



Nº5 / abril

# boletín digital



Coordinador de contenidos: Jesús Santos



 editorial

## ACUERDO NECESARIO

Necesario y urgente. Las limitaciones que existen en nuestro país en el acceso a los nuevos tratamientos para la infección por el virus C de la hepatitis (VHC) hacen imprescindible que los responsables del Sistema Nacional de Salud y de la industria farmacéutica lleguen sin dilación a un acuerdo que facilite el acceso a estos fármacos.

Hoy por hoy, el obstáculo que impide al acceso a estos fármacos son sus elevados costes; lo que resulta especialmente llamativo en el caso de Sofosbuvir. Por este motivo, respetando el legítimo derecho de las empresas farmacéuticas como Gilead Sciences, en este caso, a obtener un beneficio económico por su innovación en esta área terapéutica, y asumiendo al tiempo la necesidad de controlar el gasto público sanitario, desde GeSIDA tenemos que realizar un llamamiento a ambas partes para que encuentren puntos de encuentro que hagan posible el acceso a estos fármacos. Ambas partes deben tener en cuenta que las demoras a partir de este momento tendrán consecuencias muy graves para la salud de algunos pacientes. Desde GeSIDA hemos enviado cartas a los primeros responsables de la sanidad española, tanto de la administración estatal como de las administraciones autonómicas, así como de los laboratorios que tienen la propiedad de estas innovaciones, pidiéndoles este esfuerzo de entendimiento, tan necesario desde el punto de vista sanitario y social.

 en portada

## AMPLIA REPRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE GESIDA EN EL CROI Y NUEVOS CONSENSOS Y GUÍAS

**Una vez más el CROI fue el gran escaparate mundial para la difusión de los resultados de investigación de los expertos de GeSIDA. En el encuentro científico sobre retrovirus más importante del mundo, celebrado este año en Boston, con la presencia de más de 4.000 profesionales, hubo una amplia representación de investigaciones de compañeros de GeSIDA, que deben hacernos sentirnos muy orgullosos del creciente nivel científico de la especialidad en nuestro país.**

De forma paralela a esta intensa actividad investigadora, en los últimos meses nuestro Grupo de Estudio ha desplegado también una amplia actividad de difusión, plasmada en el lanzamiento de tres documentos de indudable valor para la práctica clínica: la Guía de práctica clínica sobre los tumores no defintorios de sida e infección por el VIH, el Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH; y el Documento

de consenso de GeSIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados; este último con una amplia difusión en medios, por el interés de sus recomendaciones. La más significativa, la recomendación de la administración de TAR a todos los pacientes con VIH con el fin de evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles comorbilidades coexistentes.

## PRUEBAS DE REFERENCIA PARA LA HEPATITIS C

Uno de los estudios de expertos de GeSIDA presentados en el CROI, con participación de especialistas de seis hospitales españoles, fue el liderado por el Dr. Juan Berenguer, y realizado con el objetivo de comparar la capacidad de predecir mortalidad y complicaciones hepáticas de la biopsia hepática frente al índice no invasivo FIB-4. Los resultados de estudio cuestionan el papel de la biopsia hepática como prueba de referencia para establecer un pronóstico a largo plazo en los pacientes coinfectados por VIH y VHC, mostrando que para este fin es más fiable el índice FIB-4 que ha sido elaborado específicamente para este grupo de población y que resulta muy sencillo de calcular a partir de unos pocos datos clínicos y de laboratorio



### EXPERTOS DE NUESTRO GRUPO ACTUALIZAN UNA APLICACIÓN INFORMÁTICA QUE CALCULA LA COSTO/EFICACIA DE APLICAR EL TAR

Expertos de GeSIDA han actualizado una aplicación informática que permite medir la costo/eficacia de los tratamientos antirretrovirales contra el VIH que puede ser usada por los distintos centros sanitarios para que evalúen la eficiencia de las diferentes opciones de tratamiento antirretroviral según sus variables y especificidades propias.

El estudio en base al que se ha desarrollado esta aplicación constata que el tratamiento más eficiente, en las condiciones más habituales, es rilpivirina/tenofovir/ emtricitabina (TDF/ FTC/RPV), oscilando la eficiencia –en términos de costo/eficacia- entre 8.396 y 13.930 euros por paciente, en un horizonte temporal de 48 semanas.


 noticias de las agencias reguladoras

## AEMPS

## AUTORIZADA LA COMERCIALIZACIÓN DE STRIBILD EN LA UNIÓN EUROPEA



La Comisión Europea autorizó la comercialización de Stribild en la Unión Europea el 24 de mayo de 2013. La autorización de Stribild se concedió en base a los resultados obtenidos en los estudios pivotaes de fase 3, en los cuales Stribild no demostró inferioridad en comparación con los dos regímenes preferentes en todas las guías de tratamiento: Atripla, Estudio GS-US-236-0102) y atazanavir potenciado con ritonavir más Truvada,

Estudio GS-US-236-0103). Hasta el 90 % de los pacientes en tratamiento con Stribild alcanzaron una carga viral (ARN del VIH) inferior a 50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento. Y es que, por primera vez, un tratamiento antirretroviral basado en un inhibidor de la integrasa en un sólo comprimido que se toma una vez al día. Stribild está aprobado también en Estados Unidos, Canadá, Australia, Corea del Sur, Japón y Turquía.

