



Marta Gutiérrez-Lorenzo
Daniel Rubio-Calvo
Joaquín Urda-Romacho

Efectividad, seguridad e impacto económico del régimen de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida en una cohorte de pacientes adultos infectados por VIH-1 en la práctica clínica real

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Agencia Pública Sanitaria Hospital de Poniente. El Ejido, Almería. España.

Article history

Received: 8 December 2020; Revision Requested: 22 February 2021; Revision Received: 13 March 2021; Accepted: 21 March 2021; Published: 25 May 2021

RESUMEN

Introducción. Dentro de los nuevos esquemas de tratamiento antirretroviral (TAR) destaca bictegravir (BIC), un inhibidor de la integrasa de reciente incorporación. BIC conjugado con emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF) ha demostrado ser no inferior en eficacia como terapia de inicio en régimen de dosis única diaria comparado con otros TAR de inicio. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el impacto de la inclusión de este nuevo esquema de TAR en la práctica clínica real.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo que incluyó todos los pacientes VIH adultos (edad ≥ 18 años) que llevaran al menos 24 semanas seguidas en tratamiento con BIC/FTC/TAF durante 1 año y medio para evaluar efectividad, seguridad e impacto económico.

Resultados. Se incluyeron 115 pacientes. Los pacientes sin tratamiento previo, naïve, fueron 28 (24,3%). Los pacientes pretratados presentaban una media de 42 ± 9 meses de TAR previo. El porcentaje de pacientes en la semana 24 después de cambiar a BIC/FTC/TAF con carga viral plasmática suprimida fue del 88% en el grupo naïve y del 94,1% en el grupo de pretratados. Se notificaron eventos adversos en 8 (7%) pacientes. El impacto económico que supuso el cambio a BIC/FTC/TAF fue de 1.202,63 €/paciente/año, representando un aumento del 9,3%.

Conclusiones. Nuestros resultados se correlacionan con los resultados de dos ensayos clínicos fase 3 de no inferioridad en pacientes naïve (88% y 84%) y los de un ensayo clínico fase 3 de no inferioridad en pacientes pretratados (86%). Sin embargo, observamos gran diferencia entre los altos porcentajes de pacientes que notificaron algún evento adverso en tres ensayos clínicos de fase 3 y nuestros resultados.

Palabras clave: bictegravir; VIH; impacto económico, práctica clínica

Correspondence:
Marta Gutiérrez-Lorenzo.
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Agencia Pública Sanitaria Hospital de Poniente. El Ejido, Almería. España.
Teléfono: 606712232.
E-mail: martagutierrezlorenzo@gmail.com

Effectiveness, safety, and economic impact of the bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide regimen in real clinical practice cohort of HIV-1 infected adult patients

ABSTRACT

Introduction. Among the new antiretroviral treatment (ART) regimens, bictegravir (BIC) stands out, a recently incorporated integrase inhibitor. BIC conjugated with emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide (TAF) has been shown to be non-inferior in efficacy as initiation therapy in a single daily dose regimen compared to other initiation ART. The objective of our study is to evaluate the impact of the inclusion of this new ART scheme in real clinical practice.

Material and methods. Observational, retrospective and descriptive study that included all adult HIV patients (age ≥ 18 years) who had been treated with BIC/FTC/TAF for at least 24 consecutive weeks for 1.5 year to evaluate effectiveness, safety and economic impact.

Results. A total of 115 patients were included. There were 28 patients without previous treatment, naïve, (24.3%). The pretreated patients had a mean of 42 ± 9 months of prior ART. The percentage of patients at week 24 after switching to BIC/FTC/TAF with suppressed plasma viral load was 88% in the naïve group and 94.1% in the pretreated group. Adverse events were reported in 8 (7%) patients. The economic impact of the change to BIC/FTC/TAF for these patients was €1,202.63/patient/year, representing an increase of 9.3%.

