

# TENOFOVIR ALAFENAMIDA

## Infeción por VIH

(Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto  
Servicio de Salud del Principado de Asturias)

Abril 2018

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.....	2
2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD ...	2
2.1 Área descriptiva del medicamento .....	2
2.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
2.2.a Descripción estructurada del problema de salud .....	3
2.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	3
2.3 Características comparadas con otras alternativas similares .....	4
3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. ....	4
3.1 Mecanismo de acción. ....	4
3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	4
3.3 Posología, forma de preparación y administración. ....	4
3.4 Utilización en poblaciones especiales. ....	5
3.5 Farmacocinética.....	5
4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	5
4.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada .....	5
4.2.a Resultados de los ensayos clínicos .....	5
4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.....	9
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios .....	9
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital.....	9
C. Relevancia clínica de los resultados .....	9
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.....	9
4.4 Evaluación de fuentes secundarias .....	9
4.4.1 Guías de práctica clínica.....	9
4.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes.....	15
5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	15
5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos .....	15
5.2 Precauciones de empleo en casos especiales.....	24
6. AREA ECONÓMICA .....	26
6.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	26
6.2 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	27
7. AREA DE CONCLUSIONES.....	27
7.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	27
7.2 Decisión.....	27
7.3 Condiciones de uso.....	28
8. BIBLIOGRAFÍA .....	28

**Glosario:**

**3TC:** lamivudina  
**ATV/c:** atazanavir/cobicistat  
**ATV/r:** atazanavir/ritonavir  
**BMD:** densidad mineral ósea  
**Cr:** creatinina  
**DRV/c:** darunavir/cobicistat  
**DRV/r:** darunavir/ritonavir  
**DTG:** dolutegravir  
**eGRF:** filtración glomerular estimada  
**ERC:** enfermedad renal crónica  
**FGe:** filtración glomerular estimada  
**FRAX:** herramienta para la evaluación del riesgo de fractura  
**FTC:** emtricitabina  
**INI:** inhibidor de la integrasa  
**IP/r:** inhibidor de la proteasa potenciado  
**ITIAN:** inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido  
**ITINN:** inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido  
**NNH:** número de pacientes que es necesario tratar para que uno de ellos sufra un efecto adverso  
**NS:** no significativo  
**P/C:** cociente proteína/creatinina en orina  
**RBP:** proteína de unión al retinol  
**RPV:** rilpivirina  
**TAF:** tenofovir alafenamida  
**TDF:** tenofovir disoproxilo fumarato  
**UPCR:** ratio proteínas/ creatinina en orina  
**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

Citar este informe como: Sánchez Rodríguez AI. Tenofovir alafenamida en infección por VIH. (Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto del Principado de Asturias). Abril 2018

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME**

**Fármaco:** Tenofovir alafenamida.

**Indicación clínica solicitada:** infección por VIH.

**Autor / Revisor:** Ana Isabel Sánchez Rodríguez / José Miguel Brea Corral. Servicio de Farmacia. Hospital Álvarez-Buylla (Mieres).

**Tipo de informe:** original.

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** ninguno.

**2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****2.1 Área descriptiva del medicamento**

**Nombre genérico:** emtricitabina 200 mg/ tenofovir alafenamida 10 y 25 mg

**Nombre comercial:** DESCOVY®

**Laboratorio:** Gilead

**Nombre genérico:** darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/ tenofovir alafenamida 10 mg

**Nombre comercial:** SYMTUZA®

**Laboratorio:** Janssen-Cilag

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** hospitalario

**Información de registro:** centralizado

Presentaciones y precio			
	Nº de unidades por envase	Código	Coste por envase PVL + IVA
Descovy 200/ 10 mg	30	7108030	414,71 €
Descovy 200/ 25 mg	30	7107903	414,71 €

Presentaciones y precio			
	Nº de unidades por envase	Código	Coste por envase PVL + IVA
Symtuza 800/ 150/200/10 mg	30	7192381	564,25 €

## 2.2 Área descriptiva del problema de salud

### 2.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Desde el comienzo de la epidemia del VIH, aproximadamente 78 millones de personas han sido infectadas. A finales de 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo y en ese año se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones (1). La infección por VIH sigue amenazando la vida de pacientes que no reciben un tratamiento óptimo iniciado lo suficientemente temprano y/o están infectadas con variantes del virus que son resistentes a varias clases de tratamientos antirretrovirales(2).

Los objetivos de la terapia antirretroviral son retrasar la progresión de la enfermedad, mejorar la calidad de vida, restaurar y preservar la función del sistema inmunológico, la supresión completa y duradera de la replicación del virus y la prevención de su transmisión(2).

### 2.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias (2) (3)

Los progresos en el tratamiento antirretroviral no solo han incluido avances en la eficacia, sino también en la toxicidad de los fármacos. A lo largo de los años se han conseguido fármacos menos tóxicos y con mayor tolerabilidad.

Las directrices actuales para pacientes naïve recomiendan iniciar el tratamiento en todos los pacientes, independientemente de los niveles de linfocitos CD4.

El abordaje terapéutico está basado en combinaciones de al menos tres fármacos. Dos de ellos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) asociados a un tercer fármaco que puede ser un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r o IP/c) o un inhibidor de la integrasa (INI).

Se consideran de elección como asociaciones de ITIAN la combinación de tenofovir (disopropil fumarato o alafenamida) con emtricitabina y la de abacavir con lamivudina. Como ITINN se emplea rilpivirina o efavirenz, como IP darunavir o la alternativa atazanavir potenciados con ritonavir o cobicistat y como IP dolutegravir, raltegravir o elvitegravir/ cobicistat.

A la hora de seleccionar una u otra familia de antirretrovirales es importante hacer una valoración individualizada atendiendo a factores tales como comorbilidades, adherencia (los IP presentan menor riesgo de resistencias), interacciones y pruebas de resistencia genotípica.

En pacientes con supresión virológica, la simplificación del tratamiento a doble terapia no se ha asociado en los ensayos clínicos con más repuntes virológicos que la terapia triple. Las combinaciones que pueden usarse en doble terapia son:

- DTG + RPV
- 3TC + (DRV/r O DRV/c)

- 3TC + (ATV/r O ATV/c)

TAF es un profármaco de TFV más estable en plasma. Con TAF se obtienen concentraciones intracelulares 4 veces mayores de la forma activa (tenofovir difosfato) y niveles plasmáticos de tenofovir aproximadamente un 90% inferiores a los que se obtienen con TDF. Estas diferencias en el metabolismo le confieren a TAF un perfil de seguridad potencialmente mejor.

### 2.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Descovy 200/ 25 mg	Descovy 200/ 10 mg	TDF/ FTC
Presentación	caja de 30	caja de 30	caja de 30
Posología	1/ 24 h	1/ 24 h	1/ 24 h
Efectos adversos	La farmacocinética podría conferirle ventajas a nivel de <b>seguridad renal y ósea</b>		
Utilización de recursos	414,71 €	414,71 €	38,98 €

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
Nombre	Symtuza 800/ 150/200/10 mg	TDF/ FTC + Rezolsta
Presentación	caja de 30	caja de 30
Posología	1/ 24 h	1 + 1/ 24 h
Otras características	<b>Un único comprimido</b>	<b>Dos comprimidos</b>
Utilización de recursos	564,25 €	426,32 €

### 3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 3.1 Mecanismo de acción.

Los ITIAN son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo competitivo con los nucleósidos/nucleótidos fisiológicos. Los ITIAN se incorporan a la cadena de DNA viral interrumpiendo la elongación de la misma y, como consecuencia, la replicación viral(4).

#### 3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: en combinación con otros fármacos antirretrovirales 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 virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).  
Fecha de aprobación: junio 2016 (4)

FDA: en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg.  
Fecha de aprobación: abril 2016 (5)

#### 3.3 Posología, forma de preparación y administración.

##### DESCOVY

Por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

Se utilizará una presentación u otra en función del tercer fármaco que lo acompañe:

Descovy 200/10 mg	DRV/r o DRV/c ATV/r o ATV/c Lopinavir con ritonavir
Descovy 200/25 mg	Dolutegravir, efavirenz, rilpivirina, nevirapina,

maraviroc, raltegravir.

**SYMTUZA**

Por vía oral una vez al día con alimentos.

**3.4 Utilización en poblaciones especiales. (4)**

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 12 años o que pesen menos de 35 kg.

Mayores de 65 años: no se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis con aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  mL/min. No se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina menor.

Insuficiencia hepática: no requiere ajuste de dosis. No hay datos en insuficiencia hepática grave.

Embarazo: No hay estudios adecuados en mujeres embarazadas.

**3.5 Farmacocinética. (4) (6)**

La exposición sistémica no se ve afectada por los alimentos.

TAF se elimina principalmente por metabolización intracelular a TFV (> 80%). TFV se elimina fundamentalmente por filtración glomerular y secreción tubular activa.

**4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.****4.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2016) que describe fundamentalmente 2 ensayos pivotaes fase III en pacientes naive (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111), dos estudios fase III de cambio en pacientes virológicamente suprimidos (GS-US-311-1089 y GS-US-292-0109) y un estudio fase II/III en adolescentes (GS-US-292-0106).

Con fecha 01/02/2018 se realiza una búsqueda en PubMed con el término TENOFOVIR ALAFENAMIDE filtrado por CLINICAL TRIAL y otra búsqueda con los términos TENOFOVIR ALAFENAMIDE y VIROLOGICALLY SUPPRESSED incluidos simultáneamente en el título. Se seleccionan 8 ensayos clínicos: dos en pacientes naive (7), cuatro de cambio de tratamiento en pacientes virológicamente suprimidos (8) (9) (10) (11), un ensayo en pacientes con insuficiencia renal (12) y otro en adolescentes (13).

**4.2.a Resultados de los ensayos clínicos**

Se exponen los resultados de los ensayos que se han considerado más relevantes: los dos ensayos en pacientes naive que presentan publicados los datos conjuntamente (GS-US-292-0104 y GS-US-292-0111) y dos ensayos de cambio de tratamientos en pacientes con carga viral suprimida (GS-US-311-1089 y EMERALD).

