



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/11092015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cobicistat (Tybost®)

Fecha de publicación: 11 de septiembre de 2015

Aproximadamente 34 millones de personas en todo el mundo viven con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1). La infección por el VIH sigue siendo una enfermedad que amenaza la vida de aquellas personas infectadas que no reciben un tratamiento óptimo iniciado lo suficientemente temprano y/ o se infectaron con variantes del virus que son resistentes a varias clases de medicamentos antirretrovirales (1).

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad del VIH-1 han avanzado de manera significativa por la disponibilidad de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAR). La introducción de esta terapia de alta eficacia se ha asociado a una disminución drástica en la mortalidad y la morbilidad relacionada con el SIDA, tanto en los EEUU como en Europa. El objetivo de la TAR es retrasar la progresión de la enfermedad, la mejoría de la calidad de vida, la restauración y preservación de la función del sistema inmunológico, la supresión completa y duradera de la replicación del VIH-1 y la prevención de la transmisión del virus.

Las directrices actuales de tratamiento recomiendan un abordaje terapéutico basado en combinaciones de al menos tres medicamentos, lo que retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia (1). Este esquema terapéutico debe incluir dos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósido o Nucleótido (ITIAN) y un tercer medicamento: Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Nucleósido (ITINN), Inhibidor de la Proteasa potenciado (IP/r) o Inhibidor de la Integrasa (InInt) (2).

Las distintas guías hacen hincapié en la influencia de ciertos factores en el balance riesgo/ beneficio del TAR como la toxicidad a medio-largo plazo de los antirretrovirales (AR), los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida (3). Debido a que el número de AR ha aumentado, lo que permite nuevas combinaciones, se ha mejorado la eficacia y seguridad y ahora existe la posibilidad de simplificar el TAR. Además, debido fundamentalmente al uso de IP/r, el problema de la resistencia a múltiples clases de AR ha disminuido considerablemente.

Las ventajas de los regímenes basados en IP incluyen una excelente actividad antiviral y una barrera para el desarrollo de resistencia relativamente alta. Sin embargo, los IP tienen mayor potencial de interacción con otros medicamentos y se pueden asociar con complicaciones metabólicas tales como dislipidemia, lipodistrofia y resistencia a la insulina (4). La exposición sistémica de IP se puede aumentar por la co- administración de dosis bajas de ritonavir (RTV). Este efecto potenciador farmacocinético de RTV a bajas dosis se logra a través de la inhibición del metabolismo mediado por las enzimas del citocromo P4503A (CYP3A). El uso de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir ha permitido simplificar los regímenes en comparación con las primeras combinaciones, es decir, con una menor carga de pastillas y/ o la frecuencia reducida, así como lograr una supresión virológica de alto nivel y sostenible.

COBICISTAT (TYBOST®)

Cobicistat ha sido autorizado como potenciador farmacocinético de atazanavir una vez al día (ATV 300 mg) o darunavir una vez al día (DRV 800 mg) como parte de un TAR para el tratamiento de adultos infectados con el VIH-1.

La dosis autorizada de cobicistat es 150 mg y debe co-administrarse con atazanavir o darunavir en las dosis especificadas, por vía oral, una vez al día con alimentos.

Cobicistat también se ha aprobado recientemente en la Unión Europea en la combinación fija de tres medicamentos antirretrovirales: emtricitabina, tenofovir (ITIANs) y elvitegravir (InInt), más cobicistat (QUAD). En esta combinación fija, cobicistat modifica el perfil farmacocinético de elvitegravir (5). Sin embargo, el objeto de este informe es el uso de cobicistat como inhibidor selectivo del sistema enzimático citocromo CYP3A en la indicación anteriormente mencionada y no su uso como parte de una combinación fija.

Farmacología

Cobicistat es un inhibidor selectivo de las enzimas del citocromo CYP3A.