Conclusions. Our results correlate with the results of two phase 3 non-inferiority clinical trials in naïve patients (88% and 84%) and those of a phase 3 non-inferiority clinical trial in pretreated patients (86%). However, we found a large difference between the high percentages of patients reporting an adverse event in three phase 3 clinical trials and our results.

Keywords: bictegravir; HIV; economic impact, clinical practice

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un gran reto para los sistemas de salud mundiales, debido a su gran impacto para el sistema sanitario tanto en términos económicos como en salud de los pacientes. Según estimaciones de la Organización mundial de la salud (OMS), 38 millones de personas convivían con el virus a finales de 2019 [1]. En España se diagnosticaron 2.698 nuevos casos durante 2019 situando una tasa de contagio de 5,94 casos por cada 100.000 habitantes, si bien estos datos aún no se han ajustados por los posibles retrasos en la comunicación de nuevos casos, se estima que la tasa real en 2019 oscile sobre los 7,46 casos por cada 100.000 habitantes [2]. Debido a la gran importancia que ocupa esta patología en los sistemas de salud mundiales, la terapia antirretroviral (TAR) frente al VIH está en continua actualización, nuevos esquemas de TAR se incorporan cada año a la práctica clínica habitual. Este continuo avance ha mejorado la eficacia de los mismos obteniendo una supresión de la carga viral en la mayoría de los pacientes. Dentro de los nuevos esquemas TAR destaca bictegravir (BIC), un inhibidor de la integrasa de reciente incorporación. BIC conjugado con emtricitabina (FTC) y tenofovir alafenamida (TAF), bajo el nombre comercial de Biktarvy® ha demostrado ser no inferior en eficacia como terapia de inicio en régimen de dosis única diaria comparado con otros TAR de inicio [3-4]. Las ventajas que confiere frente a otros TAR de inicio tales como: Ausencia de resistencias descritas hasta la fecha; Uso seguro en pacientes con aclaramiento renal de creatinina > 30ml/min; Posibilidad de emplearse en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) por su conjugación con TAF y FTC activos frente VHB y en especial ausencia de abacavir (ABC) que elimina la necesidad del estudio de hipersensibilidad por HLA-B*5701, ha posicionado a Biktarvy® como pauta de inicio preferida por muchos clínicos y es pauta recomendada (nivel de recomendación: A-I) de inicio en la guía GeSIDA [5].

Por otra parte, debido a su escaso tiempo de vida en el mercado se hace difícil evaluar los efectos a largo plazo. Si bien los diferentes ensayos de Fase 3 revelan un perfil similar de tolerabilidad frente a otros inhibidores de la integrasa más extensamente estudiados [3, 4, 6], es necesario evaluar el impacto de la inclusión del tratamiento con BIC/FTC/TAF frente a otros TAR, para optimizar la terapia del paciente VIH, no solo en aspectos relacionados con la eficacia y seguridad del tratamiento sino también en materia económica para establecer un mejor uso de los TAR. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el impacto de la inclusión de BIC/FTC/TAF en la práctica clínica de un hospital de segundo nivel de España.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes y búsqueda de datos. Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo llevado a cabo en un hospital de segundo nivel que incluyó todos los pacientes VIH adultos (edad \geq 18 años) que llevaran al menos 24 semanas seguidas en tratamiento con BIC/FTC/TAF entre marzo de

2019 y octubre de 2020, ambos inclusive, dividiéndolos en 2 grupos: pretratados (al menos un TAR previo) o no pretratados (naïve). Los criterios de exclusión fueron: pacientes de los que no se disponía información clínica y/o analítica suficiente para su posterior análisis. Se realizó el seguimiento a todos los pacientes seleccionados hasta finalizar este estudio o hasta el cambio a otro régimen distinto por ineficacia / intolerancia a BIC/FTC/TAF. Se excluyeron de la evaluación de la efectividad y del impacto económico a aquellos pacientes que no habían alcanzado las 24 semanas de tratamiento con BIC/FTC/TAF en la fecha de corte del estudio, pero sí se incluyeron para evaluar la seguridad.

