

Efavirenz  
Nevirapina  
Rilpivirina  
Atazanavir/ritonavir  
Darunavir/ritonavir  
Lopinavir/ritonavir  
Elvitegravir/cobicistat  
Dolutegravir  
Raltegravir

Indicació avaluada:

En combinació amb tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en el tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïf

**Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA)**

6 juny 2014

**Actualització de preus: setembre 2014**



Servei Català  
de la Salut



## 1. Identificació del fàrmac i autors de l'informe

**Fàrmacs:** efavirenz, nevirapina, rilpivirina, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, dolutegravir, elvitegravir (com a part de la combinació Stribild®), raltegravir.

**Comissió farmacoterapèutica de referència:** CFT Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i Oficina Tècnica del PHMHDA.

**Declaració de conflicte d'interès dels autors:** no es declara cap conflicte d'interès.

## 2. Indicació clínica avaluada

Tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïf.

## 3. Àrea descriptiva del medicament

**Nom genèric:** efavirenz

**Nom comercial:** Sustiva®

**Laboratori:** Bristol Myers Squibb Pharma Eeg/EFG diversos laboratoris

**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Inhibidors no nucleosídics de la transcriptasa reversa.

**Codi ATC:** J05AG03

**Via d'administració:** Oral

**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari

**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%
Sustiva® Comprimits recoberts amb pel·lícula 600 mg	30	826495	165,3 €
Efavirenz EFG Comprimits recoberts amb pel·lícula 600 mg	30	Diversos	165,3 €

**Nom genèric:** nevirapina

**Nom comercial:** Viramune®

**Laboratori:** Boehringer Ingelheim International GmbH/EFG diversos laboratoris

**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Inhibidors no nucleosídics de la transcriptasa reversa

**Codi ATC:** J05AG01

**Via d'administració:** Oral

**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari

**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%
Viramune® Comprimits d'alliberació prolongada 400 mg	30	684881	105,3 €
Viramune® Comprimits 200 mg	60	661751	87,6 €
Nevirapina EFG Comprimits 200 mg	60	Diversos	87,6 €

**Nom genèric:** rilpivirina  
**Nom comercial:** Edurant®  
**Laboratori:** Janssen-Cilag International N.V  
**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Inhibidors no nucleosídics de la transcriptasa reversa.  
**Codi ATC:** J05AG05  
**Via d'administració:** Oral  
**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari  
**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%
Edurant® Comprimits recoberts amb pel·lícula 25 mg	30	687082	229,5 €

**Nom genèric:** tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabina/rilpivirina  
**Nom comercial:** Eviplera®  
**Laboratori:** Gilead Sciences International Ltd.  
**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Combinació d'antivirals per al tractament d'infeccions per VIH  
**Codi ATC:** J05AR08  
**Via d'administració:** Oral  
**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari  
**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%
Eviplera® Comprimits recoberts amb pel·lícula 200 mg/25 mg/245 mg	30	687185	604,2 €

**Nom genèric:** atazanavir  
**Nom comercial:** Reyataz®  
**Laboratori:** Bristol Myers Squibb Pharma Eeig  
**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Inhibidors de la proteasa.  
**Codi ATC:** J05AE08  
**Via d'administració:** Oral  
**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari  
**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%
Atazanavir® Càpsules dures 300 mg	30	660892	366,9 €

**Nom genèric:** darunavir  
**Nom comercial:** Prezista®  
**Laboratori:** Janssen-Cilag International N.V  
**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Inhibidors de la proteasa.  
**Codi ATC:** J05AE10  
**Via d'administració:** Oral  
**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari  
**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%

Prezista® Comprimits recoberts amb pel·lícula 400 mg	60	660176	366 €
Prezista® Comprimits recoberts amb pel·lícula 800 mg	30	696942	365,7 €

**Nom genèric:** lopinavir/ritonavir

**Nom comercial:** Kaletra®

**Laboratori:** Abbvie LTD.

**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Combinació d'antivirals per al tractament d'infeccions per VIH

**Codi ATC:** J05AR10

**Via d'administració:** Oral

**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari

**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%
Kaletra® Comprimits recoberts amb pel·lícula 200/50 mg	120	665875	346,8 €

**Nom genèric:** dolutegravir

**Nom comercial:** Tivicay®

**Laboratori:** Viiv Healthcare Uk Limited

**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Altres antivirals.

**Codi ATC:** J05AX12

**Via d'administració:** Oral

**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari

**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA
Tivicay® comprimits recoberts amb pel·lícula 50 mg	30	701414	598 €* *PVL notificat + IVA

**Nom genèric:** elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarat

**Nom comercial:** Stribild®

**Laboratori:** Gilead Sciences International Ltd.

**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Combinació d'antivirals per al tractament d'infeccions per VIH

**Codi ATC:** J05AR09

**Via d'administració:** Oral

**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari

**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%
Stribild® comprimits recoberts amb pel·lícula 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg	30	698434	810 €

**Nom genèric:** raltegravir

**Nom comercial:** Isentress®

**Laboratori:** Merck Sharp and Dohme LTD

**Grup terapèutic. Denominació:** Antivirals d'acció directa. Altres antivirals.

**Codi ATC:** J05AX08

**Via d'administració:** Oral

**Tipus de dispensació:** Ús hospitalari

**Via de registre:** Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	PVL+IVA – RD 7,5%
Isentress® Comprimits recoberts amb pel·lícula 400 mg	60	660176	399,6 €

#### 4. Àrea d'acció farmacològica

##### 4.1. Mecanisme d'acció

Efavirenz és un inhibidor de la transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsids (ITINAN). És un inhibidor no competitiu de la transcriptasa inversa del VIH-1 i no inhibeix de manera significativa la transcriptasa inversa del VIH-2 o les polimerases de l'ADN cel·lular ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ ).

Nevirapina és un ITINAN. És un inhibidor no competitiu de la transcriptasa inversa del VIH-1 però no té efecte inhibitori biològicament significatiu sobre la transcriptasa inversa del VIH-2 o les polimerases de les ADN polimerases eucariotes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  o  $\delta$ ).

Rilpivirina és un ITINAN diarilpirimidínic del VIH-1. L'activitat de rilpivirina es basa en una inhibició no competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1. Rilpivirina no inhibeix les polimerases  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  de l'ADN cel·lular humana.

Atazanavir és un inhibidor de la proteasa (IP) azapeptídica del VIH-1. El compost inhibeix selectivament el procés específic del virus de les proteïnes víriques Gag-Pol a les cèl·lules infectades per VIH-1, prevenint així la formació de virions madurs i la infecció d'altres cèl·lules.

Darunavir és un IP. Darunavir és un inhibidor de la dimerització i de l'activitat catalítica de la proteasa del VIH-1. Inhibeix selectivament la divisió de les poliproteïnes codificades Gag-Pol del VIH a les cèl·lules infectades pel virus, evitant la formació de partícules virals madures i infeccioses.

Lopinavir és un IP. Lopinavir és un inhibidor de les proteases del VIH-1 i VIH-2. La inhibició de la proteasa del VIH prevé el tall de la poliproteïna Gag-Pol, donant lloc a la producció d'un virus immadur no infecciós.

Dolutegravir inhibeix la integrasa del VIH, que és un enzim codificat pel VIH i necessari per a la replicació viral. S'uneix al lloc actiu d'aquesta i bloqueja la transferència de la cadena durant la integració de l'ADN retroviral, que és essencial per al cicle de replicació del VIH.

Elvitegravir és un inhibidor de la transferència de les cadenes mitjançada per la integrasa del VIH-1. La integrasa és un enzim codificat pel VIH-1 necessària per a la replicació viral. La inhibició de la integrasa impedeix la integració de l'ADN del VIH-1 a l'ADN genòmic de l'hoste, bloquejant la formació de provirus del VIH-1 i la propagació de la infecció viral. Elvitegravir no inhibeix les topoisomereses humanes I o II.

Raltegravir és un inhibidor de la integrasa. La inhibició de la integrasa evita la inserció covalent (integració) del genoma del VIH en el genoma de la cèl.lula de l'hoste. Els genomes del VIH que no s'integren no poden dirigir la producció de noves partícules virals infeccioses, per la qual cosa inhibir la integració evita la propagació de la infecció viral.

Cobicistat és un potent inhibidor del mecanisme basat en el CYP3A i és un substrat del CYP3A. Quan s'administra de forma concomitant amb cobicistat, s'observa un augment de les concentracions plasmàtiques dels medicaments metabolitzats pel CYP3A (incloent atazanavir, darunavir i elvitegravir).

#### 4.2. Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

Els fàrmacs següents estan aprovats en combinació amb altres fàrmacs antiretrovirals per al tractament del VIH-1 en pacients adults que no han rebut tractament antiretroviral prèviament (naïf):

Fàrmac	Data aprovació EMA/AEMPS	Data aprovació FDA	Comentaris
Atazanavir	20.06.2008	20.06.2003	Coadministrat amb una dosi baixa de ritonavir
Darunavir	25.11.2008	21.10.2008	Coadministrat amb una dosi baixa de ritonavir o amb cobicistat (encara no comercialitzat a Espanya)
Lopinavir/ritonavir	20.03.2001	15.09.2000	
Efavirenz	28.05.1999	17.09.1996	
Nevirapina	05.02.1998	21.06.1996	
Rilpivirina	28.11.2011 13.01.2012	20.05.2011	Indicat només en pacients amb una càrrega viral $\leq 100.000$ còpies/ml
Tenofovir+disoproxil+fumarat/emtricitabina/rilpivirina	28.11.2011 26.01.2012	10.08.2011	Indicat només en pacients amb una càrrega viral $\leq 100.000$ còpies/ml
Dolutegravir	16.01.2014 12.02.2014	12.08.2013	
Elvitegravir/cobicistat/tenofovir+disoproxil+fumarat/emtricitabina	24.05.2013 26.06.2013	27.08.2012	No utilitzar en pacients amb un Clcr<70 ml/min. En pacients amb Clcr<90 ml/min, es recomana no iniciar a no ser que no hi hagi cap altre alternativa de tractament.
Raltegravir	14.07.2009	09.09.2009	

#### 4.3. Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

La dosi recomanada d'efavirenz és d'un comprimit de 600 mg una vegada al dia. S'ha d'administrar amb l'estómac buit i abans d'anar a dormir per tal de millorar la tolerància de les reaccions adverses del sistema nerviós.

La dosi recomanada de nevirapina és d'un comprimit de 200 mg al dia durant els primers 14 dies (ha demostrat que redueix la freqüència d'exantema), seguit d'un comprimit de 200 mg dos cops al dia o 400 mg un cop al dia (comprimit d'alliberació sostinguda).

La dosi recomanada de rilpivirina és d'un comprimit de 25 mg una vegada al dia. Rilpivirina s'ha d'administrar juntament amb menjar.

La dosi recomanada de tenofovir+disoproxil+fumarat/emtricitabina/rilpivirina és d'un comprimit una vegada al dia amb aliments.

La dosi recomanada d'atazanavir és d'una càpsula de 300 mg administrada juntament amb 100 mg de ritonavir una vegada al dia. S'ha d'administrar juntament amb menjar.

La dosi recomanada de darunavir és de 800 mg una vegada al dia presos juntament amb ritonavir 100 mg. S'ha d'administrar juntament amb menjar.

La dosi recomanada de lopinavir/ritonavir és de 800/200 mg/dia, administrant 4 comprimets/24 h o 2 comprimets/12 h. Es pot administrar amb o sense menjar.

La dosi recomanada de dolutegravir és de 50 mg una vegada al dia en pacients sense resistència documentada o sospita clínica als inhibidors de la integrasa. En pacients amb resistència a inhibidors de la integrasa (documentada o sospita clínica), la dosi recomanada és de 50 mg dues vegades al dia.

La dosi recomanada d'elvitegravir/cobicistat/tenofovir+disoproxil+fumarat/ emtricitabina és d'un comprimit al dia amb aliments.

La dosi recomanada de raltegravir és d'un comprimit de 400 mg per via oral administrat dues vegades al dia (400 mg/12 h). Es pot prendre amb o sense aliments.

#### **4.4. Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles al mercat**

El virus de la immunodeficiència humana (VIH), és un retrovirus amb una gran capacitat de replicació i mutació que infecta els limfòcits T CD4. La característica principal de la infecció per VIH és la immunodeficiència quantitativa i qualitativa d'aquest tipus de limfòcits.

Existeixen diferents vies de transmissió del virus: sexual, vertical (de mare infectada al nou-nat durant el part o la lactància) o parenteral (transfusions, addictes a drogues per via parenteral, intervencions quirúrgiques, trasplantaments).

