Las pautas triples deben incluir dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN, o a un IP/p.

Las pautas de elección son aquellas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia mayor. Presentan además ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.

Regímenes tras fracaso virológico (FV)

- En pacientes con FV, DRV/r es el IP/p de elección en cualquiera de las líneas de rescate. En presencia de alguna MR mayor a DRV se recomienda la dosis de 600/100mg BID.
- DTG es el INI de elección en pacientes con FV que son naive a INI o en fracasos a otros INI. En pacientes con fracaso previo a RAL o EVG, la dosis re- comendada de DTG es 50 mg BID.
- La biterapia con IP/p + RAL es una alternativa en pacientes que han fracasado a un primer TAR basado en ITINN y requieran una pauta sin ITIAN.
- La simplificación a una biterapia con DTG + RPV es una alternativa en pacientes con multirresistencia que hayan conseguido la supresión virológica con pautas complejas y no tengan resistencia frente a INI ni a ITINN.
- El uso de TPV/r, ENF o análogos de la timidina queda restringido a pacientes sin otras posibilidades terapéuticas .
- En pacientes con FV de bajo grado (CV detectable, pero ≤ 200 copias/mL), se puede realizar el genotipado concentrando el virus a partir de una muestra de 2-3 ml de plasma (A-II). Si el estudio no muestra MR, se aconseja mantener un TAR de alta barrera frente a la selección de MR. En pacientes con CVP superiores (>200 copias/mL) se recomienda realizar una prueba genotípica y pautar un nuevo régimen de TAR en base a las MR y al historial terapéutico del paciente. En cualquier caso, se desaconseja la intensificación del TAR con un solo fármaco.

- No se recomienda suspender el TAR en pacientes con FV avanzado, sin opciones terapéuticas (A-III). En esta situación, se recomienda usar fármacos que disminuyan la replicación viral y que no seleccionen nuevas MR que comprometan futuros tratamientos.
- En pacientes con fracaso virológico sin posibilidades de construir un esquema de TAR supresor se recomienda consultar con clínicos y virólogos con experiencia en tratamientos de rescate avanzado y/o derivar al paciente a un centro con acceso a fármacos de uso restringido, para construir un esquema supresor. Si esto no es posible, se construirá un esquema “puente” no supresor en espera de la disponibilidad de fármacos activos.

- Efectividad del tratamiento

La supervivencia de los pacientes con infección por el VIH ha mejorado mucho tras la aparición de TAR efectivas. En la *Figura 1*, podemos observar la evolución de la mortalidad por VIH/SIDA desde 1981 a 2016, con una clara disminución tras la aparición del TAR desde 1995.

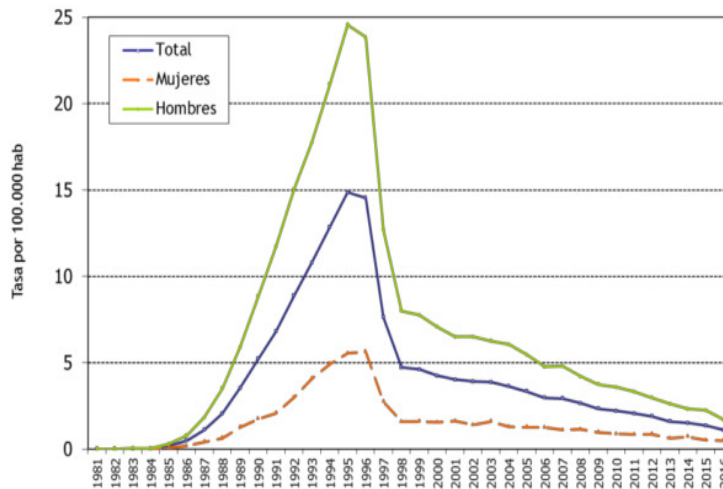


Figura 1: evolución de la mortalidad por VIH y SIDA total y por sexos, 1981-2016.(5)

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en tratamiento de adultos naive infectados por el VIH-1:

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
3º Fármaco	Combinación	Presentación comercial	Posología	Precauciones/ contraindicaciones
INI	BIC/FTC/TAF	Biktarvy	1 QD	- Contraindicado si ClCr<30 ml/min. - No se requiere en IR si ClCr ≥ 30 ml/min. - Osteonecrosis** - Nefrotoxicidad**
	ABC/3TC/DTG	Triumeq	1 QD	- Contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. - Contraindicado en el embarazo. - Contraindicado si ClCr<50 ml/min - Relación causal abacavir-infarto de miocardio controvertida. Precaución con pacientes con riesgo de infarto de miocardio. - Precaución en IH leve y no recomendado en IH moderada-grave. - Osteonecrosis - No se recomienda el uso de en pacientes con resistencia a INI.
	DTG + FTC/TAF	Tivicay+ Descovy	1 QD +1 QD	- Pacientes con resistencia a INI la dosis recomendada de DTG es de 50 mg /12h - Contraindicado en el embarazo. - Contraindicado si ClCr<30 ml/min - No se requiere en IR si ClCr ≥ 30 ml/min. - Osteonecrosis** - Nefrotoxicidad** - Contraindicado si mutación K65R

	DTG + FTC/TDF	Tivicay+ Truvada*	1 QD +1 QD	<ul style="list-style-type: none"> - FTC/TDF preferible con alimentos - Pacientes con resistencia a INI la dosis recomendada de DTG es de 50 mg /12h - Contraindicado en el embarazo. - Osteonecrosis - Nefrotoxicidad - Contraindicado si ClCr<30 ml/min Se requiere ajuste en IR si ClCr< 80 ml/min.
	RAL + FTC/TAF	Isentress+ Descovy	1QD + 1 BID ó 2 QD**	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones cutáneas graves - Miopatía y rabdomiólisis - Contraindicado si ClCr<30 ml/min. - No se requiere en IR si ClCr ≥ 30 ml/min. - Osteonecrosis** - Nefrotoxicidad **
	RAL + FTC/TDF	Isentress+ Truvada*	1QD + 1 BID ó 2 QD***	<ul style="list-style-type: none"> - FTC/TDF preferible con alimentos - Reacciones cutáneas graves - Miopatía y rabdomiólisis - Osteonecrosis - Nefrotoxicidad - Contraindicado si ClCr<30 ml/min Se requiere ajuste en IR si ClCr< 80 ml/min.
ITINN	RPV/FTC/TAF	Odefsey	1 QD	<ul style="list-style-type: none"> - Tomar con comidas - Osteonecrosis** - Nefrotoxicidad** - Embarazo asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico. - No administrar junto a inductores del [CYP]3A, que aumenten del pH gástrico o alarguen el intervalo QT.
	RPV/FTC/TDF	Eviplera	1 QD	<ul style="list-style-type: none"> - Tomar con alimentos - Osteonecrosis - Nefrotoxicidad - Embarazo asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico; se recomienda un seguimiento estrecho de la CV. - No administrar junto a inductores del [CYP]3A, que aumenten del pH gástrico o alarguen el intervalo QT.
IP/P	DRV/c/FTC/TAF	Symtuza	1 QD	<ul style="list-style-type: none"> - Osteonecrosis** - Nefrotoxicidad ** - Contraindicado si ClCr<30 ml/min - No requiere ajuste en IR si ClCr< 80 ml/min. - Hepatotoxicidad. Contraindicado en IH grave. - Embarazo asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico - Precaución interacciones farmacológicas - Aumento de hemorragias, ien pacientes con hemofilia tipo A y B
	DRV/c +FTC/TDF	Rezolsta +Truvada*	1 QD +1 QD	<ul style="list-style-type: none"> - FTC/TDF preferible con alimentos - Osteonecrosis - Nefrotoxicidad - Contraindicado si ClCr<30 ml/min Se requiere ajuste en IR si ClCr< 80 ml/min. - Hepatotoxicidad. Contraindicado en IH grave. - Contraindicado en alérgicos a sulfamidas. - Embarazo asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico - Precaución interacciones farmacológicas - Aumento de hemorragias, ien pacientes con hemofilia tipo A y B .
	DRV+r+FTC/TAF	Prezista*+ Norvir*+ Descovy	1 QD +1 QD+1 QD	<ul style="list-style-type: none"> - Osteonecrosis** - Nefrotoxicidad** - Contraindicado en pancreatitis - Contraindicado si ClCr<30 ml/min Se requiere ajuste en IR si ClCr< 80 ml/min. - Hepatotoxicidad. Contraindicado en IH grave. - Contraindicado en alérgicos a sulfamidas. - Embarazo asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico - Precaución interacciones farmacológicas - Aumento de hemorragias, ien pacientes con hemofilia tipo A y B

DRV+r+FTC/TDF	Prezista*+ Norvir*+ Truvada *	1 QD +1 QD+1 QD	- FTC/TDF preferible con alimentos. - Osteonecrosis - Nefrotoxicidad - Contraindicado en pancreatitis - Contraindicado si ClCr<30 ml/min Se requiere ajuste en IR si ClCr< 80 ml/min. - Hepatotoxicidad. Contraindicado en IH grave. - Contraindicado en alérgicos a sulfamidas. - Embarazo asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico - Precaución interacciones farmacológicas - Aumento de hemorragias, ien pacientes con hemofilia tipo A y B
EVG/c/FTC/TAF	Genvoya	1 QD	- Osteonecrosis** - Nefrotoxicidad ** - Contraindicado en IH grave. - Contraindicado si ClCr<30 ml/min - No requiere ajuste en IR si ClCr< 80 ml/min. - Embarazo asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico - Precaución interacciones farmacológicas - Aumento de hemorragias, ien pacientes con hemofilia tipo A y B - No administrar junto a inductores del [CYP]3A,
EVG/c/FTC/TDF	Stribild	1 QD	- FTC/TDF preferible con alimentos. - Osteonecrosis - Nefrotoxicidad - Contraindicado en IH grave. - Contraindicado si ClCr<30 ml/min. Se requiere ajuste en IR si ClCr< 80 ml/min. - Embarazo asociado con un aumento del riesgo de fracaso virológico - Precaución interacciones farmacológicas - Aumento de hemorragias, ien pacientes con hemofilia tipo A y B - No administrar junto a inductores del [CYP]3A,

* Estos fármacos disponen de su correspondiente equivalente genérico.

** Según los Informes de Posicionamiento Terapéutico, FTC/TAF y FTC/TDF tienen un perfil de seguridad similar. Sin embargo, los datos de seguridad sugieren que TAF induce un menor daño renal y óseo, lo que puede ser de utilidad en pacientes que requieran un cambio en su tratamiento antirretroviral por alteraciones de la función renal o riesgo de osteoporosis/osteonecrosis.

*** RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg cada 24 horas.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Bictegravir es un inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa. Al unirse al sitio activo, bloquea la transferencia de hebras en la integración del ADN retroviral durante la replicación del VIH. Bictegravir muestra actividad frente al VIH-1 y al VIH-2.

Emtricitabina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo del nucleósido 2'-desoxicitidina. Emtricitabina se fosforila por enzimas celulares para formar emtricitabinatrifosfato. Emtricitabinatrifosfato inhibe la replicación del VIH a través de su incorporación en el ADN viral mediante la transcriptasa inversa del VIH, ocasionando la finalización de la cadena de ADN de forma prematura. Emtricitabina muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y VHB.

Tenofoviralafenamida es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido profármaco de tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Tenofoviralafenamida es permeable en las células y de activación intracelular por hidrólisis de la catepsina A. El Tenofovir intracelular se fosforila a continuación al metabolito farmacológicamente activo tenofovirdifosfato. Tenofovirdifosfato inhibe la replicación del VIH mediante su incorporación en el ADN viral por la TI del VIH, lo que produce la interrupción de la cadena de ADN. Tenofovir muestra actividad frente al VIH-1, VIH-2 y VHB.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

FDA [02/07/2018]
Tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin tratamiento previo o en tratamiento con un carga viral < 50 copias /mL y un régimen de administración estable de al menos 3 meses, sin antecedentes de fallo de tratamiento o resistencia a algunos de los componentes de BIKTARVY.

