



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida (Descovy®) en infección por VIH

IPT, 25/2017. V1

Fecha de publicación: 26 de junio de 2017[†]

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 (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 morbimortalidad relacionada con el SIDA (2). El objetivo de la terapia antirretroviral 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. El estudio START demostró que el inicio del TAR disminuye el riesgo de eventos no SIDA y que también se producen eventos SIDA con CD4 por encima de 500 células/ μ L, por lo que 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: (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) o inhibidor de la integrasa (INI) (4).

El tratamiento antirretroviral no sólo previene enfermedades y muertes relacionadas con el SIDA, sino que también tiene el potencial de restaurar y preservar la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre las posibles comorbilidades existentes, reducir significativamente el riesgo de transmisión del VIH y de la propagación de la tuberculosis.

A la hora de seleccionar una u otra familia de antirretrovirales, 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 antirretrovirales, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida (4). Debido a que el número de antirretrovirales (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 antirretroviral no solo incluyen avances en la eficacia de los fármacos para controlar la enfermedad, sino que a lo largo de los años, se han conseguido fármacos menos tóxicos y con mayor tolerabilidad.

EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA (DESCOVY®) (6-13)

Descovy® es un medicamento que combina FTC 200 mg y TAF a dosis de 10 mg ó 25 mg (dos presentaciones diferentes).

Está indicado en combinación con otros ARV, en el tratamiento de adultos y adolescentes (mayores de 12 años y con peso \geq 35 kg) infectados con el VIH-1.

La selección de la presentación de Descovy® 200/ 10 mg ó Descovy® 200/ 25 mg dependerá del tercer ARV que forma parte del régimen. Si el 3er fármaco es un IP (atazanavir (ATV), lopinavir (LPV) o darunavir (DRV) potenciado con ritonavir (RTV) o cobicistat (COBI), se administrará la presentación que contiene una dosis de TAF de 10 mg, mientras que si el 3er fármaco es dolutegravir (DTG), efavirenz (EFV), maraviroc (MVC), nevirapina (NVP), rilpivirina (RPV) ó raltegravir (RAL) la dosis de TAF tendrá que ser de 25 mg:

Dosis de Descovy®	3er ARV que forma el régimen
Descovy® 200/10 mg	atazanavir con ritonavir o cobicistat darunavir con ritonavir o cobicistat lopinavir con ritonavir
Descovy® 200/25 mg	dolutegravir; efavirenz; maraviroc; nevirapina; rilpivirina; raltegravir

La posología recomendada es de un comprimido al día, con o sin comida, evitando masticar, triturar o dividir el comprimido.

Farmacología

FTC es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN). Una vez trifosforilado 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 profármaco del TFV, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido (ITIAN). Una vez difosforilado en el interior de la célula se incorpora al ADN viral mediante la TI e interrumpe la cadena de ADN.

TAF es más estable en plasma que TDF, por lo que se obtienen mayores concentraciones intracelulares de la forma activa (tenofovir difosfato (TFV-DP)) y niveles plasmáticos de tenofovir (TFV) aproximadamente un 90% inferiores a los que se obtienen con TDF. Estas diferencias en cuanto a metabolismo, le confieren a TAF un perfil de seguridad potencialmente mejor.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 13 de septiembre de 2016

Con respecto a la función renal no es necesario ajuste de dosis de FTC/TAF si el aclaramiento de creatinina (ClCr) es ≥ 30 mL/min. No se debe usar en pacientes con IR grave (ClCr < 30 mL/min) ya que no se dispone de datos en esta población.

FTC/TAF no necesita ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), sin embargo, no está recomendado su uso en insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) por falta de datos.

Debe evitarse la administración de Descovy® en pacientes con la mutación K65R.