A les primeres setmanes de la infecció, el VIH desencadena un procés d'infecció aguda durant el qual els infectats passen per un període simptomàtic de malaltia viral, similar al de la mononucleosi o al d'un quadre gripal. Durant els primers anys després de la infecció, en la majoria de casos no es presenten manifestacions clíniques, però el sistema immunitari es va deteriorant gradualment. Després de l'etapa de latència, es desenvolupa la infecció simptomàtica temprana, amb manifestacions com aftes, candidiasi vaginal, leucoplàsia vellosa oral, herpes zóster, neuropatia perifèrica, entre

d'altres. Sense un tractament adequat, la majoria d'aquests pacients evolucionen a síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA). La sida continua sent una causa important de mortalitat amb aproximadament 3 milions de morts a l'any.

El tractament de la infecció pel VIH ha evolucionat ràpidament i la teràpia antiretroviral de gran activitat (TARGA) ha donat lloc a una disminució significativa de la mortalitat i la morbiditat, de manera que en països desenvolupats la infecció pel VIH s'ha convertit en una malaltia crònica. No obstant això, el TARGA està limitat per la intolerància dels règims de dosificació complicats, toxicitat a llarg termini i les resistències a múltiples fàrmacs.

La situació clínica, el recompte de limfòcits T CD4 i la càrrega viral (CV) del pacient són els paràmetres que s'utilitzen per establir les decisions terapèutiques i monitorar l'eficàcia del TAR. L'objectiu del tractament és reduir la CV per sota dels límits de detecció (<50 còpies/mL) i mantenir-la suprimida el major temps possible.

Les guies de tractament actuals recomanen, per al tractament de primera línia dels pacients infectats pel VIH, la combinació de 2 inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids/tids (ITIAN(t)), més un inhibidor de la transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsids (ITINAN), un inhibidor de la proteasa (IP) o un inhibidor de la integrasa.

La millora de la tolerabilitat, la seguretat i els règims de dosificació simples són factors importants que influeixen en la bona adherència i, per tant, de la disminució del risc de desenvolupament de resistència als fàrmacs. Aquestes característiques són considerades com a elements importants en el desenvolupament de nous compostos antiretrovirals potents, especialment per al tractament dels pacients no tractats prèviament.

### **Abreviatures:**

Atazanavir/ritonavir: ATZ/r, atazanavir/r  
Darunavir/ritonavir: DRV/r, darunavir/r  
Lopinavir/ritonavir: LPV/r, lopinavir/r  
Efavirenz: EFV  
Nevirapina: NVP  
Rilpivirina: RPV  
Dolutegravir: DTG  
Elvitegravir: EVG  
Raltegravir: RAL  
Cobiscistat: COBI  
Tenofovir-disoproxil-fumarat: TDF  
Emtricitabina: FTC  
Abacavir: ABC  
Lamivudina: 3TC



**Característiques comparatives amb altres medicaments en la mateixa indicació**

Nom	Efavirenz	Nevirapina	Rilpivirina	Atazanavir/r	Darunavir/r	Lopinavir/r
<b>Dosi usual</b>	600 mg/dia	Primers 14 dies: 200 mg/dia (redueix la freqüència d'exantema), A partir dels 15 dies: 200 mg/12 h o 400 mg/24 h.	25 mg/dia	300/100 mg/dia	800/100 mg/dia	800/200 mg/dia
<b>Presentacions</b>	Comprimits recoberts 600 mg Càpsules 200, 100 i 50 mg	Comprimits 200 mg Comprimits d'alliberació sostinguda 100 i 400 mg Suspensió oral 50 mg/5 ml	Comprimits recoberts 25 mg	No coformat Càpsules dures 300 mg (atazanavir) Comprimít 100 mg (ritonavir)	No coformat Comprimits recoberts 800 mg (darunavir) Comprimít 100 mg (ritonavir)	Coformat Comprimits recoberts 200 mg/50 mg (lopinavir/ritonavir)
<b>Administració</b>	1 comp a la nit sense menjar	1 o 2 comp/dia amb o sense menjar	1 comp/dia amb menjar	1 càp./dia amb menjar (1-0-0) 1 comprimit/dia amb menjar (1-0-0)	1 comp/dia amb menjar (1-0-0) 1 comp/dia amb menjar (1-0-0)	4 comp./dia amb o sense menjar (2-0-2 o 4-0-0)
<b>Interval administració</b>	24 h	12 h o 24 h	24 h	24 h	24 h	12 h o 24 h
<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	IH lleu a moderada: dosi habitual. Monitoritzar efectes adversos, sobretot de SNC. No utilitzar IH greu (Child Pugh C)	IH lleu a moderada (Child-Pugh $\leq 7$ ): dosi habitual. En pacients amb IH moderada, es recomana monitorar estretament nivells plasmàtics i aparició d'efectes adversos No utilitzar IH greu (Child Pugh C)	IH lleu a moderada: dosi habitual. IH greu: no hi ha dades.	No hi ha estudis. Utilitzar amb precaució en IH lleu. No utilitzar en IH moderada a greu.	No ajust de dosi. Utilitzar amb precaució en IH lleu o moderada. No utilitzar en IH greu.	Augment d'exposició en IH lleu o moderada, no sembla clínicament rellevant. No utilitzar en IH greu.
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	No necessita ajust de dosi.	No necessita ajust de dosi.	IR lleu-moderada: no requereix ajust de dosi. IR greu: no hi ha dades. Utilitzar amb precaució.	No necessita ajust de dosi. No es recomana l'ús en hemodiàlisi.	No necessita ajust de dosi.	No necessita ajust de dosi.
<b>Pediatria</b>	En nens $\geq 3$ anys. Dosificació segons pes corporal.	Nens de qualsevol edat. Dosificació segon pes corporal o superfície corporal.	Sense dades en població pediàtrica	A partir de 6 anys amb almenys 15 kg. Dosificació segons pes corporal. Hi ha escassetat de dades disponibles en nens de 6 a 18 anys però es pot utilitzar en naïf	A partir dels 6 anys amb almenys 20 kg. Dosificació segons pes corporal. No aprovada indicació en naïf.	A partir de 2 anys. Dosificació en funció de la superfície corporal.
<b>Semivida d'eliminació</b>	52-76 hores	25-30 hores (deprés de dosis múltiples)	45 hores	12 hores (ATV/r 300/100 mg/24h)	15 hores	5-6 hores

		45 hores (dosi única)				
<b>Metabolisme</b>	Hepàtic (CYP3A4) Substrat de CYP3A i CYP2B6.	Hepàtic (CYP3A4 i CYP2B6)	Hepàtic (CYP3A4)	Hepàtic (CYP3A4)	Hepàtic (CYP3A4)	Hepàtic (CYP3A4)

Nom	Dolutegravir	Elvitegravir*	Raltegravir	Cobicistat*
<b>Dosi usual</b>	50 mg/24 h	150 mg/dia	400 mg/12 h	150 mg/dia
<b>Presentacions</b>	Comprimits recoberts 50 mg	Comprimits recoberts	Comprimits recoberts 400 mg	Comprimits recoberts
<b>Administració</b>	1-2 comp/dia amb o sense menjar	1 comp/dia amb menjar	2 comp/dia amb o sense menjar	1 comp/dia amb menjar
<b>Interval administració</b>	12-24 h	24 h	12 h	24 h
<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	IH lleu-moderada: no requereix ajust de dosi. IH greu: no estudiat. Administrar amb precaució.	IH lleu-moderada: no requereix ajust de dosi. IH greu: no estudiat.	IH lleu-moderada: no requereix ajust de dosi. IH greu: no requereix ajust de dosi. Va ser ben tolerat en pacients amb cirrosi hepàtica avançada (Child-Pugh C).	IH lleu-moderada: no requereix ajust de dosi. IH greu: no estudiat.
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	No necessita ajust de dosi.	No necessita ajust de dosi.**	No necessita ajust de dosi.	No necessita ajust de dosi.* Cobicistat disminueix el Clcr degut a la inhibició de la secreció tubular. No s'ha estudiat en pacients amb un Clcr<70 ml/min
<b>Pediatría</b>	A partir de 12 anys i almenys 40 kg de pes. La dosi és de 50 mg/dia quan no hi ha resistència a inhibidors de la integrasa.	Sense dades en població pediàtrica	A partir de 2 anys. Dosificació segons pes corporal.	Sense dades en població pediàtrica
<b>Semivida d'eliminació</b>	14 hores	19,9 hores	12,9 hores	3,5 hores
<b>Metabolisme</b>	Glucuronidació (UGT1A1, CYP3A) Substrat d'UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP	Oxidació (CYP3A) i glucuronidació (UGT1A1/3)	Glucuronidació (UGT1A1)	Hepàtic (CYP3A, CYP2D6)

\* Formant part de la combinació Stribild®.

\*\*La combinació Stribild® que conté elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina, no ha d'administrar-se en pacients amb un Clcr<70 ml/min. En pacients amb Clcr<90 ml/min es recomana no iniciar-lo a no ser que no hi hagi cap altre alternativa de tractament.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics disponibles per a la indicació sol·licitada

Es disposa de l'informe d'avaluació EPAR de l'EMA de tots els fàrmacs.

Estudi NCT00389207 (ARTEN):

- Randomized, Open Label Study Evaluating the Lipid Profile Difference and Efficacy of a Combined Therapy Including Tenofovir, Emtricitabine + Atazanavir / r or NVP in Naive HIV - 1 Infected Patients.
  - Soriano V, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther.* 2011;16(3):339-48.

Estudi NCT00561925 (VERxVE):

- A Randomised, Double Blind, Double Dummy, Parallel Group, Active Controlled Trial to Evaluate the Antiviral Efficacy of 400 mg QD neVirapine Extended Release Formulation in Comparison to 200 mg BID neVirapinE Immediate Release in Combination With Truvada® in Antiretroviral Therapy naïve HIV-1 Infected Patients (VERxVE).
  - Gathe J, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther.* 2011;16(5):759-69.

Estudi NCT00540449 (ECHO):

- TMC278-TiDP6-C209: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-1 Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With Tenofovir + Emtricitabine.
  - Molina JM, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a phase 3, randomised double-blind, active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378:238-46.

Estudi NCT00543725 (THRIVE):

- TMC278-TiDP6-C215: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-subjects Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors
  - Cohen JC, *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378(9787):229-37.

Estudi NCT01309243 (STaR/GS-US-264-0110):

- A Phase 3B, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared With a Single Tablet Regimen of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults.
  - Cohen C, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2014; 28: 989-97.

Estudi NCT00272779 (CASTLE):

- A 96 Week Study Comparing the Antiviral Efficacy and Safety of Atazanavir/Ritonavir With Lopinavir/Ritonavir, Each in Combination With Fixed Dose Tenofovir-Emtricitabine in HIV-1 Infected Treatment in Naive Subjects.
  - Molina JM, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008; 372(9639):646-55.
  - Molina JM, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53(3):323-32.

Estudi NCT00258557 (ARTEMIS):

- Phase III Randomized, Controlled, Open-label Trial to Investigate the Antiviral Activity, Tolerability and Safety of TMC114/r in Treatment- Naive HIV-1 Infected Patients.
  - Ortiz R, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008; 22(12):1389-97.
  - Mills AM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; 23(13):1679-88.

Estudi NCT01263015 (SINGLE):

- A Randomized, Double-Blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 Plus Abacavir/Lamivudine Fixed-Dose Combination Therapy Administered Once Daily Compared to Atripla Over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects.
  - Walmsley SL, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18.

Estudi NCT01227824 (SPRING 2):

- A Randomized, Double Blind Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 50mg Once Daily to Raltegravir 400mg Twice Daily Both Administered With Fixed-dose Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy Over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Subjects.
  - Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381(9868):735-43.
  - Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 927–35.

Estudi NCT01449929 (FLAMINGO):

- A Phase IIIb, Randomized, Open-label Study of the Safety and Efficacy of GSK1349572 (Dolutegravir, DTG) 50 mg Once Daily Compared to Darunavir/Ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg Once Daily Each Administered With Fixed-dose Dual Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy Over 96 Weeks in HIV-1 Infected Antiretroviral naïve Adult Subjects.

- Clotet B, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014 Mar 31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2. [Epub ahead of print]

Estudi NCT01095796 (GS-US-236-0102):

- A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults.
  - Sax PE, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012; 379(9835):2439-48. Erratum in: *Lancet*. 2012;380(9843):730.

Estudi NCT01106586 (GS-US-236-0103):

- A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naive Adults.
  - DeJesus E, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9835):2429-38.
  - Clumeck N, et al. Double-blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/ Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65(3): e121-e124.

Estudi NCT00369941 (STARTMRK):

- A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Antiretroviral Activity of MK-0518 Versus Efavirenz in Treatment Naive HIV-Infected Patients, Each in Combination With TRUVADA™
  - Lennox JL, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9692):796-806.
  - Lennox JL, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(1):39-48.
  - Rockstroh JK, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(8):807-16.
  - DeJesus E, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials*. 2012;13(4):228-32.