AEMPS y EMA: [10/07/2018]
Tratamiento de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Un comprimido una vez al día con o sin alimentos. Si el paciente omite una dosis de Biktarvy en el plazo de 18 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Biktarvy lo antes posible y continuar con la pauta habitual de administración. Si el paciente omite una dosis de Biktarvy durante más de 18 horas, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar con la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Biktarvy, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita transcurrida 1 hora de haber tomado Biktarvy, no necesita tomar otra dosis de Biktarvy hasta la próxima dosis habitual programada.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con B/F/TAF en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento para la infección por el VIH-1 humano.

Mayores de 65 años: Existen datos limitados sobre el uso de Biktarvy en pacientes a partir de 65 años. No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado (CrCl) ≥ 30 ml/min. No se recomienda iniciar el tratamiento con Biktarvy en pacientes con CrCl inferior a 30 ml/min.

Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5 Farmacocinética.

Absorción

Bictegravir se absorbe después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas 2,0 a 4,0 horas después de la administración de B/F/TAF. En condiciones de ayuno, la administración de B/F/TAF con ingesta de poca grasa (~ 600 kcal, 27 % de grasa) o de mucha grasa (~ 800 kcal, 50 % de grasa) dio como resultado un aumento del AUC de bictegravir (24 %). Este modesto cambio no se considera clínicamente significativo y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos. Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos infectados con VIH-1, las medias de los parámetros farmacocinéticos de múltiples administraciones (CV%) de bictegravir fueron $C_{m\acute{a}x} = 6,15 \mu\text{g/ml}$ (22,9 %), $AUC_{\tau} = 102 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (26,9 %) y $C_{\text{valle}} = 2,61 \mu\text{g/ml}$ (35,2 %). Emtricitabina se absorbe de forma rápida y extensa después de la administración oral con unas concentraciones plasmáticas máximas 1,5 a 2,0 horas después de la administración de B/F/TAF. La media de biodisponibilidad absoluta de emtricitabina en cápsulas duras de 200 mg fue del 93 %. La exposición sistémica de emtricitabina no se vio afectada cuando emtricitabina se administró con alimentos y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos. Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos

infectados por el VIH-1, las medias de los parámetros farmacocinéticos de múltiples administraciones (CV%) de emtricitabina fueron $C_{máx} = 2,13 \mu\text{g/ml}$ (34,7 %), $AUC_{\tau} = 12,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29,2 %) y $C_{valle} = 0,096 \mu\text{g/ml}$ (37,4 %). Tenofovirafenamida se absorbe de forma rápida después de la administración oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas 0,5 a 2,0 horas después de la administración de B/F/TAF. En condiciones en ayunas, la administración de tenofovirafenamida con ingesta de poca grasa (~ 600 kcal, 27 % de grasa) y de mucha grasa (~ 800 kcal, 50 % de grasa) dio como resultado un aumento del AUC_{τ} de un 48 % y un 63 %, respectivamente. Estos modestos cambios no se consideran clínicamente significativos y B/F/TAF se puede administrar con o sin alimentos. Después de la administración oral de B/F/TAF con o sin alimentos en adultos infectados por el VIH-1, los parámetros farmacocinéticos medios de administraciones múltiples (CV%) de tenofovirafenamida fueron $C_{máx} = 0,121 \mu\text{g/ml}$ (15,4 %) y $AUC_{\tau} = 0,142 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (17,3 %).

Distribución

La unión in vitro de bicitegravir a las proteínas plasmáticas humanas fue > 99 % (fracción libre ~ 0,25 %). El cociente entre la concentración de bicitegravir in vitro en sangre humana y plasma fue 0,64. La unión in vitro de emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas fue <4 % y resultó independiente de la concentración en el rango de 0,02 a 200 $\mu\text{g/ml}$. A la concentración plasmática máxima, la relación de la concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue ~ 1,0, y la relación de concentración media del fármaco entre semen y plasma fue ~ 4,0. La unión in vitro de tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es inferior al 0,7 % y es independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 $\mu\text{g/ml}$. La unión ex-vivo de tenofovirafenamida a proteínas plasmáticas en las muestras recogidas durante los estudios clínicos fue de aproximadamente el 80 %.

Biotransformación

El metabolismo es la principal vía de eliminación para bicitegravir en seres humanos. Los estudios de fenotipado in vitro mostraron que bicitegravir se metaboliza principalmente por CYP3A y UGT1A1. Después de la administración oral de una dosis única de [14C]-bicitegravir, ~ 60 % de la dosis de las heces incluyó el precursor inalterado, el conjugado de desfluorohidroxi-BIC-cisteína y otros metabolitos oxidativos menores. En orina se recogió el 35 % de la dosis, y consistió principalmente en el glucurónido de bicitegravir y en otros metabolitos oxidativos menores y sus conjugados de fase II. El aclaramiento renal del precursor inalterado fue mínimo. Tras la administración de [14C]-emtricitabina, se obtuvo una recuperación completa de la dosis de emtricitabina en la orina (~ 86 %) y las heces (~ 14 %). El 13 % de la dosis se recuperó en la orina en forma de tres aparentes metabolitos. La biotransformación de emtricitabina comprende la oxidación del radical tiólico, para dar los diastereómeros 3'-sulfóxido (~ 9 % de la dosis), y la conjugación con el ácido glucurónico, para formar el 2'-O-glucurónido (~ 4 % de la dosis). No hubo otros metabolitos identificables. El metabolismo es la ruta de eliminación principal de tenofovirafenamida en los seres humanos, suponiendo > 80% de una dosis oral. Los estudios in vitro han mostrado que tenofovirafenamida se metaboliza a tenofovir (metabolito principal) por medio de la catépsina A en las PBMC (incluyendo 22 linfocitos y otras células diana del VIH) y los macrófagos, y por medio de la carboxilesterasa-1 en los hepatocitos. In vivo, tenofovirafenamida se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que se fosforila al metabolito activo, tenofoviridifosfato. En los estudios clínicos humanos, una dosis oral de 25 mg de tenofovirafenamida dio lugar a unas concentraciones de tenofoviridifosfato más de 4 veces superiores en las PBMC y más del 90 % de las concentraciones menores de tenofovir en plasma, en comparación con una dosis oral de 300 mg de tenofoviridisoproxilfumarato.

Eliminación

Bicitegravir se elimina principalmente por metabolismo hepático. La excreción renal de bicitegravir intacto es una vía menor (~ 1 % de la dosis). La semivida de bicitegravir en plasma fue de 17,3 horas. Emtricitabina se excreta principalmente a través de los riñones, por filtración glomerular y por secreción tubular activa. La semivida de emtricitabina en plasma fue de aproximadamente 10 horas. Tenofovirafenamida se elimina después de la metabolización a tenofovir. Tenofovirafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir se elimina a través de los riñones por filtración glomerular y secreción tubular activa. La excreción renal de tenofovirafenamida intacto es una vía menor, eliminándose en orina menos del 1 % de la dosis.

Linealidad

La farmacocinética de múltiples administraciones de bicitegravir es proporcional a la dosis en un intervalo de dosis de 25 a 100 mg. La farmacocinética de múltiples administraciones de emtricitabina es proporcional a la dosis en el intervalo de 25 a 200 mg. Las exposiciones a tenofovirafenamida son proporcionales a la dosis en el intervalo de 8 mg a 125 mg.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de informe EPAR de la EMA (22/06/2018) y del informe CDER de la FDA (7/2/2018). En los mismos se describen los cuatro ensayos pivotaes, dos fase III en pacientes naive adultos infectados por VIH-1 (GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490) y dos fase III en pacientes adultos virológicamente suprimidos a los que se les realiza un swich de su TAR basada en IP/p a Biktarvy. Consideramos de no interés los ensayos en los que se estudia el swich en pacientes con CV suprimida para la valoración de inicio con Biktarvy en pacientes naive.

En fecha 11/03/2019 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed con el siguiente criterio de búsqueda: (Therapy/Narrow[filter]) AND (bicitegravir), encontrando un total de 6 ensayos clínicos que estudian el bicitegravir. De estos ensayos, 2 corresponden al estudio de eficacia, seguridad y tolerabilidad del BIC/FTC/TAF en pacientes naive; en 2 al estudio de eficacia, seguridad y tolerabilidad del BIC/FTC/TAF en pacientes con TAR previa en régimen de respuesta virológica sostenida, 1 ensayos clínico Fase II y de 1 ensayo clínico del bicitegravir en monoterapia. Estos últimos fueron considerados de no interés por estudiar una dosis superior el bicitegravir respecto a la práctica habitual y por estudiar bicitegravir en monoterapia únicamente.

El nº ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación es de 2.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Tabla IV. Variables empleadas en el ensayo GS-US-380-1489. BIC/FTC/TAF vs DGT/ABC/3TC.			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Proporción de pacientes a las 48 semanas con CV <50/mL	% de pacientes a las 48 semanas con CV <50 copias/mL según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar modificado (ITTm) y por protocolo (PP),	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria A	Proporción de pacientes con CV<20/mL en la semana 48	% de sujetos con CV<20 copias/ml en la semana 48según el algoritmo snapshot de la FDA.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria B	Cambio en la concentración de ARN viral en el tiempo	Media de la variación en el recuento de CD4 (cel/mm ³) respecto a los niveles basales a las 48 semanas	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria C	Cambios en el recuento de linfocitos CD4	Variación media de la CV (log ₁₀ c/ml) respecto a los niveles basales a las 48 semanas.	Variable intermedia no predictiva
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable secundaria G	Incidencia y gravedad de efectos	La seguridad se evaluó mediante la documentación de efectos adversos clínicos y análisis de laboratorio periódicos	Variable final

adversos.	(hematológicos y bioquímicos).	
Cambios en la función ósea.	% de variación en la densidad mineral ósea respecto al basal en cadera y columna a las 48 semanas	Variable intermedia no predictiva
Cambios en la función renal	Variación del aclaramiento de creatinina(mL/min) a las 48 semanas	Variable intermedia no predictiva
	variación respecto al basal de la creatinina sérica (mg de creatinina/dL) a las 48 semanas	Variable compuesta no predictiva
	variación de ratio proteína de unión al retinol/creatinina en orina (µg de proteína de unión al retinol/g creatinina) a las 48 semanas.	Variable compuesta no predictiva
	variación del ratio β2-microglobulin/creatinina (µg de β2-microglobulin/g creatinina) en orina a las 48 semanas.	Variable compuesta no predictiva
	Variación del ratio albúmina/creatinina en orina (µg de albúmina/g creatinina) a las 48 semanas.	Variable compuesta no predictiva

Tabla V. Variables empleadas en el ensayo GS-US-380-1490. BIC/FTC/TAF vs DGT/FTC/TAF.

EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Proporción de pacientes a las 48 semanas con CV <50 copias/mL	% de pacientes a las 48 semanas con CV <50 copias/mL según el algoritmo snapshot de la FDA. Análisis por intención de tratar modificado (ITTm) y por protocolo (PP),	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria C	Proporción de pacientes con CV<20copias/mL en la semana 48	% de sujetos con CV<20 copias/ml en la semana 48según el algoritmo snapshot de la FDA.	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria D	Cambio en la concentración de ARN viral en el tiempo	Media de la variación en el recuento de CD4 (cel/mm3) respecto a los niveles basales a las 48 semanas	Variable intermedia no predictiva
Variable secundaria E	Cambios en el recuento de linfocitos CD4	Variación media de la CV (log10 c/ml) respecto a los niveles basales a las 48 semanas.	Variable intermedia no predictiva
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable secundaria G	Incidencia y gravedad de efectos adversos.	La seguridad se evaluó mediante la documentación de efectos adversos clínicos y análisis de laboratorio periódicos (hematológicos y bioquímicos).	Variable final
	Cambios en la función renal	Variación respecto al basal el aclaramiento de creatinina (mL/min) a las 48 semanas	Variable intermedia no predictiva
		% de variación respecto al basal de la creatinina sérica (mg de creatinina/dL) a las 48 semanas	Variable compuesta no predictiva

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla VI. Resultados de eficacia: BIC/FTC/TAF vs DGT/ABC/3TC

Referencia: Ensayo GS-US-380-1489

-Nº de pacientes: 629

-Diseño: Ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con control activo y de no inferioridad.

-Tratamiento grupo activo: BIC/FTC/TAF (50/200/25mg) QD; grupo control: DGT/ABC/3TC (50/600/300mg) QD.

-Criterios de inclusión: ≥ 18 años, CV ≥ 500 copias de ARN de VIH-1/ml, naive (entendiendo como tal los no tratados ≥10 días con cualquier FAR por un diagnóstico de VIH, permitiéndose la profilaxis pre y postexposición con cualquier FAR siempre que fuera con al menos un mes de anterioridad a la fecha de inicio del estudio), sensible a los fármacos del ensayo, con tasa de filtración glomerular ≥50 ml/min (calculada mediante la ecuación de Cockcroft- Gault) y un screening negativo para HLA-B*5701.

-Criterios de exclusión: Infección VHB crónica, ClCr<50 mL/min, embarazo, infecciones severas o enfermedades relacionadas con SIDA, alcoholismo o drogadicción (a criterio del investigador).

-Pérdidas grupo activo: 25; grupo control 22

-Tipo de análisis: no inferioridad (delta: 12%); por ITTm (incluyendo los pacientes que fueron randomizados y recibieron al menos una dosis del fármaco) y PP.

-Cálculo de tamaño muestral: se necesitan 600 en un ratio derandomización 1:1 considerando una potencia del 95% para establecer la no inferioridad en el nº de pacientes que alcanzan CV <50/mL a las 48 semanas asumiendo un porcentaje de respuesta del 91% en ambos grupos y un margen de no inferioridad del 12% y un IC:95%.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	BIC/FTC/TAF N =314	DGT/ABC/3TC N =315	RAR	P	NNT
---------------------------------	-----------------------	-----------------------	-----	---	-----

Resultado principal: Pacientes a las 48 semanas con CV <50 copias/mL

-ITTm	290/314 (92,4%)	293/315 (93%)	-0,6% (-4,8 a 3,6)	0,78	-
-PP	287/289 (99,3%)	289/293 (98,6%)	-0,7% (-1,4 a 2,8)	0,43	-

Resultados secundarios de interés

Proporción de pacientes con CV<20copias/mL en la semana 48	275/314 (87,6%)	275/315 (87,3%)	0,3% (-4,8 a 5,6)	0,87	-
Cambio en la concentración de ARN viral en el tiempo (log ₁₀ copias/ml)	-3,11 (SD=0,66)	-3,08 (SD=0,719)	Diferencia medias -0,03	0,65	-
Cambios en el recuento de linfocitos CD4	233 (SD=185,2)	229 (SD=188,8)	Diferencia medias 4	0,81	-

ForestPlot de pacientes a las 48 semanas con CV <50 copias/mL analizados por subgrupos:

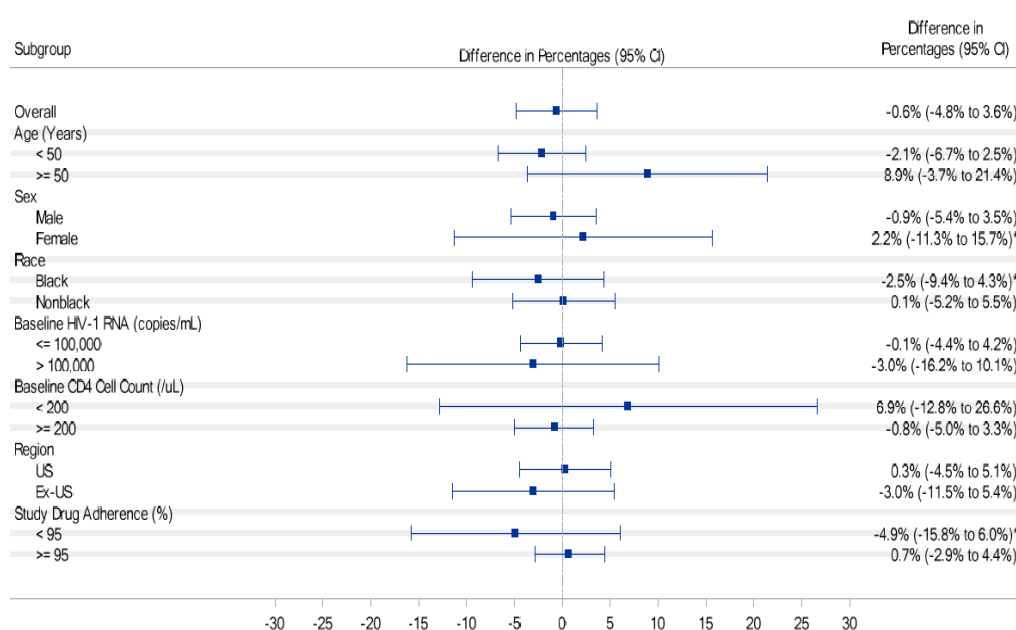


Tabla VII. Resultados de eficacia: BIC/FTC/TAF vs DGT/ FTC/TAF

Referencia: Ensayo GS-US-380-1490

-Nº de pacientes: 645

-Diseño: Ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con control activo y de no inferioridad.

-Tratamiento grupo activo: BIC/FTC/TAF (50/200/25mg) QD; grupo control: DGT/FTC/TAF (50/200/25mg) QD

-Criterios de inclusión: ≥ 18 años, CV ≥ 500 copias de ARN de VIH-1/ml, naive (entendiendo como tal los no tratados ≥10 días con cualquier FAR por un diagnóstico de VIH, permitiéndose la profilaxis pre y postexposición con cualquier FAR siempre que fuera con al menos un mes de anterioridad a la fecha de inicio del estudio), sensible a los fármacos del ensayo, con tasa de filtración glomerular ≥30 ml/min (calculada mediante la ecuación de Cockcroft- Gault), se permitieron pacientes con infección crónica por VHB o VHC.

-Criterios de exclusión: CICr<30 mL/min, embarazo, infecciones severas o enfermedades relacionadas con SIDA, alcoholismo o drogadicción (a criterio del investigador).

-Pérdidas grupo activo: 38; grupo control 28

-Tipo de análisis: no inferioridad (delta: 12%); por ITTm (incluyendo los pacientes que fueron randomizados y recibieron al menos una dosis del fármaco) y PP.

-Cálculo de tamaño muestral: se necesitan 600 pacientes en un ratio de randomización 1:1 considerando una potencia del 95% para establecer la no inferioridad en el nº de pacientes que alcanzan CV <50/mL a las 48 semanas asumiendo un porcentaje de respuesta del 91% en ambos grupos y un margen de no inferioridad del 12% y un IC:95%.

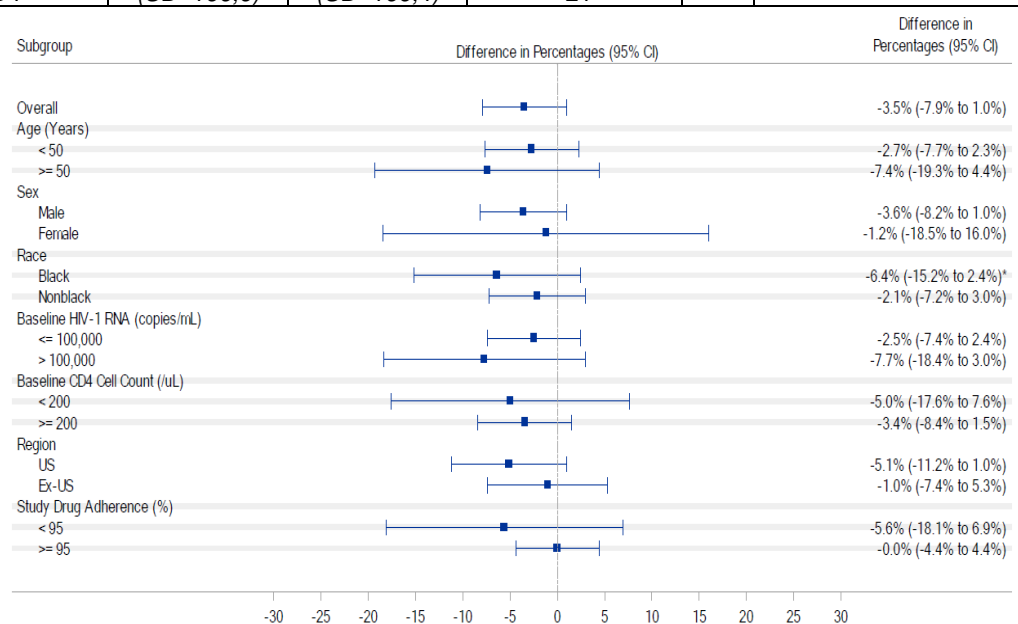
Resultados

Variable evaluada en el estudio	BIC/FTC/TAF N =320	DGT/FTC/TAF N =325	RAR	P	NNT
Resultado principal: Pacientes a las 48 semanas con CV <50 copias/mL					
-ITTm	286/320 (89,4%)	302/325 (92,9%)	-3,5% (-7,9 a 1)	0,12	-
-PP	279/282 (99%)	296/297 (99,7%)	-0,7% (-2,6 a 1,2)	0,33	-

Resultados secundarios de interés

Proporción de pacientes con CV<20copias/mL en la semana 48	263/320 (82,2%)	283/325 (87,1%)	-3,9% (-9,4 a 1,5)	0,16	-
Cambio en la concentración de ARN viral en el tiempo (log10 c/ml)	-3,08 (SD=0,716)	-3,12 (SD=0,671)	Diferencia medias -0,04	0,65	-
Cambios en el recuento de linfocitos CD4	180 (SD=166,6)	201 (SD=166,4)	Diferencia medias -21	0,1	-

ForestPlot de pacientes a las 48 semanas con CV <50 copias/mL analizados por subgrupos:



5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Ambos ensayos pivotaes para el tratamiento de pacientes naive son ensayos clínicos aleatorizados, fase III, doble ciego, multicéntricos, de no inferioridad y controlados con comparador activo.

El objetivo principal en ambos ensayos fue evaluar por ITT modificado (todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco) y PP (tratando los pacientes catalogados como pérdidas como exclusiones) la no inferioridad en respuesta virológica a las 48 semanas (% de pacientes con respuesta viral confirmada < 50 copias/ml mediante el algoritmo Snapshot de la FDA). El margen de no inferioridad (delta) empleado fue del 12%. Habitualmente, el valor recomendado por la FDA para los fármacos antirretrovirales es del 10%. El 12% escogido puede aceptarse por similitud a otros estudios de no inferioridad previos de alternativas similares. En un análisis posterior, se observó que tomando el valor delta del 10% propuesto por la FDA también obtendríamos un resultado de no inferior.

