

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida (Odefsey®) en VIH

IPT, 43/2018. V1

Fecha de publicación: 16 de agosto de 2018[†]

Desde el comienzo de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aproximadamente 78 millones de personas han sido infectadas. Alrededor de 36,9 millones de personas en todo el mundo viven con el VIH. 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 (ARV) (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 morbilidad relacionada con el SIDA (2). El objetivo de la terapia antirretroviral es retrasar la progresión de la enfermedad, a través de la restauración y preservación de la función del sistema inmunológico, al conseguir la supresión completa y duradera de la replicación del VIH-1. De este modo se consigue, además, una mejoría de la calidad de vida, y la prevención de la transmisión del virus. El estudio START demostró que el inicio precoz del TAR disminuye el riesgo de eventos no SIDA y puesto que se reportaron eventos SIDA en pacientes con CD4 por encima de 500 células/ μ L. Por ello actualmente las guías recomiendan administrar TAR a todos los pacientes (3).

Las directrices actuales de tratamiento para pacientes sin TAR previo, recomiendan un abordaje terapéutico basado en combinaciones de al menos tres fármacos, y, además, recomiendan valorar la indicación de inicio de tratamiento a todo paciente infectado con el VIH-1 independientemente de los niveles de CD4. Este esquema terapéutico debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) y un tercer fármaco: un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r o cobicistat) o un inhibidor de la integrasa (INI) (4).

A la hora de seleccionar una u otra familia de ARV, es importante hacer una valoración individualizada en el momento de inicio del TAR y de los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia.

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 ARV, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida (4). El mayor número de ARV ha aumentado, lo que permite nuevas combinaciones, se ha mejorado la eficacia y seguridad y ahora existe la posibilidad de simplificar el TAR (5).

Se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) o FTC/tenofovir alafenamida (TAF) (cuando se encuentre comercializado) y por abacavir (ABC)/lamivudina (3TC), que deberían de administrarse siempre que sea posible en preparados coformulados (4).

Los progresos en el tratamiento ARV no solo incluyen avances en la eficacia de los fármacos para controlar la enfermedad, si no que a lo largo de los años, se han conseguido fármacos menos tóxicos y con mayor tolerabilidad.

EMTRICITABINA/RILPIVIRINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA (ODEFSEY®) (6,7)

Odefsey® es un medicamento que combina a dosis fijas 200 mg de FTC, 25 mg de rilpivirina (RPV) y 25 mg de TAF. FTC/RPV/TAF está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a los ITINN, tenofovir o emtricitabina y con una carga viral (CV) de ARN del VIH-1 \leq 100.000 copias/ml.

La posología recomendada es un comprimido una vez al día, junto con comida, evitando masticar, machacar o dividir los comprimidos.

Farmacología

Farmacodinamia

FTC es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido y un análogo de 2'-desoxicidina. Una vez fosforilado en el interior de la célula, se incorpora al ADN viral mediante la transcriptasa inversa (TI) e inhibe la replicación del VIH interrumpiendo la cadena del ADN.

TAF es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido y un profármaco del tenofovir (análogo de 2'-desoxiadenosina monofosfato). Una vez difosforilado se incorpora al ADN viral mediante la TI e interrumpe la cadena de ADN.

RPV es un ITINN diarilpirimidínico que no requiere modificación para la actividad antiviral. La actividad de RPV se basa en una inhibición no competitiva de TI del VIH-1. RPV no inhibe las polimerasas α , β y γ del ADN celular humano.

Farmacocinética

Se debe administrar siempre con comida. La administración con comida afecta sobre todo a TAF y a RPV ya que la exposición (AUC) resulta incrementada entre un 45-53% en el caso de TAF y entre un 13-72% en RPV. Con respecto a FTC, la exposición sistémica no se ve afectada si se administra con comida y en los estudios pivotaes se observó que los resultados de eficacia eran independientes de la administración con o sin comida.

En ensayos in vivo, TAF se hidroliza en las células para formar tenofovir (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo tenofovir difosfato. En los ensayos clínicos en humanos, una dosis oral de FTC/TAF dio lugar a unas concentraciones intracelulares de tenofovir difosfato más de 4 veces superiores y una concentración 90% menor en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de TDF.

La unión a proteínas plasmáticas (UPP) de FTC y TAF es despreciable in vitro, pero ex vivo TAF mostró una unión del 80%. La UPP in vitro de RPV es muy alta, de un 99,7%, principalmente a albúmina.

La eliminación de FTC es fundamentalmente por orina (86%) y heces (14%). TAF se elimina principalmente por su metabolismo a tenofovir. Tenofovir se elimina por filtración glomerular y secreción tubular activa. RPV sin metabolizar representa en heces un 25% y < 1% en orina, de la dosis administrada.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de octubre de 2016.

La farmacocinética de RPV (25 mg una vez al día) en pacientes pediátricos naïve (12-18 años) fue comparable a la de adultos. La farmacocinética en pacientes pediátricos menores de 12 años está en investigación.

FTC/RPV/TAF no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que puedan causar disminuciones significativas de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina (debido a la inducción enzimática del citocromo P450 CYP3A o al aumento del pH gástrico), lo que puede dar como resultado la pérdida del efecto terapéutico de FTC/RPV/TAF. Otras posibles interacciones, FTC se elimina por secreción tubular activa, por lo que la administración concomitante con otros fármacos que se eliminen por esta vía puede provocar el aumento de las concentraciones de FTC o del fármaco concomitante. También los fármacos que disminuyan la función renal pueden provocar el aumento de las concentraciones de FTC. TAF es transportado por la glicoproteína-P (P-gp) y BCRP, por lo que cabe esperar que fármacos inductores de la P-gp disminuyan las concentraciones plasmáticas de TAF pudiendo derivar en pérdida de eficacia y desarrollo de resistencias y los inhibidores de P-gp aumenten su absorción y concentración plasmática.

Entre los fármacos contraindicados figuran algunos anticonvulsivos (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, dexlansoprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol), antimicrobianos (rifabutina, rifampicina, rifapentina), dexametasona (dosis por vía oral o parenteral), excepto como tratamiento de dosis única y con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

No hay ensayos adecuados y bien controlados de FTC/RPV/TAF o de sus componentes en mujeres embarazadas. Por lo tanto, solo debería usarse durante el embarazo si los beneficios justifican el riesgo para el feto.