Cobicistat es un análogo estructural de RTV, aunque a diferencia de este último, no presenta actividad antirretroviral. Representa una alternativa a RTV en dosis bajas, para mejorar los niveles plasmáticos de atazanavir y darunavir, que presentan una limitada biodisponibilidad oral y una vida media corta debido a su metabolización dependiente de CYP3A. La farmacocinética de cobicistat se ha estudiado en diversos ensayos clínicos de Fase I, que incluyeron tanto cobicistat sólo como en co-administración con elvitegravir o como un componente de la combinación fija QUAD. Los ensayos clínicos de Fase II y III también incluyeron una evaluación detallada de la farmacocinética.

Como apoyo a la indicación como fármaco potenciador, cabe destacar dos estudios de cinética en voluntarios sanos donde se compararon los parámetros farmacocinéticos de darunavir y atazanavir potenciados con ritonavir o con cobicistat (Estudios GS-US-216-0110 y GS-US-216-0115) (6).

En el estudio GS-US-216-0110 mostró la bioequivalencia para AUC_{0-24} , C_{max} y C_{12h} de atazanavir potenciado con RTV 100 mg y de atazanavir potenciado con cobicistat 150 mg, pero no para la dosis de cobicistat de 100 mg. En base a estos resultados, la dosis de 150 mg fue elegida como potenciador de atazanavir y para su evaluación como potenciador de darunavir.

En el estudio GS-US-216-0115 se comparó la biodisponibilidad relativa y la farmacocinética de darunavir co-administrado con cobicistat (150 mg) versus ritonavir. Este estudio demostró la bioequivalencia para AUC_{0-24} , T_{max} , C_{0h} and C_{max} de darunavir después de la administración una vez al día de darunavir 800 mg potenciado con cobicistat 150 mg versus darunavir 800 mg potenciado con ritonavir 100 mg. En este estudio la $T_{1/2}$ fue más corta con cobicistat (8,29 vs. 13,79 h) y la C_{12h} fue aproximadamente un 30% más baja con DRV/ COBI en comparación con DRV/ RTV, considerándose este último dato sin relevancia clínica.

Eficacia

Datos de cobicistat en combinación con atazanavir (6)

La eficacia clínica de cobicistat está basada fundamentalmente en un estudio fase III (GS-US-216-0114). Como datos de soporte se presentaron los resultados de un estudio de fase II (GS-US-216-0105) con idéntico diseño que incluyó un número limitado de pacientes.

El estudio pivotal (GS-US-216-0114) fue un ensayo fase III, de no inferioridad, multicéntrico, controlado, doble ciego en el se evaluó la eficacia y seguridad de atazanavir potenciado con cobicistat versus atazanavir potenciado con ritonavir. Cada uno administrado junto con emtricitabina/ tenofovir (TVD) en adultos infectados por el VIH-1 y que no habían sido tratados previamente.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 en los brazos de tratamiento siguientes:

- COBI (150 mg) + ATV (300 mg) + TVD (FTC/ TDF 200 mg/ 300 mg) + RTV placebo (100 mg)
- RTV (100 mg) + ATV (300 mg) + TVD (FTC/ TDF 200 mg/ 300 mg) + COBI placebo (150 mg).

Los tratamientos fueron administrados una vez al día, junto con comida, de acuerdo con las recomendaciones de las correspondientes fichas técnicas.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos con ARN viral < 50 copias/ mL en la semana 48 de tratamiento. Se evaluó la no inferioridad de la combinación ATV/ COBI + TVD versus ATV/ RTV + TVD con un margen de no inferioridad predefinido de 12% para el límite inferior del intervalo de confianza de las diferencias. Como apoyo al análisis principal se evaluó también la respuesta viral en diferentes subgrupos preespecificados.

Entre las variables secundarias: el porcentaje de pacientes con ARN viral < 50 copias/ mL en la semana 96 de tratamiento; el porcentaje de pacientes que alcanzan y mantienen la carga viral < 50 copias/ mL en la semana 48 y en la 96, definido como el «tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica» (TLOVR), y el recuento de CD4.

Se aleatorizaron un total de 698 pacientes, de los cuales, 692 recibieron al menos una dosis (ATV/ COBI n=344; ATV/ RTV n=348), estratificados según ARN viral basal en $> 0 \leq 100.000$ copias/mL. Se realizó en 143 centros de 18 países. Los pacientes no debían haber recibido tratamiento para el VIH, tenían que tener una carga viral plasmática ≥ 5.000 copias/ mL, CLcr > 70 mL/ min y debían ser sensibles a FTC, TDF y ATV.