El enmascaramiento fue idéntico en ambos ensayos, los pacientes recibieron el tratamiento asignado más un placebo correspondiente al otro fármaco de estudio. La aleatorización se realizó en ambos estudios siguiendo una proporción 1:1, de forma automática por una secuencia matemática en bloques de a cuatro creada por Bracket (San Francisco, CA, USA) estratificada por CV ($\leq 100\ 000$ copias/mL, $> 100\ 000$ to $\leq 400\ 000$ copias/mL, or $> 400\ 000$ copias/mL), recuento de CD4 (< 50 células/ μ L, 50–199 células/ μ L o ≥ 200 células/ μ L), y región (USA o ex-USA).

En ambos pivotaes, los participantes predominantemente fueron hombres blancos con la función inmunitaria inalterada y asintomáticos. Destaca la baja proporción de mujeres (10-15%) y la alta proporción de pacientes asintomáticos 85-90%.

Las razones de discontinuación prematura del estudio fueron comparables entre grupos para ambos estudios, sin existir un motivo predominante en ninguno de ellos.

Tabla 5.2.b.1

Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)
Evaluaciones del riesgo de sesgo. Ensayo GS-US-380-1489

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en ratio 1:1. La randomización fue estratificada según la CV y el recuento de CD4.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	La asignación se realizó mediante un sistema centralizado computarizado secuencialmente en bloques de 4.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Doble ciego con doble placebo (los pacientes recibieron el tratamiento asignado más un placebo correspondiente al otro fármaco de estudio)	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Doble ciego.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Doble ciego.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Discontinuación grupo intervención: (25/314) (8%) Discontinuación grupo control: (22/315) (7%)	El porcentaje de discontinuación fue similar en	Bajo riesgo

	Ambos grupos discontinuaron por diversas causas.	ambos grupos para todas las causas	
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Análisis por ITTm (todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco) y PP (tratando los pacientes catalogados como pérdidas como exclusiones)	Resultados expresados por ITTm y PP	Bajo riesgo
Otros sesgos			

Tabla 5.2.b.1
Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)
Evaluaciones del riesgo de sesgo. Ensayo GS-US-380-1490

Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	Los pacientes se asignaron de forma aleatoria en ratio 1:1. La randomización fue estratificada según la CV y el recuento de CD4.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	La asignación se realizó mediante un sistema centralizado computarizado secuencialmente en bloques de 4.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	Doble ciego con doble placebo (los pacientes recibieron el tratamiento asignado más un placebo correspondiente al otro fármaco de estudio)	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores	Doble ciego.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Doble ciego.	Probablemente realizado	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	Discontinuación grupo intervención: (38/320) (11,8%) Discontinuación grupo control: (28/325) (8,6%) Ambos grupos discontinuaron por diversas causas.	El porcentaje de discontinuación fue ligeramente superior en el grupo intervención	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	Análisis por ITTm (todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco) y PP (tratando los pacientes catalogados como pérdidas como exclusiones)	Resultados expresados por ITTm y PP	Bajo riesgo
Otros sesgos			

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Estos dos ensayos pivotaes realizados en pacientes naive son adecuados ya que los comparadores son correctos, ambos son una combinación de 2 ITIAN + 1 INI, considerada como una de las pautas de elección para el inicio de tratamiento en pacientes naive. El tiempo de tratamiento, 48 semanas, también lo podemos considerar suficiente para evaluar la eficacia de la variable principal. Las dosis utilizadas también son aplicables ya que tanto en el caso del control como en el fármaco de estudio son las indicadas en ficha técnica.

La variable principal (CV < 50 copias/mL) es la variable de eficacia medida habitualmente en la práctica clínica para el seguimiento y la valoración del paciente VIH y la que se utiliza de referente para considerar si un paciente responde al tratamiento.

Los criterios de inclusión y exclusión son adecuados y aplicables a nuestros pacientes, salvo por la existencia de la exclusión de pacientes coinfectados con VHB el estudio **GS-US-380-1489**.

5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL GS-US-380-1489		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	El comparador (DTG/ABA/3TC), es correcto, se trata de una combinación de 2 ITIAN + 1 INI, considerada como una de las pautas de elección para el inicio de tratamiento en pacientes naive. El tiempo de tratamiento, 48 semanas, también lo podemos considerar suficiente para evaluar la eficacia de la variable principal. Las dosis utilizadas también son aplicables ya que tanto en el caso del control como en el fármaco de estudio son las indicadas en ficha técnica.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre el BIC/FTC/TAF vs DTG/ABA/3TC. Considerando un delta del 12% se pone de manifiesto la no inferioridad del BIC/FTC/TAF frente al DTG/FTC/TAF
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	La variable principal (CV<50 copias/mL) es la variable de eficacia medida habitualmente en la práctica clínica para el seguimiento y la valoración del paciente VIH y la que se utiliza de referente para considerar si un paciente responde al tratamiento.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	Son similares y aplicables a nuestros pacientes salvo en la exclusión de aquellos coinfectados VIH -VHB, ya que suele darse con relativa frecuencia en los pacientes.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	Si, podría considerarse el BIC/FTC/TAF al mismo nivel que el DTG/ABA/3TC
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Poca proporción en el grupo de mujeres (solo un 10-15%)

5.2.b.2 Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DEL GS-US-380-1490		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	Si	El comparador (DTG/ABA/3TC), es correcto, se trata de una combinación de 2 ITIAN + 1 INI, considerada como una de las pautas de elección para el inicio de tratamiento en pacientes naive. El tiempo de tratamiento, 48 semanas, también lo podemos considerar suficiente para evaluar la eficacia de la variable principal. Las dosis utilizadas también son aplicables ya que tanto en el caso del control como en el fármaco de estudio son las indicadas en ficha técnica.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	No	No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre el BIC/FTC/TAF vs DTG/FTC/TAF. Considerando un delta del 12% se pone de manifiesto la no inferioridad del BIC/FTC/TAF frente al DTG/FTC/TAF
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Si	La variable principal (CV<50 copias/mL) es la variable de eficacia medida habitualmente en la práctica clínica para el seguimiento y la valoración del paciente VIH y la que se utiliza de referente para considerar si un paciente responde al tratamiento.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Si	Son similares y aplicables.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Si	Si, podría considerarse el BIC/FTC/TAF de elección al mismo nivel que el DTG/FTC/TAF
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Poca proporción en el grupo de mujeres (solo un 10-15%)

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Ensayo GS-US-380-1489: Diferencia en la respuesta virológica según el análisis snapshot de la FDA a las 48 semanas por ITTm -0,6%, (95% IC -4,8% a 3,6%, $p>0.78$).

Diferencia en la respuesta virológica según el análisis snapshot de la FDA a la 48 semanas por PP -0,7%, (95% IC -1,4% a 2,8%, $p>0.43$).

-Estadísticamente: no existen diferencias significativas entre la combinación de BIC/FTC/TAF y DTG/ABA/3TC

-Clínicamente: la combinación BIC/FTC/TAF es no inferior a DTG/ABA/3TC. para un delta de 12%.

Ensayo GS-US-380-1490: Diferencia en la respuesta virológica según el análisis snapshot de la FDA a las 48 semanas por ITTm -3,5%, (95% IC -7,9% a 1%, $p>0.12$).

Diferencia en la respuesta virológica según el análisis snapshot de la FDA a las 48 semanas por PP -0,7%, (95% IC -2,6% a 1,2%, $p>0.33$).

-Estadísticamente: no existen diferencias significativas entre la combinación de BIC/FTC/TAF y DTG/FTC/TAF.

-Clínicamente: la combinación BIC/FTC/TAF es no inferior a DTG/FTC/TAF para un delta de 12%.

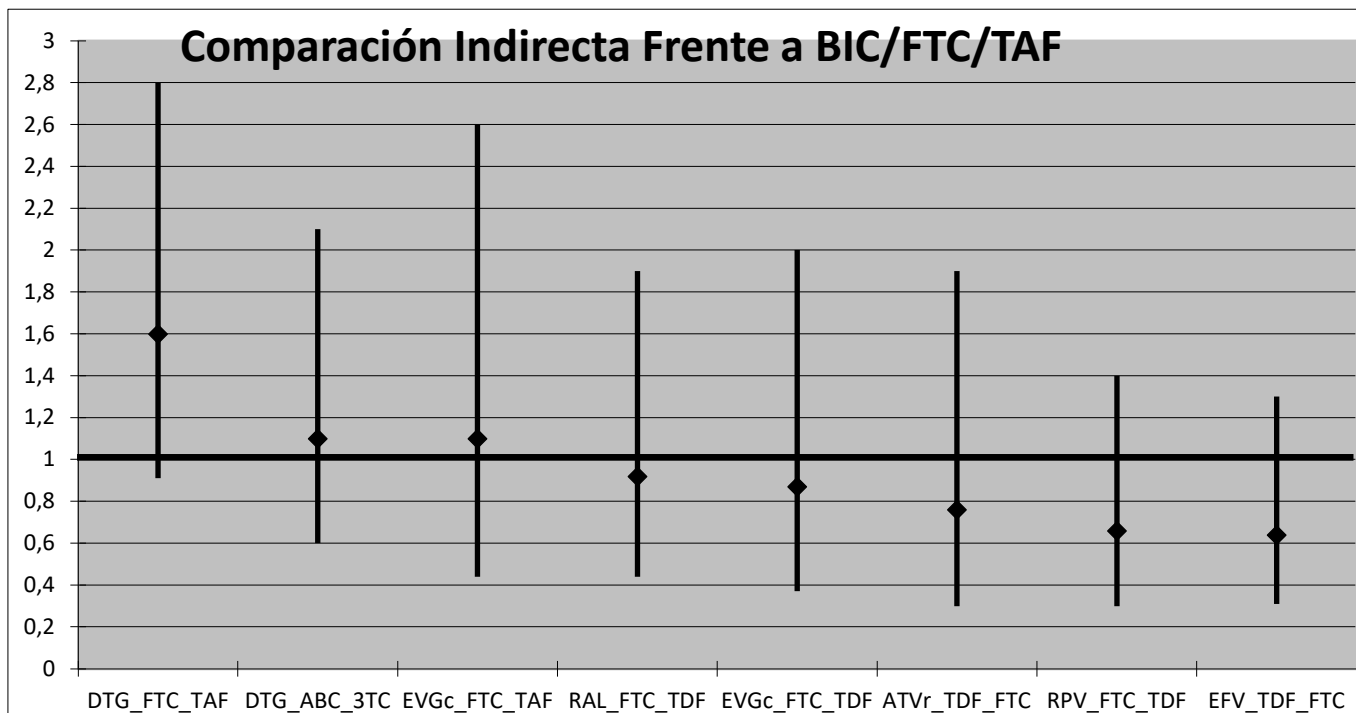
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de estudios directos de equivalencia para el BIC/FTC/TAF

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No se dispone de estudios publicados que establezcan alternativas terapéuticas equivalentes para el BIC/FTC/TAF.

Se realizó una comparación indirecta ajustada que permitió la clasificación de ATE a BIC/FTC/TAF. Para la clasificación como ATE se tuvo en cuenta un delta del 10% de no inferioridad, según lo dispuesto por las agencias reguladoras FDA y EMA, y un 90,9% de respuesta esperada (CV<50 copias en la semana 48) para el BIC/FTC/TAF en pacientes naive. El dato de respuesta esperada se obtuvo de los ensayos pivotaes GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490.



Al realizar la comparación indirecta observamos diferencias estadísticamente significativas entre las alternativas. Dado que en ciertos casos el IC95% está parcialmente fuera del margen de equivalencia, concluimos que el posicionamiento entre dichas alternativas según la Guía ATE es de C, probable equivalencia clínica, las siguientes alternativas a BIC/FTC/TAF:

- DTG/ABC/3TC
- DTG + FTC/TAF
- RAL + FTC/TDF
- EVG/c/FTC/TAF
- EVG/c/FTC/TDF
- RPV/FTC/TDF

Para ello se consideró que un fallo en la respuesta no es grave e irreversible por existir alternativas eficaces en pacientes con fracaso virológico.