**PACIENTES NAIVE****Sax et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat and emtricitabine, for inicial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non inferiority trials. GS-US-292-0104/0111 (7)**

- Nº de pacientes: 1733
- Diseño: Fase III, randomizados doble ciego, multicéntricos, 48 semanas (extensión a 96 y 144 semanas).
- Tratamiento grupo activo: emtricitabina 200 mg/TAF 10 mg/elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg.
- Tratamiento grupo control: emtricitabina 200 mg/TDF 245 mg/elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg
- Criterios de inclusión:  $\geq 18$  años, naive, HIV-1 RNA al menos 1000 copias/ mL y filtración glomerular  $\geq 50$  mL/ min. Sensibilidad a elvitegravir, emtricitabina y tenofovir.
- Criterios de exclusión: antígeno de superficie de hepatitis B positivo, anticuerpos antihepatitis C o una nueva enfermedad propia del SIDA dentro de los 30 días desde el screening.
- Pérdidas: 116
- Tipo de análisis: análisis primario por intención de tratar y secundario por protocolo.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	EVG/COBI/FTC/TAF N (866)	EVG/COBI/FTC/TDF N (867)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT
<b>Variable principal</b> Proporción de pacientes con carga viral <50 copias/mL a la semana 48.	92 %	90 %	2% (-0,7% a 4,7%)	NS	
<b>Variables secundarias de interés</b> Proporción de pacientes con carga viral <20 copias/mL	84,4%	84%	0,4% (-3 a 3,8%)	0,83	
<b>Incremento CD4 (cél/ mL)</b>	230	211	19 (3-36)	0,024	
<b>Seguridad renal y ósea</b> (ver "evaluación de la seguridad")					

Se demuestra la no inferioridad de EVG/COBI/FTC/TAF frente a EVG/COBI/FTC/TDF.

En la tabla se recogen los resultados de la variable principal de eficacia en el análisis por intención de tratar. En el análisis por protocolo la supresión de la carga viral fue elevada en ambos grupos: 878/801 (98%) en el grupo EVG/COBI/FTC/TAF y 763/789 (97%) en el grupo EVG/COBI/FTC/TDF, con una diferencia ajustada de 0,8%, IC 95% (-1 a 2,5%).

Apareció fallo virológico con resistencia en 7 (0,8%) de los 866 pacientes del grupo EVG/COBI/FTC/TAF y en 5 (0,6%) de los 867 pacientes de EVG/COBI/FTC/TDF. Las mutaciones de resistencia fueron similares en ambos grupos.

Estos resultados son concordantes con los obtenidos en los estudios de extensión a la semanas 96 (14) y 144 (15).

**CAMBIO EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA****Raffi et al. Long-term (96-week) efficacy and safety after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-infected, virologically suppressed adults. GS-US-311-1089 (8)**

- Nº de pacientes: 663
- Diseño: Fase III, randomizado doble ciego, multicéntrico, 96 semanas.
- Tratamiento grupo activo: emtricitabina 200 mg/TAF 10 ó 25 mg/ tercer fármaco (inhibidor de proteasa potenciado (47%) u otro).
- Tratamiento grupo control: emtricitabina 200 mg/TDF 245 mg/ tercer fármaco (inhibidor de proteasa potenciado (45%)u otro).
- Criterios de inclusión:  $\geq 18$  años, con TDF/FTC más tercer agente, HIV-1 RNA  $< 50$  copias/ mL al menos 6 meses y filtración glomerular  $\geq 50$  mL/ min.
- Criterios de exclusión: no recoge.
- Pérdidas:75
- Tipo de análisis: por intención de tratar y por protocolo.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio	FTC/TAF + 3º fármaco N (333)	FTC/TDF + 3º fármaco N (330)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT
<i>Variable principal</i> <b>Proporción de pacientes con carga viral &lt;50 copias/mL semana 48</b>	94,3 %	93 %	1,3% (-2,5% a 5,1%)	NS	
<i>Variables secundarias de interés</i> <b>Proporción de pacientes con carga viral &lt;50 copias/mL semana 96</b>	88,6 %	89,1 %	-0,5% (-5,3% a 4,4%)	NS	
<b>Mediana incremento CD4 semana 96</b>	44 (-54 a 144)	33 (-44 a 134)		NS	
<b>Seguridad renal y ósea</b> (ver "evaluación de la seguridad")					

Se demuestra la no inferioridad. También por subgrupos de pacientes clasificados según el tercer agente.

Dos pacientes de cada grupo desarrollaron una mutación de resistencia hasta la semana 96.

**Orkin et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial (9).**

- Nº de pacientes: 1141
- Diseño: Fase III, randomizado 2:1, abierto, multicéntrico de no inferioridad de 48 semanas con una fase de extensión de un solo brazo hasta 96 semanas.
- Tratamiento grupo activo: emtricitabina 200 mg/TAF 10 mg/darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg.
- Tratamiento grupo control: emtricitabina 200 mg/TDF 245 mg/ inhibidor de proteasa potenciado.
- Criterios de inclusión:  $\geq 18$  años, sin historial de fallo virológico ni mutaciones de resistencia asociados con darunavir., con TDF/FTC más un inhibidor de la proteasa potenciado al menos 6 meses antes, HIV-1 RNA  $< 50$  copias/ mL al menos 2 meses antes y filtración glomerular  $\geq 50$  mL/ min.
- Criterios de exclusión: hepatitis B o C, enfermedad clínicamente significativa, embarazo o lactancia.
- Pérdidas: 54
- Tipo de análisis: por intención de tratar y por protocolo.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio. Semana 48.	FTC/TAF + DRV/c N (736)	FTC/TDF + IP potenciado N (378)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT
<b>Variable principal</b> Proporción de pacientes con rebote vírico (carga viral $\geq 50$ copias/mL o discontinuaciones prematuras con última carga viral $\geq 50$ copias/mL)	19 (2,5 %)	8 (2,1%)	0,4% (-1,5% a 2,2%)	NS	
<b>Variables secundarias de interés</b> Proporción de pacientes con carga viral $<20$ copias/mL	685 (89,8 %)	334 (88,4 %)	1,4% (-2,5% a 5,3%)	NS	
<b>Incremento CD4 (cél/mL)</b>	18,7 (IC 95% 4,5 a 32,9)	4,9 (IC 95% -12,9 a 22,7)		NS	
<b>Seguridad y tolerabilidad</b> (ver "evaluación de la seguridad")					

El estudio demuestra no inferioridad por intención de tratar (2,5 TAF vs 2,1% TDF) y por protocolo (1,9 vs 0,8% con TDF). Tampoco hay diferencias en los incrementos de CD4.

No se observaron mutaciones de resistencia a los fármacos del estudio en ninguno de los grupos.

Existen otros dos ensayos de cambio en pacientes virológicamente suprimidos. Ambos son fase III, doble ciego, randomizados y multicéntricos.

**GS-US-366-1216** Cambio de TDF a TAF coformulados con rilpivirina y emtricitabina (10).

**GS-US-366-1160** Cambio de TDF coformulado con efavirenz y emtricitabina a TAF coformulado con rilpivirina y emtricitabina (11).

En ambos se demuestra la no inferioridad del cambio en la supresión virológica a la semana 48. No hubo resistencias emergentes en ninguno de los grupos y el incremento medio de CD4 también fue similar.



#### 4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

##### A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

En todos los estudios, tanto la aleatorización como el enmascaramiento fueron correctos (el enmascaramiento se mantiene hasta la semana 144 en el GS-US-292-0104/0111). No hubo excesivas pérdidas en ninguno. Las características de los pacientes estuvieron bien balanceadas y la adherencia fue alta tanto en los grupos activos como en los controles.

##### Limitaciones:

Los estudios tienen como limitación una baja proporción de mujeres y la exclusión de pacientes con disfunción renal. En tres de los cuatro estudios también se excluyeron pacientes con hepatitis.

La seguridad renal y ósea se mide con variables subrogadas, ya que los estudios tienen un bajo poder de evaluar fracturas, fallo renal o tubulopatía proximal. Además, sería necesario disponer de estudios a más largo plazo para conocer si las mejoras se mantienen a lo largo del tiempo.

El estudio EMERALD presenta las limitaciones de ser abierto y de valorar la seguridad ósea solo en un subgrupo de pacientes.

La proteína de unión al retinol y la  $\beta$ -2-microglobulina no son parámetros que se empleen de forma habitual para valorar la función renal.

##### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El comparador, la duración del estudio y la variable evaluada son adecuados. Las características de los pacientes son similares a los de nuestro entorno. En el estudio de pacientes naive, un 23% tenían cargas virales basales  $> 100.000$  copias/mL y un 13% tenía un recuento de células CD4+  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>.

##### C. Relevancia clínica de los resultados

##### C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El margen de relevancia clínica establecido para la no inferioridad en los dos primeros estudios (delta del 10-12%) es adecuado.

En el tercero, la no inferioridad se estableció en el 4% y la superioridad si el límite superior del intervalo de confianza del 95% era menor de 0. También se considera adecuado.

#### 4.4 Evaluación de fuentes secundarias

##### 4.4.1 Guías de práctica clínica

#### RECOMENDACIONES PACIENTES NAIVE

## DOCUMENTO DE CONSENSO GESIDA (16)

3er Fármaco	Pauta†	Comentarios‡
<p><b>Preferentes.</b> Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</p>		
INI	DTG/ABC/3TC	■ ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo
	DTG+FTC/TAF	
	RAL+FTC/TAF	■ RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas*.
<p><b>Alternativas.</b> Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales</p>		
INI	EVG/c/FTC/TAF	■ Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INI
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF* o	■ Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia)
	DRV/p+FTC/TAF**	■ Es imprescindible evaluar posibles interacciones
ITINN	RPV/FTC/TAF*	■ No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL
		■ Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL
		■ Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN
		■ Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones
		■ Se debe tomar siempre con una comida
INI	RAL+ABC/3TC	■ ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo;
		■ RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas*.
IP potenciado	ATV/p+FTC/TAF**	■ Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones
		■ Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia)
		■ Es imprescindible evaluar posibles interacciones
INI	DRV/p+ABC/3TC**	■ ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo;
		■ Es imprescindible evaluar posibles interacciones
ITINN	EFV+FTC/TAF***	■ Evitar en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas.
		■ Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN

† Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas. La utilización de tenofovir como tenofovir disoproxilo (TDx) puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarlas.