Eficacia

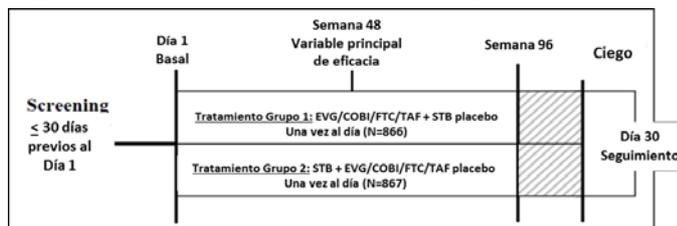
No se dispone de datos de estudios clínicos de FTC/RPV/TAF en pacientes infectados por el VIH-1. La predicción de la eficacia se basa principalmente en un estudio pivotal de bioequivalencia (GS-US-366-1159) (6) que demuestra que FTC/RPV/TAF alcanza unos niveles plasmáticos de FTC y TAF similares a los observados con Genvoya® (FTC/COBI/EVG/TAF) (8) y un nivel similar de RPV a los conseguidos con Edurant® (RPV) (9). También se realizaron estudios de cambio de tratamiento con FTC/TDF/RPV (Eviplera®) a FTC/TAF/RPV que son considerados de soporte.

Estudios que apoyan la extrapolación de la eficacia de EVG/COBI/FTC/TAF a FTC/TAF/RPV

Pacientes naïve

GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 (6,7,10,11,12) son estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego, con control activo en pacientes naïve adultos con infección por el VIH-1 en los que se comparó la eficacia, seguridad y farmacocinética de EVG/COBI/FTC/TAF frente a EVG/COBI/FTC/TDF. Los dos estudios tuvieron el mismo diseño, resumido en el esquema 1.

Esquema 1: Diseño estudios GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111



El objetivo principal fue la respuesta virológica en la semana 48. La variable primaria fue evaluar la eficacia de EVG/COBI/FTC/TAF frente a EVG/COBI/FTC/TDF, medida como la proporción de sujetos con niveles de CV inferiores a 50 copias/ml definidos por el snapshot de la FDA, considerándose como respuesta virológica. Se definió fracaso virológico si se detectaban valores mayores a 20 y 50 copias/ml en la semana 48, si se había abandonado el estudio antes de la semana 48 por falta de eficacia o bien, si se había discontinuado por otras causas y la última CV disponible era superior a 50 copias/ml. Se categorizó como respuesta subóptima cuando no se producía una disminución de al menos 1 log₁₀ en la semana 8 respecto a la visita basal. Los objetivos secundarios incluían el porcentaje de pacientes con CV inferior a 20 copias/ml, cambios en el recuento de CD4, ambos a las semanas 48 y 144, objetivos de seguridad relacionados con la reducción de la densidad mineral ósea y riesgo de fractura y la nefrotoxicidad.

En el análisis primario de los resultados se incluyó la población por intención de tratar (ITT) y en el análisis secundario la población por protocolo (PP).

Para la comparación de ambos grupos de tratamiento se realizó un estudio de no inferioridad. Se definió que EVG/COBI/FTC/TAF era no-inferior a EVG/COBI/FTC/TDF si el límite inferior del IC95% de la diferencia en la respuesta entre ambos grupos de tratamiento era mayor a -12% en la semana 48. La aleatorización se realizó estratificando por CV, recuento de CD4 y región geográfica de procedencia.

Ambos grupos se aleatorizaron para recibir tratamiento un total de 1744 pacientes, de los que 1733 recibieron al menos una dosis de tratamiento. 866 pacientes recibieron EVG/COBI/FTC/TAF y 867 EVG/COBI/FTC/TDF. Las características demográficas fueron similares en ambos grupos. En ambos grupos el 85% fueron hombres, de edades comprendidas entre 26-42 y 28-44 años respectivamente, de raza blanca el 56% y 57% respectivamente, asintomáticos el 90% y 93% respectivamente, la mediana de copias/ml al inicio del estudio fue 4,58 log₁₀ copias/ml en ambos grupos, la mediana de recuento de CD4 al inicio fue de 404 y 406 células/ μ L respectivamente, la mediana de la filtración glomerular estimada fue de 117 y 114 ml/min respectivamente y el índice de masa corporal medio fue de 24,4 y 24,5 kg/m² respectivamente.

EVG/COBI/FTC/TAF demostró su no inferioridad frente a EVG/COBI/FTC/TDF para la variable principal de eficacia combinada: 800 pacientes (92%) vs 784 pacientes (90%), con una diferencia ajustada del 2%, IC95% (-0,7% a 4,7%). Para el límite de detección de 20 copias/ml, la respuesta virológica en la semana 48 fue 84,4% en el grupo de EVG/COBI/FTC/TAF y 84% en el grupo EVG/COBI/FTC/TDF (la diferencia de los porcentajes fue 0,4%, IC95% -3 a 3,8%, p=0,83) (tabla 1).

En el análisis por protocolo la supresión de la CV fue elevada en ambos grupos: 878/801 (98%) en grupo EVG/COBI/FTC/TAF y 763/789 (97%) en el grupo EVG/COBI/FTC/TDF, con una diferencia ajustada de 0,8%, IC95% (-1% a 2,5%).

Los resultados en ambos estudios son similares y demuestran la no inferioridad de EVG/COBI/FTC/TAF frente a EVG/COBI/FTC/TDF.