Farmacocinética

En ensayos in vivo, TAF se hidroliza en las células para formar TFV (metabolito principal), que es fosforilado al metabolito activo TFV-DP. En los ensayos clínicos en humanos, una dosis oral de FTC/TAF, 10 y 25 mg, dependiendo de si el tercer fármaco del régimen ARV iba o no potenciado, dio lugar a unas concentraciones intracelulares de TFV-DP más de 4 veces superiores y una concentración 90% menor en plasma en comparación con una dosis oral de 245 mg de TDF.

En la población pediátrica (12-18 años) el estudio GS-US-292-0106 sugiere que la exposición de FTC y TAF fue similar a la alcanzada por pacientes adultos naïve.

TAF se elimina principalmente por su metabolismo a TFV (>80%). TFV se elimina por filtración glomerular y secreción tubular activa.

En cuanto a las 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.

No está recomendada la administración concomitante de Descovy® con ciertos anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), algunos antimicrobianos (rifampicina, rifabutina y rifapentina), boceprevir, telaprevir, hierba de San Juan y otros inhibidores de la proteasa distintos a ATV, LPV y DRV. Si se administra con ketoconazol, itraconazol o ciclosporina, que son potentes inhibidores de P-gp la dosis recomendada de TAF es de 10 mg.

No existen estudios adecuados y bien controlados de Descovy® en mujeres embarazadas. Hay muy pocos datos de TAF en mujeres embarazadas pero los datos disponibles de FTC no muestran malformaciones, ni toxicidad fetal/neonatal. Por lo tanto, Descovy® solo debería usarse durante el embarazo si los beneficios justifican el riesgo del feto.

El estudio GS-US-292-0103 justifica la administración de 10 mg de TAF cuando se administra junto a inhibidores de P-gp como RTV y COBI, ya que demostró que es equivalente a 25 mg de TAF cuando se administra en monoterapia.

Eficacia

No hay estudios de eficacia y seguridad de FTC/TAF en pacientes naïve. La predicción de la eficacia de FTC/TAF 10 mg ó 25 mg con un 3er fármaco ARV reside principalmente en la extrapolación de los datos farmacocinéticos obtenidos de los estudios Fase III llevados a cabo con elvitegravir (EVG)/COBI/ FTC/TAF 10 mg (Genvoya®) en pacientes VIH-1 naïve. La comparabilidad de los datos farmacocinéticos obtenidos en el estudio fase III (GS-US-311-

1089) del cambio de tratamiento con carga viral suprimida con FTC/TAF referentes a la exposición de TAF y TFV y en el estudio fase II GS-US-299-0102 apoyan la extrapolación a FTC/TAF de los datos de eficacia de EVG/COBI/FTC/TAF. La bioequivalencia entre FTC/TAF y EVG/COBI/FTC/TAF se demostró previamente en dos estudios fase I (GS-US-311-1472 y GS-US-311-1473).

Estudios que apoyan la extrapolación de la eficacia de Genvoya® EVG/COBI/FTC/TAF a Descovy® (FTC/TAF)

Estudio GS-US-299-0102: fase II, aleatorizado, doble ciego, que comparó DRV/COBI/FTC/TAF 10 mg con DRV/COBI/FTC/TDF para establecer la eficacia y seguridad en pacientes VIH-1 naïve. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 en función de la carga viral y la raza. Se aleatorizaron un total de 153 pacientes. Las características demográficas fueron muy similares en ambos grupos. La mayoría eran hombres (92,8%) con una media de edad de 35 años (rango de 18 a 68 años). Todos los pacientes tenían un aclaramiento renal superior a 114,6 mL/min (IQR 96,5-132,3 mL/min). La carga viral basal media fue de 4,68 log copias/mL, la media de los CD4 fue 417 células/ μ L y la media de CD4 en porcentaje fue 23,7%. Globalmente, el 80,4% tenía menos de 100.000 copias/mL y el 5,2% tenía más de 400.000 copias/mL. El 89,5% de los pacientes estaba asintomático, el 7,2% tenía síntomas de infección por VIH-1 y el 3,3% tenía SIDA.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes con carga viral (copias de RNA VIH-1, a partir de ahora CV) < 50 copias/mL en la semana 24 de tratamiento definido por el algoritmo snapshot de la FDA. Como objetivos secundarios: el porcentaje de pacientes con CV < 50 copias/mL en la semana 48 de tratamiento y la variación de la carga viral y de los CD4 con respecto al valor basal en la semana 24 y 48. En el análisis primario de los resultados se incluyó la población por intención de tratar y en el análisis secundario la población por protocolo.