Los ensayos clínicos en los que se fundamenta la evidencia de cada pauta se referencian en el texto.

En los fármacos de una misma familia terapéutica e igual nivel de recomendación, el orden refleja la preferencia de los miembros del panel.

## AIDS INFO. GUIDELINES FOR THE USE OF ANTIRRETROVIRAL AGENTS IN ADULTS AND ADOLESCENTS LIVING WITH HIV (17)

<b>Recommended Initial Regimens for Most People with HIV</b>
Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.
<p><b>INSTI + 2 NRTIs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DTG/ABC/3TC<sup>a</sup> (AI)—if HLA-B*5701 negative</li> <li>• DTG + tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)</li> <li>• EVG/c/tenofovir<sup>b</sup>/FTC (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)</li> <li>• RAL<sup>c</sup> + tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI for TDF/FTC, All for TAF/FTC)</li> </ul>
<b>Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations</b>
These regimens are effective and tolerable, but have some disadvantages when compared with the regimens listed above, or have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred (see <a href="#">Table 7</a> for examples).
<p><b>Boosted PI + 2 NRTIs:</b> (In general, boosted DRV is preferred over boosted ATV)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (DRV/c or DRV/r) + tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI for DRV/r and All for DRV/c)</li> <li>• (ATV/c or ATV/r) + tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI)</li> <li>• (DRV/c or DRV/r) + ABC/3TC<sup>a</sup> —if HLA-B*5701–negative (BII)</li> <li>• (ATV/c or ATV/r) + ABC/3TC<sup>a</sup> —if HLA-B*5701–negative and HIV RNA &lt;100,000 copies/mL (CI for ATV/r and CIII for ATV/c)</li> </ul> <p><b>NNRTI + 2 NRTIs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV + tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI for EFV/TDF/FTC and BII for EFV + TAF/FTC)</li> <li>• RPV/tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI)—if HIV RNA &lt;100,000 copies/mL and CD4 &gt;200 cells/mm<sup>3</sup></li> </ul> <p><b>INSTI + 2 NRTIs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAL<sup>c</sup> + ABC/3TC<sup>a</sup> (CII)—if HLA-B*5701–negative and HIV RNA &lt; 100,000 copies/mL</li> </ul> <p><b>Regimens to Consider when ABC, TAF, and TDF Cannot be Used:<sup>d</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r + RAL (BID) (CI)—if HIV RNA &lt;100,000 copies/mL and CD4 &gt;200 cells/mm<sup>3</sup></li> <li>• LPV/r + 3TC<sup>a</sup> (BID)<sup>e</sup> (CI)</li> </ul>

<sup>a</sup> 3TC may be substituted for FTC, or vice versa, if a non-fixed-dose NRTI combination is desired.

<sup>b</sup> TAF and TDF are two forms of tenofovir approved by the FDA. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

<sup>c</sup> RAL can be given as 400 mg BID or 1200 mg (two 600-mg tablets) once daily.

<sup>d</sup> Several other NRTI-limiting treatment strategies are under investigation. See the section titled Selected Strategies That Are Under Evaluation and Not Yet Recommended below for discussion regarding these regimens.

<sup>e</sup> LPV/r plus 3TC is the only boosted PI plus 3TC regimen with published 48-week data in a randomized controlled trial in ART-naive patients. Limitations of LPV/r plus 3TC include twice-daily dosing, high pill burden, and greater rates of gastrointestinal side effects than other PIs.

**Note:** The following are available as coformulated drugs: ABC/3TC, ATV/c, DRV/c, DTG/ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, LPV/r, RPV/TAF/FTC, RPV/TDF/FTC, TAF/FTC, and TDF/FTC.

**Key to Acronyms:** 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ATV = atazanavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; BID = twice daily; CD4 = CD4 T lymphocyte; DRV = darunavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FDA = Food and Drug Administration; FTC = emtricitabine; HLA = human leukocyte antigen; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

TAF tiene menor toxicidad ósea y renal y por tanto es particularmente ventajoso para pacientes con enfermedad ósea o renal o alto riesgo de sufrirla. TDF se asocia con niveles lipídicos más bajos. Seguridad, coste y accesibilidad son factores a considerar para elegir entre uno u otro.

## EUROPEAN AIDS CLINICAL SOCIETY (3)

## Pautas iniciales para adultos infectados por el VIH sin TAR previo

## A) Pauta recomendada (seleccionar una de las siguientes)\*\*\*

Pauta	Dosis	Precaución	Requerimiento de comida
<b>2 ITIAN + INI</b>			
ABC/3TC/DTG <sup>(1,6)</sup>	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 comprimido qd	Los antiácidos que contienen Al/Ca/Mg y los complejos multivitaminicos deben tomarse por separado (mínimo 2 horas después o 6h antes). DTG 50 mg bid con rifampicina	No
TAF/FTC <sup>(6)</sup> o TDF/FTC <sup>(6)</sup> + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + DTG 50 mg, 1 comprimido qd	Los antiácidos que contienen Al/Ca/Mg y los complejos multivitaminicos deben tomarse por separado (mínimo 2 horas después o 6h antes).	No
TAF/FTC/EVC/c <sup>(6)</sup> TDF/FTC/EVG/c <sup>(4,10)</sup>	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 comprimido qd	Los antiácidos que contienen Al/Ca/Mg y los complejos multivitaminicos deben tomarse por separado (mínimo 2 horas después o 6h antes).	Con comida
TAF/FTC <sup>(6)</sup> o TDF/FTC <sup>(6)</sup> + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + RAL 400 mg, 1 comprimido bid	No se recomienda la coadministración de antiácidos que contienen Al o Mg. Con rifampicina se recomienda RAL 400 o 800 mg BID.	No
<b>2 ITIAN + ITIN</b>			
TAF/FTC/RPV <sup>(6)</sup> TDF/FTC/RPV <sup>(6)</sup>	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 comprimido qd TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 comprimido qd	Solo si el recuento de CD4 > 200 céls/µL y CV-VIH <100.000 copias/mL. IBP contraindicados; los antagonistas H2 se pueden administrar 12h antes or 4h después de RPV.	Con comida (se requiere mínimo 360 Kcal)
<b>2 ITIAN + IP/r</b>			
TAF/FTC <sup>(6)</sup> o TDF/FTC <sup>(6)</sup> + DRV/c <sup>(6)</sup> o + DRV/r <sup>(6)</sup>	TAF/FTC 10/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimido qd o + DRV 800 mg, 1 comprimido qd + RTV 100 mg, 1 comprimido qd	Monitorizar en personas con alergia conocida a sulfonamidas.	Con comida

## B) Pautas alternativas (utilizar cuando ninguna de las pautas preferentes esté disponible o sea adecuada, por cualquier razón)

Pauta	Dosis	Precaución	Requerimiento de comida
<b>2 ITIAN + INI</b>			
ABC/3TC <sup>(1,6)</sup> + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimido qd + RAL 400 mg, 1 comprimido bid	No se recomienda la coadministración de antiácidos que contienen Al o Mg. Con rifampicina se recomienda RAL 400 o 800 mg BID.	No
<b>2 ITIAN + ITIN</b>			
ABC/3TC <sup>(1,6)</sup> + EFV <sup>(6)</sup> TDF/FTC/EFV <sup>(6,10)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimido qd + EFV 600 mg, 1 comprimido qd TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 comprimido qd	Solo si CV-VIH <100.000 copias/mL	Antes de dormir o dos horas después de cenar
<b>2 ITIAN + IP/r o IP/c</b>			
TDF/FTC <sup>(6)</sup> o TDF/FTC <sup>(6,10)</sup> + +ATV/c o + ATV/r <sup>(10)</sup>	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd +ATV/c 300/150 mg, 1 comprimido qd o + ATV 300 mg, 1 comprimido qd + RTV 100 mg, 1 comprimido qd		Con comida
ABC/3TC <sup>(1,6)</sup> + ATV/c + ATV/r <sup>(10)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimido qd +ATV/c 300/150 mg, 1 comprimido qd o + ATV 300 mg, 1 comprimido qd + RTV 100 mg, 1 comprimido qd	Solo si CV-VIH <100.000 copias/mL	Con comida
ABC/3TC <sup>(1,6)</sup> + DRV/c <sup>(6)</sup> o + DRV/r <sup>(6)</sup>	ABC/3TC 600/300 mg, 1 comprimido qd + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimido qd + DRV 800 mg, 1 comprimido qd + RTV 100 mg, 1 comprimido qd	Monitorizar en personas con alergia conocida a sulfonamidas.	Con comida
<b>Otras combinaciones</b>			
RAL <sup>(6)</sup> + DRV/c <sup>(6)</sup> o + DRV/r <sup>(6)</sup>	RAL 400 mg, 1 comprimido bid + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimido qd + DRV 800 mg, 1 comprimido qd + RTV 100 mg, 1 comprimido qd	Solo si recuento de CD4 > 200 céls/µL y CV-VIH <100.000 copias/mL. No se recomienda la coadministración con antiácidos que contengan Al o Mg.	Con comida