Tabla 1. Resultados virológicos combinados de los ensayos GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 en las semanas 48 y 144

	Semana 48		Semana 144	
	Genvoya® (n = 866)	EVG/COBI/ FTC /TDF (n = 867)	Genvoya® (n = 866)	EVG/COBI/ TC/ TDF (n = 867)
ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	92%	90%	84%	80%
Diferencia entre tratamientos	2,0% (IC del 95%: -0,7% a 4,7%)		4,2 % (IC del 95 %: 0,6 % a 7,8 %)	
ARN del VIH-1 ≥ 50 copias/ml ^f	4%	4%	5%	4%
Ausencia de datos viroológicos en la ventana de la semana 48 o 144	4%	6%	11%	16%
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml por subgrupo				
CV basal ≤ 100.000 copias/ml	629/670 (94%)	610/672 (91%)	567/670 (85 %)	537/672 (80 %)
> 100.000 copias/ml	171/196 (87%)	174/195 (89%)	162/196 (83 %)	157/195 (81 %)
Recuento basal de células CD4+ < 200 células/mm ³	96/112 (86%)	104/117 (89%)	93/112 (83%)	94/117 (80 %)
≥ 200 células/mm ³	703/753 (93%)	680/750 (91%)	635/753 (84 %)	600/750 (80 %)
ARN del VIH-1 < 20 copias/ml	84,4%	84,0%	81,1 %	75,8 %
Diferencia entre tratamientos	0,4% (IC del 95%: -3,0% a 3,8%)		5,4 % (IC del 95%: 1,5 % a 9,2 %)	

EVG/COBI/FTC/TDF = elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato

^a La ventana de la semana 48 fue entre los días 294 y 377 (ambos inclusive); la ventana de la semana 144 fue entre los días 966 y 1.049 (ambos inclusive). ^b En ambos ensayos se estratificó a los pacientes según su ARN del VIH-1 basal (≤ 100.000 copias/ml > 100.000 copias/ml a ≤ 400.000 copias/ml o > 400.000 copias/ml), según el recuento de células CD4+ (< 50 células/μl, 50-199 células/μl o ≥ 200 células/μl) y según la región (EEUU o fuera de EEUU). ^c Incluye a los pacientes que tenían ≥ 50 copias/ml en la ventana de la semana 48 o 96, los pacientes que abandonaron precozmente debido a ausencia o pérdida de la eficacia, los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un acontecimiento adverso (AA), muerte o ausencia o pérdida de la eficacia y que en el momento del abandono tenían un valor viral ≥ 50 copias/ml. ^d Incluye a los pacientes que abandonaron debido a un AA o a la muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a una ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada. ^e Incluye a los pacientes que abandonaron por motivos distintos de un AA, muerte o ausencia o pérdida de la eficacia, p. ej., que retiraron el consentimiento, se perdieron para el seguimiento, etc.

Pacientes con CV suprimida

Estudio GS-US-292-0109 (6,7,13): fase III, abierto, en el que se evaluó el cambio de regímenes que contenían TDF por la combinación a dosis fijas de TAF en sujetos VIH-1 positivos con CV suprimida.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la no inferioridad de del cambio de tratamiento en pacientes con CV suprimida (CV inferior a 50 copias/ml) a las 48 semanas. Los objetivos secundarios

fueron evaluar la seguridad de los dos grupos de tratamiento mediante la determinación del porcentaje de cambio en la DMO en caderas y columna vertebral y en la creatinina sérica desde el punto de partida hasta la semana 48. Las variables primarias y secundarias fueron las mismas que en los estudios pivotaes en pacientes naïve, así como el margen de -12% de no inferioridad.

Los resultados demostraron la no inferioridad del cambio a EVG/COBI/FTC/TAF desde regímenes con FTC/TDF más tercer agente (tabla 2).

No hubo diferencias significativas entre los subgrupos.

Tabla 2. Resultados virológicos del ensayo GS-US-292-0109 en la semana 48

	EVG/COBI/FTC/ TAF n (%)	FTC/TDF + 3 ^{er} agente n (%)	Diferencia ^a (IC95%) p-value ^b
	N=959	N=477	
Respuesta viroológica (CV < 50 copias/ml)	932(97,2%)	444 (93,1%)	4,1% (1,6 a 6,7%) P<0,001
Fracaso viroológico (CV ≥ 50 copias/ml)	10 (1%)	6 (1,3%)	

Pacientes insuficiencia renal

El GS-US-292-0112 (6,7,14) es un estudio de fase III, abierto, no controlado de seguridad del EVG/COBI/FTC/TAF a dosis fijas en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ClCr 30-69 ml/min).

Fue diseñado para evaluar el perfil de seguridad de EVG/COBI/FTC/TAF en pacientes con insuficiencia renal estable (ClCr 30-69 ml/min) en la semana 24. La variable principal fue el cambio en la tasa de filtración glomerular.

La eficacia virológica se midió con las mismas variables que los estudios descritos anteriormente. La inclusión de pacientes se realizó en dos cohortes. La cohorte 1 contenía 242 pacientes que cambiaron a EVG/COBI/FTC/TAF desde regímenes con los que habían conseguido CV indetectable durante al menos 6 meses (conteniendo o no TDF). Y la cohorte 2, contenía a 6 pacientes naïve que tenían al menos ≥1.000 copias/ml.

En el momento de la inclusión el 97,5% de los pacientes tenían CV < 50 copias/ml y el 2,5% ≥ 50 y ≤ 100.000 copias/ml. El 11,6% estaban sintomáticos y el 14% estaban diagnosticados de SIDA.

La mediana de ClCrCG al inicio fue 55,6 ml/min. Del total, un 33,1% tenían un ClCrCG < 50 ml/min, el 63,6% tenía un ClCrCG entre 30-59 ml/min, el 42,3% tenía proteinuria significativa (relación proteína/creatinina > 200 mg/g) y el 48,9% tenía albuminuria clínicamente significativa (relación proteína/creatinina ≥ 30 mg/g). El 65% de pacientes de la cohorte 1 habían recibido regímenes con TDF, de los cuales un 22,3% de la enfermedad renal crónica se asociaba al uso de TDF.

A las 48 semanas de tratamiento no hubo cambios clínicamente apreciables en el aclaramiento de creatinina. Los resultados fueron similares en pacientes con ClCrCG < 50 ó ≥ 50 ml/min o en los que habían recibido tratamientos previos con TDF.

En la semana 48, 222 pacientes (92%) mantuvieron una CV < 50 copias/ml, sin diferencias entre aquellos pacientes con ClCr

basales por encima o por debajo de 50 ml/min y el 1% (n=3) se consideraron fracaso virológico. En la semana 96 el 88% de los pacientes (214/242) mantenían la CV < 50 copias/ml.

Pacientes naïve adolescentes

El GS-US-292-0106 es un estudio fase II/III, abierto, de farmacocinética, seguridad (objetivos primarios) y actividad antiviral (objetivo secundario) de EVG/COBI/FTC/TAF a dosis fijas en pacientes naïve adolescentes VIH-1 positivos. El estudio abierto incluyó un solo brazo con 50 pacientes de entre 12 y 18 años de edad, con peso corporal \geq 35 Kg, CV \geq 1.000 copias/ml, recuento de CD4 > 100 células/ μ L y filtrado glomerular \geq 90 ml/min/1,73 m². Una primera parte evaluó la farmacocinética en la semana 4 en 25 pacientes, y una segunda parte con los 50 pacientes, evaluó la eficacia y seguridad en la semana 24 y 48. Las variables fueron las mismas que en los estudios anteriormente descritos.