Para la comparación de ambos grupos de tratamiento se realizó un estudio de no inferioridad. Se definió que DRV/COBI/FTC/TAF era no-inferior a DRV/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 el análisis por intención de tratar la respuesta virológica fue similar en ambos grupos en la semana 24, mostrándose TAF no inferior a TDF. Sin embargo, cuando el punto de corte de detección de la CV fue < 20 copias/mL no se demostró la no inferioridad (ver Tabla 1). En la semana 48 los datos muestran mayor diferencia en respuesta virológica desfavorable para TAF aunque no diferencia estadística.

En el análisis por protocolo en la semana 48 no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la respuesta viral (diferencia 2,4%, IC95% (-8,8 a 13,7%).

La adherencia al tratamiento fue superior al 98% en ambos grupos hasta la semana 48.

Los niveles plasmáticos de TAF tras la administración de DRV/COBI/FTC/TAF (10 mg de TAF) fueron comparables a los obtenidos con la administración de TAF 25 mg en monoterapia y los niveles intracelulares de TFV-DP fueron mayores con TAF que con TDF, como se observó en otros estudios.

Estudio de cambio de tratamiento con carga viral suprimida

GS-US-311-1089 fue un estudio de no inferioridad, fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado, en el que se evaluó la eficacia y seguridad del cambio de FTC/TDF a FTC/TAF frente a mantener FTC/TDF, dejando el mismo tercer agente ARV. Se realizó en sujetos VIH-1 con carga viral suprimida (CV < 50 copias/mL) durante al menos 6 meses, y sin mutaciones de resistencia a FTC o TAF. La duración prevista es de 96 semanas. Actualmente se dispone de datos hasta la semana 48. La mediana de

edad fue de 48 años en el grupo de TAF y de 49 años en el de TDF. El 85 % de los pacientes fueron hombres y el 75 % de raza blanca. La mediana de filtración glomerular fue 99-100 mL/min en los dos grupos. El estudio incluyó 663 pacientes, que se aleatorizaron 1:1. La estratificación se hizo en función de la familia del tercer agente del régimen anterior (el 46% de los pacientes estaban recibiendo IP potenciado y el 54% fármaco no potenciado), repartiéndose en FTC/TAF 333 pacientes y FTC/TDF 330 pacientes. El grupo de FTC/TAF englobó las dos dosis de TAF: se administró FTC/TAF 10 mg cuando el tercer fármaco era un IP potenciado y FTC/TAF 25 mg cuando el tercer fármaco no era IP potenciado.

Tabla 1. Respuesta virológica GS-US-299-0102. ITT

	DRV/COBI/ FTC/TAF n (%)	DRV/COBI/ FTC/TDF n (%)	Diferencia ^a (IC95%) p-value ^b
	N=103	N=50	
<i>Respuesta virológica semana 24</i>			
Respuesta virológica (CV < 50 copias/mL)	77 (74,8 %)	37 (74%)	3,3% (-11,4 a 18,1%) p=0,64
Fracaso virológico (CV ≥ 50 copias/mL)	21 (20,4 %)	12 (24%)	
Respuesta virológica (CV < 20 copias/mL)	57 (55,3%)	31 (62%)	-3,5% (-19,8 a 12,7%)
Fracaso virológico (CV ≥ 20 copias/mL)	44 (42,7%)	18 (36%)	
<i>Respuesta virológica semana 48</i>			
Respuesta virológica (CV < 50 copias/mL)	79 (76,7%)	42 (84%)	-6,2% (-19,9 a 7,4%) p=0,35
Fracaso virológico (CV ≥ 50 copias/mL)	16 (15,5 %)	6 (12%)	
Respuesta virológica (CV < 20 copias/mL)	65 (63,1%)	38 (76%)	-10,7% (-26,3 a 4,8%)
Fracaso virológico (CV ≥ 20 copias/mL)	33 (32%)	10 (20%)	

a. La diferencia de los porcentajes de respuesta virológica entre los tratamientos y su IC95% se calcularon en base a las proporciones MH ajustadas por CV de inicio y la raza. b. P-value para el test de superioridad comparando los porcentajes de respuesta virológica a partir del test estratificado CMH por CV al inicio y raza.