Para evaluar la efectividad de BIC/FTC/TAF, se eligió como variable primaria la proporción de pacientes con carga viral plasmática (CVP) suprimida (ARN VIH-1: <50 copias/ml) en la semana 24 (S24) del total de pacientes tratados y el porcentaje de pacientes con fracaso virológico (FV) en S24, en cada grupo de pacientes: naïve y pretratados. Se consideró que el tratamiento había tenido FV cuando se obtenían 2 pruebas consecutivas de ARN VIH-1 en plasma >50 copias/ml o una medición única de > 50 copias/ml si el tratamiento se cambiaba posteriormente. Como variable secundaria de efectividad, el cambio medio de los valores de linfocitos CD4 (células/ μ L) en la S0 y en la S24, y el porcentaje de pacientes con valores de linfocitos CD4 > 500 células/ μ L en la S0 y en la S24.

Para evaluar la seguridad de BIC/FTC/TAF, se calculó la proporción de pacientes que presentó cualquier evento adverso tras el cambio a BIC/FTC/TAF durante el seguimiento y se analizó la gravedad de los mismos mediante la tabla de clasificación de eventos adversos de la División del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (DAIDS) [7]. Los eventos adversos de Grado 1 o 2 se consideran leves o moderados respectivamente, mientras que los de Grado 3 o superior (3 = Grave; 4 = potencialmente mortal) significan una interrupción de la actividad diaria habitual, que requiere una terapia farmacológica sistémica / otro tratamiento y, en muchas situaciones, se consideran inaceptables o intolerables.

El impacto económico se analizó en el grupo de pacientes pretratados comparando el coste medio de TAR por paciente antes y después del cambio, en función de la dosis administrada y los precios oficiales de los tratamientos en España (impuestos incluidos).

La información se obtuvo de las historias clínicas electrónicas (Ariadna®), de los registros de dispensaciones del programa informático de pacientes externos (Dominion®) del Servicio de Farmacia y los precios de Bot Plus®. Este estudio ha sido valorado por el Comité de Ética del Hospital de Poniente.

Variables empleadas. Para la recogida de datos se elaboró una base de datos en Excel que incluía:

- 1-. Variables demográficas: edad y sexo.
- 2-. Variables clínicas. A distinguir:
 - Nº de líneas y esquemas de TAR diferentes utilizados previo al cambio a BIC/FTC/TAF.
 - Respuesta virológica. ARN VIH-1 (copias/mL) en S0 y S24.

- Respuesta inmunológica: Valores de linfocitos CD4 (células/ μ L) en S0 y S24.
- Perfil lipídico (LDL-colesterol, triglicéridos), hepático (GOT, GPT) y renal (creatinina y filtrado glomerular) en S0 y S24.
- Número de eventos adversos presentados durante el seguimiento.

3-. Variables económicas: Precio en España (IVA incluido) del envase del tratamiento evaluado x 12 meses.

El análisis estadístico de los datos fue descriptivo. Los valores de las variables fueron expresados como medianas y rangos, medias \pm desviación estándar (DE) y porcentajes.

Se consideró que no existían problemas éticos en la realización del estudio, ya que se trató de un trabajo observacional, en el que la información recopilada se consideró confidencial y se utilizó única y exclusivamente en el ámbito profesional.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

De 140 pacientes que fueron tratados con BIC/FTC/TAF durante el período de estudio, se excluyeron 25 pacientes por no disponer de datos suficientes para su posterior análisis. De los 115 pacientes incluidos, 22 fueron incluidos en el análisis de seguridad, pero no en el de efectividad e impacto económico. Los pacientes con BIC/FTC/TAF representaron el 23,4 % del total de pacientes VIH activos tratados con TAR en el mismo periodo de tiempo en nuestro hospital (N=598).