Los resultados mostraron un porcentaje de respuesta virológica del 92% (n=46) en la semana 48. El 6% (n=3) se catalogó como fracaso virológico. La media (SD) de incremento en el recuento de CD4 fue 191 (175,2), menor que en los estudios de adultos en la semana 48 y con mayor desviación estándar, aunque puede deberse a que el tamaño de la muestra es considerablemente inferior.

Coinfectados HIV-1/Virus de la hepatitis B (VHB)

La eficacia y la seguridad de EVG/COBI/FTC/TAF en pacientes coinfectados HIV/VHB se ha evaluado en el estudio GS-US-292-1249 (15), abierto, no comparativo, del cambio de FTC/TDF a FTC/TAF, en adultos coinfectados por el VIH-1/VHB y que presentaban CV VIH suprimida (no se requirió supresión virológica del VHB). Este estudio incluyó un solo brazo con 72 pacientes, mayoritariamente hombres (92%), con una media de recuento de CD4 de 605 células/ μ L.

Aproximadamente un 60% presentaban fibrosis moderada. Los resultados mostraron un porcentaje de respuesta virológica del 91,7% en la semana 48 (CV VIH <50 copias/ml; CV VHB < 29 UI/ml). Se produjo la seroconversión en el 2,9% de los participantes HBsAg positivo y el 3,3% de los participantes HBeAg positivos (14).

Estudios pivotaes llevados a cabo con RVP (9)

Pacientes naïve

TM278-209 y TMC278-215 son estudios fase III, de no inferioridad, aleatorizados, doble ciego, en pacientes naïve con CV >5000 copias/ml, en el que se comparó RPV (25 mg una vez al día) con EFV (600 mg una vez al día). En el estudio TM278-209 se combinaron con FTC/TDF y en el estudio TMC278-215 se combinaron con dos ITIAN.

En ambos estudios, los pacientes fueron estratificados en función de la CV. El objetivo principal fue demostrar la no inferioridad de RPV frente al comparador (EFV) en relación a la CV (< 50 copias/ml, de acuerdo con el algoritmo de TLOVR) a las 48 semanas en pacientes adultos naïve con una diferencia máxima permitida del 12% (límite inferior del intervalo de confianza [IC] del 95%).

La eficacia terapéutica a las 48 semanas (objetivo primario) resultó muy elevada en ambos grupos. RPV demostró no inferioridad frente a EFV (tabla 3).

Tabla 3. Resultados virológicos combinados de los ensayos TM278-209 y TMC278-215 en la semana 48 y 96

	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)	RPV + FTC/TDF (n = 550)	EFV + FTC/TDF (n = 546)
	Semana 48		Semana 96	
Respuesta global (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (TLOVRa))^b	83,5 % (459/550)	82,4 % (450/546)	76,9 % (423/550)	77,3 % (422/546)
Por carga viral basal (copias/ml)				
≤ 100.000	89,6 % (258/288)	84,8 % (217/256)	83,7 % (241/288)	80,8 % (206/255)
> 100.000	76,7 % (201/262)	80,3 % (233/290)	69,5 % (182/262)	74,2 % (216/291)
Sin respuesta				
Fracaso virológico (todos los pacientes)	9,5 % (52/550)	4,2 % (23/546)	11,5 % (63/550) ^c	5,1 % (28/546) ^d
Por carga viral basal (copias/ml)				
≤ 100.000	4,2 % (12/288)	2,3 % (6/256)	5,9 % (17/288)	2,4 % (6/255)
> 100.000	15,3 % (40/262)	5,9 % (17/290)	17,6 % (46/262)	7,6 % (22/291)
Muerte	0	0,2 % (1/546)	0	0,7 % (4/546)
Interrupción debido a acontecimiento adverso (AA)	2,2 % (12/550)	7,1 % (39/546)	3,6 % (20/550)	8,1 % (44/546)
Interrupción por motivos distintos de un AA ^e	4,9 % (27/550)	6,0 % (33/546)	8 % (44/550)	8,8 % (48/546)

EFV = efavirenz; RPV = rilpivirina ^a ITT TLOVR = Intención de tratar, tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica. ^b La diferencia en la tasa de respuesta en la semana 48 es del 1 % (intervalo de confianza del 95%, -3 % a 6 %) usando una aproximación normal. ^c Hubo 17 nuevos fracasos virológicos entre el análisis primario de la semana 48 la semana 96 (6 pacientes con carga viral basal ≤ 100,000 copias/ml y 11 pacientes con carga viral basal > 100,000 copias/ml). También hubo reclasificaciones en el análisis primario de la semana 48 siendo la más frecuente la reclasificación de fracaso virológico a abandonaron por motivos distintos de un AA. ^d Hubo 10 nuevos fracasos virológicos entre el análisis primario de la semana 48 la semana 96 (3 pacientes con carga viral basal ≤ 100,000 copias/ml y 7 pacientes con carga viral basal > 100,000 copias/ml). También hubo reclasificaciones en el análisis primario de la semana 48 siendo la reclasificación más frecuente de fracaso virológico a abandonaron por motivos distintos de un AA. ^e p. ej., pérdida para el seguimiento, falta de cumplimiento, retiraron el consentimiento.

Pacientes con CV suprimida

El GS-US-264-011 es un estudio de fase IIb, abierto, en el que se evaluó el cambio de tratamiento de EFV/FTC/TDF a FTC/RPV/TDF en pacientes con CV suprimida. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de FTC/RPV/TDF a las 12 semanas tras el cambio de tratamiento (mantenimiento de la CV < 50 copias/ml). Los objetivos secundarios fueron evaluar la FTC/RPV/TDF a las 24 y 48 semanas, evaluar la eficacia de FTC/RPV/TDF tras el cambio de tratamiento (mantenimiento de la CV < 50 copias/ml) a las 24 y 48 semanas y estudiar la PK de RPV tras el cambio de tratamiento.