- \* Sólo los medicamentos autorizados actualmente para el inicio de la terapia por la EMA se tienen en cuenta (en orden alfabético).
- \*\* Los medicamentos genéricos para el VIH están cada vez más disponibles y pueden ser utilizados siempre y cuando sustituyan al mismo fármaco y no se rompan las combinaciones de dosis fijas recomendadas.
- i El ABC está contraindicado en caso de HLA B\*5701 positivo. Incluso si HLA\*B5701 negativo, el asesoramiento sobre el riesgo de la RHS sigue siendo obligatorio. ABC se debe utilizar con precaución en personas con un alto riesgo de ECV (> 20%).
- ii Utilizar esta combinación sólo si Ag HBs negativo.
- iii En algunos países TDF se etiqueta como 245 mg en lugar de 300 mg para reflejar la cantidad del profármaco (tenofovir disoproxil) en lugar de la sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarato). Cuando estén disponibles, las combinaciones que contienen TDF pueden ser reemplazadas por las mismas combinaciones que contienen TAF, que se dosifica a 10 mg cuando esta coadministrado con fármacos que inhiben la Gp-P y a 25 mg cuando está coadministrado con fármacos que no inhiben la Gp-P. La decisión de usar TDF o TAR depende de las características individuales y de la disponibilidad. Además, los datos a largo plazo son limitados.  
TAF\*\*\*, se debe considerar como primera línea\*\*\*\* frente TDF en individuos con:
  - Alto riesgo de ERC o ERC establecido, ver página 51
  - Comedicación con fármacos nefrotóxicos o toxicidad previa por TDF, ver página 52
  - Osteoporosis/Osteopenia progresiva o factores de riesgo, ver página 48;
  - Historia de fracturas por fragilidad, ver página 50.
- \*\*\*\* Los datos son limitados en el uso de TAF con FGe < 30 mL/min; \*\*\*\* La opinión de los expertos está pendiente de los datos clínicos
- iv Usar TDF/FTC/EVG/c sólo si FGe ≥ 70 mL/min. Se recomienda no iniciar TDF/FTC/EVG/c en personas con FGe < 90 mL/min a no ser que éste sea el tratamiento preferido.
- v Un estudio ha mostrado aumento del riesgo cardiovascular con uso acumulado de DRV [13]
- vi EFV: no debe ser prescrito si hay antecedentes de intentos de suicidio o enfermedad mental; no es activo frente a cepas de VIH-2 y VIH-1 grupo O.
- vii La coadministración de IBP está contraindicada. Si se considera inevitable, considerar un régimen alternativo; si se administra, considerar aumento de la dosis de ATV a 400 mg una vez al día, se recomienda una estrecha monitorización clínica, no superar dosis de IBP equivalentes a 20 mg de omeprazol y tomar aproximadamente 12 horas antes de ATV/r. Los antagonistas H2 deben tomarse 12 horas antes o 4 horas después de ATV.
- viii Potencial toxicidad renal con ATV/r y ATV/c.

Las combinaciones que contienen TDF pueden ser reemplazadas por las mismas combinaciones que contienen TAF. La decisión de usar TDF o TAF depende de las características individuales y de la disponibilidad. Además, los datos a largo plazo son limitados.

TAF se debe utilizar en lugar de TDF en individuos con:

- Alto riesgo de ERC o ERC establecida (FGe ≤ 60 mL/ min o P/C > 50 mg/mmol\*)
- Comedicación con fármacos nefrotóxicos o toxicidad previa por TDF (tubulopatía renal proximal)
- Osteoporosis/osteopenia progresiva o factores de riesgo
- Historia de fracturas por fragilidad

Considerar reemplazar TDF por otro fármaco o por TAF si:

- P/C > 20-50 mg/mmol.
- FGe > 60 mL/ min pero disminución del FGe en 5 mL/min por año durante al menos tres años consecutivos o disminución del FGe del 25% confirmado desde el inicio.
- Hipofosfatemia de origen renal.
- Glucosuria en no diabéticos.
- Comorbilidades con alto riesgo de ERC (por ejemplo diabetes e hipertensión).
- Peso corporal < 60 kg.
- Uso de IP/r como tercer fármaco.
- Riesgo de fractura osteoporótica mayor por FRAX > 10%.

\* Para convertir mmol de creatinina en mg, el factor de conversión es 0,00884.



**4.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**

INFORME EPAR. **EUROPEAN MEDICINES AGENCY** Junio 2016 (6)

La combinación FTC/TAF ofrece una opción alternativa a FTC/TDF con eficacia similar. El perfil de seguridad renal mejorado permite la utilización en pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 mL/min y no se requieren ajustes de dosis. Sin embargo, el riesgo potencial de nefrotoxicidad de la exposición crónica no puede ser excluido y debe ser monitorizado.

**5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.****5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos****PACIENTES NAIVE**

Ambos tratamientos fueron bien tolerados. La mayoría de efectos adversos fueron leves o moderados. Los más frecuentes: náusea, diarrea y dolor de cabeza.

El perfil de reacciones adversas con una frecuencia > 5% fue comparable en ambos grupos. Se expone en la tabla la frecuencia de aparición para cada grupo a las 48 semanas de tratamiento.

Sax 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. **GS-US-292-0104/0111** (7)

Resultados de seguridad					
Reacciones adversas con incidencia > 5%	EVG/COBI/FTC/TAF N (866)	EVG/COBI/FTC/TDF N (867)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNH (IC 95%)
- Diarrea	147 (17%)	164 (19%)	-2,7% (-6,5 a 1,1%)	NS	40 (20 a 500)
-Nausea	132 (15%)	151 (17%)	-2,9% (-6,6 a 0,8%)	NS	
-Dolor de cabeza	124 (14%)	108 (13%)	1,5% (-6,5 a 1,1%)	NS	
-Infecciones respiratorias altas	99 (11%)	109 (13%)	-1,6% (-4,9 a 1,6%)	NS	
-Nasofaringitis	78 (9%)	80 (9%)	-0,4% (-3,3 a 2,5%)	NS	
-Fatiga	71 (8%)	71 (8%)	-0,3% (-3 a 2,5%)	NS	
-Tos	67 (8%)	60 (7%)	0,6% (-2 a 3,2%)	NS	
-Vómitos	62 (7%)	54(6%)	0,8% (-1,7 a 3,3%)	NS	
-Artralgia	61 (7%)	39 (5%)	2,5% (0,2 a 4,9%)	NS	
-Dolor de espalda	60 (7%)	57 (7%)	0,1% (-2,4 a 2,7%)	NS	
-Insomnio	57 (7%)	48 (6%)	0,9% (-1,5 a 3,3%)	NS	
-Rash	55 (6%)	46 (5%)	0,8% (-1,4 a 3,3%)	NS	
-Fiebre	45 (5%)	41 (5%)	0,3% (-1,9 a 2,5%)	NS	
-Mareo	44 (5%)	37 (4%)	0,7% (-1,4 a 2,8%)	NS	

Existe una extensión de estos ensayos a las 96 (14) y 144 semanas (15) donde los dos regímenes continuaron siendo bien tolerados. A las 144 semanas había una tasa similar de reacciones adversas relacionadas con el medicamento en ambos grupos (44,1% con TAF, 48,9% con TDF), que se produjeron sobre todo durante las cuatro primeras semanas de tratamiento. Los efectos adversos graves relacionados también eran comparables (0,6% con TAF, 0,7% con TDF).

Las discontinuaciones de tratamiento atribuidas al fármaco fueron similares en ambos grupos a las 48 semanas (0,8% en TAF frente a 1,3% en TDF), 96 semanas (1,2% grupo TAF vs 2,3% grupo TDF, p=0.096) y ligeramente superiores a las 144 semanas (1,3% grupo TAF vs 3,3% grupo TDF, p=0.006).

Los ensayos tenían como variables secundarias las variaciones de creatinina sérica y otros marcadores de función renal, así como cambios en la densidad mineral ósea.

## SEGURIDAD RENAL

Datos de seguimiento a la semana 144

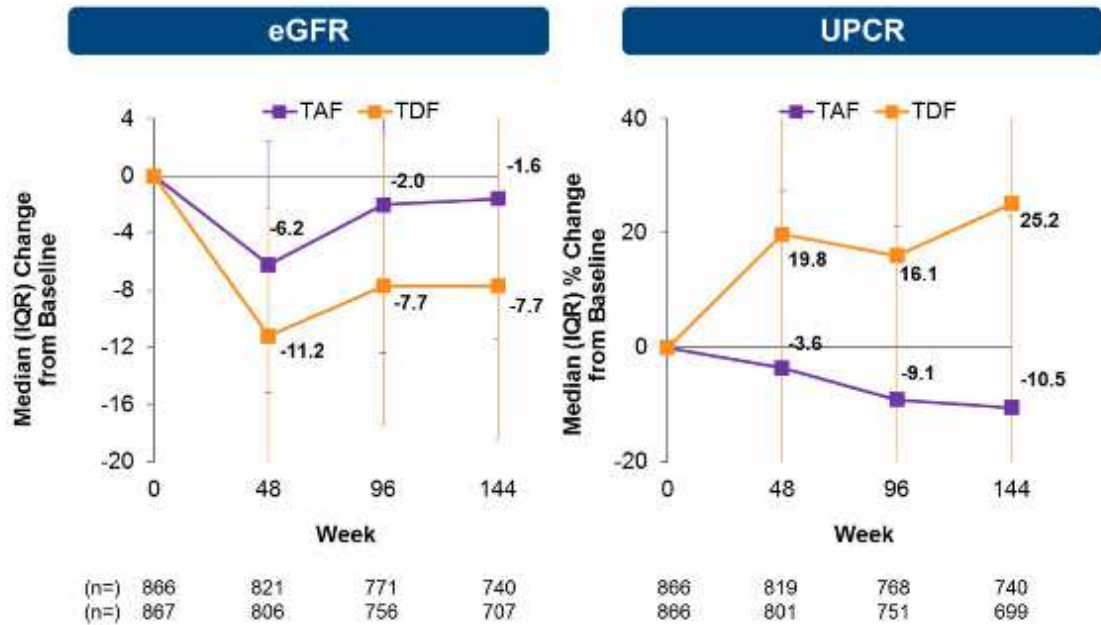


Figura 1. Filtración glomerular estimada y ratio proteína en orina/ creatinina en orina (UPCR).