### PUBLICADAS LAS NUEVAS GUÍAS DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C DE LA IDSA Y LA AASLD

La AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) y la IDSA (Infectious Diseases Society of America) han publicado recientemente sus guías de tratamiento del virus de la hepatitis C, en las que se plantea un tratamiento de la infección por VHC distinto al conocido hasta el momento. Las grandes novedades residen en el hecho de que los pacientes co-infectados serán tratados de forma muy similar a como se hace actualmente con los mono-infectados. Asimismo, se generaliza el uso de los fármacos de acción directa.



## EMA

## REVISIÓN DE LA DIRECTRIZ QUE MARCA EL DESARROLLO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS CONTRA EL VIH

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha lanzado un proyecto de revisión de la directriz que marca el desarrollo clínico de medicamentos para el tratamiento del VIH.

La revisión propuesta tiene en cuenta la evolución que han vivido en estos últimos años los TAR y el número significativamente menor de pacientes que experimentan empeoramientos,

por lo que se plantea un horizonte regulador distinto para el desarrollo de nuevos medicamentos para las infecciones por el VIH.

El documento ofrece una nueva definición de las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos, distinguiendo entre el tratamiento antirretroviral previo y pacientes con tratamiento previo.



## FDA

## FÁRMACOS NUEVOS TAMBIÉN PARA NIÑOS

La FDA aprobó el pasado 20 de diciembre una nueva forma farmacéutica de raltegravir (bajo la denominación de Isentress) para suspensión oral, destinada para el tratamiento, en combinación con otros agentes antirretrovirales, de la infección VIH-1 en pacientes pediátricos de 4 semanas de edad y mayores, con un peso de al menos 3 kg y menos de 20 kg




 así fue publicado

## ¿TIENEN ATAZANAVIR/RITONAVIR Y DARUNAVIR/RITONAVIR UN PERFIL LIPÍDICO SIMILAR? ESTUDIO ATADAR.

Martínez E, González-Cordón A, Ferrer E, Domingo P, Negro E, Gutiérrez F, et al. *Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. HIV Med 2014; doi: 10.1111/hiv.12121.*

Los inhibidores de proteasa de elección para el tratamiento de inicio de los pacientes con VIH son atazanavir/ritonavir (ATV/r) y darunavir/ritonavir (DRV/r), dado que cada uno por separado ha demostrado mejor perfil metabólico y tolerabilidad que el lopinavir/ritonavir (LPV/r). El objetivo de este estudio es valorar si existen diferencias entre el perfil lipídico y la tolerabilidad de la combinación de ATV/r vs DRV/r ambos con TDF/FTC en pacientes naïves. Además, también se intenta valorar si la hiperbilirrubinemia inducida por el ATV/r puede mejorar aún más el perfil metabólico. Para ello se realiza un ensayo clínico aleatorizado 1:1 con una duración de 96 semanas, cuyo objetivo primario es valorar el cambio en el colesterol total (CT) a las 24 semanas. Los objetivos secundarios son los cambios en los otros parámetros lipídicos, sensibilidad a la insulina, bilirrubina total, filtrado glomerular estimado, recuento de linfocitos CD4

y CD8 y la proporción de pacientes con carga viral del VIH <50 cp/ml, así como las suspensiones de tratamiento por efectos adversos (EAs) a la 24 semanas. Los análisis se realizan por intención de tratar. Se incluyeron en el estudio a 180 pacientes n= 90 toman ATV/r y n=88 DRV/r. Se comunica al menos un EA en un 63% de los pacientes con ATV/r y en un 62,5% con DRV/r. Al menos un EA grado 3-4 en 22 (24,4%) pacientes con ATV/r y en 7 (8%) con DRV/r (p<0,01%), la mayoría de los cuales se relaciona con la hiperbilirrubinemia y son clínicamente asintomáticos. Sólo suspenden el tratamiento por EAs 5 pacientes con ATV/r (3 con ictericia, 1 rash y 1 intento de suicidio) y 3 con DRV/r (2 con rash y 1 con síntomas gastrointestinales) (p=0,72). En cuanto al perfil metabólico en la semana 24, el CT medio se ha incrementado en 7,26 y 11,47 mg/dl en las ramas de ATV/r y DRV/r respectivamente (diferencia estimada de -4,21 mg/dl; IC 95% -12,11 a +3,69 mg/dl; p= 0,75). Sin embargo el ratio CT/HDLc aunque no muestra diferencias significativas, sí muestra una tendencia a un mayor descenso en el grupo de pacientes que toman ATV/r al compararlo con los que toman DRV/r (diferencia estimada de -1,02; IC 95%