Estudi NCT00118898 (ACTG A5202):

- A Phase IIIB, Randomized Trial of Open-Label Efavirenz or Atazanavir With Ritonavir in Combination With Double-Blind Comparison of Emtricitabine/Tenofovir or Abacavir/Lamivudine in Antiretroviral-Naive Subjects.
  - Sax PE, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009; 361(23):2230-40.
  - Daar ES, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 2011;154(7):445-56.
  - Sax PE, et al. Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir DF/Emtricitabine as Part of Combination Regimens for Initial Treatment of HIV: Final Results. *J Infect Dis.* 2011; 204(8):1191-201.

Estudi NCT00244712 (HEAT):

- A 96-Week, Phase IV, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Safety and Efficacy of EPZICOM Versus TRUVADA Administered in Combination With KALETRA in Antiretroviral-Naive HIV-1 Infected Subjects.
  - Smith KY et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/ emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23: 1547-1556.

## Taules resum comparatives d'eficàcia

Assaigs d'antiretrovirals en combinació amb tenofovir/emtricitabina (Truvada®):

Estudi	Fàrmac	Comparador	Resposta virològica a la setmana 48	Resposta virològica a la setmana 96	Fracàs virològic a la setmana 48	Resposta virològica segons CV basal a la setmana 48	Resposta virològica segons CV basal a la setmana 96
ARTEN	Nevirapina 400 mg/24 h o 200 mg/12 h  (n=376)	Atazanavir/r 300 mg/100 mg  (n=193)	66,8% vs. 65,3% Diferència: 1,9% (-5,9% a 9,8%)	-	11,7% vs. 14,5%	≥100.000 còpies/ml: 60% vs. 52,2%; p=0,17 <100.000 còpies/ml: 84,6% vs. 77,4%; p=0,20	-
VERxVE	Nevirapina 400 mg/24 h (alliberació retardada)  (n=505)	Nevirapina 200 mg/12 h (alliberació immediata)  (n=506)	81% vs. 75,9% Diferència: 4,9% (-0,1% a 10%)	69,3% vs. 66,6%	11,1% vs. 10,7%	-	-
ECHO	Rilpivirina 25 mg/24 h  (n=346)	Efavirenz 600 mg/24 h  (n=344)	83% vs. 83% Diferència: 0,1 (-5,5 a 5,7)	78% vs. 78%	11% vs. 4% Diferència: 6,6% (2,7 a 10,6)	≤100.000 còpies/ml: 91% vs. 84% 100.001-500.000 còpies/m: 80% vs. 82% >500.000 còpies/ml: 77% vs. 69%	-
THRIVE	Rilpivirina 25 mg/24 h  (n=340)	Efavirenz 600 mg/24 h  (n=338)	86% vs. 82% Diferència: 3,9% (-1,6 a 9,5)		7% vs. 5% Diferència: 1,7% (-1,9 a 5,4)	≤100.000 còpies/ml: 90% vs. 83% 100.001-500.000 còpies/m: 79% vs. 83% >500.000 còpies/ml: 62% vs. 81%	-
STaR (GS-US-264-0110)	TDF/FTC/RPV 245/200/25 mg  (n=394)	TDF/FTC/EFV 245/200/600 mg  (n=392)	85,8% vs. 81,6% Diferència: 4,1% (-1,1 a 9,2)	-	8,1% vs 5,6% p=0,13	>100.000 còpies/ml: 79,9% vs. 81,7%; (diferència: -1,8% [-11,1-7,5%]) ≤100.000 còpies/ml: 88,8% vs. 81,6%; (diferència: 7,2% [1,1-13,4%])	-
CASTLE	Atazanavir/r 300/100 mg /24 h  (n=440)	Lopinavir/r 400/100 mg /12 h  (n=443)	78% vs. 76% Diferència: 1,7% (-3,8 a 7,1)	74% vs. 68% Diferència: 6,1% (0,3% a 12%) p < 0,05	6% vs. 6%	≥100.000 còpies/ml: 74% vs. 72% <100.000 còpies/ml: 82% vs. 81%	≥500.000 còpies/ml: 66% vs. 68% 100.000-500.000 còpies/ml: 76% vs. 68% <100.000 còpies/ml: 75% vs. 68%
ARTEMIS	Darunavir/r 800/100 mg/24h  (n=343)	Lopinavir/r 800/200 mg (bid o qd)  (n=346)	83,7% vs. 78,3% Diferència: 5,3% (-0,5% a 11,2%) (Variable secundària, demostrar superioritat)	79% vs. 71% Diferència: 8,3% (1,8% a 14,7%)	9,9% vs. 14,2%	≥100.000 còpies/ml: 79% vs. 67%; p<0,05 <100.000 còpies/ml: 86% vs. 85%	≥100.000 còpies/ml: 76% vs. 63%; p=0,023 <100.000 còpies/ml: 81% vs. 75%

GS-US-236-0102	EVG/COBI/TDF/FTC 150/150/200/245 mg (n=348)	TDF/FTC/EFV (n=352)	87,6% vs. 84,1% Diferència: 3,6% (-1,6 a 8,8)	84,2% vs. 81,5% Diferència: 2,7% (-2,9 a 8,3)	7,2% vs. 7,1%	-	-
GS-US-236-0103	EVG/COBI/TDF/FTC 150/150/200/245 mg (n=353)	TDF/FTC + ATV/r (n=355)	89,5% vs. 86,8% Diferència: 3% (-1,9 a 7,8)	83,3% vs. 82,3% Diferència: 1,1% (-4,5 a 8,3)	5,4% vs. 5,4%	-	-
STARTMRK	Raltegravir 400 mg/12 h (n=281)	Efavirenz 600 mg/24 h (n=282)	86,1% vs. 81,9% Diferència: 4,2% (-1,9 a 10,3)	81% vs. 79% Diferència: 2% (-4,1 a 11)	9,6% vs. 13,8%	≤100.000 còpies/ml: 92,5% vs. 89,1% >100.000 còpies/ml: 90,9% vs. 89,2%	≤100.000 còpies/ml: 91% vs. 89% >100.000 còpies/ml: 89% vs. 90%

Resposta virològica: percentatge de pacients amb càrrega viral <50 còpies/ml

#### Assaigs d'antiretrovirals en combinació amb abacavir/lamivudina (Kivexa®):

Referència	Fàrmac	Comparador	Resposta virològica a la setmana 48	Resposta virològica a la setmana 96	Fracàs virològic a la setmana 48	Resposta virològica segons CV basal a la setmana 48	Resposta virològica segons recompte CD4 a la setmana 48
SINGLE	DTG 50 mg + ABC/3TC + placebo TDF/FTC + placebo TDF/FTC/EFV (n=414)	TDF/FTC/EFV + placebo DTG + placebo ABC/3TC (n=419)	88% vs. 81% Diferència: 7,4% (2,5 a 12,3) p=0,003	-	-	≤100.000 còpies/ml: 90% vs. 83% >100.000 còpies/ml: 83% vs. 76%	≤200 cèls: 79% vs 77% >200 cèls: 89% vs 81%

#### Assaigs d'antiretrovirals en combinació amb Truvada® i Kivexa®:

Estudi	Fàrmac	Comparador	Temps fins fracàs virològic*	Fracàs virològic (setmana 48)	Fracàs virològic (setmana 96)	Resposta virològica a la setmana 48	Resposta virològica a la setmana 96
ACTG A5202	TDF/FTC + efavirenz o atazanavir/r	ABC+3TC + efavirenz o atazanavir/r (n=928)	HR=2,33 (1,46-3,72) p<0,001	6,5% vs 14,3%	-	80% vs 75% p=0,20	-



	(n=929)						
	TDF/FTC + atazanavir/r  (n=465)	TDF/FTC + efavirenz (referència)  (n=464)	HR=1,13 (0,82- 1,56)	-	11% vs 10,2%	-	89% vs 89,8% Diferència: -0,8 (4,9 a 3,3)
	ABC+3TC + atazanavir/r  (n=463)	ABC+3TC + efavirenz (referència)  (n=465)	HR=1,01 (0,70- 1,46)	-	16,6% vs 14,7%	-	83,4% vs 85,3%, Diferència: -1,9 (-6.8 a 2,9)

\* Temps des de l'aleatorització fins al fracàs virològic (definit com un nivell confirmat d'ARN de VIH-1  $\geq$  1000 còpies/ml a les 16 setmanes o després i abans de les 24 setmanes, o  $\geq$ 200 còpies/ml a les 24 setmanes o després).

Referència	Fàrmac	Comparador	Resposta virològica a la setmana 48	Resposta virològica a la setmana 96	Fracàs virològic a la setmana 48	Resposta virològica segons CV basal a la setmana 48	Resposta virològica segons CV basal a la setmana 96	Resposta virològica segons ITIAN acompanyant
SPRING 2	Dolutegravir 50 mg/24 h  (n=411)	Raltegravir 400 mg/12 h  (n=411)	88% vs. 85% Diferència: 2,5% (-2,2 a 7,1)	81% vs. 76% Diferència: 4,5% (-1,1 a 10)	5% vs. 8%	$\leq$ 100.000 còpies/ml: 90% vs. 89% >100.000 còpies/ml: 82% vs. 75% p=0,236	$\leq$ 100.000 còpies/ml: 82% vs. 82% >100.000 còpies/ml: 78% vs. 63% p=0,026	Tenofovir/emtricitabina: 89% vs. 85% Abacavir/lamivudina: 86% vs. 87% p=0,264
FLAMINGO	Dolutegravir 50 mg/24 h  (n=242)	Darunavir/r 800 mg/24 h  (n=242)	90% vs. 83% Diferència: 7,1% (0,9 a 13,2)	-	0,8% vs. 0,8%	$\leq$ 100.000 còpies/ml: 88% vs. 87% >100.000 còpies/ml: 93% vs. 70% p=0,005	-	Tenofovir/emtricitabina: 90% vs. 81% Abacavir/lamivudina: 90% vs. 85% p=0,624

Referència	Fàrmac	Comparador	Resposta virològica a la setmana 48	Resposta virològica a la setmana 96	Fracàs virològic a la setmana 96	Resposta virològica segons CV basal a la setmana 48	Resposta virològica segons CV basal a la setmana 96
HEAT	ABC/3TC + lopinavir/r (n=343)	TDF/FTC + lopinavir/r (n=345)	68% vs. 67%	60% vs. 58%	14% vs. 14%	<100.000 còpies/ml: 71% vs. 69% $\geq$ 100.000 còpies/ml: 63% vs. 65%	<100.000 còpies/ml: 63% vs. 58% $\geq$ 100.000 còpies/ml: 56% vs. 58%

## Característiques comparatives dels estudis

Referència	Fàrmac	Comparador	Disseny	Criteris inclusió	Criteris exclusió	Estratificació	ITIAN en combinació
ARTEN	Nevirapina	Atazanavir/r	N=569 Fase III, aleatoritzat (1:1:1), multicèntric, obert, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 48 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys Sense tractament previ pel VIH Clcr $\geq$ 50 ml/min Homes: limfòcits TCD4 <400 cel/mm <sup>3</sup> Dones: limfòcits TCD4 <250 cel/mm <sup>3</sup>	Cirrosi estadi Child-Pugh B i C Valors de laboratori $\geq$ Division of AIDS grau 3 (grau 4 pels triglicèrids) Hepatitis B/C crònica amb transaminases 2,5 vegades per sobre el límit superior de la normalitat.	-Càrrega viral: <100.000 còpies/ml (63,8%) $\geq$ 100.000 còpies/ml (36,2%)  -Recompte de CD4: <50 cèl·lules/ul (7,6%) $\geq$ 50 cèl·lules/ul (92,4%)	TDF/FTC
VERxVE	Nevirapina (alliberació retardada)	Nevirapina (alliberació immediata)	N=1011 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, doble simulació amb placebo, no-inferioritat ( $\delta = 10\%$ )	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys Sense tractament previ pel VIH Clcr $\geq$ 50 ml/min Homes: limfòcits TCD4 <400 cel/mm <sup>3</sup> Dones: limfòcits TCD4 <250 cel/mm <sup>3</sup> Puntuació Karnofsky > 70% CV 1.000 còpies/ml	Hepatitis B i/o C activa Valors de laboratori $\geq$ Division of AIDS (DAIDS) grau 2 ALT/AST > DAIDS grau 1 Resistència a TDF, FTC o 3TC Pacients amb qualsevol malaltia definitiva de SIDA no resolta, simptomàtica o no estable en les 12 setmanes prèvies a l'inici de l'estudi	-Càrrega viral: <100.000 còpies/m $\geq$ 100.000 còpies/m	TDF/FTC
ECHO	Rilpivirina	Efavirenz	N=690 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, doble simulació amb placebo, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys Sense tractament previ pel VIH. Càrrega viral basal $\geq$ 5.000 còpies/ml Sensibilitat viral a tenofovir-disproxil-fumarat i emtricitabina	Expectativa de vida <6 mesos. Insuficiència renal (amb una filtració glomerular < 50 ml/min) Factors de risc d'allargament de l'interval QTc. Infecció aguda per VIH-1 Evidència documentada d'almenys una mutació associada a resistència a ITINAN	-Càrrega viral basal: $\leq$ 100.000 còpies/ml (49,85%) >100.000- $\leq$ 500.000 còpies/ml (38,4%) >500.000 còpies/ml (11,75%)	TDF/FTC
THRIVE	Rilpivirina	Efavirenz	N=678 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, doble simulació amb placebo, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys Sense tractament previ pel VIH. Càrrega viral $\geq$ 5.000 còpies /ml Sensibilitat viral a l'ITIAN(t) acompanyant	Expectativa de vida <6 mesos. Evidència documentada d'almenys una mutació associada a resistència a ITINAN Insuficiència renal (amb un filtrat glomerular <50 ml/min) Factors de risc d'allargament de l'interval QTc.	-Càrrega viral basal: $\leq$ 100.000 còpies/ml (52,2%) >100.000- $\leq$ 500.000 còpies/ml (37,5%) >500.000 còpies/ml (10,3%)  -ITIAN(t) acompanyant: TDF/FTC (60%) AZT/3TC (30%) ABC/3TC (10%)	TDF/FTC AZT/3TC ABC/3TC