El GS-US-2640106 es un estudio de fase IIIb, aleatorizado, abierto, en el que se evaluó el cambio de tratamiento de un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir por la combinación a dosis fija FTC/RPV/TDF en pacientes con CV suprimida. El objetivo principal fue evaluar la no inferioridad de FTC/RPV/TDF (mantenimiento de la CV < 50 copias/ml) en la semana 24. Los objetivos secundarios fueron evaluar el cambio en los parámetros lipídicos desde el inicio del estudio hasta las semanas 24 y 48, evaluar la seguridad y tolerabilidad de cada tratamiento a las 24 y 48

semanas y evaluar los cambios en el recuento de CD4+ en cada grupo de tratamiento en las semanas 24 y 48.

Estos estudios demostraron la no inferioridad del cambio a FTC/RPV/TDF y fueron considerados estudios de soporte.

Pacientes pediátricos

Estudio TMC278-C213: fase II; abierto, de un solo brazo, evaluó la farmacocinética, seguridad (objetivos primarios) y tolerabilidad de RPV en pacientes naïve adolescentes de 12 a 18 años de edad. El estudio incluyó 36 niños y niñas que habían completado al menos 48 semanas de tratamiento con peso corporal \geq 32 Kg, CV \geq 5.000 copias/ml pero \leq 100.000 copias/ml para las partes 1b y 2 del estudio. Para la parte 1 a se permitió una CV \geq 5.000 copias/ml.

Los 36 pacientes tenían una mediana de edad de 14,5 años (rango: 12 a 17 años), el 55,6% eran mujeres, 88,9% de raza negra y el 11,1% de raza asiática.

La proporción de respondedores fue más alta en pacientes con una CV basal \leq 100.000 copias/ml (78,6%, 22/28) en comparación con aquellos con una CV basal $>$ 100.000 copias/ml (50,0%, 4/8). La proporción de fracasos virológicos fue del 22,2% (8/36). La proporción de fracasos virológicos fue más baja en pacientes con una CV basal \leq 100.000 copias/ml (17,9%, 5/28) en comparación con aquellos con una CV basal $>$ 100.000 copias/ml (37,5%, 3/8) (tabla 4).

Tabla 4. Resultados virológicos del ensayo TMC278-C213 en la semana 48. Análisis Principal

Semana 48 ITT			
	Adolescentes, naïve, 12-18 años	CV basal \leq 100.000 copias/ml	CV basal $>$ 100.000 copias/ml
N	36	28	8
Respuesta virológica (CV $<$ 50 copias/ml), TLOVR, n (%)	26 (72,2%)	22 (78,6%)	4 (50,0%)
95% CIs	[54,8% - 85,8%]	[59,1% - 91,7%]	[15,7% - 84,3%]

Las mutaciones de resistencia a RPV se observaron en el 62,5% (5/8) de los pacientes con fracaso virológico. En 4 de estos 5 pacientes, se observó además resistencia a ITIAN. Un paciente discontinuó debido a un acontecimiento adverso y otro por razones distintas a un acontecimiento adverso o fracaso virológico. En la semana 48, el incremento medio en el recuento de CD4+ desde el basal fue 201,2 x 10⁶ células/l.

Seguridad

Los datos de seguridad se basan en los datos obtenidos de los 2.832 sujetos de los estudios fase II y III que recibieron FTC/TAF, y en los datos agrupados de 686 pacientes de los estudios TMC278 C209 y TMC278 C215 que recibieron 25 mg de RPV en combinación con otros ARV y en la experiencia post marketing de FTC/RPV/TDF.

Los efectos adversos más frecuentes en los estudios clínicos con FTC/TAF/EVG/COBI fueron náuseas (10%), diarrea (7%) y cefalea (6%).

En los estudios clínicos llevados a cabo en pacientes naïve con RPV/ FTC/TDF los efectos adversos (EA) más frecuentes fueron náuseas (9%), mareos (8%), pesadillas (8%), cefalea (6%), diarrea (5%) e insomnio (5%).

En los estudios fase I, un total de 197 sujetos sanos recibieron al menos 1 dosis de la combinación a dosis fija FTC/RPV/TAF.

En el estudio Fase II GS-US-299-0102, en el que se comparó la eficacia de FTC/TAF frente a FTC/TDF con DRV/COBI como tercer agente, más del 75% de los pacientes de cada grupo recibieron el medicamento durante 60 semanas o más. Los EA más frecuentes comunes a FTC/TAF y FTC/TDF fueron: diarrea (21,4% vs 26%), infección del tracto respiratorio superior (15,5% vs 14%), cansancio (13,6% vs 18%) y náuseas (12,6% vs 10%). Otros EA, en el grupo de FTC/TAF fueron artralgia (8,77%) y rash (11,7%) y en el grupo de FTC/TDF flatulencia (12%), vómitos, dolor en extremidades y deficiencia de vitamina D (10%). El perfil de efectos adversos fue muy similar entre los dos grupos. Los EA considerados relacionados con el medicamento se describieron en un 41,7% en el grupo FTC/TAF y en un 38% en el grupo FTC/TDF. Los efectos adversos más comunes relacionados con el medicamento fueron diarrea (13,6% vs 14%), flatulencia (3,9% vs 10%), náuseas (9,7% vs 6%) y cansancio (8,7% vs 8%).

Se describieron efectos adversos grado 3 y 4 en un porcentaje muy similar entre ambos grupos, 6,8% en el grupo de FTC/TAF y 8% en el grupo TCF/TDF, de los cuáles un 1% y un 2% respectivamente se relacionaron con el fármaco. Se reportaron 5 (4,9%) efectos adversos graves en el grupo de FTC/TAF y 2 (4%) en el grupo de FTC/TDF, de los que solo uno del grupo FTC/TAF se consideró un efecto adverso grave relacionado con el medicamento. Dos pacientes de cada grupo abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos: rash y dependencia en el grupo FTC/TAF y empeoramiento de la diarrea y tubulopatía renal proximal en el grupo FTC/TDF.