Ambos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados con respecto a los datos demográficos y las características basales de la enfermedad. La mayoría de los sujetos eran de raza blanca (~ 60%) y hombres (~ 83%) con edades comprendidas entre 30-40 años (media = 37 años). El 40% tenían > 100.000 copias/ mL al inicio del estudio con un valor medio de VIH-1 RNA de 4,8 log₁₀ copias/ mL. La mayoría de los sujetos tenían el VIH-1 subtipo B (82%). El 49,5% tenía > 350 células CD4/ μ L y el $> 80\%$ eran asintomáticos. El estudio incluyó $< 6\%$ de pacientes co-infectados con el VHB o VHC.

El análisis principal de eficacia se realizó por intención de tratar. En el análisis principal en la semana 48, el 85,2% de los pacientes en el brazo de ATV/ COBI y el 87,4% de los pacientes en el brazo de ATV/ RTV presentaban ARN viral < 50 copias/mL. La diferencia entre los tratamientos fue de -2,2% (-7,4%, 3%), demostrándose la no inferioridad para ATV/ COBI vs. ATV/ RTV tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo (Tabla 1). El porcentaje de pacientes con fracaso virológico en la semana 48 fue de 5,8% y 4% respectivamente.

Ambos grupos de tratamiento experimentaron descensos similares en la carga viral (-3,08 vs. -3,09 log₁₀ copias/ mL). El aumento medio en el recuento de linfocitos CD4 desde el inicio del tratamiento fue comparable entre los tratamientos en la semana 48 (213 y 219 CD4/ μ L). El aumento medio de CD4 también fue comparable (9,7% vs. 9,8%). A la semana 48, la tasa de fracaso virológico fue similar entre ambos grupos de tratamiento (5,8% vs. 4 %).

Los resultados de las variables secundarias y de los análisis de subgrupos fueron consistentes con este resultado primario.

Tabla 1: Resultados de la variable principal del estudio GS-US-216-0114

Variable	TVP + ATV + RTV (100 mg) (N = 348)	TVP + ATV + COBI (150 mg) N = 344	Diferencia (IC 95%)
% de sujetos con ARN viral < 50 copias/ mL en la semana 48	304 ; 87,4%	293 ; 85,2%	-2,2 % (-7,4 %, 3%)

Análisis por intención de tratar

Los análisis de subgrupos mostraron que las tasas de éxito virológico (VIH < 50 copias/ mL, ITT) fueron mayores en el grupo de ATV/ RTV, a excepción de los siguientes subgrupos: pacientes de edad > 40 años y en mujeres, donde las tasas fueron ligeramente más altas para ATV/COBI. No se encontraron diferencias en sujetos con ARN viral > 100.000 copias al inicio del tratamiento, ni para los que tenían recuento de CD4 < 350.

En la semana 96 se observó con ATV/ COBI un mayor fracaso virológico (7% vs. 4,6%), debido principalmente a un mayor porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio por otras razones distintas al fracaso virológico y para los cuales el último dato disponible de RNA viral era ≥ 50 copias/ mL y menor número de respondedores: TLOVR (82,8% vs. 85,3%).

Los resultados del estudio GS-US-216-0105 fueron similares a los del estudio pivotal.

Datos de cobicistat en combinación con darunavir (6)

La evaluación de la eficacia de cobicistat como potenciador de darunavir se basa principalmente en los datos del estudio de farmacocinética fase I GS-US-216-0115. No se ha presentado ningún ensayo clínico controlado frente a RTV para evaluar la eficacia de ambos regímenes en cuanto a respuesta virológica.

Como soporte, se han presentado los resultados de un análisis intermedio de un estudio de Fase IIb (GS-US-216-0130) que está en marcha. Por tanto, aún siendo de esperar que no varíen significativamente, todos los datos indicados a continuación son preliminares, no siendo posible sacar conclusiones definitivas. Este estudio abierto y de un solo brazo, evalúa la seguridad y eficacia de darunavir (800 mg en una dosis) potenciado con cobicistat (150 mg) en adultos infectados por el VIH-1 con o sin experiencia previa a TAR. Los sujetos recibieron DRV/ COBI más dos ITIAN seleccionados por el investigador.