### Filtración glomerular

Cuando se administra cobicistat se espera una ligera disminución rápida del aclaramiento de creatinina, debido a que cobicistat interfiere con la secreción tubular de ésta. Esto lleva a un incremento de la creatinina sérica y a una disminución del filtrado glomerular estimado (eGFR) sin un efecto en el filtrado glomerular real. En este estudio se observa en ambos grupos esta disminución de eGFR esperada, pero es más pronunciada con TDF.

Los cambios medios en el aclaramiento de creatinina a las 144 semanas fueron significativamente más bajos con TAF que con TDF (-1,6 mL/ min versus -7,7 mL/ min,  $p < 0,001$ ). La diferencia absoluta de 5,1 mL/ min no es clínicamente relevante si se compara con la mediana de filtración glomerular de los grupos, que partían de 117 y 114 mL/ min respectivamente(2). A partir de la semana 96 los valores se mantienen bastante estables.

Significativamente menos participantes en el grupo TAF (17,6%) tuvieron una disminución  $\geq 25\%$  del aclaramiento de creatinina basal que en el grupo de TDF (33,4%),  $p \leq 0,001$ .

### Ratio proteína/creatinina en orina

Aunque la diferencia entre ambos grupos alcanza significación estadística, proteinuria clínicamente significativa (ratio proteínas/ creatinina en orina  $> 200$  mg/g) sólo aparece en 22 de los 866 pacientes con TAF y 40 de los 867 con TDF a las 144 semanas,  $p = 0,016$ .



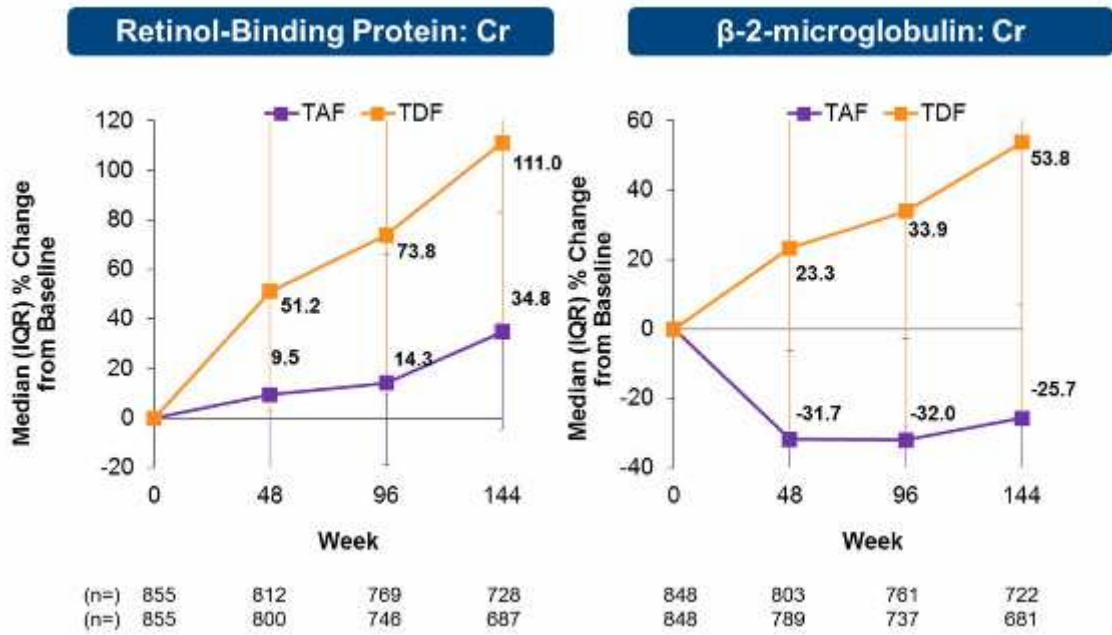


Figura 2. Cambios en el cociente proteína de unión al retinol/ creatinina y en el de β2-microglobulina/ creatinina.

Los marcadores específicos de tubulopatía proximal (proteína de unión al retinol/Cr y β2-microglobulina/Cr, figura 2) se incrementan significativamente en el grupo de TDF, mientras disminuyen o se incrementan en menor medida en el grupo TAF (p < 0,001 para ambos marcadores).

Como se ha comentado anteriormente, ambos son parámetros que no se emplean de forma habitual para valorar la función renal.

Hubo pocas discontinuaciones por efectos adversos renales y casos de tubulopatía proximal renal hasta la semana 144 en el grupo de TDF. Ninguna en el grupo de TAF.

	<b>EVG/COBI/FTC/TAF N (866)</b>	<b>EVG/COBI/FTC/TDF N (867)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>
<i>Discontinúaciones debidas a efectos adversos renales</i>	0	12	-1,4 % (-2,2% a -0,6%)
<i>Tubulopatía proximal renal</i>	0	4	-0,5% (-0,9% a 0)

**SEGURIDAD ÓSEA**

Datos de seguimiento a la semana 144

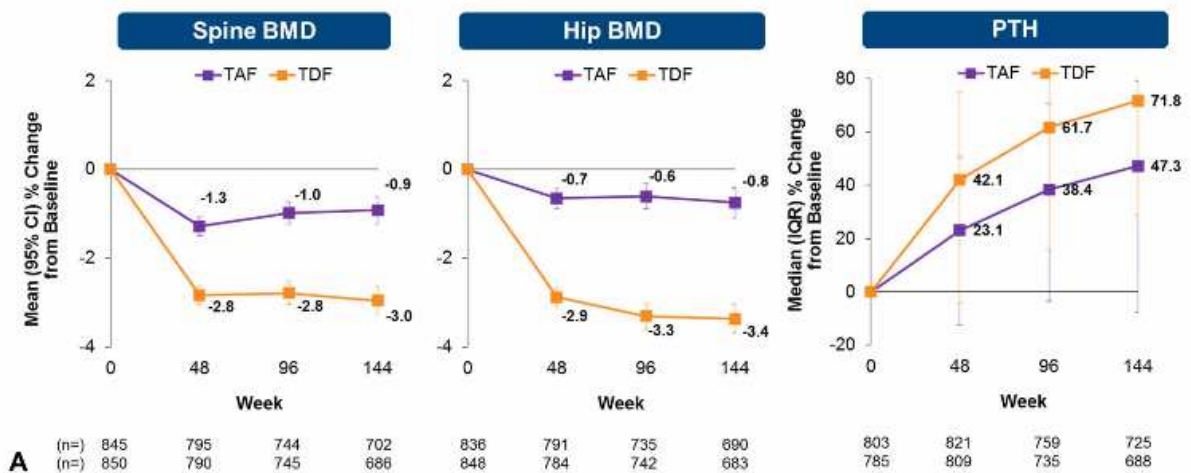


Figura 3. Cambios en la densidad mineral ósea de columna y cadera. Cambios en los niveles de hormona paratiroidea.

Los participantes que recibieron TAF tuvieron disminuciones significativamente más pequeñas de densidad mineral ósea (BMD) total en cadera y columna: cadera -0,75% TAF, -3,36% TDF y columna -0,92% TAF, -2,95% TDF ( $p < 0,001$ ). El descenso inicial de la BMD se va estabilizando a lo largo del tiempo.

La diferencia  $< 3\%$  observada entre ambos grupos, a pesar de tener significación estadística, no tiene excesiva relevancia clínica. Se considera osteopenia si la densidad mineral ósea está comprendida entre -1 y -2,5 desviaciones estándar de la población de esa edad. Para llegar a -1 desviación estándar se necesitan diferencias respecto a la media de la población que siempre están por encima del 10%.

Seis hombres discontinuaron el tratamiento en el grupo de TDF por disminuciones  $> 5\%$  de la densidad mineral ósea (BMD) frente a ninguno en el otro grupo.

Las fracturas fueron raras (0,7% grupo TAF y 1,8% grupo TDF,  $p = 0,051$ ). Todas fueron debidas a traumatismos y no estuvieron relacionadas con los fármacos del estudio.

Los niveles de hormona paratiroidea fueron superiores en el grupo de TDF, pero en ambos grupos permanecieron dentro del rango de normalidad.

## VARIACIONES LIPÍDICAS

Datos de seguimiento a la semana 144

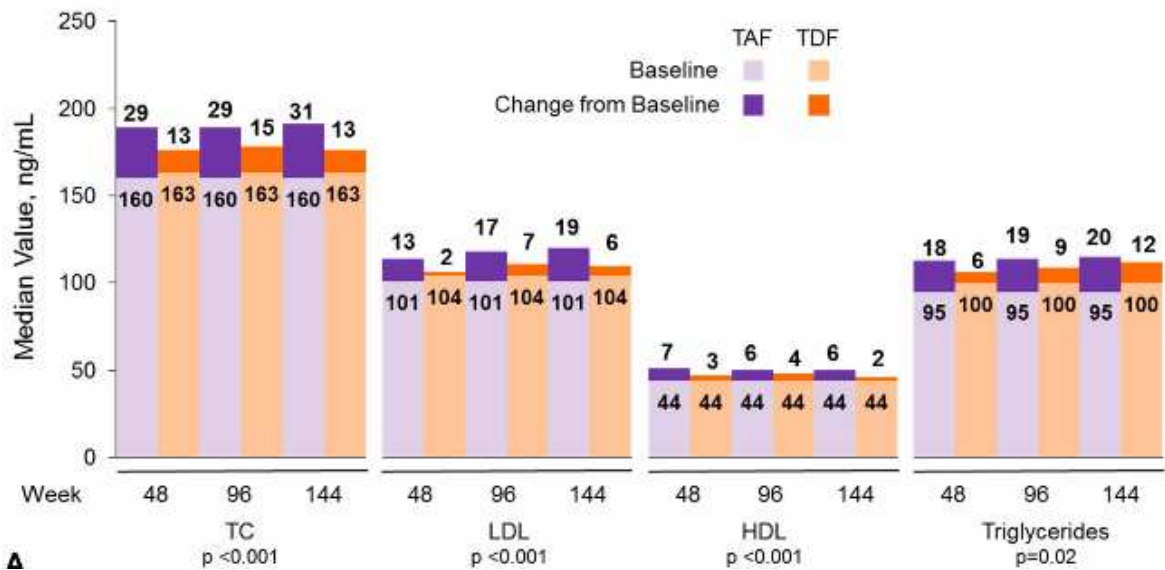


Figura 4. Niveles lipídicos basales e incrementos tras el tratamiento

Hubo mayores incrementos lipídicos con TAF que con TDF (p < 0,001), sin diferencias en colesterol total/ colesterol HDL (p > 0,72).