En el estudio de cambio de tratamiento con CV suprimida GS-US-311-1089 (Comparación entre FTC/TAF vs FTC/TDF y FTC/TAF 10 mg vs 25 mg) los EA más frecuentes en FTC/TAF y FTC/TDF fueron infecciones del tracto respiratorio superior (9% y 13,6% respectivamente) y diarrea (9% y 10% respectivamente). En el grupo FTC/TAF otro EA frecuente fue dolor de cabeza (8,1%) y en el grupo FTC/TDF sinusitis (6,7%). Los EA grado 3 y 4 ocurrieron en el 5,1% en el grupo de FTC/TAF y en el 3,6% en el de FTC/TDF pero ninguno fue considerado relacionado con el medicamento.

Los efectos adversos relacionados con el medicamento se describieron en el 9,3% de los pacientes de TAF y 12,1% de TDF, de los cuáles las náuseas y diarrea fueron los más frecuentes en ambos grupos. Tres pacientes del grupo FTC/TAF y un paciente del grupo FTC/TDF experimentaron EA relacionados con el medicamento que les obligó a discontinuarlo.

Un paciente del grupo FTC/TAF falleció como consecuencia de un linfoma e incremento de la lipasa, no fue considerado por el investigador como relacionado con el medicamento.

Los datos de FTC/TAF 10 mg y FTC/TAF 25 mg muestran un perfil de seguridad muy similar. El único EA con una diferencia superior al 5% entre las dos dosis fue la diarrea (TAF 10 mg 12,3%; TAF 25 mg 6,2%), esto podría ser debido a la asociación con IP/r, ya que la incidencia de diarrea fue muy similar entre los grupos de TDF y TAF con IP/r y entre los que no llevaban IP/r.

Parámetros lipídicos

En los estudios GS-US-299-0102 y GS-US-311-1089 no se observaron cambios clínicamente relevantes en los parámetros hematológicos ni bioquímicos.

En el estudio GS-US-299-0102 se produjo un incremento en Colesterol total (CT), HDL, LDL y triglicéridos en condiciones de ayunas en ambos grupos en las semanas 24 y 48 excepto en el grupo DRV/COBI/FTC/TDF en el que se produjo una disminución de los triglicéridos en ayunas en la semana 48. Aparecieron diferencias significativas en el grupo DRV/COBI/FTC/TAF en la mediana de

incrementos del CT y LDL en ayunas en la semana 24 y 48 con respecto al valor basal y para los cuatro parámetros en la semana 48. La hipercolesterolemia fue más común en el grupo DRV/COBI/FTC/TAF que en el grupo con DRV/COBI/FTC/TDF (57,6% vs 36,7% respectivamente).

En el estudio GS-US-311-1089 se produjeron incrementos en el CT, LDL y triglicéridos en FTC/TAF en condiciones de ayunas y pocos cambios en FTC/TDF en semanas 24 y 48 ($p < 0,001$ para CT y LDL; $p = 0,016$ en semana 24; $p = 0,002$ en semana 48 para triglicéridos). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el cociente CT/ HDL con respecto al basal.

En los estudios TMC278-C209 Y TMC278-C21 los cambios con respecto a los valores basales para el colesterol total en ayunas fueron de 2 mg/dL, 4 mg/dL para el HDL en ayunas, -1 mg/dL para el LDL en ayunas y -14 mg/dL para triglicéridos en ayunas. En el brazo de EFV/FTC/TDF los cambios fueron 26 mg/dL para el colesterol total en ayunas, 11 mg/dL para el HDL en ayunas, 14 mg/dL para el LDL en ayunas y 6 mg/dL para triglicéridos en ayunas.

Reducción de la densidad mineral ósea y riesgo de fractura

En los ensayos realizados con pacientes naïve, EVG/COBI/FTC/TAF se asoció con menor reducción de la densidad mineral ósea (DMO; medida mediante análisis DEXA en la cadera y en la columna lumbar) en comparación con EVG/COBI/FTC/TDF después de 48 semanas de tratamiento. Estos resultados se mantienen hasta la semana 144 e incluso se observa una mejoría en la DMO en columna (11). En el cambio a EVG/COBI/FTC/TAF desde un régimen que contiene TDF, se observaron ligeras mejorías en la DMO en la semana 4, en comparación con el grupo de FTC/TDF+ 3er agente.

En el estudio GS-US-299-0102 la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en columna vertebral y cadera, fue menor en el grupo FTC/TAF que en el grupo FTC/TDF con diferencias estadísticamente significativas tanto en la semana 24 como en la semana 48 ($p < 0,002$). No se reportó ninguna fractura.

En el estudio GS-US-311-1089 se produjo un aumento significativo con respecto al valor basal en la DMO en cadera y columna vertebral en el grupo FTC/TAF y ninguno en el grupo FTC/TDF ($p < 0,001$ en semanas 24 y 48). Se produjo una disminución del recambio óseo tras el cambio de FTC/TDF a FTC/TAF.

Tres pacientes sufrieron fracturas como resultado de un traumatismo pero no fueron consideradas por el investigador como relacionado con el medicamento.

Nefrotoxicidad

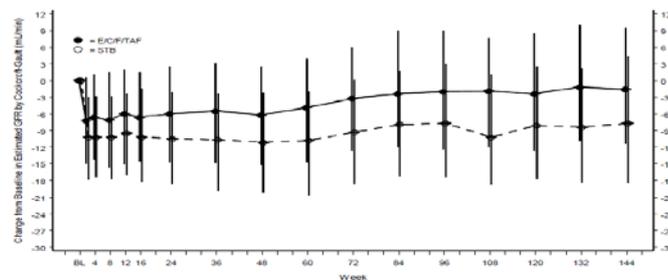
En cuanto a la seguridad renal en los estudios GS-US-292-0104/0111 no se describieron casos de tubulopatía proximal renal (incluido el síndrome de Fanconi) en pacientes que habían recibido EVG/COBI/FTC/TAF en ningún período de tiempo, con resultados hasta la semana 144. En los ensayos en pacientes naïve se observó que la creatinina aumentaba al inicio del tratamiento respecto al nivel basal, pero siempre inferior significativamente al grupo de EVG/COBI/FTC/TDF. Se observó que el nivel de creatinina se mantuvo en el tiempo hasta la semana 144 (12); de manera concordante, se observa una disminución en ClCr basal, que fue menor en el grupo de EVG/COBI/FTC/TAF en comparación con EVG/COBI/FTC/TDF (Figura 4). El cambio medio desde los niveles basales fue:

Semana 2: EVG/COBI/FTC/TAF -7,2 (-15,0, 0,5) ml/min; EVG/COBI/FTC/TDF -10,2 (-17,9, -3,1) ml/min.