En el momento del análisis intermedio, un total de 259/ 295 (87,8%) pacientes sin tratamiento previo y 15/ 18 (83,3%) sujetos tratados previamente continúan en el estudio. La mayoría de los sujetos recibió regímenes basados en tenofovir (294/ 295 y 17/ 18), por lo general, como TVD (292/ 295 y 11/ 18).

En la semana 24, el porcentaje de pacientes no tratados previamente que alcanzó el éxito virológico (HIV-1 RNA < 50 copias/ mL) fue del 83,7% (247/ 295). En el grupo de pacientes con experiencia previa, la tasa de éxito virológico fue del 61,1% (11/ 18).

Seguridad

En los estudios de Fase II y III presentados se ha administrado cobicistat a un total de 394 pacientes, con una media de duración de tratamiento de 48,4 semanas. Incluyendo los datos de cobicistat sólo, en co-administración con elvitegravir o como un componente de la combinación fija QUAD, se ha administrado cobicistat a un total de 692 pacientes.

De forma global la incidencia de reacciones adversas fue similar en los distintos grupos de tratamiento. Entre las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ($\geq 10\%$ de los pacientes) en comparación con ATV/ RTV, un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de ATV/ COBI desarrollaron ictericia (18,8% vs. 14,6%), náuseas (16,8% vs. 15,6%), hiperbilirrubinemia (10,9% vs. 9,0%) e infección del tracto respiratorio (10,2% vs. 8,0%), mientras que se notificaron en un porcentaje inferior en el grupo de ATV/ COBI diarrea (15% vs. 21,2%), dolor de cabeza (10,4% vs. 14,3%), nasofaringitis (9,4% vs. 14,9%) e ictericia ocular (17,3 vs. 18%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves o moderadas (grado 1 o 2). Las reacciones adversas graves (grados 3 y 4) fueron mayores con ATV/ COBI (17,8% vs. 13,3%), principalmente alteraciones hepatobiliares (6,3% vs. 4,5%) e hiperbilirrubinemia (5,3% vs. 4,2%). Se suspendió el tratamiento con ATV/ COBI por reacciones adversas en el 6,9% de los pacientes, sin que se observase ninguna tendencia clara a abandonos debidos a reacciones adversas ni diferencias destacables entre los dos brazos de tratamiento.

Como consecuencia de las reacciones adversas renales observadas con la cuádruple combinación QUAD, se solicitó la realización de un estudio (GS-US-236-0130) en voluntarios sanos para examinar el efecto de cinco tratamientos (COBI, TDF, COBI/TDF, QUAD y placebo) sobre la función renal. Este estudio mostró que QUAD tenía el mayor efecto sobre la tasa de filtración glomerular (eGFR) y los datos de seguimiento indicaron que, pasados 30 días de la finalización del tratamiento, la función renal no se había recuperado completamente. En comparación con la función renal basal, el efecto más marcado sobre la función renal se observó en los brazos de QUAD y COBI/ TDF.

Por otro lado, los datos preclínicos sugieren que emtricitabina, cobicistat y elvitegravir no afectan a la citotoxicidad de tenofovir en las células del túbulo renal proximal y que cobicistat no tiene ningún efecto sobre la acumulación de TDF en tejido cortical renal aislado. En el estudio GS-US-216-0114 se observa una tendencia al incremento de los valores de creatinina sérica con cobicistat. Sin embargo, no se observaron aumentos del valor inicial por encima de 0,4 mg/ dL y generalmente se producen al inicio del tratamiento, estabilizándose posteriormente. En cualquier caso, no se puede descartar un potencial efecto aditivo de TDF y COBI sobre la función renal.