Para la consideración definitiva como ATE hay que tener en cuenta los diferentes perfiles de seguridad. En el caso de TDF y TAF, las pautas que incluyen tenofovir se han asociado con una mayor incidencia de disfunción tubular, daño renal y óseo (12,13). El TAF parece apuntar podría ser de utilidad en aquellos pacientes en los que se observa un riesgo o evidencia de función renal alterada y/o de disminución DMO.

Existen otras alternativas, también consideradas como de elección en pacientes VIH-1 naive por su alta eficacia que no han podido clasificarse como ATE o NO ATE por falta de comparadores comunes. Dado que estas terapias son ampliamente utilizadas en la práctica habitual, se pueden considerar como potenciales ATE por su alto grado de eficacia y falta de evidencia de una eficacia diferencial, a expensas de comparaciones posteriores y nueva evidencia.

- DTG + FTC/TDF
- RAL + FTC/TAF
- RPV/FTC/TAF
- DRV/c + FTC/TDF
- DRV/c + FTC/TAF
- DRV+r + FTC/TDF
- DRV+r + FTC/TAF

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En fecha 20/03/2019 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) con los siguientes criterios de búsqueda: "HIV" [Mesh] AND "naive" [Mesh] AND ("indirectcomparison" OR "network meta-analysis" OR "systematicreview").

No se obtuvieron revisiones sistemáticas que incluyeran el BIC/FTC/TAF.

Entre los artículos encontrados con la búsqueda anteriormente descrita encontramos dos meta-análisis, uno de Patel et al.(8) y otro de Lázaro et al.(9) que se utilizaron como base para realizar posteriormente las comparaciones indirectas.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 20/03/2019 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed) con los siguientes criterios de búsqueda: "HIV" [Mesh] AND "naive" [Mesh] AND ("indirectcomparison" OR "network meta-analysis" OR "systematicreview").

No se obtuvieron comparaciones indirectas publicadas ni metanálisis que incluyeran el BIC/FTC/TAF.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Se realizó una comparación indirecta ajustada utilizando el programa estadístico "R".

Los estudios que se incluyeron para la elaboración de la comparación indirecta fueron aquellos reflejados por Patel et al.(8) y/o Lázaro et al.(9), que considerara alguno de los fármacos contemplados como alternativas y que pudieran conectarse mediante un diagrama de red. Para ello se incluyeron en la comparación dos terapias inicialmente no consideradas de elección: ATV/r/TDF/FTC y EFV/TDF/FTC.

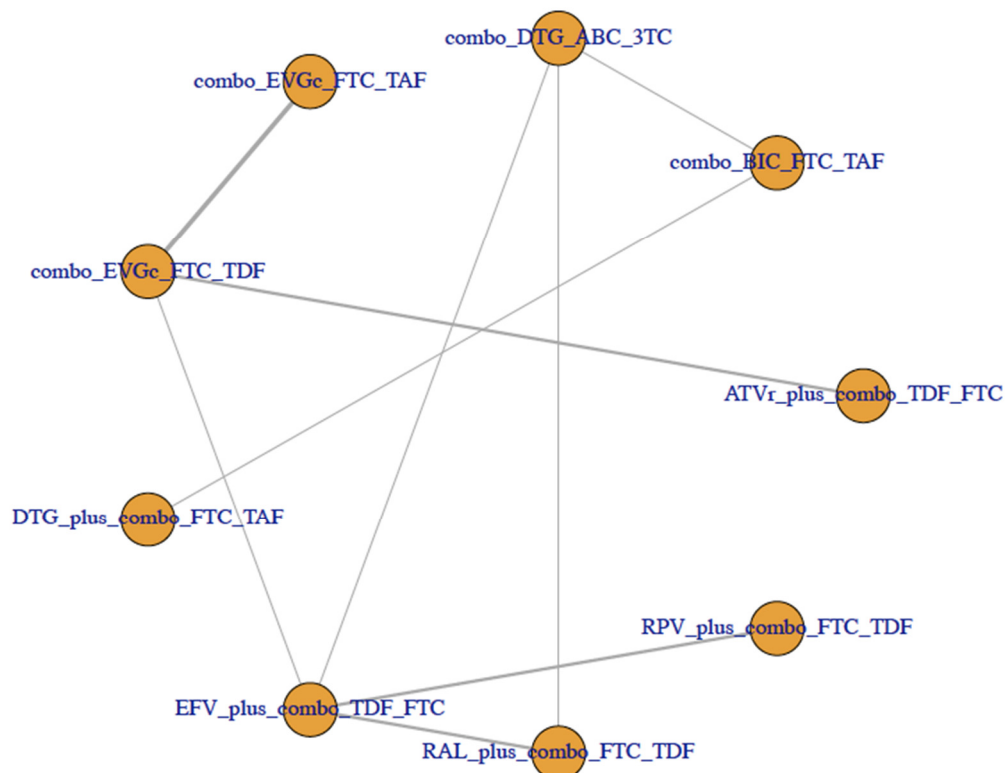
Los estudios tenidos en cuenta, número de respondedores y tamaño de muestra aparecen en la siguiente tabla:

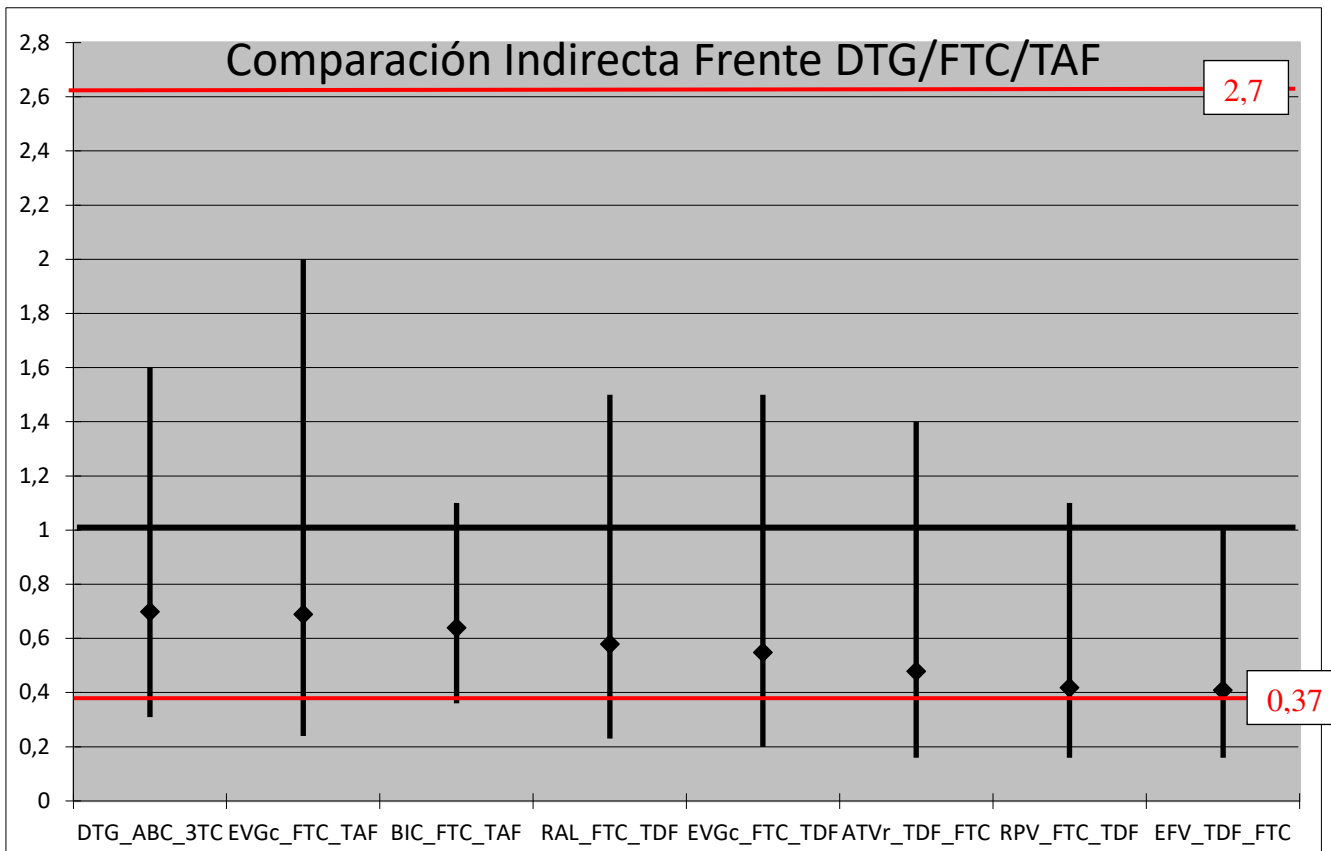
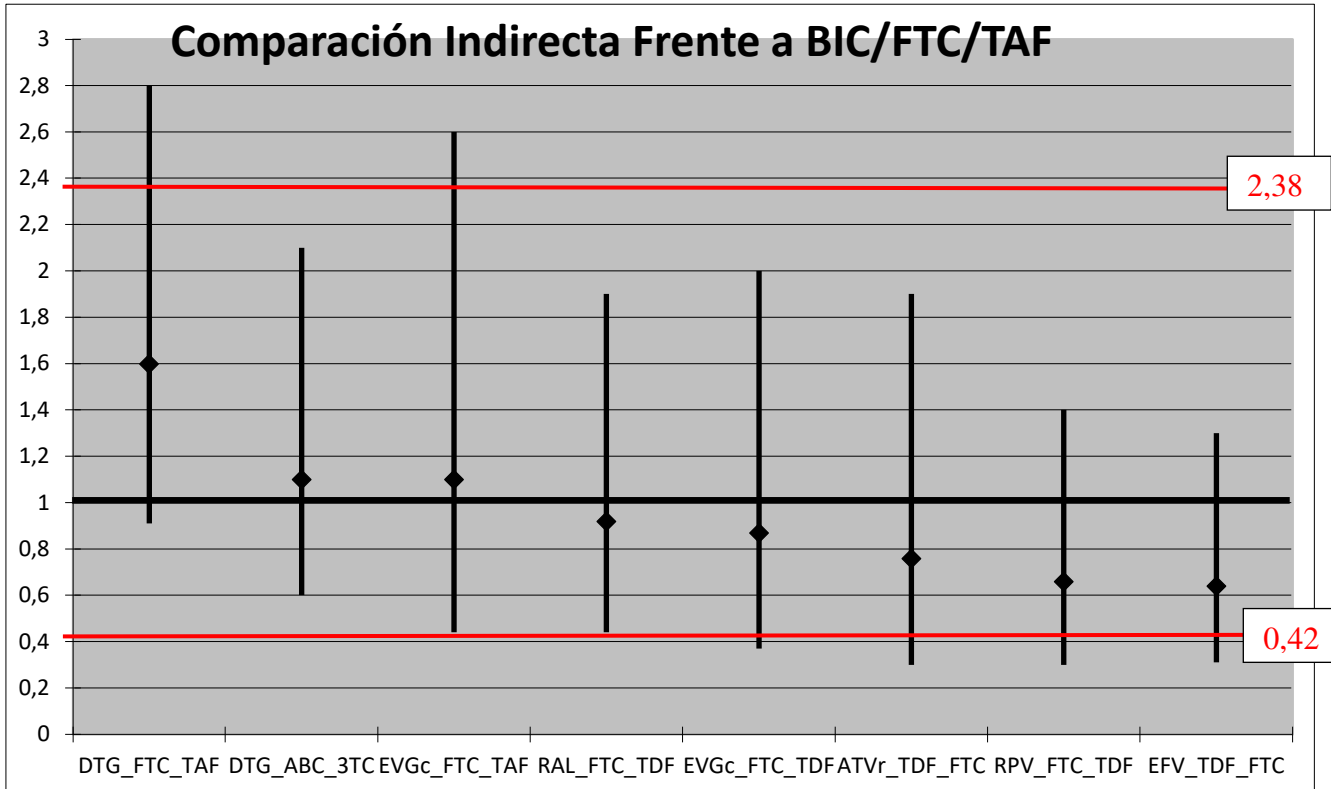
TABLA 1 study treatment responders sampleSize

study	treatment	responders	sampleSize
GS-US-380-1489	combo_BIC_FTC_TAF	290	314
GS-US-380-1489	combo_DTG_ABC_3TC	293	315
GS-US-380-1490	combo_BIC_FTC_TAF	286	320
GS-US-380-1490	DTG_plus_combo_FTC_TAF	302	325
SINGLE	combo_DTG_ABC_3TC	364	414
SINGLE	RAL_plus_combo_FTC_TDF	241	280
SINGLE	EFV_plus_combo_TDF_FTC	338	419
GS-US-299-0102	DRVc_plus_combo_FTC_TAF	79	103
GS-US-299-0102	DRVc_plus_combo_FTC_TDF	42	50
STARTMRK	RAL_plus_combo_FTC_TDF	241	280
STARTMRK	EFV_plus_combo_TDF_FTC	230	281