STaR (GS-US-264-0110)	TDF/FTC/RPV	TDF/FTC/EFV	N=786 Fase IIIb, aleatoritzat (1:1), multicèntric, obert, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys Sense tractament previ pel VIH. Càrrega viral $\geq 2.500$ còpies/ml ECG normal Funció renal, hepàtica i hematològica adequada	Embaràs Hepatitis aguda documentada o sospita, en els 30 dies previs a l'estudi	-Càrrega viral: $\leq 100.000$ còpies/ml (65%) $> 100.000$ còpies/ml (35%)	TDF/FTC
CASTLE	Atazanavir/r	Lopinavir/r	N=883 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, obert, no-inferioritat ( $\delta = 10\%$ ) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys Sense tractament previ pel VIH ARN VIH $\geq 5.000$ còpies/ml	Insuficiència renal (amb una filtració glomerular $< 60$ ml/min) Funció hepàtica alterada Malaltia obstructiva hepàtica Hipo o hipertiroidisme no tractada Neuropatia perifèrica activa Alteracions cardiovasculars	-Càrrega viral: $< 100.000$ còpies/ml (51%) $\geq 100.000$ còpies/ml (49%) -Regió geogràfica	TDF/FTC
ARTEMIS	Darunavir/r	Lopinavir/r	N=689 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, obert, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 192 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys No han estat tractats prèviament. Càrrega viral d'almenys 5.000 còpies/ml Permesa la participació de pacients amb hepatitis C i B amb patologia clínicament estable i sense que requereixin tractament durant el període d'estudi	Tractament previ o en tractament actiu per l'hepatitis B amb fàrmacs amb activitat anti-VIH. Esperança de vida menor a 6 mesos Criteris definitoris de sida o que estiguin rebent tractament per una primoinfecció per VIH. Alteració de grau 3 o 4 dels paràmetres de laboratori, o amb un ClCr $< 70$ ml/min	-Càrrega viral: $< 100.000$ còpies/ml (34%) $\geq 100.000$ còpies/ml (66%) -Recòmpte de CD4: $< 200$ cèl·lules/ul (42%) $\geq 200$ cèl·lules/ul (58%)	TDF/FTC
SPRING 2	Dolutegravir	Raltegravir	N=822 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, amb comparador actiu, no-inferioritat ( $\delta = 10\%$ ) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys Sense tractament previ pel VIH ARN VIH $\geq 1.000$ còpies/ml	Malaltia activa de la categoria C del CDC, excepte sarcoma de Kaposi Insuficiència hepàtica moderada o greu Tractament amb la vacuna immunoterapèutica del VIH en els 90 dies previs Clcr $< 50$ ml/min	-Càrrega viral: $\leq 100.000$ còpies/ml (72%) $> 100.000$ còpies/ml (28%) -ITIAN(t) acompanyant: Tenofovir/emtricitabina (59%) Abacavir/lamivudina (41%)	TDF/FTC ABC/3TC
SINGLE	ABC/3TC + dolutegravir	TDF/FTC/EFV	N=833 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, no-inferioritat ( $\delta = 10\%$ ) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys Sense tractament previ pel VIH ARN VIH $\geq 1.000$ còpies/ml HLA-B*5701 negatiu	Embaràs o lactància Insuficiència hepàtica moderada o greu Clcr $< 50$ ml/min Coinfecció per VHB Previsió de tractament pel VHC	-Càrrega viral: $\leq 100.000$ còpies/ml (68%) $> 100.000$ còpies/ml (32%) -Recòmpte de CD4: $\leq 200$ cèl·lules/ul (14%) $> 200$ cèl·lules/ul (86%)	ABC/3TC TDF/FTC

FLAMINGO	Dolutegravir	Darunavir/r	N=484 Fase IIIb, aleatoritzat (1:1), multicèntric, obert, amb comparador actiu, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq 18$ anys Sense tractament previ pel VIH ARN VIH $\geq 1.000$ còpies/ml No resistència primària a ITIAN o IP	Malaltia activa de categoria C del CDC Embaràs Insuficiència hepàtica moderada o greu Previsió de tractament pel VHC Clcr<50 ml/min Tractament amb una vacuna pel VIH-1 en els 90 dies previs a l'screening Tractament immunomodulador en els 28 dies previs	-Càrrega viral: $\leq 100.000$ còpies/ml (75%) >100.000 còpies/ml (25%)  -ITIAN(t) acompanyant: Tenofovir/emtricitabina (67%) Abacavir/lamivudina (33%)	TDF/FTC ABC/3TC
GS-US-236-0102	EVG/COBI/TDF/FTC	TDF/FTC/EFV	N=700 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, doble simulació, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 192 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq 18$ anys Sense tractament previ pel VIH ARN VIH $\geq 5.000$ còpies/ml ECG normal Es permetia coinfecció per VHB o VHC	Funció hepàtica i hematològica adequades Clcr <70 ml/min Embaràs	-Càrrega viral: $\leq 100.000$ còpies/ml (67%) >100.000 còpies/ml (33%)	TDF/FTC
GS-US-236-0103	EVG/COBI/TDF/FTC	TDF/FTC + ATV/r	N=708 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, doble simulació, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 192 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq 18$ anys Sense tractament previ pel VIH ARN VIH $\geq 5.000$ còpies/ml ECG normal Es permetia coinfecció per VHB o VHC	Funció hepàtica i hematològica adequades Clcr <70 ml/min Embaràs	-Càrrega viral: $\leq 100.000$ còpies/ml (59%) >100.000 còpies/ml (41%)	TDF/FTC
STARTMRK	Raltegravir	Efavirenz	N=566 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, no-inferioritat ( $\delta = 12\%$ ) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq 18$ anys i amb ARN VIH $\geq 5.000$ còpies/ml	Pacients no naïf o amb patró de resistència a TDF, FTC o EFV. Pacients amb hepatitis crònica descompensada, insuficiència renal, transaminases sèriques $\geq 5$ vegades el límit superior normal.	-Càrrega viral basal: $\leq 50.000$ còpies/ml (30%) >50.000 còpies/ml (70%)  -Estat de la coinfecció per hepatitis vírica	TDF/FTC
ACTG A5202	TDF/FTC o ABC/3TC + Atazanavir/r	TDF/FTC o ABC/3TC + Efavirenz	N=1857 Fase IIIB, aleatoritzat (1:1:1:1), multicèntric, parcialment cec, compara 4 esquemes de tractament, estudi d'equivalència. Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq 16$ anys i amb ARN VIH $\geq 1.000$ còpies/ml Sense tractament previ pel VIH Antigen de superfície de l'hepatitis B negatiu	Alteració de la conducció cardíaca coneguda Alcoholisme o consum de drogues actiu, que pugui interferir en l'adherència	-Càrrega viral: <100.000 còpies/ml (57%) $\geq 100.000$ còpies/ml (43%)	TDF/FTC ABC/3TC

HEAT	ABC/3TC + lopinavir/r	TDF/FTC + lopinavir/r	N=688 Fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric, doble cec, no-inferioritat ( $\delta$ = 12%) Durada estudi: 96 setmanes	Pacients VIH-1 $\geq$ 18 anys i amb ARN VIH $\geq$ 1000 còpies/ml Sense tractament previ pel VIH	Clcr <50 ml/min Pancreatitis o hepatitis clínicament rellevant Tractament amb immunomoduladors o amb la vacuna immunoterapèutica del VIH en els 90 dies previs Transaminases sèriques >5 vegades el límit superior normal. Problemes d'absorció	-Càrrega viral: <100.000 còpies/ml (57%) $\geq$ 100.000 còpies/m (43%)	TDF/FTC ABC/3TC
------	-----------------------------	-----------------------------	---	--	---	--	--------------------

AZT: zidovudina

## **5.2. Comentaris als estudis i rellevància clínica dels resultats**

En tots els estudis, excepte l'ACTG A5202, la variable principal era la resposta virològica (% de pacients amb CV<50 còpies/mL) a la setmana 48, que compleix les recomanacions establertes per l'EMA en l'aprovació d'antiretrovirals.

Les dades d'eficàcia i seguretat d'efavirenz i lopinavir/r en combinació amb TDF/FTC s'extreuen dels estudis ECHO, THRIVE, STARTMRK, CASTLE i ARTEMIS.

Les dades d'eficàcia i seguretat de raltegravir i darunavir/r amb ABC/3TC s'extreuen dels estudis SPRING-2 i FLAMINGO.

Tots els estudis són de fase III, aleatoritzats i de no-inferioritat.

En els estudis més recents s'estableix un marge d'equivalència o delta (12%), que segueix les recomanacions establertes per l'EMA per a l'aprovació de fàrmacs antiretrovirals.

En tots els estudis, els pacients estaven estratificats segons la càrrega viral basal.

Els principals ITIAN utilitzats en combinació en els estudis van ser TDF/FTC.

### **ARTEN**

Cap dels pacients amb fracàs virològic del braç d'atazanavir/r va seleccionar soques de VIH-1 amb mutacions de resistència, mentre que sí que es va produir en 29 dels 44 pacients amb fracàs virològic del braç de nevirapina. En comparació amb els pacients tractats amb atazanavir/r, els que rebien nevirapina van experimentar un major increment del colesterol-HDL i apolipoproteïna A1, un menor increment de la xifra de triglicèrids i un menor increment en l'índex colesterol total/colesterol HDL.

### **ECHO i THRIVE**

La proporció de fracàs virològic (FV) de rilpivirina relacionats amb mutacions associades a resistència (RAM) en pacients amb CV baixa ( $\leq 100.000$  còpies/ml) va ser menor que en aquells amb CV alta ( $> 100.000$  còpies/ml) (38% [6/16] vs. 72% [33/46] per les RAM d'ITINAN i 44% [7/16] vs. 76% [35/46] per les RAM d'ITIAN(t), respectivament). Els FV i les RAM que apareixen amb el tractament van ser similars quan la CV era baixa en ambdós grups de tractament, però més freqüents quan la CV era elevada en els pacients tractats amb rilpivirina respecte als tractats amb efavirenz.

Les RAM d'ITINAN aparegudes en pacients que fracassaven al tractament amb rilpivirina es van associar amb resistència creuada amb altres ITINAN (efavirenz, nevirapina, etravirina). Per contra, els que fracassaven al tractament amb efavirenz i que presentaven RAM a ITINAN, generalment, podien utilitzar etravirina.

### **STaR**

Es va demostrar la no-inferioritat de RPV/TDF/FTC vs EFV/TDF/FTC en la població total tant a les 48 com a les 96 setmanes. En l'anàlisi de subgrups RPV/TDF/FTC va ser superior a EFV/TDF/FTC en els pacients amb CV  $\leq 100.000$  còpies/mL (diferència: 7,2%, IC95% 1,1-13,4%), no-inferior en els pacients amb CV  $> 100.000$  còpies/mL i inferior en pacients amb CV  $> 500.000$  còpies/mL.

La proporció de fracàs virològic en els pacients amb CV basal <100.000 còpies/mL va ser del 5% amb RPV/TDF/FTC enfront un 3% amb EFV/TDF/FTC.

Els pacients tractats amb RPV en relació als tractats amb EFV van presentar una menor freqüència d'aturades de tractament per efectes adversos (2,5% vs 8,7%;  $p < 0,001$ ), una menor incidència d'efectes adversos del SNC (30% vs 51%;  $p < 0,001$ ) i una menor freqüència d'efectes adversos psiquiàtrics (16% vs 38%;  $p < 0,001$ ).