De los 115 pacientes incluidos, el 71,3% eran varones. La media de edad fue de $43 \pm 11,5$ años. Los pacientes sin tratamiento previo, naïve, fueron 28 (24,3%). Los pacientes pretratados presentaban una media de 42 ± 9 meses de TAR previo a BIC/FTC/TAF y una media de $2,3 \pm 1,2$ esquemas previos, diferentes a BIC/FTC/TAF. Las combinaciones de familias de TAR previo fueron: inhibidor de la integrasa (INI) + 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosido/nucleotido (ITIAN) (80,4% de los pacientes pretratados); inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) + 2 ITIAN (10,5%); inhibidor de la proteasa potenciado (IP) + 2 ITIAN (5,7%) e INI + IP (3,4%).

El TAR previo más utilizado fue elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TAF en el 58,6 % de los pacientes pretratados.

Los principales motivos de cambio a BIC/FTC/TAF fueron: la adecuación a la guía farmacoterapéutica del hospital (55,2%), la simplificación (19,5%), evitar los efectos adversos del TAR anterior (9,2%), prevenir el riesgo cardiovascular (6,9%), TAR previo ineficaz (3,4%), evitar interacciones con un nuevo tratamiento concomitante (3,4%) y mejorar la adherencia por disfagia (2,3%) (Tabla 1).

La media de semanas que estuvieron los pacientes en tratamiento con BIC/FTC/TAF fue de 35 ± 25 semanas.

Efectividad. En la Tabla 2, se muestran los resultados de la efectividad de BIC/FTC/TAF en los pacientes incluidos en el estudio que llevaban más de 24 semanas de tratamiento con este fármaco y divididos en dos grupos: naïve y pretratados.

El % de pacientes a la semana 24 tras el cambio a BIC/FTC/TAF con CVP suprimida fue del 88% en el grupo naïve y del 94,1% en el grupo de pretratados y la media de CD4 fue de 736 (94-1.635) y 723 (164-2.311) cel/ μ L respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

El 91% de los pacientes con FV en S24 (12% en el grupo naïve y 5,9% en el pretratado) tuvieron problemas de adherencia al tratamiento durante el seguimiento.

Estos resultados se correlacionan con los resultados de dos ensayos clínicos fase 3 de no inferioridad en pacientes naïve [3-4] en los que la CVP suprimida a las 94 semanas se consiguió en el 88% y 84% de los pacientes respectivamente, y los de un ensayo clínico fase 3 de no inferioridad en pacientes pretratados [6] en el que la CVP suprimida a las 48 semanas se consiguió en el 86% de los pacientes.

Seguridad. En total, se notificaron evento adverso en 8 (7%) pacientes de los que 4 (3,5%) pacientes presentaron insomnio durante el tratamiento con BIC/FTC/TAF. También se informó de: 3 (2,6%) pacientes que sufrieron de dolor de cabeza, 1 (0,9%) paciente de dolor osteoarticular, 1 (0,9%) paciente de dolor gastrointestinal y 1 (0,9%) paciente con aumento del sangrado menstrual. No hubo ningún caso con alteraciones lipídi-

Motivo de cambio	Nº pacientes	% del total de pacientes pretratados
Adecuación a la Guía Farmacoterapéutica del Hospital	48	55,2
Simplificación	17	19,5
Efectos adversos	8	9,2
Prevención por riesgo Cardiovascular	6	6,9
Ineficacia tratamiento previo	3	3,4
Interacción con nuevo tratamiento concomitante	3	3,4
Mejora de la adherencia por disfagia	2	2,3

Tabla 2		Efectividad de bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida	
		Naïve	Pretratados
Nº pacientes (%)		25 (26,9%)	68 (73,1%)
Pacientes con CVP suprimida en S24 (%)		88,0%	94,1%
Pacientes con FV en S24 (%)		12,0%	5,9%
Media de linfocitos CD4 (células/ μ L)	S0	402 (2- 998)	640 (172-1.624)
	S24	736 (94-1.635)	723 (174-2.311)
Aumento medio de linfocitos CD4 (células/ μ L)		334 (92-637)	83 (2-687)
Pacientes con linfocitos CD4 > 500 células/ μ L (%)	S0	28,0%	54,4%
	S24	72,0%	78,0%
Aumento de pacientes con > 500 células/ μ L CD4 (%)		44,0%	23,6%

CVP: carga viral plasmática ; FV: fracaso virológico

cas, hepáticas o renales causadas por este tratamiento. Todos estos eventos adversos fueron de intensidad leve-moderada y sólo el paciente (0,9%) que sufrió de dolor gastrointestinal tuvo que interrumpir el tratamiento y volver al TAR previo.