STaR	RPV_plus_combo_FTC_TDF	338	394
STaR	EFV_plus_combo_TDF_FTC	320	392
ECHO	RPV_plus_combo_FTC_TDF	285	346
ECHO	EFV_plus_combo_TDF_FTC	244	281
GS-US-236-0102	EFV_plus_combo_TDF_FTC	296	352
GS-US-236-0102	combo_EVGc_FTC_TDF	305	348
GS-US-236-0103	combo_EVGc_FTC_TDF	316	353
GS-US-236-0103	ATVr_plus_combo_TDF_FTC	308	355
ALTAIR	combo_EVGc_FTC_TDF	97	114
ALTAIR	ATVr_plus_combo_TDF_FTC	93	105
GS-US-292-0104	combo_EVGc_FTC_TAF	405	435
GS-US-292-0104	combo_EVGc_FTC_TDF	399	432
GS-US-292-0111	combo_EVGc_FTC_TAF	395	431
GS-US-292-0111	combo_EVGc_FTC_TDF	385	435
GS-US-292-0102	combo_EVGc_FTC_TAF	99	112
GS-US-292-0102	combo_EVGc_FTC_TDF	51	58

A partir de la tabla anterior se obtuvo el siguiente diagrama de red:





5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- Guía GESIDA (Actualización 2019): BIC/FTC/TAF es una de las pautas recomendadas como preferentes en el paciente naïve junto con DTG/ABC/3TC, DTG+FTC/TAF y RAL+FTC/TAF.

3er Fármaco	Pauta†	Comentarios‡
<i>Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no-inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas</i>		
INI	BIC/FTC/TAF*	
	DTG/ABC/3TC	-ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo -DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces -No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF**	-DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	RAL+FTC/TAF**	-RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Según el Informe de Posicionamiento Terapéutico del Biktarvy® en VIH publicado en agosto de 2019:

La combinación BIC/FTC/TAF está indicada para el tratamiento de adultos infectados por VIH sin resistencia viral actual o previa a los inhibidores de la integrasa, a emtricitabina o a tenofovir. Como pauta para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1, BIC/FTC/TAF supone una alternativa frente a otras combinaciones de INI.

En pacientes con carga viral suprimida en los que se plantee el cambio del tratamiento antirretroviral, BIC/FTC/TAF constituye una alternativa terapéutica frente a otros regímenes basados en un INI o un IP.

BIC (al igual que DTG) es un inhibidor de la integrasa que no necesita potenciación y presenta alta barrera a las resistencias por lo que la combinación BIC/FTC/TAF se presenta como una alternativa a otras pautas siendo las comorbilidades del paciente y la estrategia de simplificación las que definan la opción terapéutica más adecuada.

El perfil de seguridad de BIC es aceptable y similar al de otros INI. Sin embargo, los datos de seguridad presentados en el momento de evaluación de BIC/FTC/TAF a largo plazo (más de 48 semanas) son limitados.

Tras conocer las condiciones de precio y financiación, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento de este IPT. En la selección entre Biktarvy® y las alternativas se deberán tener en cuenta criterios de eficiencia.

5.4.3 Opiniones de expertos

No procede.

5.4.4 Otras fuentes.

Un ensayo fase III de Molina et al(10). ha evaluado el cambio a una TAR con BIC/FTC/TAF de pacientes con respuesta viral sostenida en tratamiento con DTG + ABC/3TC, mientras que otro ensayo fase III de Daar et al(11).realizó lo mismo en pacientes con diferentes esquemas que incluyeran un IP/p. Ambos consideraron como variable principal la proporción de paciente que alcanzaron carga viral indetectable (<50 copias RNA/mL) a las 48 semanas. En ambos ensayos se confirmó la no inferioridad de BIC/FTC/TAF frente a DTG+ABC/3TC o a los regimenes con IP/p para el cambio de estos pacientes con carga viral sostenida desde sus terapias a otra con BIC/TAF/FTC (0,7%, IC95% -1,0 a 2,8% y 0%, IC95% -2,5 – 2,5%).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

En fecha 11/03/2019 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed con el siguiente criterio de búsqueda: (Therapy/Narrow[filter]) AND (bictegravir). Se dispone de 6 ensayos clínicos, 4 corresponden a los pivotaes. Los dos restantes fueron considerados de no interés por estudiar una dosis superior el bictegravir respecto a la práctica habitual y por estudiar bictegravir en monoterapia unicamente.

El nº ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación es de dos, se descartaron dos de los ensayos pivotaes por realizar el estudio en pacientes previamente tratados y no en pacientes naive.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Los participantes de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 tratados con BIC/FTC/TAF tuvieron un menor números efectos adversos relacionados con el tratamiento que sus comparadores. Si bien esta diferencia no se reflejó en diferencias en el número de EA graves (grado 3-4). Si se observó diferencias en los EA que llevaron a la necesidad de discontinuar el fármaco en el estudio 1489, observándose una menor incidencia en el grupo del BIC/FTC/TAF con un NND de 79 pacientes (IC95% 40-3001).

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos (EA) más frecuentes en el grupo del BIC/FTC/TAF son diarrea [12,2% (11,6-12,8%)], cefalea [12% (11,5-12,5%)] y náuseas [8,95% (7,8-10,1%)]. En esta última, se observó diferencias significativas en uno de los estudios respecto a su comparador DTG/ABC/3TC.

En el estudio GS-US-380-1489 ningún paciente perteneciente al grupo del BIC/FTC/TAF sufrió EA que condujeran a la suspensión del fármaco, mientras que en el ensayo GS-US-380-1490 si se dio en 5 participantes. Estos EA fueron paro cardiaco (n=1), paranoia (n=1), dolor en el pecho (n=1), distensión abdominal (n=1) y trastornos del sueño, dispepsia, cefalea tensional, depresión e insomnio (n=1).

En las tablas que se exponen a continuación se refleja la incidencia comparada de efectos adversos de la exposición del fármaco BIC/FTC/TAF en 634 pacientes VIH-1 naive. Estos pacientes fueron tratados durante 48 semanas en dos estudios controlados GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490. En las tablas solo se presentaron los RAR en el caso de obtenerse diferencias estadísticamente significativas.

Referencia:GS-US-380-1489					
Breve descripción del ensayo y diseño					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	BIC/FTC/TAF (n=314)	DTG/ABC/3TC (n=315)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Efectos adversos (EA)	265(84%)	283(90%)	6% (IC95 0,23 –10,7%)	<0,05	18(10 a 441)
EA grado 3-4	23(7,3%)	24(7,6%)			
Reacciones adversa a la medicación (RAM)	82(26%)	127(40%)	14% (IC95 6,9 – 21,5%)	<0,05	7 (5 a 15)
RAM grado 3-4	1 (0,3%)	1 (0,3%)			
EA que provocaron la discontinuación del fármaco	0	4 (1,3%)	1,3% (IC95 0,03 – 2,5%)	<0,05	79(40-3001)
EA:					
-Náuseas	32(10,1%)	72(22,9%)	12,8%(IC95 7 –18,4%)	<0,05	8 (5,4-14,4)
-Diarrea	40(12,8%)	41(13%)			
-Cefalea	36(11,5%)	43(13,7%)			
-Infección respiratoria de vías altas	20 (6,4%)	34(10,8%)	4,4% IC95 0,06 – 8,8%	<0,05	23 (12-1643)
-Nasofaringitis	23(7,3%)	29(9,2%)			
-Fatiga	19(6,1%)	27(8,6%)			
-Sífilis	12(3,8%)	25(7,9%)	4,1% IC95 0,5 – 7,8%	<0,05	24 (13-221)
-Insomnio	14(4,5%)	20(6,4%)			
-Artralgia	11(3,5%)	19(6%)			
-Vómitos	12(3,8%)	17(5,4%)			
-Tos	20(6,4%)	8(2,5%)	-3,9% IC95 -7 – -0,6%	<0,05	26 (15-162)
-Bronquitis	10(3,2%)	16(5,1%)			
-Dolor abdominal	9(2,9%)	16(5,1%)			
Pacientes con alteración en densidad mineral ósea (DMO) en la columna	267 (85%)	274(87%)			
-Variación media DMO columna	-0,83% (SD 3,19)	-0,6% (SD 3,1)			
Pacientes con alteración en la DMO de la cadera	257 (81,9%)	270 (85,7%)			
-Variación media DMO cadera	-0,78%(SD 2,22)	-1,02% (SD 2,31)			
Creatinina sérica (mg/dL)					
-Basal	0,9 (0,8 – 1)	0,91 (0,81-0,99)			
-Variación	0,11 (0,03-0,17)	0,11(0.03-0.18)			
Aclaramiento de creatinina (mL/min)					
Basal	125,9 (107,7-146,3)	123(107-144,3)			
Variación	-10,5(-19,5-0,2)	-10,8(-21,6-2,4)			
Albúmina/creatinina					
Basal	5,5 (3,7-9,2)	5,4 (3,7-9,1)			
Variación	0,6% (-32-48,9%)	6,2% (-23,6-57,7%)			
β2-microglobulina/creatinina					
Basal	108,1 (71,7-184,4)	109,8 (77,6-191,8)			
Variación	-23% (-57,2-19,8)	-23% (-57,2-19,8)			
Proteína de unión al retinol/creatinina					
Basal	81 (58,3-122,4)	83,7 (59,8-120,4)			
Variación	13,6% (-20,9-63,6)	19,9% (-16-58,9)			
Alteraciones grado 3-4 detectadas en analíticas de laboratorio	46 (14,6%)	46 (14,6%)			
Neutropenia	5	10			
Aumento de Amilasa	6	7			
Aumento de ALT	2	4			
Aumento de AST	6	4			
Aumento LDL	11	10			
Glucosuria	4	3			
Hematuria	2	3			