En els pacients amb  $CV \leq 100.000$  còpies/mL, el desenvolupament de resistències va ser baix (2% vs 1%) en ambdós braços i menys freqüent que en els pacients amb  $CV > 100.000$  còpies/mL (5% vs 0%).

## ARTEMIS

Al grup de tractament amb LPV/r un 75% de pacients ( $n=258$ ) van rebre una pauta posològica cada 12 hores, un 15% ( $n=51$ ) van rebre una pauta posològica cada 24 hores i un 11% ( $n=37$ ) van rebre ambdues pautes segons la tolerància. S'ha de tenir en compte que la pauta de c/24 h no està validada i pot donar-se una infraexposició al fàrmac i pitjors resultats d'eficàcia. Aquestes dades poden explicar les diferències en la taxa de fracàs virològic a les setmanes 48 i 96.

Es va demostrar superioritat de DRV/r a la setmana 96 (diferència: 8,3% [1,8% a 14,7%];  $p=0,012$ ).

## SPRING 2

La proporció d'abandonaments prematurs de tractament va ser baixa (dolutegravir 11%, raltegravir 14%), incloent una proporció molt baixa de pacients amb pèrdua de seguiment (1%). L'aturada de tractament per falta d'eficàcia es va produir en taxes similars en ambdós braços (4% vs. 6%).

Dolutegravir va ser no inferior a raltegravir en la variable principal. Es va observar una tendència a un millor resultat amb dolutegravir en els pacients amb una CV basal elevada i baix recompte de CD4. La no resposta virològica va ser infreqüent en ambdós braços, però numèricament més freqüent amb el tractament amb raltegravir (dolutegravir 5%, raltegravir 8%).

Les resistències *de novo* no es van veure en cap pacient tractat amb dolutegravir. En els tractats per raltegravir, es va seleccionar resistència a inhibidors de la integrasa en un pacient.

## SINGLE

Si l'anàlisi ITT i PP demostrava la no-inferioritat de DTG+ABC/3TC o TDF/FTC, s'havia de determinar la superioritat.

La proporció d'abandonaments de tractament va ser bastant diferent (fins a la setmana 60) entre els dos braços de tractament (dolutegravir 12% vs control 20%). La diferència va ser produïda pels abandonaments relacionats amb els efectes adversos de TDF/FTC/EFV (10%) respecte a DTG+ABC/3TC (2%).

A la setmana 48, es va veure una taxa de resposta superior amb DTG+ABC/3TC que amb TDF/FTC/EFV; el braç de dolutegravir va ser superior, +7,4 (IC95%: 2,5-12,3%). Això també es va complir quan s'ajustava per CV basal (< vs > 100.000 còpies/mL) i recompte de CD4 (< vs > 200 cells/mL), a l'anàlisi estratificat ( $p=0,0003$ ). La diferència va ser produïda per l'elevada

freqüència d'efectes adversos al braç control; la no-resposta virològica va ser similar entre els braços (5% vs 6%).

En els pacients amb dolutegravir només es va trobar una mutació *de novo* (E157Q/P, no rellevant). En el braç de TDF/FTC/EFV es van seleccionar resistències *de novo* rellevants a efavirenz en 4 pacients.

## FLAMINGO

Si l'anàlisi ITT i PP demostrava la no-inferioritat de DTG+ABC/3TC, s'havia de determinar la superioritat.

La diferència ajustada entre els grups de tractament va ser de 7,1% (IC95% 0,9-13,2%), que va complia la no-inferioritat i estava recolzat per l'anàlisi PP (7,4% [IC95% 1,4-13,3]). Addicionalment, dolutegravir va ser superior a darunavir/r ( $p=0,025$ ).

Les diferències entre tractaments segons l'estratificació per CV basal, va demostrar una diferència significativament major en els pacients amb CV elevada ( $p=0,005$ ). En el pacients amb  $CV>100.000$  còpies/mL la taxa de resposta va ser major en el grup de dolutegravir independentment dels ITIAN acompanyants. En el grup de darunavir/r les no-respostes es van dividir entre les produïdes per raons virològiques (11/61 [18%]) i les produïdes per raons no-virològiques (7/61 [11%]), les produïdes per raons no-virològiques van ser principalment produïdes per discontinuacions relacionades amb efectes adversos.

Dos pacients de cada grup van presentar fracàs virològic. Els dos pacients del grup de dolutegravir rebien TDF/FTC com a ITIAN acompanyant, mentre que els dos pacients de darunavir/r rebien ABC/3TC. Cap pacient va presentar resistències *de novo* per inhibidors de la integrasa, IP o ITIAN.

## GS-US-236-0102

En l'anàlisi PP, els percentatges de resposta virològica van ser majors que els de la població ITT, però es va observar una tendència similar.

L'adherència al tractament va ser comparable (mediana 98% per grup) entre els dos grups. Un 75% tenien una taxa d'adherència  $\geq 95\%$ .

Al grup de EVG/COBI/TDF/FTC, es van produir resistències *de novo* en 8 pacients. Set d'aquests pacients presentaven mutacions de resistència a EVG. Els vuit pacients van desenvolupar resistència a FTC.

Al grup de TDF/FTC/EFV, vuit pacients van presentar resistències *de novo* al fàrmac d'estudi. Set pacients van desenvolupar resistència a EFV sol o conjuntament amb altres resistències a ITINAN.

Segons l'informe EPAR de l'EMA, pot ser discutible l'ús de TDF/FTC/EFV (Atripla<sup>®</sup>) com a comparador de l'assaig, ja que a la UE, aquest està aprovat per a l'ús en pacients que ja han aconseguit la supressió virològica amb un altre règim de tractament. No obstant, tenint en compte els resultats obtinguts amb altres antiretrovirals en pacients naïf, l'EMA no troba cap raó per descartar la comparació d'EVG/COBI/TDF/FTC vs TDF/FTC/EFV<sup>®</sup>, únicament sobre la base de que l'ús d'Atripla<sup>®</sup> en pacients naïf no està aprovat a la UE.

Es disposa de resultats d'aquest estudi a la setmana 144. La resposta virològica es mantenia en els dos grups de tractament, sent d'un 80,2% amb EVG/COBI/TDF/FTC vs un 75,3% amb TDF/FTC/EFV (diferència +4,9% [IC95%: -1,3%-11,1%]). La taxa de discontinuació fins a la



setmana 144 va ser menor al grup EVG/COBI/TDF/FTC que a TDF/FTC/EFV (18,4% vs 23%). Les taxes de discontinuació degudes a efectes adversos van ser similars entre ambdós braços de l'estudi (6% vs 7,8%).

### **GS-US-236-0103**

En l'anàlisi PP, els percentatges de resposta virològica van ser majors que els de la població ITT, però es va observar una tendència similar.

L'adherència va ser comparable entre els tractaments, sent aproximadament 98,5%. La majoria de pacients tenien una taxa d'adherència  $\geq 95\%$  (73,3% al grup EVG/COBI/TDF/FTC i 78% al grup control).

Al grup de EVG/COBI/TDF/FTC, es van produir resistències *de novo* en 5 pacients. Quatre d'aquests pacients van presentar resistències a inhibidors de la integrasa i resistència fenotípica a EVG. Quatre pacients van presentar resistència a FTC. Els virus que van desenvolupar resistència genotípica a EVG, van mostrar una sensibilitat 78 vegades (mitjana) més reduïda comparada amb els pacients *wild-type*. Tots els pacients amb un canvi de  $\geq 2,5$  vegades en la susceptibilitat a EVG tenien mutacions de resistència primària EVG. Els virus resistents a EVG també van mostrar una susceptibilitat reduïda a raltegravir.

Al grup ATV/r cap pacient va presentar resistències *de novo* a ATV ni a ITIAN.

Segons l'informe EPAR de l'EMA, La combinació d'ATV/r + TDF/FTC no és un dels règims d'inici preferits a la UE. Les opinions varien pel que fa a la utilització d'un IP potenciat més els 2 ITIAN com a teràpia inicial i algunes guies suggereixen reservar aquesta combinació per a aquells pacients en els quals 2 ITIAN més 1 ITIAN no és apropiat per alguna raó. No obstant, ATV/r està aprovat a la UE per a ús en pacients naïf i el CHMP ha acceptat les comparacions de règims experimentals vs IP/r en pacients naïf. En l'estudi de 0138 ATV/r es va comparar amb LPV/r, cadascun administrat amb TDF/FTC, en pacients naïf. Es van aconseguir taxes de resposta virològica a la setmana 48 del 78% i 76%, respectivament.

Es disposa de resultats de seguiment a 144 setmanes. Les taxes de resposta virològica eren de 77,6% per EVG/COBI/TDF/FTC vs 74,6% per ATV/r + TDF/FTC (diferència: 3,1%; IC95%: -3,2-9,4%). La proporció de fracàs virològic va ser similar en ambdós grup a la setmana 96 (6,8% vs 7,3%) i a la setmana 144 (7,9% vs 7,3%).

### **STARTMRK**

El grup de raltegravir va tardar menys temps a aconseguir la indetectabilitat que el grup d'efavirenz ( $p < 0,0001$ ).

Després de 4 anys de seguiment (192 setmanes), la taxa de supressió virològica va ser superior amb raltegravir que amb efavirenz (76% vs. 67%; diferència: 9 [2-16]). La recuperació immunològica també va ser superior amb raltegravir (+361 vs. +301 limfòcits CD4+).

La comunicació dels resultats, encara cecs, a 240 setmanes de l'estudi confirmen l'eficàcia virològica i immunològica de raltegravir i efavirenz combinats amb TDF/FTC.

### **ACTG A5202**

El comitè de seguretat va decidir obrir el cec per als pacients amb CV basal  $\geq 100.000$  còpies/ml després d'observar diferències en eficàcia entre els dos grups d'ITIAN. Després d'una mitjana de seguiment de 60 setmanes, entre els 797 pacients amb CV  $\geq 100.000$

còpies/ml, el temps fins al fracàs virològic va ser més curt en el braç d'ABC/3TC que en el braç de TDF/FTC (HR, 2,33; IC 95%, 1,46 a 3,72;  $p < 0,001$ ) amb 57 fracassos virològics (14%) en el grup d'ABC/3TC enfront a 26 (7%) en el grup de TDF/FTC. A més, el temps fins al primer efecte advers de grau 3-4 va ser més curt en el grup d'ABC/3TC que en el grup de TDF/FTC.

En l'estrat de CV elevada, els pacients assignats a rebre ABC/3TC amb atazanavir/r van presentar una taxa de fracàs virològic major que els pacients assignats a rebre efavirenz (HR, 1,68; IC95%, 1,08 a 2,60;  $p=0,019$ ), una diferència que no es va veure a l'estrat de CVP baixa (HR, 0,99; IC 95%, 0,64 a 1,54;  $p=0,97$ ).

## Rellevància clínica

L'elecció del primer TAR és una qüestió de màxima rellevància ja que els antiretrovirals utilitzats influiran en els futurs tractaments. Així doncs el primer TAR ha de ser suficientment potent i mantenir aquesta potència supressora de la CV durant el màxim de temps possible per evitar o retardar l'aparició de resistències.

Es disposa de múltiples alternatives per iniciar tractament antiretroviral en l'actualitat. De fet, els valors d'eficàcia de les diferents combinacions són bastant similars i el que fa escollir una o altra són factors com la seguretat, la tolerabilitat, la conveniència de la posologia per afavorir l'adherència, les possibles interaccions amb medicació concomitant o bé el perfil de resistències.

### 5.3. Avaluació de fonts secundàries

#### -Agències avaluadores:

#### Scottish Medicines Consortium

Emtricitabina/tenofovir (06.01.2006)

Inclou emtricitabina/tenofovir en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA.

Abacavir/lamivudina (8.4.2005)

Inclou abacavir/lamivudina en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA.

Nevirapina (13.01.2012)

Inclou nevirapina en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA.

Comenta que la presentació d'alliberació prolongada ha demostrat ser no inferior a la presentació convencional d'administració cada 12 h i suggereix que l'administració cada 24 h pot millorar la conveniència per al pacient.

Rilpivirina (13.01.2012)

Inclou rilpivirina en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA.

Atazanavir/ritonavir (05.10.2010)

Inclou atazanavir/ritonavir en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA.

Darunavir/ritonavir (07.09.2009)

Inclou darunavir/ritonavir en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA.

Lopinavir/ritonavir (13.11.2006)

Inclou lopinavir/ritonavir en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA.

Dolutegravir (12.05.2014)

Inclou dolutegravir en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA condicionat a un PAS.

Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina (Stribild®) (12.08.2013)

Inclou Stribild® en les mateixes condicions que han estat aprovades per l'EMA condicionat a un PAS.