No hubo diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.

**CAMBIO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA**

Raffi et al. Long-term (96-week) efficacy and safety after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in HIV-infected, virologically suppressed adults. **GS-US-311-1089** (8)

- Nº de pacientes: 663
- Diseño: Fase III, randomizado doble ciego, multicéntrico, 96 semanas.
- Tratamiento grupo activo: emtricitabina 200 mg/TAF 10 ó 25 mg/ tercer fármaco (inhibidor de proteasa potenciado (47%) u otro).
- Tratamiento grupo control: emtricitabina 200 mg/TDF 245 mg/ tercer fármaco (inhibidor de proteasa potenciado (45%) u otro).
- Criterios de inclusión: ≥ 18 años, con TDF/FTC más tercer agente, HIV-1 RNA < 50 copias/ mL al menos 6 meses y filtración glomerular ≥ 50 mL/ min.
- Criterios de exclusión: no recoge.
- Pérdidas: 75
- Tipo de análisis: por intención de tratar y por protocolo.

**Resultados de seguridad**

Reacciones más frecuentes hasta la semana 48	FTC/TAF + 3º fármaco N (333)	FTC/TDF + 3º fármaco N (330)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNH (IC 95%)
- Infecciones respiratorias altas	30 (9%)	45 (14%)	-4,9% (-9,9 a 0%)	NS	
- Diarrea	30 (9%)	33 (10%)	-1,1% (-5,7 a 3,5%)	NS	
-Dolor de cabeza	27 (8%)	15 (4,5%)	3,8% (-0 a 7,6%)	NS	
-Nasofaringitis	25 (8%)	20 (6%)	1,5% (-2,4 a 5,5%)	NS	
-Tos	21 (6%)	16 (5%)	1,6% (-2 a 5,2%)	NS	
- Bronquitis	21 (6%)	17 (5%)	1,2% (-2,4 a 1,9%)	NS	
- Dolor de espalda	21 (6%)	15 (5%)	1,9% (-1,7 a 5,4%)	NS	
- Artralgia	19 (6%)	9 (3%)	3,2% (0 a 6,3%)	NS	
- Cansancio	18 (5%)	13 (4%)	1,6% (-1,7 a 4,9%)	NS	
- Sinusitis	12 (4%)	22 (7%)	-3,3% (-6,7 a 0,2%)	NS	

Ambos regímenes fueron bien tolerados. El perfil de reacciones adversas fue similar en ambos grupos, así como la incidencia de reacciones adversas graves.

Los efectos adversos que llevaron a discontinuaciones se produjeron en 8 (2%) de pacientes con TAF y en 4 (1%) con TDF. En el grupo de TAF fueron trastornos afectivos, lipodistrofia, fibrilación auricular, diarrea, disfagia, insomnio, linfoma, sobredosis y edema periférico. En el grupo TDF dos fueron debidas a efectos adversos renales (incremento de creatinina sérica y trastorno tubular) y otras dos fueron debidas a dolor de cabeza y tenesmo rectal.

**SEGURIDAD RENAL**

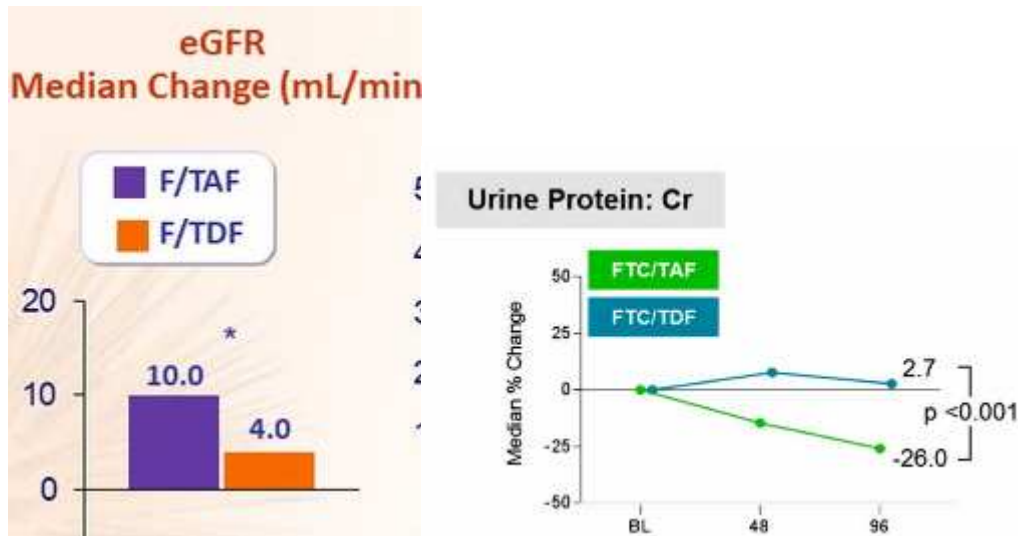


Figura 5. Filtración glomerular estimada y ratio proteína en orina/ creatinina en orina

Se produjo una mejoría de la **filtración glomerular** estimada (eGFR) en ambos grupos. En el grupo de TDF el incremento fue menor (10 mL/min vs 4 mL/min). Los incrementos en el eGFR de los pacientes que cambiaron a TAF se produjeron principalmente en las primeras 24 semanas.

La diferencia absoluta de 6 mL/ min no es excesivamente relevante, ya que la mediana de eGFR fue de 99-100 mL/ min en los dos grupos al inicio del estudio.

Hubo diferencias significativas favorables a TAF en la **proteinuria total**, que descendió en el grupo de TAF y se mantuvo estable en el de TDF (figura 5: Urine Protein:Cr).

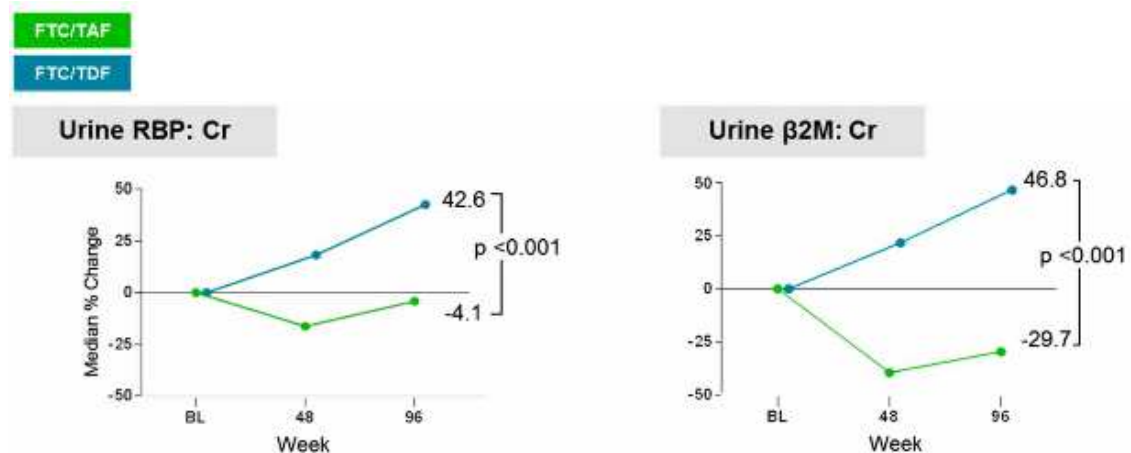


Figura 6. Cambios en el cociente proteína de unión al retinol/ creatinina y en el de beta2-microglobulina/Cr

La **proteinuria tubular** (figura 6: proteína de unión al retinol/Cr y  $\beta$ 2-microglobulina/Cr,) también se incrementó significativamente en el grupo de TDF. A diferencia de la proteína total, la proteinuria tubular continuó aumentando en el segundo año en este grupo.

## SEGURIDAD ÓSEA

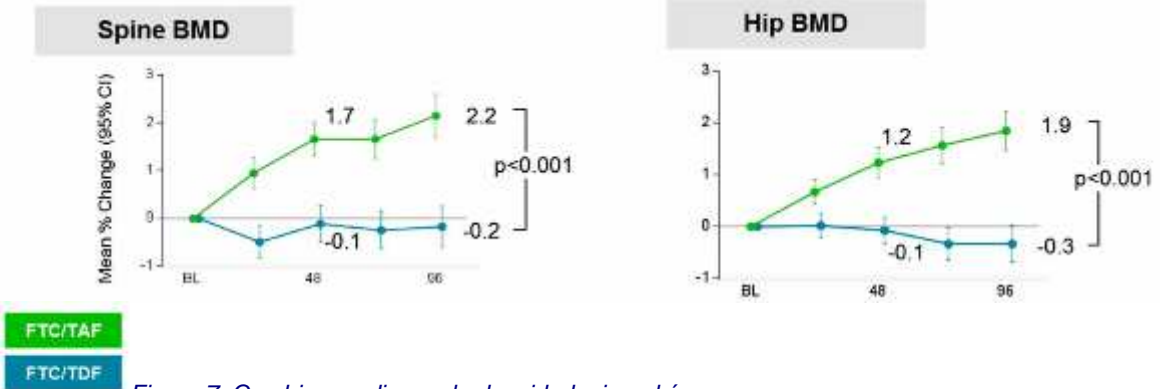


Figura 7. Cambios medios en la densidad mineral ósea

Se produjeron incrementos de densidad mineral ósea en el grupo de TAF y se mantuvo prácticamente estable en el de TDF. No hubo fracturas relacionadas con los fármacos en ningún grupo.

Al igual que en el estudio de pacientes naive, las variaciones de BMD no fueron clínicamente relevantes.