(*) RAR e IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$

Referencia:GS-US-380-1490					
Breve descripción del ensayo y diseño					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	BIC/FTC/TAF (n=320)	DTG/FTC/TAF (n=325)	RAR (IC 95%)*	P	NNH o NND (IC 95%)
Efectos adversos (EA)	264(82,5%)	272(83,7%)			
EA grado 3-4	33(10,3%)	25(7,7%)			
Reacciones adversas (atribuibles a la medicación; RAM)	57(17,8%)	83(25,5%)	7,7% (IC95 1,4 – 14%)	<0,05	13 (8 a 72)
RAM grado 3-4	4 (1,3%)	0			
EA que provocaron la retirada del fármaco	5 (1,6%)	1 (0,3%)			
EA:					
-Cefalea	40(12,5%)	40(12,3%)			
-Diarrea	37(11,6%)	39(12%)			
-Náuseas	25(7,8%)	29(8,9%)			
-Nasofaringitis	22 (6,9%)	31(9,5%)			
-Fatiga	19(5,9%)	26(8%)			
-Infección respiratoria de vías altas	15(4,7%)	23(7,1%)			
-Linfadenopatías	17(5,3%)	18(5,5%)			
-Fiebre	14(4,4%)	21(6,5%)			
-Dolor de espalda	11(3,4%)	20(6%)			
-Insomnio	16(5%)	14(4,3%)			
-Gripe	17(5%)	10(3,1%)			
-Artralgia	16(5%)	9(2,8%)			
Creatinina sérica					
-Basal	0,9 (0,8 – 1)	0,91 (0,81-0,99)			
-Variación	0,11 (0,03-0,17)	0,11 (0,04-0,19)			
Aclaramiento de creatinina (CICr)					
Basal	120,4 (100,8-141,8)	120,6 (102,8-145,1)			
Variación	-7,3 (-17,3-0,1)	-10,8(-20 - 2,4)			
Alteraciones grado 3-4 detectadas en analíticas de laboratorio	52 (17%)	43 (13%)			
Neutropenia	6	2			
Aumento de Amilasa	6	6			
Aumento de ALT	7	3			
Aumento de AST	4	8			
Aumento de GGT	3	2			
Hiperglucemia	1 (0,3%)	7 (2,1%)	1,8% (IC95 1,4 – 14%)	<0,05	54 (29 – 673)
Hipercolesterolemia	3	3			
Hipertrigliceridemia	3	3			
Aumento LDL	9	11			
Glucosuria	2	6			
Hematuria	4	2			

(*) RAR e IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No procede. Ya comentado en el apartado anterior.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

Las pautas que incluyen tenofovir se han asociado con una mayor incidencia de disfunción tubular, daño renal y óseo(12,13).El TAF parece apuntar podría ser de utilidad en aquellos pacientes en

los que se observa un riesgo o evidencia de función renal alterada y/o de disminución DMO ya que; acorde a la evidencia actual reflejada en los informes de posicionamiento terapéutico, los estudios hasta la fecha apuntan a un aumento de creatinina sérica, disminución del ClCr y disminución de la DMO menor en aquellos pacientes que reciben TAF que en aquellos que reciben TDF (14,15).

La significación clínica de estas alteraciones juega un papel fundamental. Acorde a los estudios publicados (16), la disminución del aclaramiento renal y el aumento de la creatinina sérica producido por pautas que incluyen TDF no siempre se refleja en un aumento de los efectos adversos renales, ya sean leves o graves que obliguen a la discontinuación del fármaco. De la misma forma sucede en aquellos pacientes que se ha notificado una disminución de la DMO relacionada con el tenofovir, sin riesgo de osteopatía o fractura. Recientes investigaciones hablan sobre la mitigación de esta disminución de la DMO al asociar suplementos de calcio/vitamina D (17). Un metaanálisis de 11 estudios clínicos apunta que, en regímenes sin potenciador, TDF no parece aumentar el riesgo de alteraciones renales y óseas clínicamente relevantes en pacientes VIH-1 frente a TAF (19).

Si bien no se ha observado un número importante de discontinuaciones debidas a los efectos renales y/u óseos en pacientes tratados con TDF (16), es de señalar que ninguno de los estudios considerados supera un horizonte temporal de 144 semanas. Esta limitación también la encontramos en aquellos estudios que consideran TAF como la forma de administración de tenofovir.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Pediatría: No se han presentado evidencias de la utilización del BIC/FTC/TAF en pacientes VIH pediátricos. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos en uno o más grupos de la población pediátrica.

Mayores de 65 años: No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados sobre el uso de Biktarvy en pacientes a partir de 65 años.

Insuficiencia renal: utilizar en pacientes con un ClCr \geq 30 ml/min. En los estudios analizados se incluyeron pacientes

Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por tanto, no se recomienda el uso de Biktarvy en pacientes con insuficiencia hepática grave.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Dado que las diferentes opciones consideradas se concluyeron como ATE, análisis económico que se plantea para el tratamiento de los pacientes naive VIH-1 es una comparación de costes.

Comparación de coste incremental en relación a los precios notificados					
	Precio unitario (€)	Posología	Precio mensual (€)	Coste Global (€)	Coste incremental anual (€)
	PVL+IVA+RDL 8/2010		PVL+ IVA+ RDL 8/2010	Tratamiento/año	Respecto a la terapia de menor coste tratamiento/año
ABC/3TC/DTG	27,67 €		830,20 €	10.100,77 €	1.935,47 €
RPV/FTC/TAF	25,17 €		755,17 €	9.187,90 €	1.022,61 €
RPV/FTC/TDF	22,37 €		671,12 €	8.165,29 €	0,00 €
EVG/c/FTC/TAF	31,43 €		942,76 €	11.470,25 €	3.304,95 €
EVG/c/FTC/TDF	31,43 €		942,76 €	11.470,25 €	3.304,95 €
DTG + FTC/TAF	32,31 €		969,43 €	11.794,73 €	3.629,44 €
DTG + FTC/TDF	33,44 €		1.003,19 €	12.205,47 €	4.040,18 €
RAL + FTC/TAF	36,00 €		1.080,07 €	13.140,85 €	4.975,56 €
RAL + FTC/TDF	37,13 €		1.113,82 €	13.551,48 €	5.386,18 €
DRV/c + FTC/TAF	30,55 €		916,53 €	11.151,12 €	2.985,82 €
DRV/c + FTC/TDF	31,68 €		950,28 €	11.561,74 €	3.396,45 €
DRV+r+FTC/TAF	27,21 €		816,33 €	9.932,02 €	1.766,72 €
DRV+r+FTC/TDF	28,34 €		850,08 €	10.342,64 €	2.177,35 €
BIC/FTC/TAF	32,67 €		980,00 €	11.923,33 €	3.758,04 €

En primer lugar, hay que considerar que el tratamiento es crónico, por lo que para una adecuada aproximación a largo plazo es particularmente importante anticiparse a los genéricos, evitando en lo posible el desplazamiento a nuevos fármacos que inician patente a menos que existan una relación beneficio-riesgo claramente superior.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No existen estudios publicados

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Los precios que figuran a continuación incluyen descuentos orientativos y temporales. Pueden cambiar según la sucesión de ofertas.

Comparación de coste incremental en relación a los precios asumiendo un descuento ficticio. Análisis de sensibilidad.

	Precio unitario (€)	Posología	Precio mensual (€)	Coste Global (€)	Coste incremental anual (€)
	PVL+IVA+RDL 8/2010		PVL+ IVA+ RDL 8/2010	Tratamiento/año	Respecto a la terapia de menor coste tratamiento/año
ABC/3TC/DTG	13,89 €		416,76 €	5.001,12 €	3.225,00 €
RPV/FTC/TAF	18,68 €		560,25 €	6.723,00 €	4.946,88 €
RPV/FTC/TDF	13,50 €		405,02 €	4.860,24 €	3.084,12 €
EVG/c/FTC/TAF	19,28 €		578,30 €	6.939,60 €	5.163,48 €
EVG/c/FTC/TDF	17,96 €		538,80 €	6.465,60 €	4.689,48 €
DTG + FTC/TAF	23,60 €		708,00 €	8.496,00 €	6.719,88 €
DTG + FTC/TDF	15,89 €		476,60 €	5.719,20 €	3.943,08 €
RAL + FTC/TAF	22,83 €		685,00 €	8.220,00 €	6.443,88 €
RAL + FTC/TDF	13,43 €		403,00 €	4.836,00 €	3.059,88 €
DRV/c + FTC/TAF	22,10 €		663,00 €	7.956,00 €	6.179,88 €
DRV/c + FTC/TDF	14,39 €		431,60 €	5.179,20 €	3.403,08 €
DRV+r+FTC/TAF	13,22 €		396,60 €	4.759,20 €	2.983,08 €
DRV+r+FTC/TDF	4,93 €		148,01 €	1.776,12 €	0,00 €
BIC/FTC/TAF	17,70 €		531,00 €	6.372,00 €	4.595,88 €

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

El número estimado de pacientes naive/año que comienzan terapia en un hospital de unas 400 camas es de aproximadamente 15 .

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente*	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
15	422,79€	No demostrada	6341,85€	-

*Terapia de referencia:RPV/FTC/TDF (la de menor precio notificado).

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No presenta impacto económico en Atención Primaria

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

La dosis recomendada de BIC/FTC/TAF es un comprimido una vez al día, administrado con o sin alimentos, lo que podría facilitar la toma por parte del paciente, que solo requeriría tomar un único comprimido en lugar de dos. Sin embargo, no se espera una mejor adherencia por la disminución de dos comprimidos a uno en una sola toma.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Eficacia

Dos ensayos pivotaes fase III han comparado la eficacia en pacientes naive de BIC/FTC/TAF frente a otros TAR recomendados, considerando como variable principal la proporción de paciente que alcanzaron carga viral indetectable (<50 copias ARN/mL) a las 48 semanas. El ensayo GS-US-380-1489 y el ensayo GS-US-380-1490 confirmó la no inferioridad de BIC/FTC/TAF frente a DTG/ABC/3TC (diferencia de proporciones -0.6%; IC95% -4,8 a 3,6%) y DTG+FTC/TAF (diferencia de proporciones -3,5%; IC95% -7.9 a 1%) respectivamente.

Teniendo en cuenta un delta del 12% en ninguno de los casos consideramos que las diferencias sean clínicamente relevantes. El diseño de los estudios presenta un bajo riesgo de sesgo y una buena aplicabilidad, solo mencionar la baja proporción de mujeres incluidas.

Un ensayo fase III de Molina et al(10). ha evaluado el cambio a una TAR con BIC/FTC/TAF de pacientes con respuesta viral sostenida en tratamiento con DTG + ABC/3TC, mientras que otro ensayo fase III de Daar et al(11). realizó lo mismo en pacientes con diferentes esquemas que incluyeran un IP/p. Ambos consideraron como variable principal la proporción de paciente que alcanzaron carga viral indetectable (<50 copias RNA/mL) a las 48 semanas. En ambos ensayos se confirmó la no inferioridad de BIC/FTC/TAF frente a DTG+ABC/3TC o a los regímenes con IP/p para el cambio de estos pacientes con carga viral sostenida desde sus terapias a otra con BIC/TAF/FTC (0,7%, IC95% -1,0 a 2,8% y 0%, IC95% -2,5 – 2,5%).

La comparación indirecta ajustada propia realizada del tratamiento de pacientes naive, tomando un delta del 10% de no inferioridad según lo dispuesto por las agencias reguladoras FDA y EMA, concluyó que son ATE del BIC/TAF/FTC para el tratamiento de pacientes VIH-1 naive las siguientes opciones.

- DTG/ABC/3TC
- DTG + FTC/TAF
- RAL + FTC/TDF
- EVG/c/FTC/TAF
- EVG/c/FTC/TDF
- RPV/FTC/TDF

Existen otras alternativas, también consideradas como de elección en pacientes VIH-1 naive por su alta eficacia que no han podido clasificarse como ATE o NO ATE por falta de comparadores comunes. Dado que estas terapias son ampliamente utilizadas en la práctica habitual, se pueden considerar como potenciales ATE por su alto grado de eficacia y falta de evidencia de una eficacia diferencial, a expensas de comparaciones posteriores y nueva evidencia.