Raltegravir (10.05.2010)

S'inclou raltegravir amb restriccions:

- en pacients naïf intolerants o resistent a ITINAN o IP
- quan els ITINAN o IP estan contraindicats per interaccions medicamentoses.

### **-Guies de pràctica clínica:**

#### **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. United States Department of Health and Human Services (DHHS) (01/05/2014):**

Les opcions inicials de tractament antiretroviral, independentment de la càrrega viral i el recompte de CD4 són:

- Tenofovir/emtricitabina + efavirenz (AI)
- Tenofovir/emtricitabina + atazanavir/r (AI)
- Tenofovir/emtricitabina + darunavir/ri (AI)
- Abacavir/lamivudina + dolutegravir (AI)\*
- Tenofovir/emtricitabina + dolutegravir (AI)
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina (AI) – només en pacients amb Clcr≥70 ml/min
- Tenofovir/emtricitabina + raltegravir (AI)

Els règims recomanats només en els pacients amb una càrrega viral <100.000 còpies/mL:

- Abacavir/lamivudina + efavirenz (AI)\*
- Tenofovir/emtricitabina/rilpivirina (AI) – només en pacients amb un recompte de CD4> 200 cèl·lules/mm<sup>3</sup>
- Abacavir/lamivudina + atazanavir/r (AI)\*

Les opcions de tractament alternatives són:

- Abacavir/lamivudina + darunavir/r (BIII)\*
- Abacavir/lamivudina + lopinavir/r (BI)\*
- Tenofovir/emtricitabina + lopinavir/r (BI)
- Abacavir/lamivudina + raltegravir (BII)\*

\* Només en pacients amb HLA-B\*5701 negatiu

La selecció dels règims s'ha d'individualitzar en funció de l'eficàcia virològica, la toxicitat, el nombre de comprimits a prendre, la freqüència de les preses, el potencial d'interaccions, els resultats de la determinació de resistències i comorbiditats.

#### **European AIDS Clinical Society Guidelines (versió 7.0 – octubre 2013)**

Recomana com a règims preferents en pacients naïf els següents:

A	B	Remarks
<b>NNRTI</b>		
EFV <sup>(i)</sup> RPV <sup>(a)</sup>	ABC/3TC <sup>(vi)</sup> or TDF/FTC	ABC/3TC co-formulated TDF/FTC co-formulated EFV/TDF/FTC co-formulated RPV/TDF/FTC co-formulated
<b>PI/r</b>		
ATV/r <sup>(iv)</sup> DRV/r <sup>(iv)</sup>	ABC/3TC <sup>(vi)</sup> or TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
<b>INSTI</b>		
RAL	TDF/FTC or ABC/3TC	RAL: 400 mg bd

#### Alternative Regimen Components

PI/r	Remarks
FPV/r LPV/r <sup>(v)</sup> SQV/r	700/100 mg bd or 1400/200 mg qd 400/100 mg bd or 800/200 mg qd 1000/100 mg bd
<b>NNRTI</b>	
NVP <sup>(iii)</sup>	
<b>NRTI</b>	
ddl/3TC or ddl/FTC <sup>(viii)</sup> TDF-3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC co-formulated
<b>CCR5 inhibitor</b>	
MVC <sup>(vi)</sup>	Only if CCR5 tropic HIV <sup>(viii)</sup>
<b>INSTI</b>	
EVG + COBI	TDF/FTC co-formulated <sup>(ix)</sup>

### Guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012 (actualització novembre 2013). British HIV Association (BHIVA, acreditades pel NICE)

Les guies de la BHIVA recomanen les combinacions següents:

#### Summary recommendations for choice of ART:

	Preferred	Alternative
NRTI backbone	Tenofovir and emtricitabine	Rilpivirine <sup>†</sup>
Third agent	Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Efavirenz Raltegravir Elvitegravir/cobicistat	Abacavir and lamivudine* <sup>†</sup> Lopinavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir Nevirapine <sup>†</sup>

\*Abacavir is contraindicated if HLA-B\*57:01 positive.

<sup>†</sup>Nevirapine is contraindicated if baseline CD4 cell count is greater than 250/400 cells/ $\mu$ L in women/men.

<sup>†</sup>Use recommended only if baseline VL <100 000 copies/mL: rilpivirine as a third agent, abacavir and lamivudine as NRTI backbone.

L'elecció de la combinació s'ha de fer basant-se a la presència de comorbiditats o el risc de desenvolupar-les i tenint en compte l'impacte dels possibles efectes adversos dels fàrmacs en la salut del pacient.

Com a combinació de nucleòsids inhibidors de la transcriptasa es recomana tenofovir + emtricitabina (1A). La combinació d'abacavir + lamivudina és una alternativa acceptable sempre que els pacients tinguin una càrrega viral basal inferior a 100.000 còpies/ml (2A).

El tercer agent pot ser: atazanavir/ritonavir (ATV/r), darunavir/ritonavir (DRV/r), efavirenz (EFV), raltegravir (RAL) o elvitegravir/cobicistat.

Com a alternatives al tercer agent: lopinavir/ritonavir (LPV/r) i fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) són inhibidors de la proteasa acceptables alternatius, i nevirapina (NVP) i rilpivirina (RPV) són ITINANs alternatius. La nevirapina només es pot utilitzar segons valors de CD4 i la rilpivirina en pacients amb càrrega viral <100.000 còpies/mL.

No es recomana la monoteràpia amb un IP com a tractament inicial per a pacients naïf. Tampoc es recomana la combinació de només dos fàrmacs (un IP amb un sol ITIAN, ITINAN, antagonista CCR5 o un inhibidor de la integrasa).

### **Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014)**

L'inici del TAR ha de valorar-se sempre individualment. Abans de prendre la decisió d'iniciar-lo ha de confirmar-se la xifra de limfòcits CD4+ i de càrrega viral plasmàtica (CVP). A més ha de preparar-se al pacient, oferint diferents opcions, adaptant l'esquema terapèutic a l'estil de vida, comorbilitats, possibles interaccions i valorant el risc de mala adherència.

Actualment, el tractament d'elecció de la infecció per VIH-1 consisteix en una combinació d'almenys tres fàrmacs que incloguin 2 ITIAN associats a un IP/r, un ITINAN o un inhibidor de la integrasa. Amb la majoria de combinacions es pot aconseguir una CVP <50 còpies/ml en > 70% dels casos a les 48 setmanes.

L'elecció d'una o una altra família té certes avantatges sobre altres:

- 1) Interaccions farmacològiques (de menys a més): inhibidor de la integrasa, ITINAN, IP/r.
- 2) Major barrera genètica: IP/r.
- 3) Menor cost: ITINAN (a més, el moment idoni de l'ús dels ITINAN de primera generació és el tractament inicial ja que en les pautes de rescat tenen menys activitat que altres famílies de fàrmacs).

Poden utilitzar-se les combinacions següents: 2 ITIAN + 1 ITINAN, 2 ITIAN + 1 IP/r o 2 ITIAN + 1 inhibidor de la integrasa.

## Combinacions de tractament antiretroviral d'inici recomanades per GESIDA (2014)

3 <sup>er</sup> Fàrmaco	Pauta <sup>2</sup>	Ensayos clínicos aleatorizados
<b>Preferentes</b>		
ITINN	TDF/FTC/EFV <sup>1,2,3</sup>	STARTMRK, ACTG 5202, GS-US-236-0102, GILEAD 934, SINGLE ECHO, THRIVE, STAR
	TDF/FTC/RPV <sup>2,3,4,5</sup>	ECHO, THRIVE, STAR
IP/r	TDF/FTC+ATV/r <sup>3,4</sup>	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN, GS-US-236-0103,
	ABC/3TC+ATV/r <sup>4,6,7</sup>	ACTG 5202
	TDF/FTC+DRV/r <sup>3</sup>	ARTEMIS, FLAMINGO
InInt	ABC/3TC+DTG <sup>6,*</sup>	SINGLE, FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC+DTG <sup>3,*</sup>	FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC/EVG/COBI <sup>8</sup>	GS-US-236-0102, GS-US-236-0103
	TDF/FTC+RAL <sup>3</sup>	STARMRK, QDMRK, SPRING-2
	ABC/3TC+RAL <sup>6</sup>	SPRING-2
<b>Alternativas<sup>9</sup></b>		
ITINN	ABC/3TC+EFV <sup>1,2,6,7</sup>	ACTG 5202, CNA30024
	TDF/FTC+NVP <sup>2,3,9</sup>	ARTEN, VERXVE
IP/r	ABC/3TC+DRV/r <sup>6</sup>	FLAMINGO
	TDF/FTC+LPV/r <sup>3,10</sup>	ARTEMIS, ABT-730, CASTLE, GEMINI, HEAT, PROGRESS
	ABC/3TC+LPV/r <sup>6,10</sup>	KLEAN, HEAT

La combinació TDF/FTC ha d'utilitzar-se amb precaució en pacients amb insuficiència renal.

La combinació ABC/3TC ha d'utilitzar-se amb precaució en pacients amb càrrega viral elevada (>100.000 còpies/mL) quan es combina amb un ITINAN o un IP/r diferent de LPV/r.

En pacients amb compliment irregular o amb alta sospita de presentar dificultats pel compliment terapèutic, és millor evitar les pautes basades en fàrmacs de baixa barrera genètica (com ITINAN de primera generació o raltegravir) i iniciar TAR amb pautes basades en IP/r, que eviten el risc de seleccionar resistències rellevants en cas d'incompliment i fracàs virològic.

La combinació a dosis fixes de fàrmacs antiretrovirals simplifica el TAR i, per tant, facilita l'adherència mantinguda al tractament. L'ús de règims de tractament complets en comprimit únic constitueix l'estratègia més eficient per prevenir l'adherència selectiva als fàrmacs.

### 5.4. Revisions sistemàtiques publicades

Existeix una metanàlisi publicada el 2009 en què es van incloure 5.168 pacients procedents de 12 assaigs clínics en pacients naïf.

Resultats eficàcia a 48 setmanes.

Table 2 Baseline characteristics of the 12 trials included in the meta-regression analysis

Trial (reference)	PI	NRTI	n	Age	(% Male)	(% White)	Baseline data and summary 48-week efficacy		
							CD4 count (cells/uL)	Viral load (log <sub>10</sub> HIV-1 RNA copies/mL)	<50 copies/mL at week 48 (%)
ARTEMIS [8]	DRV/r	TDF/FTC	343	36	70	40	228	4.9	84
CASTLE [12]	ATV/r	TDF/FTC	440	34	69		205	5.0	78
ALERT [10]	ATV/r	TDF/FTC	53	40	89	49	188	4.9	83
SHARE [18]	ATV/r	ABC/3TC	111	38	91	54	208	5.1	77
ARTEMIS [8]	LPV/r	TDF/FTC	346	35	70	44	218	4.8	78
CASTLE [12]	LPV/r	TDF/FTC	443	36	69		204	5.0	76
GEMINI [7]	LPV/r	TDF/FTC	171	37	77	44	153	5.2	64
ABT 418 [15]	LPV/r	TDF/FTC	75	39	81	56	214	4.8	64
ABT 418 [15]	LPV/r <sup>†</sup>	TDF/FTC	115	38	79	51	232	4.6	70
ABT 730 [16]	LPV/r <sup>†</sup>	TDF/FTC	333	39	80	78	216	4.9	77
ABT 730 [16]	LPV/r	TDF/FTC	331	39	77	73	215	5.1	76
B1182.33 [13]	LPV/r	TDF/FTC	185	36	78	72	228	5.1	69
HEAT [4]	LPV/r	TDF/FTC	345	39	80	50	193	4.8	67
HEAT [4]	LPV/r	ABC/3TC	343	38	84	52	214	4.9	68
KLEAN [9]	LPV/r	ABC/3TC	444	37	78	56	194	5.1	65
ALERT [10]	FPV/r <sup>*</sup>	TDF/FTC	53	40	79	64	161	4.9	75
SOLO [14]	FPV/r	ABC/3TC	322	36	70	51	166	4.8	69
KLEAN [9]	FPV/r	ABC/3TC	434	38	78	61	188	5.1	66
REDUCE [17]	FPV/r	ABC/3TC	57	40	81	46	179	4.9	63
REDUCE [17]	FPV/r <sup>*</sup>	ABC/3TC	58	39	81	36	259	4.7	67
GEMINI [7]	SQV/r	TDF/FTC	166	38	81	49	156	5.2	65

PI, protease inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; DRV/r, darunavir/ritonavir; ATV/r, atazanavir/ritonavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; FPV/r, ritonavir-boosted fosamprenavir; SQV/r, ritonavir-boosted saquinavir; TDF/FTC, tenofovir/emtricitabine; ABC/3TC, abacavir/lamivudine.

<sup>\*</sup>fAPV/r using only 100 mg ritonavir per day.