-2,35 a +0,13; p=0,07). Los pacientes que toman ATV/r presentan una elevación significativa de bilirrubina total (diferencia estimada +1,87 mg/dl; IC 95% 1,58- 2,16; p<0,01), pero estos cambios no se asocian con cambios lipídicos. No se observan diferencias significativas en los otros objetivos secundarios. La elevación de triglicéridos es similar en ambas ramas. En cuanto al HOMA-IR aumenta más en la rama de ATV/r pero las diferencias no son significativas. El filtrado glomerular disminuye en las dos ramas, con un mayor descenso inicial en los pacientes con ATV/r semanas aunque las diferencias no son significativas a las 24 semanas. Si pasamos al fallo virológico se observa en 15 pacientes: 7 (7,8% ) con ATV/r y 8 (9,1%) con DRV/r (p=0,79). El fracaso virológico se relaciona con una mayor carga viral basal. Ningún paciente cambió tratamiento antirretroviral por este motivo.

Las conclusiones del estudio son que no se observan diferencias significativas en el perfil lipídico ni en la tolerabilidad de ATV/r y DRV/r junto con TDF/FTC a 24 semanas. Sólo se observa una tendencia a mayor descenso en el cociente CT/HDLc con ATV/r y que su efecto no se relaciona con la hiperbilirrubinemia.

## COMENTARIO

Este es un estudio bien diseñado y pertinente en el que se analiza las diferencias metabólicas entre los dos IPs de elección en estos momentos: ATV/r y DRV/r. Es un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, cuyo objetivo primario es el nivel de CT. Los autores justifican esto porque es el parámetro que se incluye habitualmente en los scores de riesgo cardiovascular. Además, presentan los datos a 24 semanas porque en general las alteraciones metabólicas ya se han producido en ese periodo de tiempo. Los objetivos secundarios son importantes y amplios: analizan los distintos parámetros metabólicos lipídicos y la resistencia a la insulina, así como las alteraciones de la función renal, la seguridad globalmente considerada como efectos adversos de distinto grado y la eficacia. De este modo analizan todos los parámetros que pueden decantarnos a utilizar un fármaco u otro. Un elemento muy importante para la validez del estudio es el cálculo del tamaño muestral, a lo que dedican los autores una parte de los métodos. A falta de comparaciones directas de los fármacos en pacientes, lo publicado hasta ahora ha sido en voluntarios sanos, se plantea que la diferencia en el cambio medio de CT entre pacientes que toman DRV/r y ATV/r

debería ser menor que la existente entre DRV/r y LPV/r en el estudio ARTEMIS, o entre los pacientes con ATV/r y LPV/r en el CASTLE. Como los datos lipídicos son más completos en el CASTLE, se usaron los datos del CASTLE, con la diferencia de cifras de CT observada de 21 mg/dl, se estimó que se necesitarían 75 pacientes por rama para detectar diferencias, con un poder del 80% y una significación bilateral del 5%. Asumiendo la pérdida de un 15% de los pacientes en el seguimiento, define el tamaño muestral en 90 pacientes por rama. Este es el tamaño muestral conseguido y que está perfectamente desarrollado en un diagrama del trabajo. Los resultados del estudio son muy concordantes con los que se pueden extrapolar desde los estudios ARTEMIS y CASTLE. Estos resultados sugieren que ambas pautas de tratamiento tienen un impacto limitado y similar sobre el CT en la semana 24. En cuanto al resto de parámetros, aunque no hay diferencias significativas, sí hay tendencias: mayor incremento del HDLc con ATV/r igual que en el CASTLE, sin descenso significativo del cociente CT/HDLc. Hay distintos estudios publicados que exploran este aspecto, con resultados en ocasiones contradictorios, aunque el matiz puede

estar relacionado con la falta de potencia del estudio ATADAR para detectar diferencias en dicho cociente. En cuanto a la hiperbilirrubinemia que en otros estudios también tiene una correlación con la mejora del RCV y del perfil lipídico, en este caso no se llega a la misma conclusión. Probablemente porque se necesita una mayor duración del tratamiento. Los autores describen perfectamente las limitaciones del estudio, volviendo a reflexionar sobre el tamaño de la muestra, la necesidad de un seguimiento mayor (tendremos que esperar hasta que se completen probablemente las 96 semanas) para acabar de aclarar algunos de los objetivos secundarios como el cociente CT/HD-c o el impacto de la hiperbilirrubinemia sobre el RCV. Los resultados del estudio ATADAR son coherentes y están en concordancia con lo que se observa en otros estudios o en la práctica clínica. La diferencia entre utilizar un fármaco u otro va a estar en el aspecto de la seguridad, de ahí la importancia de realizar estudios de este tipo.

M<sup>a</sup> José Galindo  
Hospital Clínico de Valencia