Semana 144: EVG/COBI/FTC/TAF -1,6 (-11,4, 9,4) ml/min; EVG/COBI/FTC/TDF -7,7 (-18,4, 4,2) ml/min.

Debe tenerse en cuenta que en los tres ensayos pivotaes se permitía incluir pacientes con una tasa de filtración glomerular ≥ 50 ml/min y que la ficha técnica de EVG/COBI/FTC/TDF indica que no debe iniciarse tratamiento en pacientes con cifras menores a 70 ml/min.

Figura 1. GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111: Cambio medio de Cr_s respecto al nivel basal



En el estudio GS-US-299-0102 se produjeron incrementos con respecto a los valores basales de creatinina sérica tanto en el grupo DRV/COBI/FTC/TAF como en el grupo DRV/COBI/FTC/TDF, pero fue menor en el grupo FTC/TAF ($p = 0,053$). La disminución de la mediana del filtrado glomerular fue menor en el grupo FTC/TAF que en el grupo FTC/TDF (-2,9 ml/min vs -10,6ml/min respectivamente, $p = 0,017$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación a la proteinuria (dipstick), ni cambios significativos con respecto a los valores basales de UPCR (relación proteína/creatinina) y UACR (relación albúmina/creatinina), solo hubo diferencias numéricas.

En la semana 48 se produjo un menor incremento del cociente RBP (proteína enlazante del retinol)/creatinina en el grupo DRV/COBI/FTC/TAF 9% que en el grupo DRV/COBI/FTC/TDF 54% ($p = 0,003$) y el cambio en el cociente beta2microglobulina/creatinina con respecto a los valores basales fueron de -42% vs 2,3% en DRV/COBI/FTC/TAF y DRV/COBI/FTC/TDF respectivamente ($p = 0,002$).

Los datos agrupados de los estudios de fase III TMC278-C209 Y TMC278-C215 llevados a cabo en pacientes naïve muestran un incremento de la creatinina sérica y una disminución de la tasa estimada de filtración glomerular (eGFR). Estos cambios en dichos valores fueron de 0,1 ml/min (rango: 0,3 mg/dL to 0,6 mg/dL) para creatinina y de -13,3 ml/min/1,73 m² (rango: 63,7 ml/min/1,73 m² to 40,1 ml/min/1,73 m²) para eGFR y ocurrieron mayoritariamente en las primeras 4 semanas de tratamiento con RPV pero se mantuvieron en el tiempo hasta la semana 96 de tratamiento. En los pacientes que se incluyeron en el estudio con insuficiencia renal leve o moderada, el incremento de la creatinina sérica observado fue similar al de pacientes con función renal normal.

En el estudio GS-US-311-1089 en el grupo FTC/TAF ningún paciente tuvo un EA renal serio, que produjera discontinuación del tratamiento o que se considerase relacionado con el medicamento. En un paciente del grupo FTC/TDF se produjo nefrolitiasis que fue considerado EA grave relacionado con el medicamento y un paciente sufrió incremento de la creatinina sérica, también relacionado con el medicamento, por lo que tuvo que discontinuar el tratamiento.

En la semana 48 se observó una disminución significativa en la creatinina sérica en FTC/TAF con respecto a FTC/TDF ($p = 0,005$), e incrementos del filtrado glomerular en FTC/TAF pero cambios mínimos en FTC/TDF en semana 4 hasta 48 (8,4 versus 2,8 ml/min, $p < 0,001$).

En la semana 24 se produjo una mejora en la proteinuria en el grupo FTC/TAF.

En la semana 48 se produjo una disminución respecto al valor basal en los cocientes proteína urinaria/creatinina, albúmina/creatinina, RBP/creatinina y beta2microglobulina / creatinina en el grupo FTC/TAF y un aumento de todos los parámetros en el grupo FTC/TDF en semana 48 ($p < 0,001$).

Efectos adversos de especial interés en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En el estudio GS-US-292-0112 en pacientes con insuficiencia renal, la prevalencia de proteinuria clínicamente significativa (relación proteína/creatinina > 200 mg/g) y albuminuria (relación proteína/creatinina ≥ 30 mg/g) disminuyó de 42% al inicio del tratamiento a 16% en la semana 48, y de 49% al inicio a 26% en la semana 48, respectivamente. Este efecto se pudo observar desde la primera semana del cambio a EVG/COBI/FTC/TAF desde un régimen que contuviera TDF.

También se notaron mejoras, globalmente, en la DMO en la semana 48 en pacientes que habían cambiado a EVG/COBI/FTC/TAF. Por grupo de tratamiento anterior, esta mejora fue mayor en los pacientes que no habían recibido regímenes con TDF previamente. En cambio, en la cohorte de pacientes naïve no se observó un aumento de la DMO en la semana 48.

Adolescentes

En el estudio GS-US-292-0106 de pacientes adolescentes naïve se incluyeron 50 pacientes, de los cuales todos recibieron EVG/COBI/FTC/TAF al menos durante 8 semanas, y 25 hasta la semana 48. El 36% tuvo efectos adversos asociados al fármaco, la mayoría de grado 1 o 2 de severidad, los más frecuentes fueron náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Cuatro pacientes (8%) tuvieron efectos adversos graves pero solo uno se asoció al fármaco (uveítis intermedia que se resolvió y no requirió interrumpir el tratamiento).

No se observaron cambios significativos en la DMO ni alteraciones en los parámetros hematológicos.

Se describieron ligeros aumentos de colesterol total (CT), LDL y HDL en la semana 48.

La mediana de creatinina aumentó la primera semana, pero se mantuvo estable hasta la semana 24. Consecuentemente, el ClCr disminuyó la primera semana con un cambio en la mediana (Q1, Q3) de -13 (-26, 0) ml/min/1,73 m² disminuyendo a una mediana de cambio de -15 (-30, 0) ml/min/1,73 m² en la semana 24. Se observaron proteinurias aisladas y transitorias.

En el estudio TMC128-C213 el perfil de seguridad en estos pacientes fue similar al observado en adultos.

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o el virus de la hepatitis C

En el ensayo clínico abierto (GS-US-292-1249) en pacientes coinfectados por el VHB, el perfil de seguridad de FTC/FPV/TAF parece ser similar al de los pacientes mono infectados por el VIH-1.