<sup>†</sup>LPV/r 800/200 mg qd. All other trials used LPV/r dosed at 400/100 mg bid

## Resultats eficàcia a 96 setmanes.

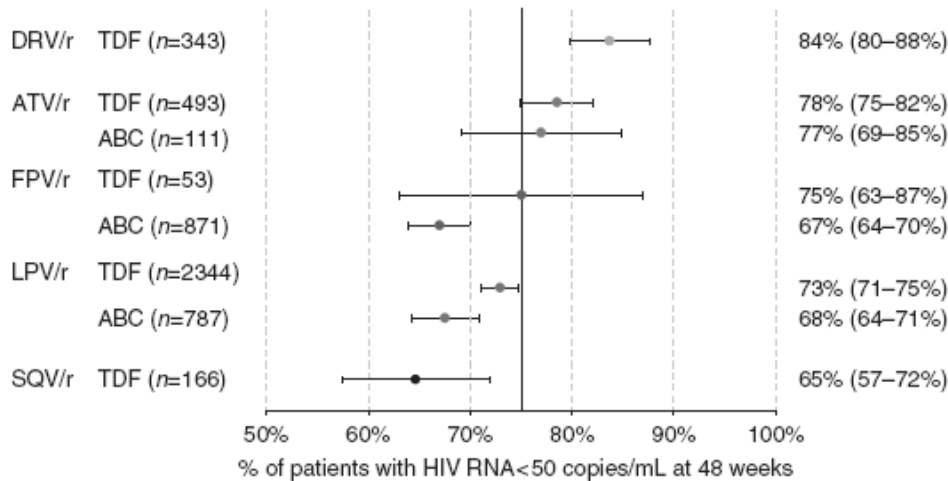
Trial	PI	NRTI	n	HIV-1 RNA < 50 copies/mL at week 96 (ITT) (exact 95% CI)
ARTEMIS	DRV/r	TDF/FTC	343	79% (74–83%)
CASTLE	ATV/r	TDF/FTC	440	74% (70–78%)
ARTEMIS	LPV/r	TDF/FTC	346	71% (66–76%)
CASTLE	LPV/r	TDF/FTC	443	68% (63–72%)
ABT 418	LPV/r qd <sup>*</sup>	TDF/FTC	115	57% (47–66%)
ABT 418	LPV/r	TDF/FTC	75	53% (41–65%)
HEAT	LPV/r	TDF/FTC	343	58% (53–63%)
HEAT	LPV/r	ABC/3TC	343	60% (55–65%)
REDUCE	fAPV/r 200 <sup>†</sup>	ABC/3TC	58	66% (52–78%)
REDUCE	fAPV/r100 <sup>†</sup>	ABC/3TC	57	57% (43–70%)

CI, confidence interval; DRV/r, darunavir/ritonavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; ATV/r, atazanavir/ritonavir; fAPV/r, fosamprenavir/ritonavir; ITT, Intent to Treat; TDF/FTC, tenofovir/emtricitabine; ABC/3TC, abacavir/lamivudine.

<sup>\*</sup>This treatment arm used a dose of LPV/r of 800/200 mg qd. All other trials of LPV/r used a dose of 400/100 mg bid.

<sup>†</sup>The REDUCE trial compared fAPV/r at doses of 1400/200 mg qd vs. 1400/100 mg qd.

Percentatge de pacients amb CV indetectable en els estudis en pacients naïf amb inhibidors de la proteasa combinats amb ABC/3TC o TDF/FTC.



ATV/r, DRV/r, fAPV/r i SQV/r han demostrat no-inferioritat vers LPV/r a la setmana 48. A l'assaig ARTEMIS, DRV/r va resultar ser superior a LPV/r a la setmana 96. A l'assaig CASTLE, l'aparent superioritat d'ATV/r sobre LPV/r és el resultat de la major taxa de discontinuacions de tractaments a la branca LPV/r.

Comparació directa d'eficàcia entre inhibidors de la proteasa potenciats en assaigs randomitzats. Dades de 48 setmanes:

Trial	Number of patients		% HIV RNA < 50 copies/mL		Difference	95% CI
	New PI	LPV/r	New PI	LPV/r		
ARTEMIS	343	346	84% (DRV/r)	78%	+ 5.3%	– 0.5 to 11.2%
CASTLE	440	443	78% (ATV/r)	76%	+ 1.9%	– 3.7 to 7.4%
KLEAN	434	444	66% (fAPV/r)	65%	+ 1.0%	– 5.3 to 7.3%
GEMINI	166	171	65% (SQV/r)	64%	+ 1.2%	– 9.1 to 11.5%

CI, confidence interval; DRV/r, darunavir/ritonavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; ATV/r, atazanavir/ritonavir; fAPV/r, fosamprenavir/ritonavir; SQV/r, ritonavir-boosted saquinavir.

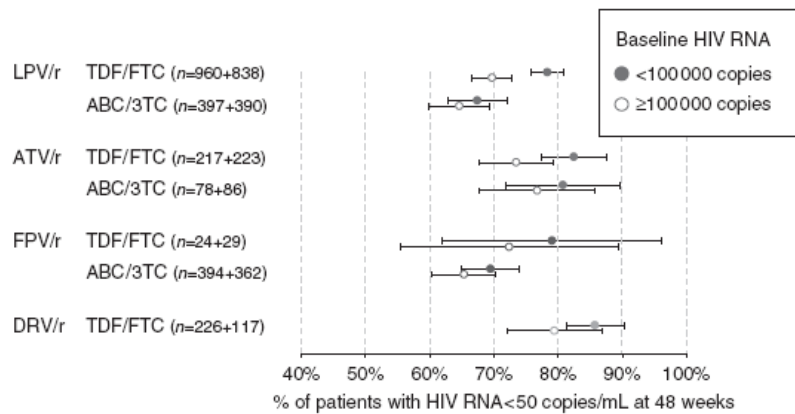
Aquesta revisió sistemàtica de la primera línia de tractament amb assaigs que utilitzen combinacions de dos ITIAN i un IP/r, i prenent com a referència d'eficàcia una càrrega viral inferior a 50 còpies/mL a la setmana 48, suggereix una major eficàcia de TDF/FTC vers ABC/3TC com a ITIAN acompanyants. Aquesta diferència en eficàcia s'observa tant en pacients amb càrrega viral basal inferior i superior de 100.000 còpies/mL. No obstant això, aquesta anàlisi és controvertida perquè les característiques basals dels pacients no són exactament iguals. També es comenta que es disposa de poques dades d'eficàcia a 96 setmanes per als assaigs amb ABC/3TC.

Percentatge de pacients amb CV indetectable en els estudis en pacients naïf amb inhibidors de la proteasa combinats amb ABC/3TC o TDF/FTC, segons CV basal.



			% HIV-1 RNA < 50 at week 48					
PI	Treatment backbone	No. of study arms	Baseline VL < 100 000			Baseline BL ≥ 100 000		
			N	(%)	95% CI	N	(%)	95% CI
LPV/r	TDF	5	960	78.3	75.7, 80.9	838	69.7	66.6, 72.8
	ABC	2	397	67.4	62.8, 72.1	390	64.6	59.9, 69.4
ATV/r	TDF	1	217	82.5	77.4, 87.6	223	73.5	67.7, 79.4
	ABC	2	78	80.8	71.9, 89.7	86	76.7	67.7, 85.8
FPV/r	TDF	1	24	79.2	62.1, 96.3	29	72.4	55.4, 89.4
	ABC	2	394	69.5	64.9, 74.1	362	65.3	60.4, 70.3
DRV/r	TDF	1	226	85.8	81.3, 90.4	117	79.5	72.1, 86.9

DRV/r, darunavir/ritonavir; ATV/r, atazanavir/ritonavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; FPV/r, ritonavir-boosted fosamprenavir; TDF, tenofovir; ABC, abacavir; CI, confidence interval.



## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

#### Toxicitats més freqüents de les famílies d'antiretrovirals

Família	Toxicitat	Prevalença	Clínica
Inhibidors de la transcriptasa inversa nucleòsids o nucleòtids	Toxicitat mitocondrial	20-40%	Neuropatia perifèrica Miopatia Cardiomiopatia Pancreatitis Hepatomegàlia Esteatosi hepàtica Hepatitis Acidosi làctica Mielotoxicitat Alteració tubular proximal renal Lipoatròfia Hiperlipèmia i resistència a la insulina
Inhibidors de la transcriptasa inversa no nucleòsids	Hipersensibilitat	10-20%	Exantema (extensió i gravetat variable) Afectació multiorgànica Febre
Inhibidors de la proteasa	Hiperlipèmia	25-50%	Hipertrigliceridèmia

	Resistència a la insulina i lipodistròfia		Hipercolesterolèmia Diabetis <i>mellitus</i> Lipoacumulació intraabdominal
Inhibidors de la integrasa	Mecanisme desconegut	5-10%	Elevació de CPK

## Toxicitats més freqüents per fàrmac

### Inhibidors de la transcriptasa inversa nucleòsids o nucleòtids

Tenofovir/emtricitabina (Truvada®)		Abacavir/lamivudina (Kivexa®)	
Tenofovir	Emtricitabina	Abacavir	Lamivudina
Hipofosfatèmia Intolerància digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Augment de transaminases Proteinúria i augment de la creatinina Exantema	Neutropènia Reacció al·lèrgica Cefalea Intolerància digestiva Exantema cutani Elevació CPK Hiperglucèmia Hipertrigliceridèmia Lipodistròfia Acidosis làctica amb esteatosi hepàtica	Hipersensibilitat Erupció Anorèxia Cefalea Lipodistròfia Acidosis làctica amb esteatosi hepàtica Febre Fatiga	Intolerància digestiva Cefalea Insomni Tos, símptomes nasals Fatiga Dolor abdominal Lipodistròfia Acidosis làctica amb esteatosi hepàtica Erupció Alopècia Artràlgia Alteracions musculars

### Inhibidors de la transcriptasa inversa no-nucleòsids

Efavirenz	Nevirapina	Rilpivirina
Símptomes neuropsiquiàtrics Exantema Hipertrigliceridèmia Alteracions gastrointestinals Augment de les transaminases Fatiga Teratogenicitat en micos	Exantema Reaccions al·lèrgiques Augment de transaminases Hepatitis aguda Alteracions gastrointestinals Febre Cefalea Miàlgia	Símptomes neuropsiquiàtrics (menys freqüents que amb efavirenz) Exantema (menys freqüent que amb efavirenz) Hipertrigliceridèmia (en dejú) Alteracions gastrointestinals Augment de les transaminases Fatiga Allargament de l'interval QTc a l'ECG a dosis supraterapèutiques. A la dosi aprovada, l'efecte sobre el QTc no és clínicament rellevant.

### Inhibidors de la proteasa

Atazanavir	Darunavir	Lopinavir/ritonavir
Hiperbilirubinèmia Icterícia ocular Exantema Intolerància gastrointestinal Cefalea Nefrolitiasi Lipodistròfia Fatiga Els estudis disponibles a les 48 setmanes no mostren alteracions lipídiques rellevants ATV/r: Dislipèmia lleu Possible augment del sagnat en hemofílics	Intolerància gastrointestinal Cefalea Astènia Insomni Neuropatia perifèrica Mareigs Lipodistròfia Dislipèmia lleu (hipertrigliceridèmia, hipercolesterolèmia, hiperlipidèmia) Augment de transaminases Erupció cutània, que acostuma a ser moderada i autolimitada (utilitzar amb precaució en pacients amb al·lèrgia coneguda a les sulfamides) Possible augment del sagnat en hemofílics	Alteracions hematològiques Intolerància gastrointestinal Cefalea Mareigs Insomni Neuropatia Astènia Hiperglucèmia Dislipèmia Anorèxia, pèrdua de pes Augment de transaminases Lipodistòfia Possible augment del sagnat en hemofílics

## Inhibidors de la integrasa

Dolutegravir	Elvitegravir/cobicistat*	Raltegravir
Insomni, malsons Cefalea Mareigs Alteracions gastrointestinals Erupció Prujia Fatiga Elevació transaminases	Alteracions gastrointestinals Cefalea, mareigs Erupció Fatiga Insomni, malsons Disminució de la gana Augment de la creatinina a la sang	Alteracions gastrointestinals Cefalea Insomni, malsons Mareigs Astènia Exantema

\*Només disponible en administració conjunta en la combinació Stribild®. Cal tenir en compte que aquesta combinació també conté TDF/FTC, pel que també es presentaran els efectes adversos relacionats amb aquests principis actius.

## 6.2. Interaccions

### Inhibidors de la transcriptasa inversa nucleòsids o nucleòtids

Tenen poques interaccions metabòliques. Abacavir es glucuronitza. Lamivudina, emtricitabina i tenofovir s'eliminen principalment per via renal i són poc susceptibles de patir interaccions metabòliques rellevants. S'ha descrit augment del risc de toxicitat renal a l'associar tenofovir amb alguns IP o altres fàrmacs nefrotòxics.