## VARIACIONES LIPÍDICAS

Los niveles lipídicos se incrementan en el grupo de TAF y se mantienen estables en el de TDF a la semana 96 [incremento colesterol total 14 TAF vs 1 mg/dL TDF,  $p < 0,001$ ; LDL 14 vs 4 mg/dL,  $p < 0,001$ ; HDL 1 vs -1 mg/dL,  $p = 0,023$ ].

No hubo diferencias en el cociente colesterol total/HDL ni en el inicio de tratamientos hipolipemiantes.

Orkin et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial (9).

Nº de pacientes: 1141

- Diseño: Fase III, randomizado 2:1, abierto, multicéntrico de no inferioridad de 48 semanas (continuará una fase de extensión de un solo brazo hasta 96 semanas).
- Tratamiento grupo activo: emtricitabina 200 mg/TAF 10 mg/darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg.
- Tratamiento grupo control: emtricitabina 200 mg/TDF 245 mg/ inhibidor de proteasa potenciado.
- Criterios de inclusión: ≥ 18 años, sin historial de fallo virológico ni mutaciones de resistencia asociados con darunavir., con TDF/FTC más un inhibidor de la proteasa potenciado al menos 6 meses antes, HIV-1 RNA < 50 copias/ mL al menos 2 meses antes y filtración glomerular ≥ 50 mL/ min.
- Criterios de exclusión: hepatitis B o C, enfermedad clínicamente significativa, embarazo o lactancia.
- Pérdidas: 54
- Tipo de análisis: por intención de tratar y por protocolo.

#### Resultados de seguridad

	FTC/TAF + DRV/c N (736)	FTC/TDF + IP potenciado N (378)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNH 95%) (IC
<b>Reacciones adversas con incidencia &gt; 5%</b>					
- Nasofaringitis	81 (11%)	39 (10%)	0,3% (-3,5 a 4,1%)	NS	28 (16 a 125) 30 (16 a 167)
- Infecciones respiratorias altas	81 (11%)	39 (10%)	0,3% (-3,5 a 4,1%)	NS	
- Diarrea	60 (8%)	16 (4%)	3,6% (0,8 a 6,4%)		
- Dolor de cabeza	58 (8%)	16 (4%)	3,4% (0,6 a 6,1%)		
- Dolor de espalda	54 (7%)	21 (6%)	1,5% (-1,4 a 4,5%)	NS	
- Déficit vitamina D	50 (7%)	27 (7%)	-0,6% (-3,7 a 2,5%)	NS	
- Osteopenia	38 (5%)	21 (6%)	-0,6% (-3,4 a 2,2%)	NS	
<b>Reacciones adversas más frecuentes, relacionadas con los fármacos del estudio</b>					
- Diarrea	16 (2%)	3 (1%)	1,4% (0 a 2,9%)	NS	69
- Osteopenia	5 (1%)	8 (2%)	-1,5% (-3,1 a 0,1%)		
<b>Alteraciones de laboratorio grado 3-4 emergentes en ≥3% en cada grupo</b>					
LDL ≥ 190 mg/dL	48 (7%)	6 (2%)	4,7% (2,6 a 6,8%)	NS	21(15 a 38) 43 (24 a 167)
Colesterol total ≥ 300 mg/dL	28 (4%)	5 (1%)	2,3% (0,6 a 4,1%)		
Fosfato < 1,4 mg/dL	25 (3%)	19 (5%)	-1,7 (-4,3% a 0,8%)		
Bilirrubina total ≥ 2,6 límite superior de normalidad	1 (<1%)	22(6%)	-5,7% (-8,1% a -,3%)		

La seguridad fue similar en ambos grupos, a excepción de la incidencia total de efectos adversos relacionados con los fármacos del estudio, que fue mayor en el grupo de TAF (18 vs 7%), pero la incidencia de los considerados graves fue baja, del 5% en los dos grupos. La proporción de discontinuaciones por efectos adversos también fue baja y la misma en ambos (1%).

#### SEGURIDAD RENAL

Los efectos adversos renales ocurrieron en un 4% de pacientes del grupo TAF y en un 5% del grupo TDF. Tres de estos efectos adversos llevaron a discontinuación de tratamiento (1 en el grupo TAF y 2 en el TDF)



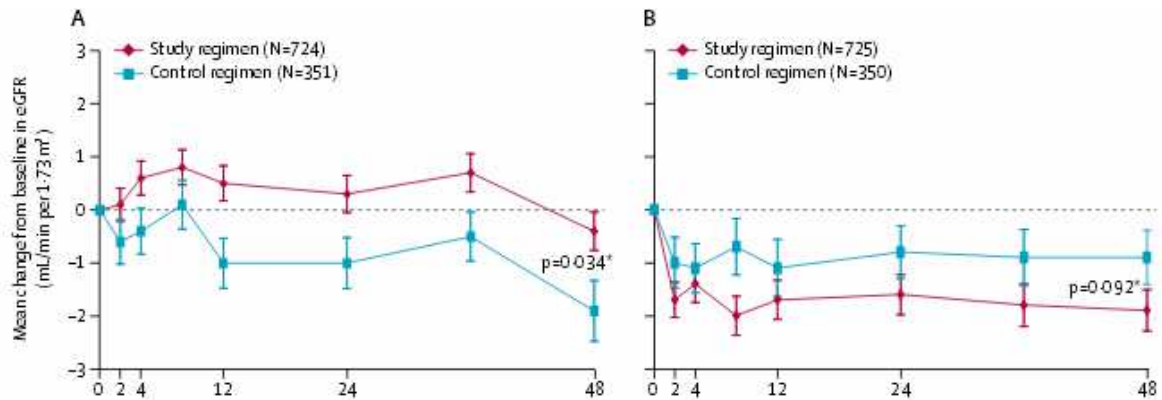


Figura 8. Cambios medios en la filtración glomerular estimada a partir de cistatina C (A) o creatinina (B)

A las 48 semanas, las diferencias entre ambos grupos solo fueron ligeramente significativas para el **aclareamiento** estimado con cistatina. Si la estimación se hacía con creatinina no lo eran, incluso empeoraba en el grupo de TAF, posiblemente influido por el efecto de cobicistat.

El valor medio de la filtración glomerular al inicio del estudio fue de 104 (87-122) mL/ min. Las ligeras disminuciones en ambos grupos no tuvieron relevancia clínica.

Cambios en el eGFR<sub>cys</sub> a las 48 semanas: Grupo TAF - 0,4 mL/min vs -1,9 mL/min grupo TDF (p=0,034).

Cambios en el eGFR<sub>cr</sub> a las 48 semanas: Grupo TAF - 1,9 mL/min vs -0,9 mL/min grupo TDF.

### Cambios en las medidas de proteinuria

En ambos grupos se produce mejoría en el cociente proteína en orina/creatinina: -33.9 mg/g grupo TAF vs -6,43 mg/g grupo TDF (p<0,0001).

Cambios en el cociente proteína de unión al retinol/creatinina: -630 µg/g grupo TAF vs 1037 µg/g grupo TDF.

Cambios en el cociente β2 microglobulina/creatinina: -1454 µg /g grupo TAF vs 1371 µg /g grupo TDF.

### SEGURIDAD ÓSEA

Se realizó el estudio solo a 209 pacientes con TAF y 108 del grupo control. Las características fueron similares a las del total de pacientes.

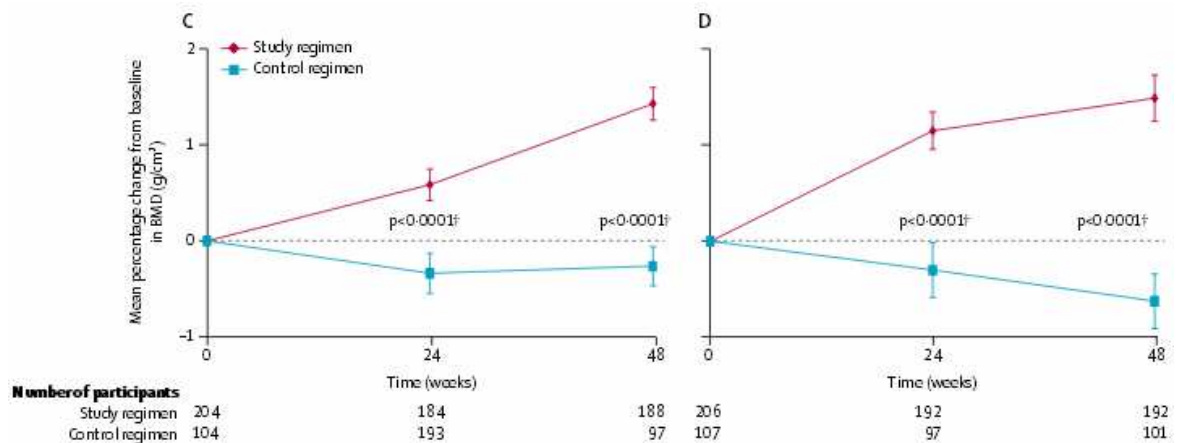


Figura 9 Cambios en la densidad mineral ósea de cadera (C) y columna (D)

Variaciones densidad mineral ósea (BMD) cadera  
Grupo TAF: incremento 1,43%  
Grupo TDF: se mantiene estable -0,26%

Variaciones densidad mineral ósea columna  
Grupo TAF: incremento 1,49%  
Grupo TDF: disminución de -0,54%

Diferencia estadística significativa, pero clínicamente no relevante.

Menos pacientes tuvieron una disminución > 3% de BMD de cadera en el grupo TAF (2,1 vs 8,2%) y en la de columna (7,8 vs 19,8%).

Empeoramiento de los pacientes (desde normal a osteopenia/osteoporosis o desde osteopenia a osteoporosis):

Cadera: 0 grupo TAF vs 2,1% TDF  
Columna: 3,6 grupo TAF vs 4% TDF

No hubo fracturas osteoporóticas en ningún grupo.