DISCUSIÓN

Este medicamento es una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido. La novedad es que incorpora TAF, un nuevo profármaco de TFV, que posee nuevas características farmacocinéticas que podrían conferirle propiedades positivas a nivel de seguridad, sobre todo renal y ósea.

La presentación en forma de combinación a dosis fijas en un único comprimido presenta las mismas ventajas que otras presentaciones disponibles similares. La simplificación del podría favorecer la

adherencia en aquellos pacientes que vean difícil abordar una alta carga de comprimidos y frecuencia de administración.

No se disponen de datos de estudios clínicos de FTC/FPV/TAF en pacientes infectados por el VIH-1. La predicción de la eficacia se basa principalmente en un estudio pivotal de bioequivalencia (GS-US-366-1159) que demuestra que FTC/FPV/TAF alcanza unos niveles plasmáticos similares de FTC y TAF que Genvoya® (FTC/COVI/EVG/TAF) y un nivel similar de FPV que Edurant® (FPV).

La contribución de FPV a la eficacia de FTC/TAF/FPV es de esperar que sea similar a la que ejerce cuando se combina con FTC/TDF (incluyendo la combinación a dosis fija de FTC/TDF/FPV). En los estudios de fase III donde FPV se combinó con FTC/TDF, las tasas de supresión viral de estos regímenes fueron inferiores a las observadas en los estudios pivotaes con TAF/FTC/EVG/COBI, sobre todo en aquellos pacientes con niveles más altos de CV basal. FTC/TAF/FPV como FTC/TDF/FPV presentan una desventaja frente a las TAR recomendadas y es que su uso está restringido a personas cuya CV es menor o igual a 100.000 copias /ml.

El uso de FTC/TAF/FPV está indicado, además de en adultos, en adolescentes de 12 a 18 años y con un peso mínimo de 35 Kg. Los datos de eficacia y seguridad en adolescentes son los derivados del estudio llevado a cabo con TAF/FTC/EVG/COBI y se debe tener en cuenta que son limitados por el momento.

Los datos de seguridad específicos de esta nueva combinación se obtuvieron de 3 estudios de fase I, que incluyeron un total de 197 sujetos sanos. El perfil de seguridad observado en estos sujetos no revela nuevos datos de seguridad destacables. Por lo tanto, los datos de seguridad de FTC/FPV/TAF, se basan principalmente en los pacientes de los estudios con TAF/FTC/EVG/COBI y en los datos agrupados de los pacientes procedentes de los estudios pivotaes de FPV en combinación con otros ARV, así como en la experiencia post marketing de Eviplera®.

El perfil de seguridad FTC/TAF es globalmente aceptable, con un bajo porcentaje de efectos adversos graves. Uno de los principales inconvenientes del uso de TDF son sus efectos adversos a nivel óseo y renal los cuales pueden conllevar, en muchos casos, interrupciones y cambios en el tratamiento ARV del paciente.

A nivel óseo, los datos de seguridad de FTC/TAF sugieren una mejoría en cuanto a la densidad mineral ósea frente a FTC/TDF. En los estudios sin comparador en insuficiencia renal y adolescentes, también se observa que DMO mejora o no se altera, respectivamente.

En cuanto a la seguridad renal, los datos sugieren también que TAF podría inducir menor daño renal, observándose incluso una mejoría en los marcadores de daño renal (la proteinuria y albuminuria instauradas en pacientes con enfermedad renal crónica mejora a lo largo del tiempo, apreciándose el resultado a las pocas semanas de inicio). Se debe tener en cuenta que los estudios no tienen potencia para evaluar eventos adversos tales como fallo renal o fractura. Además, se desconoce si estas mejoras se mantendrán en el tiempo, siendo necesario resultados de estudios a más largo plazo.

TAF produce alteraciones sobre el perfil lipídico pero estos se pueden considerar semejantes a los producidos por otros regímenes habitualmente usados.

CONCLUSIÓN

La combinación formada por FTC/TAF/FPV está indicada en el tratamiento de adultos y adolescentes (mayores de 12 años y con peso igual o superior a 35 kg), infectados por el virus VIH-1, cuya CV sea inferior a 100,000 copias/ml y sin mutación conocida asociada con resistencia a FTC, TFV o FPV.

FTC/TAF/RPV constituye una alternativa terapéutica frente a FTC/TDF/RPV. Los datos de seguridad sugieren que TAF induce menor daño renal que TDF, lo que puede suponer una ventaja a largo plazo. En estos momentos se disponen de datos a 144 semanas.

Además, es posible usarlo en pacientes adolescentes y pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada (filtrado glomerular mayor o igual a 30 ml/min/1,73 m²).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre Odefsey® y FTC/TDF/RPV deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-AIDS-update-2016_en.pdf. (Acceso septiembre de 2016).
2. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord, Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012 Apr; 41 (2): 433-45.
3. Babiker A., Emery S., Fätkenheuer G. et al and INSIGHT START Study Group. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. *Clin Trials* 2013; 10 (1 0): S5-S36.
4. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2016. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>. (Acceso 21 de septiembre de 2016).
5. Knobel H, Polo R, Escobar I (Coordinadores). Recomendaciones Gesida/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización junio de 2008).
6. CHMP Assessment report Odefsey®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004156/WC500209991.pdf (Acceso septiembre de 2016).
7. Ficha técnica de Odefsey®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004156/WC500209989.pdf (Acceso septiembre de 2016).
8. Ficha técnica de Genvoya®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf. (Acceso septiembre de 2016).
9. Ficha técnica de Edurant®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf. (Acceso septiembre de 2016).
10. Sax PE, Whol D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, Phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015 385(9987):2.606-2.615.
11. Wohl D., Oka S., Clumeck N., Clarke A, Brinson C, Stephens J. et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results.
12. Arribas, José R et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), Each Coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *Journal of acquired immune deficiency syndrome*. 2017 March 09. [Epub ahead of print].
13. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J et al, GS-US-292-0109 team. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jan;16(1):43-52. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5. Epub 2015 Nov 2.
14. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M et al; GS-US-292-0112 Study Team. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr 15;71(5):530-7.
15. Gallant J et al. Efficacy and Safety of Switching to a Single-Tablet Regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) in HIV-1/Hepatitis B Coinfected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 May 11. [Epub ahead of print].



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

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

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