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes con CV < 50 copias/mL en la semana 48 (snapshot FDA). El margen de no inferioridad que se estableció para la diferencia en la respuesta entre los dos grupos fue del 10%.

A las 48 semanas, los resultados muestran la no inferioridad del cambio a FTC/TAF desde regímenes con FTC/TDF. La proporción de pacientes con CV < 50 copias/mL en la semana 48 en función del 3er fármaco fue superior al 90% en todos los casos (ver Tabla 2).

Discontinuaron el tratamiento la misma proporción de pacientes (6%) en ambos grupos. La discontinuación fue debida a efectos adversos en 7 (2%) pacientes en el grupo de TAF y en 3 (1%) pacientes en el grupo de TDF.

Estudios pivotaes en pacientes naïve (con Genvoya®)

GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111 fueron estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego, con control activo en pacientes naïve adultos VIH-1 positivos 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.

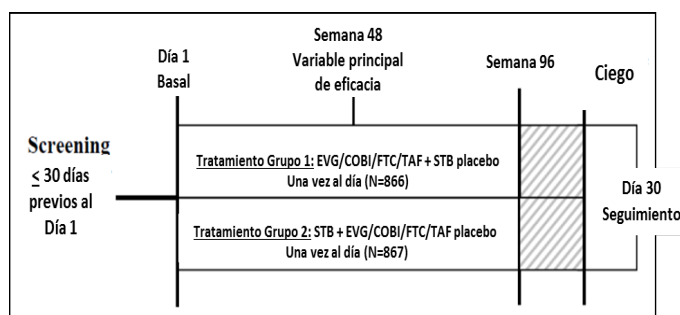
Tabla 2. Respuesta virológica en las semana 48 GS-US-311-1089

	FTC/TAF+3er fármaco N=333	FTC/TDF+3er fármaco N=330	Diferencia ^a (IC95%) p-value ^b
Respuesta virológica (CV < 50 copias/mL)	314 (94,3%)	307 (93,%)	1.3% (-2.5 a 5,1%) p=0,50
Fracaso virológico	1 (0,3%)	5 (1,5%)	
Respuesta virológica si 3er fármaco IP potenciado (CV < 50 copias/mL)	142/155 (91,6%)	140/151 (92,7%)	
Respuesta virológica si 3er NO IP potenciado (CV < 50 copias/mL)	172/178 (96,6%)	167/179 (93,3%)	

a. La diferencia de los porcentajes de respuesta virológica entre los tratamientos y su IC 95% fueron calculados en base a las proporciones MH y ajustados por el 3er fármaco. b. P-value para el test de superioridad comparando los porcentajes de respuesta virológica a partir del test estratificado CMH en base al 3er fármaco (IP potenciado vs otros)

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.

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



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 carga viral, recuento de CD4 y región geográfica de procedencia.

Tabla 3. 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/ FTC/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 ^c	4%	4%	5%	4%
Ausencia de datos virológicos 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				
Carga viral 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.

En ambos estudios se aleatorizaron para recibir tratamiento un total de 1.744 pacientes, de los que 1.733 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. El 85% fueron hombres, de edades comprendidas entre 26 y 44 años, de raza blanca el 56% y 57% respectivamente, estaban asintomáticos el 90% y 93% respectivamente, la mediana de copias/mL al inicio del estudio fue 4,58 log₁₀ copias/mL, la mediana de recuento de CD4 al inicio fue de 404 y 406 células/μL, 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 3).