Los datos de los estudios farmacocinéticos de cobicistat en voluntarios (GS-US-236-0118 y GS US 216 0124) muestran que no es necesaria ninguna precaución especial en pacientes con insuficiencia renal excepto en aquellos pacientes que tengan un aclaramiento de creatinina inferior a 70 mL/ min y se vayan a administrar en combinación con medicamentos que sí requieran un ajuste de dosis en función del aclaramiento de creatinina, debido a la ausencia de datos en estos pacientes.

En comparación con RTV, en los estudios de fase II y III no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en relación con las reacciones adversas graves notificadas, las reacciones adversas renales de interés o en el número de abandonos debido a una reacción adversa renal (7).

En cuanto a la eGFR, también hay una tendencia a un efecto mayor con COBI vs. RTV. El cambio medio en la eGFR después de 48 semanas de tratamiento fue de $13,4 \pm 15,2$ mL /min en el brazo de ATV/ COBI y $8,7 \pm 14,5$ mL/ min en el brazo de AV/ RTV.

En el ensayo GS-US-216-0114, un 97,7% de pacientes en el brazo de ATV/ COBI vs. 97,4% en el brazo de ATV/ RTV desarrollaron hiperbilirrubinemia ($>1 \times$ LSN). Sin embargo, un mayor porcentaje de sujetos en el grupo COBI presentó aumentos en la bilirrubina total ($>2 \times$ LSN) que aquellos en el grupo de RTV (85,7% vs. 77,7%). Los abandonos debido a reacciones adversas relacionadas con la bilirrubina fueron (4,9% vs. 3,4%). Se notificó

un aumento de $>3 \times$ ULN en ALT o AST en el 12% de los pacientes tratados con ATV/ COBI y en el 8,7% de los pacientes tratados con ATV/ RTV.

Las dislipemias son muy frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral (TAR) y se asocian preferentemente con el uso de determinados medicamentos, entre ellos los IP. El aumento medio desde el inicio hasta la semana 48 de LDL y HDL fue comparable en los dos grupos. Tampoco se observaron diferencias clínicamente relevantes desde el inicio hasta la semana 48 en los valores medios de glucosa en ayunas.

DISCUSIÓN

Cobicistat, un inhibidor selectivo de las enzimas del citocromo CYP3A que carece de actividad antirretroviral, se presenta como un nuevo potenciador farmacocinético. La inhibición del metabolismo mediado por el citocromo CYP3A aumenta la exposición sistémica de los sustratos de este enzima, tales como atazanavir o darunavir, que tienen una biodisponibilidad oral limitada y una vida media corta, debido a su metabolización por CYP3A.

La evaluación de la eficacia de cobicistat como potenciador de atazanavir se basa principalmente en los datos del estudio de fase III ambos formado parte de un régimen TAR en pacientes *naïve* con VIH y completamente sensibles a los medicamentos utilizados. Los resultados del análisis principal demuestran la no inferioridad de esta combinación frente a atazanavir potenciado con RTV. La no inferioridad se demostró también en los diferentes análisis secundarios (96 semanas, porcentaje de pacientes < 50 copias, TLOVR, recuento CD4, etcétera). En el análisis de los fracasos virológicos del principal ensayo clínico se observó que no se desarrollaron resistencias genotípicas en ninguno de los dos grupos a atazanavir.

Para DRV/ COBI no existen datos de eficacia comparativa y su uso en combinación con cobicistat se basa únicamente en un perfil farmacocinético comparable con DRV/ RTV cuando darunavir se administra una vez al día. En el estudio GS-US-216-0115, mientras que para la C_{max} y la AUC se demostró una exposición bioequivalente, la C_{tau} fue un 30% menor en DRV/ COBI vs. DRV/RTV. En base a los análisis farmacológicos presentados, y si se compara con los datos farmacocinéticos obtenidos en estudios de eficacia de DRV/ RTV anteriores (8), no sería esperable que ésta diferencia tuviera relevancia clínica. Los resultados del análisis intermedio del ensayo clínico de fase IIb abierto soportan esta conclusión. Sin embargo, estos datos son preliminares y no es posible sacar conclusiones definitivas.