En un estudio observacional postcomercialización de seguridad en pacientes con BIC/FTC/TAF [8], se observó que 18 (8,9%) pacientes informaron EA y un 5% discontinuó BIC / FTC / TAF debido a EA siendo la erupción cutánea la causa predominante. Son tasas algo mayores que en nuestro estudio aunque los autores las consideran tasas bajas. Llama la atención la gran diferencia con respecto a los altos porcentajes de pacientes que notificaron algún EA debido a BIC/FTC/TAF en tres ensayos clínicos de fase 3 [3, 4, 6] (28%, 88% y 80%, respectivamente).

Impacto económico. El 98,9% de los pacientes continuaban con BIC/FTC/TAF en la fecha de corte del estudio. El envase de BIC/FTC/TAF de 30 comprimidos en España tiene un PVP (con iva incluido) de 1.077,35€, lo que supone un coste de 12.928,20€. El PVP (con iva incluido) anual medio de los TAR previos de este estudio es de 11.725,57 €/ paciente/ año.

El impacto económico que supuso el cambio a BIC/FTC/TAF de estos pacientes fue de 1.202,63€ / paciente / año, representando un aumento del 9,3% del coste total que habría supuesto el que hubieran continuado con el mismo TAR que tenían previo a BIC/FTC/TAF. Parece un porcentaje razonable teniendo en cuenta la alta efectividad, el bajo porcentaje de EA asociados y la formulación conjunta de tres principios activos en un solo comprimido. En el informe farmacoeconómico de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud de BIC/FTC/TAF [9], se concluyó que el coste diario de BIC / FTC / TAF es menos costoso que los precios disponibles públicamente de los tratamientos alternativos abacavir + dolutegravir + lamivudina, FTC + TAF + dolutegravir, elvitegravir/cobicistat + FTC + TAF y FTC + TAF + raltegravir pero es más caro que la mayoría de los regímenes basados en tenofovir disoproxil fumarato (por ejemplo, FTC + tenofovir disoproxil fumarato + raltegravir, FTC + tenofovir disoproxil fumarato + dolutegravir).

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. VIH/sida: Datos y Cifras. World Health Organization. 2020 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf
3. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson M, Brinson C, et al. A phase 3, randomized, controlled clinical trial of bicitegravir in a fixed-dose combination, B/F/TAF, vs ABC/DTG/3TC in treatment-naïve adults at week 96. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(suppl_1), S760-S761. doi: 10.1093/ofid/ofy229.2178
4. 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 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(7):e347-e356. doi:10.1016/S2352-3018(18)30091-2
5. Documento de consenso de Ge SIDA / plan nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Gesida-seimc.

- org, 2021. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf
6. Stellbrink HJ, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggionlo F, et al. Co-formulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e364-e372. doi:10.1016/S2352-3018(19)30080-3
 7. Division of AIDS (DAIDS). National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institutes of Health US Department of Health and Human Services. Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Corrected Version 2.1. 2017. Disponible en: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>.
 8. Hayes E, Derrick C, Smalls D, Smith H, Kremer N, Weissman S. Short-term Adverse Events With BIC/FTC/TAF: Postmarketing Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(9):ofaa285. doi:10.1093/ofid/ofaa285
 9. Pharmacoeconomic Review Report: Bicitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/FTC/TAF) (Biktarvy): (Gilead Sciences Canada, Inc.). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539546/pdf/Bookshelf_NBK539546.pdf