- DTG + FTC/TDF
- RAL + FTC/TAF
- RPV/FTC/TAF
- DRV/c + FTC/TDF

Seguridad

En los estudios analizados GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490, EAmás frecuentes en el grupo del BIC/FTC/TAF son diarrea [12,2% (11,6-12,8%)], cefalea [12% (11,5-12,5%)] y náuseas [8,95% (7,8-10,1%)]. En esta última, se observó diferencias significativas en uno de los estudios respecto al DTG/ABC/3TC.

En el estudio GS-US-380-1489 ningún paciente perteneciente al grupo del BIC/FTC/TAF sufrió EA que condujeran a la suspensión del fármaco, mientras que en el ensayo GS-US-380-1490 si se dio en 5 participantes.

En el estudio GS-US-380-1489, no se observaron diferencias en la DMO y la alternación de la función renal entre el grupo del BIC/FTC/TAF y el del DTG+ABC/3TC. Tampoco se observaron diferencias en la alteración renal entre BIC/FTC/TAF y DTG/FTC/TAF en el estudioGS-US-380-1490.

De manera global, podemos decir que BIC/FTC/TAF es un fármaco bien tolerado y que ha presentado efectos adversos similares a los de los fármacos control ensayados.

B) Coste

Considerando que existe un buen número de combinaciones eficaces y que la seguridad es aceptable en todas ellas, con diferencias leves y a largo plazo, el coste es un factor importante para la selección de un tratamiento que es crónico. Es particularmente importante la anticipación a la salida de genéricos, pues lo que hoy es un menor precio puede cambiar de forma radical en un horizonte temporal medio-corto.

Por tanto, la utilización del BIC/TAF/FTC queda relegada a la **aplicación de criterios de eficiencia** respecto a sus alternativas terapéuticas equivalentes a no ser que existan indicios de seguridad que puedan sugerir un mayor relación beneficio/riesgo. Este caso puede ser el tratamiento de pacientes que presenten evidencia o riesgo de daño renal y/u óseo.

9.2 Decisión

C-2. El fármaco se incluye en la GFT como alternativa terapéutica equivalente a las alternativas anteriormente mencionadas para el tratamiento de pacientes VIH-1. La selección entre Biktarvy® y las alternativas se deberán tener en cuenta criterios de eficiencia.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

No procede

9.4 Plan de seguimiento

Una vez aprobadas, el farmacéutico responsable de la dispensación de medicación a pacientes externos comprobará que BIC/FTC/TAF se utilice cumpliendo las recomendaciones especificadas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. ONU-SIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. 2018;1–6. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
2. UpToDate. MANAGEMENT OF EARLY HIV INFECTION [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acute-and-early-hiv-infection-treatment?search=vih-treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H17
3. OMS. Data and statistics World Health Organization. [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 4]. Available from: <http://www.who.int/hiv/data/en/>
4. DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA CE, INNOVACIÓN. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. 2018; Available from: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf
5. DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN CNDE. MORTALIDAD POR VIH y SIDA EN ESPAÑA DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. 2018; Available from: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Mortalidad_por_VIH2016_def.pdf
6. SEIMC Grupo de Estudio. GeSIDA / PLAN NACIONAL SOBRE EL INMUNODEFICIENCIA HUMANA. 2019;
7. MINISTERIO DE SANIDAD CYBS. ICMBD: INDICADORES Y EJES DE ANÁLISIS DEL CMBD 2016 [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 4]. Available from: <http://icmbd.es/indicadorAction.do?method=list>
8. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, et al. 48-Week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naive HIV-1-Infected patients: A systematic review and network meta-analysis. PLoS One. 2014;9(9):1–10.
9. Lazaro E, Gallien S, Descamps D, Flandre P, Leleu H, Massetti M. Comparison of 48-week efficacies of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide and nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens: a systematic review and network meta-analysis. HIV Med. 2018;19(8):559–71.
10. Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, et al. Switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase. Lancet HIV. 2018;5(7):e357–65.
11. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase. Lancet HIV. 2018;5(7):e347–56.
12. Horberg M, Tang B, Towner W, Silverberg M, Bersoff-matcha S, Hurley L, et al. Impact of Tenofovir on Renal Function in HIV-Infected, Antiretroviral-Naive Patients. 2010;53(1):62–9.
13. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health [Internet]. 2012;12(1):234. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/12/234>
14. Terap IDEP, Pt-genvoya U, La H, Las R. Informe de Posicionamiento Terapéutico de elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamida (Genvoya®). 2016;1–7. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Genvoya-VIH.pdf>

15. Alafenamida T. Informe de Posicionamiento Terapéutico de darunavir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir alafenamida (Symtuza ®) en infección por VIH. 2018;1-7.
16. Bedimo R, Rosenblatt L, Myers J, Bedimo R, Rosenblatt L, Myers J. Systematic review of renal and bone safety of the and tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV infection Systematic review of renal and bone safety of the antiretroviral regimen efavirenz , emtricitabine , and tenofovir disoproxil fumarate in pa. HIV Clin Trials [Internet]. 2016;4336:1-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15284336.2016.1243363>
17. Ribaud HJ, Yin MT, Hardin WR, Melbourne KM, Chan ES, Tebas P, et al. Vitamin D and Calcium Attenuate Bone Loss With Antiretroviral Therapy Initiation. Ann Intern Med. 2015;162(12):815.
18. Terap IDEP, Alafenamida T, Una N, Taf N, Es N. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bictegravir / emtricitabina / tenofovir. 2019;1-6.
19. Hill A et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? J Virus Erad. 2018; 4:72-79

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

–**Nombre y apellidos:** Jaime Cordero Ramos

–**Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen Macarena

–**Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA (SAFH)

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Jornadas HIBIC: Hitos en Investigación Básica y Clínica en VIH / SIDA	GILEAD	02/02/2018
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

–**Nombre y apellidos:** Úrsula Baños Roldán

–**Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Virgen Macarena

–**Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA (SAFH)

Participación en el informe de evaluación como:

2-Autor/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	Inscripción Congreso SEFH 2019	GILEAD	17-19/10/19
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

21/10/2019

FIRMA

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

–**Nombre y apellidos:** Silvia Fénix Caballero

–**Institución en la que trabaja:** Hospital Universitario Puerto Real

–**Institución que le vincula al informe.** Grupo GHEMA (SAFH)

Participación en el informe de evaluación como:

2-Autor/a

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)
FECHA **FIRMA**

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES

TUTOR: Úrsula Baños Roldán

Alegaciones al borrador público de: MEDICAMENTO en INDICACIÓN		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Antonio Castro Market Access Associate Director Gilead Sciences	Apartado 6.1.b: Descripción de los efectos adversos más significativos. Proponemos incluir la siguiente redacción: "Los participantes de los estudios 1489 y 1490 (población naïve) y 1844 (virologicamente suprimidos) tratados con BIC/FTC/TAF tuvieron menores efectos adversos relacionados con el tratamiento que sus comparadores"	Se incluye el siguiente párrafo en el apartado 6.1.b: <i>Los participantes de los estudios GS-US-380-1489 y GS-US-380-1490 tratados con BIC/FTC/TAF tuvieron un menor número de efectos adversos relacionados con el tratamiento que sus comparadores. Si bien esta diferencia no se reflejó en el número de EA graves (grado 3-4). Si se observó diferencias en los EA que llevaran a la necesidad de discontinuar el fármaco en el estudio 1489, observándose una menor incidencia en el grupo del BIC/FTC/TAF con un NND de 79 pacientes (IC95% 40-3001).</i>
Antonio Castro Market Access Associate Director Gilead Sciences	Apartado 6.3: Fuentes secundarias de seguridad. Proponemos incluir la siguiente redacción: "En el análisis preespecificado de los resultados reportados por los pacientes participantes en el estudio 1489 (población naïve) se notificaron significativamente menos eventos de fatiga/pérdida de energía, náusea/vómitos, mareos/cefaleas ligeras y dificultad para dormir con BIC/FTC/TAF comparado con ABC/DTG/3TC. De forma análoga en el estudio 1844 (virologicamente suprimidos) los pacientes tratados con BIC/FTC/TAF reportaron menos náuseas/vómitos, tristeza/depresión, nerviosismo/ansiedad y calidad de sueño pobre respecto a ABC/DTG/3TC."	No procede. Estos datos se incluyen en la redacción y tablas del apartado 6.1.b.
Antonio Castro Market Access Associate Director Gilead Sciences	Apartado 7.2.b. Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios. Aunque se indica que "se han asumido precios con descuentos orientativos y temporales" el precio mensual, así como el coste global (tratamiento año) de BIC/FTC/TAF, RPV/FTC/TAF, RPV/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF, EVG/c/FTC/TDF incluidos en la tabla se corresponde con el precio financiado aplicando el RD 8/2019 e IVA, lo que implica una brecha a la confidencialidad de los precios de nuestros medicamentos, confidencialidad que recientemente ha sido avalada por el Consejo de la Transparencia y Buen Gobierno (CTBG) mediante Resolución R/0478/2019, por lo que solicitamos se eliminen dichas columnas y solamente se muestre el coste incremental anual.	Se modifican los precios del apartado 7.2.b. por precios con descuentos orientativos y temporales, haciendo alusión a que los precios que figuran que son orientativos y temporales y que pueden cambiar según la sucesión de ofertas.
Gonzalo NoceaPulfer OutcomesResearchDirector Merck Sharp & Dohme de España S.A.	Apartado 3.3: Características comparadas con otras alternativas similares. En la columna de precauciones/advertencias, Raltegravir es el único caso en el que aparecen efectos adversos descritos con el fármaco (reacciones cutáneas graves, miopatía, rabdomiólisis y depresión); en el resto de los fármacos solamente aparecen escenarios clínicos en los que debe tenerse precaución (ej. Osteonecrosis, insuficiencia renal, embarazo, etc). La depresión por ejemplo es un efecto adverso que aparece en la ficha técnica como frecuente (de >1/10) no solo con raltegravir sino con otros antirretrovirales considerados en el informe (Triumeq, Tivicay, Biktarvy, Odefsey, Eviplera y Edurant), según lo recogido en el apartado 4.8 (Efectos Adversos) de sus correspondientes fichas técnicas. Igualmente, las guías de GeSIDA sobre tratamiento antirretroviral recogen en su tabla 7 (página 112) las frecuencias de aparición y tipos de reacciones adversas del SNC de todos los fármacos disponibles, evidenciándose la similar frecuencia de aparición de depresión que acabamos de comentar.	Tras comprobar que es una característica descrita como frecuente en los demás fármacos se acepta retirarlo como característica diferencial y por tanto de la tabla.
Gonzalo NoceaPulfer OutcomesResearchDirector Merck Sharp & Dohme	En este apartado del documento se expone una breve descripción del perfil de seguridad de TAF frente al de TDF de forma general, obviándose que la diferencia existente entre ambos fármacos se debe sobre todo a su uso en regímenes con potenciador	Acorde a la publicación Hill A et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? J Virus Erad. 2018; 4:72-79

de España S.A.	farmacocinético. Por ello sugerimos incluir en este apartado la siguiente información: Un metaanálisis de 11 estudios clínicos concluye que en regímenes sin potenciador TDF no aumenta el riesgo de alteraciones renales y óseas clínicamente relevantes en pacientes VIH 1. En línea con esta evidencia, la nueva versión de las guías europeas de tratamiento antirretroviral indica que "Si el régimen antirretroviral no incluye un potenciador farmacocinético, TAF y TDF tienen un riesgo similar a corto plazo de fracturas óseas y de discontinuación por eventos adversos renales" 2	Se incluye en el apartado el siguiente apunte: Un metaanálisis de 11 estudios clínicos apunta que, en regímenes sin potenciador, TDF no parece aumentar el riesgo de alteraciones renales y óseas clínicamente relevantes en pacientes VIH-1 frente a TAF.
----------------	---	--

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.