En el análisis por protocolo la supresión de la carga viral 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.

Poblaciones especiales

Los estudios disponibles en pacientes con insuficiencia renal y en adolescentes se han realizado con la combinación EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya®).

Estudio en insuficiencia renal

El GS-US-292-0112 fue un estudio de fase III, abierto, no controlado de seguridad del EVG/COBI/FTC/TAF a dosis fijas en pacientes con VIH-1 con insuficiencia renal leve o moderada (ClCr 30-69mL/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.

El 97,5% 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 o ≥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 50mL/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.

Estudio en adolescentes

El GS-US-292-0106 fue 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 ≥ 35 Kg, CV ≥ 1.000 copias/mL, recuento de CD4 > 100 células/μL y filtrado glomerular ≥ 90 mL/min/1,73 m². La primera parte consistió en evaluar la farmacocinética en la semana 4 con una parte de la población (25 pacientes), y la segunda parte (50 pacientes), consistió en evaluar 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 CD 4 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.

Estudio en adultos 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 diversos estudios. El estudio GS-US-292-1249 es un estudio abierto, no comparativo del cambio de FTC/TDF a FTC/TAF, en adultos coinfectados por el VIH-1/VHB y que presentaban carga viral VIH suprimida (con carga viral 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).

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. En los estudios clínicos 866 pacientes naïve recibieron FTC/TAF 10 mg con EVG/COBI, siendo las reacciones adversas más frecuentes diarrea (7%), náuseas (10%) y cefalea (6%) (el resumen de los datos de seguridad de los estudios pivotaes de EVG/COBI/FTC/TAF están disponibles en el IPT de Genvoya®).

Datos de seguridad obtenidos de los estudios de FTC/ TAF: GS-US-299-0102 y GS-US-311-1089

En el estudio Fase II GS-US-299-0102, en el que los pacientes se trataron con FTC/TAF o FTC/TDF y 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 carga viral suprimida GS-US-311-1089 (comparación entre FTC/TAF vs FTC/TDF y FTC/TAF 10 mg vs 25 mg) los efectos adversos (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 de laboratorio

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 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.

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

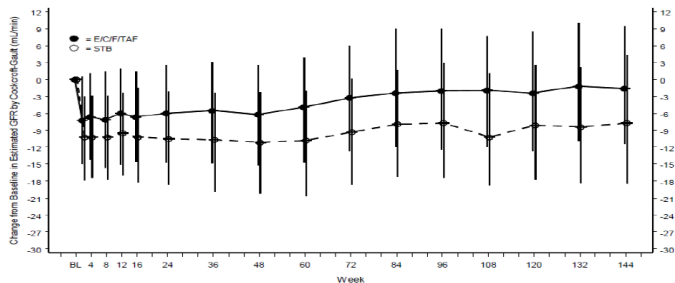
En cuanto a la seguridad renal (estudios GS-US-292-0104/0111) no se describieron casos de tubulopatía proximal renal (incluido el síndrome de Fanconi) en pacientes que habían recibido EVG/COBI/FTC/TAF en ningún período de tiempo, con resultados hasta la semana 144. En los ensayos en pacientes naïve se 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 CICr basal, que fue menor en el grupo de EVG/COBI/FTC/TAF en comparación con EVG/COBI/FTC/TDF (Figura 1). 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, respecto al nivel basal



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 -10,6 mL/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 ($p=0,002$).

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 F/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 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 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 CICr 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.

DISCUSIÓN

Este medicamento es una combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. 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.

Está formulado en dos presentaciones, con dosis fija de FTC (200 mg) y dosis de 10 mg ó 25 mg de TAF que permiten usar una u otra en función del 3er fármaco antirretroviral.