Aunque a partir de los datos del estudio GS-US-216-0115 podría asumirse que la respuesta virológica de DRV/ COBI administrado dos veces al día en pacientes *naïve* podría ser comparable a la de DRV/ RTV dos veces al día, esto no está demostrado. Por tanto, hasta disponer de datos adicionales, el uso de este medicamento debe contemplarse única y exclusivamente con darunavir una vez al día y consecuentemente, únicamente en las poblaciones en las que se recomienda la administración de darunavir una vez al día.

Cobicistat como agente potenciador independiente sólo se ha estudiado en combinación con atazanavir y darunavir y, en ausencia de datos adicionales, no se puede recomendar su uso con otros inhibidores de la proteasa.

Cobicistat no debe utilizarse co-administrado con atazanavir o darunavir en combinación con otro agente antirretroviral que requiera potenciación farmacológica para alcanzar las concentraciones plasmáticas terapéuticas deseadas por medio de la co-administración con un inhibidor de CYP3A (4). No se han establecido ni la eficacia ni las recomendaciones de dosificación para tales combinaciones por lo que la co-administración puede

producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de atazanavir, darunavir y/ o el resto de agentes que requieran una potenciación farmacológica, lo que conduciría a una pérdida de la actividad antiviral y el desarrollo de la resistencia a ARV.

En cuanto a la seguridad, los datos no indican nuevos problemas respecto al uso de cobicistat (7). Sin embargo, aunque no hay motivos para contraindicar su uso en combinación con tenofovir, sigue existiendo cierto grado de incertidumbre en cuanto a los posibles efectos combinados de tenofovir y cobicistat sobre la función renal. Por tanto, esta información ha quedado reflejada en la ficha técnica y se ha añadido la información necesaria que permita la identificación precoz de los pacientes con riesgo de desarrollar toxicidad renal cuando se utilice en combinación con tenofovir.

Los datos disponibles apuntan también a un ligero exceso de hiperbilirrubinemia y aumento de transaminasas con ATV/ COBI vs. ATV/ RTV. Por tanto se han introducido medidas específicas en el plan de prevención de riesgos para monitorizar la función hepática.

Cobicistat actúa de forma selectiva sobre el CYP3A4, lo que teóricamente reduciría el riesgo de potenciales interacciones con un número elevado de medicamentos, como se ha descrito para ritonavir (9). Sin embargo, esto es una ventaja teórica que no ha sido formalmente demostrada, mientras que RTV tiene una amplia experiencia de uso en la práctica clínica. Al carecer cobicistat de actividad antiviral, otra potencial ventaja sería un menor riesgo de desarrollo de resistencias, si bien de nuevo esta ventaja no ha sido formalmente demostrada.

CONCLUSIÓN

En base a la evidencia disponible, cobicistat se considera una alternativa terapéutica a ritonavir para su uso como potenciador de darunavir o atazanavir.

Debe destacarse la extensa evidencia, la amplia experiencia de uso de ritonavir en la práctica clínica y la dificultad de identificar una población de pacientes en la que ritonavir no se pueda utilizar.

Se necesitan más estudios para determinar si cobicistat es una buena alternativa a ritonavir en mujeres embarazadas, niños, personas mayores y pacientes co-infectados.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012
2. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013)
3. Knobel H, Polo R, Escobar I (Coordinadores). Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización junio de 2008).
4. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.

5. European Public Assessment Report Stribild®. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002574/WC500144274.pdf

6. European Public Assessment Report Tybost®. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002572/WC500153016.pdf

7. JE Gallant, E Koenig, J Andrade-Villanueva, et al. Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV Type 1-Infected Patients: Week 48 Results. Journal of Infectious Diseases 208(1):32-39. July 1, 2013.

8. European Public Assessment Report Prezista®. En: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000707/WC500153302.pdf

9. Mathias AA, German P, Murray BP, et al . Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GS-9350: a novel pharmacokinetic enhancer without anti-HIV activity. Clin Pharmacol Ther 2010;87:322-9.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Juan Berenguer

Unidad de Enfermedades Infecciosas y VIH del Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Juan González

Jefe de Sección Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Grupo de Posicionamiento Farmacoterapéutico de La Rioja

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

María Jesús Téllez

Unidad VIH Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Miguel Ángel von Wichmann

Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Donostia. País Vasco.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, y la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.