### VARIACIONES LIPÍDICAS Y DE BILIRRUBINA

(ver tabla superior de resultados de seguridad del ensayo)

Las elevaciones de colesterol total y LDL fueron más frecuentes en el grupo de TAF (ver tabla de resultados de seguridad del ensayo). También hubo diferencias en el ratio colesterol total/colesterol HDL (0,2 vs 0,1,  $p=0,01$ ), aunque estas no fueron clínicamente relevantes.

En el grupo control, las elevaciones de bilirrubina fueron mayores.

---

En otros dos ensayos de cambio en pacientes virológicamente suprimidos, **GS-US-366-1216** (cambio de TDF a TAF coformulados con rilpivirina y emtricitabina) (10) y **GS-US-366-1160** (cambio de TDF coformulado con efavirenz y emtricitabina a TAF coformulado con rilpivirina y emtricitabina) (11), el perfil de efectos adversos también fue similar en los dos grupos.

Las variaciones en los parámetros óseos, renales y lipídicos estuvieron en la línea de los ensayos que se han expuesto anteriormente.

## 5.2 Precauciones de empleo en casos especiales

### ESTUDIO EN INSUFICIENCIA RENAL (2)

El GS-US-292-0112 es un estudio de fase III, abierto, no controlado, de seguridad de EVG/COBI/FTC/TAF en 248 pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CICr 30-69 mL/min).

A las 48 semanas de tratamiento no hubo cambios clínicamente apreciables en el aclaramiento de creatinina. Los resultados fueron similares en pacientes con aclaramientos <50 o  $\geq 50$  mL/min o en los que habían recibido tratamientos previos con TDF.

El estudio concluye por tanto que FTC/TAF tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes dentro del rango 30-50 mL/min(6). Esto concuerda con los datos obtenidos en el seguimiento a las 96 semanas (12).

### ESTUDIO EN ADOLESCENTES(2)

El GS-US-292-0106 es un estudio fase II/III, abierto, de farmacocinética, seguridad y actividad antiviral de EVG/COBI/FTC/TAF en 50 adolescentes naive.



A las 48 semanas la respuesta virológica fue del 92% y el perfil de seguridad fue aceptable, sin embargo los datos en esta población continúan siendo escasos(6).

### **INTERACCIONES**

Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de TAF: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, ciclosporina.

No se recomienda la administración con: rifabutina, rifampicina, rifapentina, boceprevir, oxcarbazepina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, hierba de San Juan

## 6. AREA ECONÓMICA

## 6.1 Coste tratamiento. Coste incremental

## COMPARACIÓN DE COSTES DE DESCOVY FRENTE A GENÉRICO

	Emtricitabina/tenofovir alafenamida (Descovy®) 200mg/10 ó 25 mg	Emtricitabina/tenofovir disoproxilo EFG 200mg/245mg
Precio unitario (€)	<b>414,17</b>	38,98
Posología	1/24 h	1/24 h
Coste día (€)	13,80	1,30
Coste tratamiento/mes (€)	414,17	38,98
Coste tratamiento/año (€)	5.037	476
Coste incremental anual (€) respecto a la terapia de referencia	<b>4.563</b>	

## COMPARACIÓN DE COSTES SYMTUZA FRENTE A OTRAS ALTERNATIVAS

	Emtricitabina/tenofovir alafenamida/darunavir/ cobicistat 200/10/800/150 mg (Symtuza®)	Emtricitabina/tenofovir disoproxilo 200/245 mg + darunavir/cobicistat 800/150 mg (Rezolsta®)	Emtricitabina/tenofovir disoproxilo/efavirenz EFG 200/245/600 mg (genérico de Atripla®)	Emtricitabina/tenofovir disoproxilo/rilpivirina 200/245/25mg (Eviplera®)	Abacavir/lamivudina/dolut egravir 600/300/50 mg (Triumeq®)	Emtricitabina/tenofovir alafenamida/elvitegravir/ cobicistat 200/25/150/150 mg (Genvoya®)
Precio unitario (€)	<b>564,25</b>	<b>426,32</b>	<b>240,54</b>	<b>627,87</b>	<b>606</b>	<b>671,5</b>
Posología	1/24 h	(1+1) /24 h	1/24 h	1/24 h	1/24 h	1/24 h
Coste día (€)	18,8	14,2	8	20,13	20,2	22,38
Coste tratamiento/mes (€)	564,25	426,32	240,54	604,01	606,06	671,47
Coste tratamiento/año (€)	6.865	5.187	2.920	7.347	7.713	8.169
Coste incremental anual (€) respecto a la terapia de referencia		<b>-1.678</b>	<b>-3.945</b>	<b>482</b>	<b>848</b>	<b>1.304</b>

**6.2 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal**

	<b>Total pacientes VIH</b>	<b>Total pacientes TDF/FTC</b>
Área I	26	8
Área II	7	4
Área III	222	80
Área IV	1100	200
Área V Cabueñes	798	149
Área V Jove	24	19
Área VI	44	13
Área VII	113	36
Área VIII	134	39
<b>TOTAL</b>	<b>2.468</b>	<b>549</b>

El cambio de TDF/FTC genérico por Descovy® a nivel autonómico supondría un incremento anual de 2.505.087 € (549 pacientes x 4.563 €).

El cambio de (TDF/FTC genérico + Rezolsta®) a Symtuza® supondría un incremento anual de 1.678 € por paciente. Haciendo una estimación de que aproximadamente el 85% de los tratamientos con TDF/FTC están asociados con Rezolsta, el cambio de todos ellos a Symtuza acarrearía una diferencia de 783.626 € (467 pacientes x 1.678 €).

**7. AREA DE CONCLUSIONES.****7.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas****A) Aspectos clínico-terapéuticos**

- TAF ha demostrado la no inferioridad frente a TDF. Tampoco se observan diferencias en la aparición de resistencias.
- Aunque aparecen diferencias estadísticamente significativas a favor de TAF en algunos parámetros de seguridad renal y ósea, éstas no son clínicamente relevantes para la mayor parte de los pacientes. Además, en la mayoría de estos parámetros se observa una tendencia a estabilizarse a lo largo de la duración del tratamiento.
- El perfil lipídico es favorable a TDF, pero clínicamente la variación tampoco es muy importante.

**B) Impacto presupuestario**

El cambio de TDF/FTC genérico por Descovy a nivel autonómico supondría un incremento anual de 2.505.087 €.

El cambio de (TDF/FTC genérico + Rezolsta) a Symtuza supondría un incremento anual de 783.626 €.

**7.2 Decisión**

La propuesta es incluir ambos fármacos, pero clasificándolos dentro de la categoría D (con recomendaciones específicas).

### 7.3 Condiciones de uso

Se recomienda que **SE INCLUYAN EN LA GFT con recomendaciones específicas (D-1):**

#### PACIENTES PRETRATADOS

En estos pacientes cualquier medicamento que contenga **TENOFOVIR ALAFENAMIDA (TAF)** se debe utilizar en vez de **TENOFOVIR DISOPROXILO (TD)** cuando se cumpla al menos uno de los siguientes criterios”

- Enfermedad renal crónica (FGe  $\leq$  60 mL/ min o P/C  $>$  200 mg/g (0,2)).
- FGe entre 90-60 mL/ min con caída del filtrado glomerular (disminución del filtrado glomerular de al menos 5 mL/ min confirmada en dos determinaciones consecutivas).
- Hipofosfatemia de origen renal.
- Glucosuria en no diabéticos.
- Comorbilidades con alto riesgo de ERC (por ejemplo diabetes o hipertensión).
- Comedicación con fármacos nefrotóxicos o toxicidad previa por TDF.
- Osteoporosis/osteopenia o factores de riesgo.
- Historia de fracturas por fragilidad.
- Riesgo de fractura osteoporótica mayor por FRAX  $>$  10%.

#### PACIENTES NAIVE

**Darunavir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir Alafenamida** queda incluido como alternativa a otras combinaciones de fármacos en comprimido único para inicio de tratamiento en pacientes naive, atendiendo a criterios de eficiencia.

### 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de prensa. Nota descriptiva OMS | VIH/sida [Internet]. WHO. [citado 6 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
2. Agencia Española de Medicamentos. Informe de Posicionamiento Terapéutico-emtricitabina/tenofoviralafenamida (Descovy).pdf [Internet]. 2017 [citado 6 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Descovy-VIH.pdf>
3. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe [Internet]. 2017 [citado 6 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-spanish.pdf>
4. Agencia Española de Medicamentos. Ficha técnica Descovy [Internet]. 2017 [citado 7 de febrero de 2018]. Disponible en:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004094/WC500207650.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf)
5. Ficha técnica FDA [Internet]. 2016 [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208215s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208215s000lbl.pdf)
  6. Descovy: EPAR-Public assessment report [Internet]. [citado 8 de febrero de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004094/WC500207652.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004094/WC500207652.pdf)
  7. Sax PE, Wohl 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 Lond Engl*. 27 de junio de 2015;385(9987):2606-15.
  8. Raffi F, Orkin C, Clarke A, Slama L, Gallant J, Daar E, et al. Brief Report: Long-Term (96-Week) Efficacy and Safety After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected, Virologically Suppressed Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 01 de 2017;75(2):226-31.
  9. Orkin C, Molina J-M, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. enero de 2018;5(1):e23-34.
  10. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. mayo de 2017;4(5):e195-204.
  11. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, Mills A, et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. mayo de 2017;4(5):e205-13.
  12. Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short WR, Abram ME, et al. Brief Report: Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de febrero de 2017;74(2):180-4.
  13. Gaur AH, Kizito H, Prasitsuebsai W, Rakhmanina N, Rassool M, Chakraborty R, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve,

HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV*. diciembre de 2016;3(12):e561-8.

14. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de mayo de 2016;72(1):58-64.
15. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: 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. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de junio de 2017;75(2):211-8.
16. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. 2018 [citado 9 de febrero de 2018]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida\\_TAR\\_adultos\\_v3-1.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf)
17. US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV [Internet]. *AIDSinfo*. 2017 [citado 9 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>