La eficacia en respuesta virológica de FTC/TAF 10 mg administrado con un fármaco potenciador fue demostrada en los estudios fase III de EVG/COBI/FTC/TAF vs EVG/COBI/FTC/TDF y del estudio Fase II que compara DRV/COBI/FTC/TAF 10 mg con DRV/COBI/FTC/TDF. También se dispone de datos en pacientes con CV suprimida que estudian el cambio de FTC/TDF a FTC/TAF en el que se mantuvo la carga viral suprimida.

No hay estudios dosis-respuesta con FTC/TAF. En el estudio GS-US-292-103 se observó que al comparar EVG/COBI/FTC/TAF con FTC/TAF 25mg las concentraciones plasmáticas de TAF fueron ligeramente menores con EVG/COBI/FTC/TAF y sin embargo el AUC de TFV fue inferior con FTC/TAF 25 mg que con EVG/COBI/FTC/TAF lo que podría explicarse por un efecto de COBI sobre la farmacocinética de TFV, lo que plantea la cuestión de si se pueden extrapolar los datos de EVG/COBI/FTC/TAF para FTC/TAF sin tener en cuenta el 3er fármaco ARV y si éste va combinado o no con COBI o RTV. No obstante, los estudios de TAF 10 mg y 25 mg en monoterapia, los modelos de farmacodinamia y los datos de farmacocinética derivados de los estudios de TAF con diferentes antirretrovirales apoyan el uso de una dosis estándar de 25 mg de TAF que se debe disminuir a 10 mg si se administra con un potenciador, combinándolo con un tercer fármaco ARV siguiendo las pautas actualmente recomendadas.

El estudio de cambio de tratamiento de pacientes con carga viral suprimida GS-US-311-1089 demostró que al cambiar combinaciones de ARV que contenían TDF a los mismos regímenes pero con TAF, se mantuvo la supresión de la CV y demostró la no inferioridad de respuesta viral entre los grupos. Sin embargo, el estudio Fase II GS-US-299-0102 no demostró la no inferioridad de TAF frente a TDF en respuesta viral en pacientes naïve, pero sí unos niveles plasmáticos de TAF comparables con TAF 25 mg administrado en monoterapia y los niveles de TFV-DP fueron mayores en el grupo de TAF que en el de TDF, por lo que los datos de la menor eficacia de TAF no son fácilmente explicables, pero podrían deberse al elevado número de pacientes que discontinuaron en el grupo de FTC/TAF (6,8%) frente a los que discontinuaron del grupo FTC/TDF (2%). No obstante, al tratarse de un estudio relativamente pequeño no se considera potente para hacer un análisis inferencial.

Para aclarar estos resultados, actualmente está en marcha un estudio fase III para evaluar la eficacia y seguridad de FTC/TAF en pacientes VIH-1 naïve que compara DRV/COBI/FTC/TAF frente a DRV/COBI/FTC/TDF en pacientes naïve cuyos resultados estarán disponibles en 1 año aproximadamente, por lo que se espera que este estudio proporcione más datos importantes sobre el régimen DRV/COBI/FTC/TAF 10 mg en pacientes naïve.

Los datos de eficacia y seguridad en adolescentes son los derivados del estudio llevado a cabo con Genvoya® (EVG/COBI/FTC/TAF) y se debe tener en cuenta que son muy escasos por el momento.

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 antirretroviral 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 FTC/TAF (Descovy®) está indicada en combinación con otros ARV 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 sin mutación conocida asociada con resistencia a FTC o TFV.

Los datos de seguridad sugieren que TAF induce menor daño renal que TDF, lo que puede suponer una ventaja a largo plazo. Por lo que FTC/TAF constituye una alternativa terapéutica frente a FTC/TDF. 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), no obstante los datos en estas poblaciones son limitados.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre FTC/TAF y sus alternativas deberá tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Noviembre de 2013.
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/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf>
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 Descovy®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004094/WC500207652.pdf
7. Ficha técnica de Descovy®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf
8. Ficha técnica de Genvoya®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf



9. Mills A., Crofoot G., McDonald C., Shalit P., Flamm JA., Gathe J. et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69:439-445.
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. 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.
12. 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.
13. 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].
14. 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

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

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 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.