### Inhibidors de la transcriptasa inversa no-nucleòsids

La nevirapina es metabolitza principalment pel CYP3A4 i es comporta com un inductor del CYP3A4 i del CYP2B6; efavirenz és substrat del CYP2B6 i 3A4 i és fonamentalment un inductor del CYP3A4, 2B6 i de la UGT1A1. Existeixen discrepàncies sobre el seu comportament enfront al CYP2C19, ja que efavirenz ha demostrat *in vitro* un efecte inhibidor de CYP2C9 i 2C19. Rilpivirina és substrat del CYP3A4 i, per tant, els fàrmacs inductors o inhibidors del CYP3A poden afectar l'aclariment de rilpivirina, fet que no recomana que s'utilitzin conjuntament. A les dosis de rilpivirina utilitzades, no s'estima que pugui tenir un efecte inductor o inhibidor clínicament important sobre altres fàrmacs eliminats mitjançant el citocrom P450.

### Inhibidors de la proteasa

Ritonavir és substrat de CYP3A4 i és un inhibidor potent del CYP3A4 i moderat del CYP2D6, i també té efecte inductor de diversos isoenzims del CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19), així com de la glucuronització; a més, és capaç d'autoinduir el seu propi metabolisme. Lopinavir/r inhibeix el CYP3A4; *in vivo*, indueix el seu propi metabolisme, els CYP2C9 i 2C19 i la glucuronització. Atazanavir és substrat i inhibidor del CYP3A4 i de la UDPGT1A1 (enzim encarregat de la glucuronidació de la bilirubina). Darunavir és inhibidor de la isoforma CYP3A.

### Inhibidors de la integrasa

Dolutegravir s'elimina principalment a través de la UGT1A1 i també és substrat de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, gpP i BCRP. Elvitegravir es metabolitza principalment pel CYP3A. Raltegravir no és substrat ni influeix en l'activitat del CYP i es metabolitza per glucuronització (UGT1A1), sense inhibir ni induir aquest enzim.

## Potenciadors farmacocinètics

Cobicistat és un substrat i un inhibidor potent del CYP3A. És un inhibidor dèbil del CYP2D6 i es metabolitza, en menor grau, a través del CYP2D6. També inhibeix els transportadors glicoproteïna P, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3.

Efavirenz	Nevirapina	Rilpivirina
<p>Terfenadina, astemizole, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides ergòtics (com ara ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina i metilergonovina)</p> <p>Inhibidors proteasa VHC: boceprevir</p>	<p>Antifúngics (itraconazole, fluconazole, voriconazole), antimicrobians (rifampicina, rifapentina), quinina, tolvaptan, herba de Sant Joan (<i>Hypericum perforatum</i>).</p> <p>Inhibidors proteasa VHC: boceprevir i telaprevir (per absència de dades)</p>	<p>Antiepilèptics (carbamazepina, oxacarbazepina, fenobarbital, fenitoïna), antimicrobians (rifabutina, rifampicina, rifapentina), inhibidors de la bomba de protons (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole), glucocorticoides sistèmics dexametasona (excepte com a tractament de dosi única), herba de Sant Joan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p> <p>Inhibidors proteasa VHC: absència de dades amb boceprevir</p>
Atazanavir/r	Darunavir/r	Lopinavir/r
<p>Simvastatina, lovastatina</p> <p>Nevirapina, efavirenz</p> <p>Tenofovir</p> <p>Inductors del CYP3A4</p> <p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p> <p>Voriconazole</p> <p>Salmeterol</p> <p>Inhibidors de la bomba de protons</p> <p>Antagonistes del receptor H2</p> <p>Evitar fàrmacs que puguin allargar l'interval QT.</p> <p>Inhibidors proteasa VHC: boceprevir (la coadministració podria considerar-se en casos puntuals en pacients amb CV del VIH indetectable i absència de sospita de resistències, utilitzant ATV potenciat).</p>	<p>Substrats del CYP3A (amiodarona, bepridil, quinidina, lidocaïna sistèmica, astemizole, alfuzosina, terfenadina, sildenafil, midazolam via oral, triazolam, cisaprida, pimozida, sertindole, simvastatina, lovastatina, alcaloide de la banya de sègol)</p> <p>Substrats del CYP2D6 (flecainida, propafenona, metoprolol)</p> <p>Substrats del CYP2C9 (warfarina)</p> <p>Substrats del CYP2C19 (metadona)</p> <p>Substrats del CYP2C8 (paclitaxel, rosigitazona, repaglinida)</p> <p>Colquicina</p> <p>Inhibidors potents del CYP3A i glicoproteïna P</p> <p>Inhibidors del CYP3A</p> <p>Inhibidors proteasa VHC: boceprevir i telaprevir</p>	<p>Atorvastatina, rosuvastatina</p> <p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p> <p>Evitar fàrmacs que puguin allargar l'interval QT (clorfeniramina, quinidina, eritromicina i claritromicina)</p> <p>Rifampicina</p> <p>Fluticasona i altres glucocorticoides metabolitzats pel CYP3A4</p> <p>Inhibidors proteasa VHC: boceprevir i telaprevir</p>
Dolutegravir	Elvitegravir/cobicistat*	Raltegravir
<p>Antiàcids amb magnesi o alumini</p> <p>Suplements de ferro i calci</p> <p>Preparats multivitamínics</p> <p>Antiepilèptics</p> <p>Rifampicina</p> <p>Inductors de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP</p> <p>Fàrmacs amb excreció depenent de OCT2 o MATE-1 (dofetilida, metformina)</p>	<p>Inductors potents i moderats del CYP3A (efavirenz, bosentan)</p> <p>Inhibidors UGT1A1/3 (atazanavir/r, lopinavir/r)</p> <p>Substrats de CYP2C9 (warfarina) o UGT (etinilestradiol)</p> <p>Interaccions relacionades amb cobicistat:</p> <p>Substrat del CYP3A (dihidroergotamina, ergotamina, ergometrina, midazolam via oral, triazolam, amiodarona, quinidina, cisaprida, pimozida, alfuzosina, simvastatina, lovastatina, sildenafil)</p> <p>Inductors del CYP3A (rifampicina, herba de Sant Joan, fenobarbital, fenitoïna, carbamazepina, etravirina, efavirenz, nevirapina, telaprevir, boceprevir)</p> <p>Inhibidors CYP3A (itraconazol, ketoconazol, voriconazol)</p>	<p>Inhibidors bomba protons</p> <p>Antagonistes del receptor H2</p> <p>Rifampicina</p>

\*Només disponible en administració conjunta en la combinació Stribild. Cal tenir en compte que aquesta combinació també conté TDF/FTC, pel que també es presentaran les interaccions relacionades amb aquests principis actius.

Es recomana consultar les fitxes tècniques i bases de dades per a informació més detallada i actualitzada de les interaccions.

## 7. Àrea econòmica

### 7.1. Cost tractament/dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals

Es fa una estimació aproximada de preus, sense tenir en compte els altres costos sanitaris associats amb el tractament i malaltia.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant el preu notificat.

Nom	Efavirenz	Nevirapina	Rilpivirina	TDF/FTC/RPV*
Posologia	600 mg/dia	200 mg/dia 200 mg/12 h o 400 mg/dia	25 mg/dia	1 comp/dia
PVL – RD 7,5% + IVA	5,51 €/comp.	1,46 €/comp. 200 mg 3,51 €/comp 400 mg	7,65 €/comp.	20,14 €/comp.
Preu diari	5,51 €	1,46 € (primers 15 dies) 3,51 €	7,65 €	20,14 €
Preu tractament (365 dies)	2.011 €	1.232 € (1r any) 1.281 €	2.792 €	7.351 €

\*Aquesta combinació ja conté TDF/FTC en la seva formulació.

Nom	Atazanavir/r	Darunavir/r	Lopinavir/r
Posologia	ATV: 300 mg/dia RTV: 100 mg	DRV: 800 mg/dia RTV: 100 mg	4 comp/dia
PVL – RD 7,5% + IVA	ATV: 12,23 €/càp. RTV: 0,65 €/comp	DRV: 12,19 €/comp. RTV: 0,65 €/comp	2,89 €/comp.
Preu diari	12,88 €	12,84 €	11,56 €
Preu tractament (365 dies)	4.701 €	4.687 €	4.219 €

Nom	Dolutegravir*	EVG/COBI/TDF/FTC**	Raltegravir
Posologia	50 mg/dia	1 comp/dia	400 mg/12h
PVL – RD 7,5% + IVA	18,43 €	27 €	6,66 €/comp.
Preu diari	18,43 €	27 €	13,32 €
Preu tractament (365 dies)	6.727 €	9.855 €	4.862 €

\* Dolutegravir disposa de preu notificat. Se li ha aplicat el RDL 8/2010 per tal d'homogeneïtzar els criteris als càlculs també aplicats als preus finançats.

\*\*Aquesta combinació ja conté TDF/FTC en la seva formulació.

Nom	Abacavir/lamivudina	Tenofovir/emtricitabina
Posologia	1 comp/dia	1 comp/dia
PVL – RD 7,5% + IVA	9,37 €/comp.	12,55 €/comp.
Preu diari	9,37 €	12,55 €
Preu tractament (365 dies)	3.420 €	4.581 €

### Càlcul de cost de les combinacions recomanades per Gesida en pacients naïf

#### Pautes preferents

	Preu /dia	Preu/mes (30 dies)	Preu anual (365 dies)	Preu incremental
--	-----------	--------------------	-----------------------	------------------

TDF/FTC/EFV	18,06 €	541,8 €	6.592 €	Referència
TDF/FTC/RPV	20,14 €	604,2 €	7.351 €	759 €
TDF/FTC+ATV/r	25,43 €	762,9 €	9.281 €	2.689 €
ABC/3TC+ATV/r	22,25 €	667,5 €	8.121 €	1.529 €
TDF/FTC+DRV/r	25,39 €	762,9 €	9.267 €	2.675 €
ABC/3TC+DTG	27,8 €	834 €	10.147 €	3.555 €
TDF/FTC+DTG	30,98 €	929,4 €	11.307 €	4.715 €
EVG/COBI/TDF/FTC	27 €	810 €	9.855 €	3.263 €
TDF/FTC+RAL	25,87 €	776,1 €	9.443 €	2.851 €
ABC/3TC+RAL	22,69 €	680,7 €	8.282 €	1.690 €

## Pautes alternatives

	Preu /dia	Preu/mes (30 dies)	Preu anual (365 dies)
ABC/3TC+EFV	14,88 €	446,4 €	5.431 €
TDF/FTC+NVP	16,06 €	481,8 €	5.862 €
ABC/3TC+DRV/r	22,21 €	666,3 €	8.107 €
TDF/FTC+LPV/r	24,11 €	723,3 €	8.800 €
ABC/3TC+LPV/r	20,93 €	627,9 €	7.639 €

## 7.2. Estudis farmacoeconòmics

El 2013 es va publicar un estudi que va avaluar l'eficiència de les pautes de TARV inicial preferents del panell d'experts de GESIDA i del Pla nacional sobre la sida (PNS).

Les pautes considerades com a preferents per al 2013 no són les mateixes que el 2012. A més, existeix nova evidència científica i s'han produït canvis en els costos que podrien modificar els resultats obtinguts a l'estudi del 2012.

Es fa una avaluació econòmica de costos i eficiència (cost/eficàcia) mitjançant la construcció d'arbres de decisió.

A l'estudi, s'han considerat només els costos directes. S'entén per costos directes el consum de recursos del Servei Nacional de Salut. Dins d'aquests costos, s'han considerat únicament els costos diferencials. Els costos diferencials que s'han tingut en compte són: TARV, maneig d'esdeveniments adversos (EA), estudi genotípic de resistències i determinació d'HLA B\*5701. Els costos directes s'han calculat multiplicant els recursos utilitzats pel cost unitari de cada recurs (a l'article hi consten tant quins són els recursos com el seu cost). El cost d'iniciar una pauta és el cost del TARV i totes les conseqüències (p. ex., EA o necessitat de canviar a una altra pauta) que es produeixen en 48 setmanes per haver pres la decisió d'iniciar TARV amb aquesta pauta.

Per al càlcul de costos s'ha pres com a referència el PVL+4% d'IVA amb la reducció obligatòria del 7,5% del 2013 a Espanya.

L'eficiència ha estat definida en termes de cost/eficàcia. Per cada pauta, s'ha emprat un quocient en què el numerador és el cost d'iniciar tractament amb aquesta pauta i el denominador és l'eficàcia. Representa el cost d'aconseguir un responentor a la setmana 48.

Com que els costos locals d'un hospital concret poden ser diferents als utilitzats en el model, el grup ha desenvolupat una aplicació informàtica que permet assignar costos locals per calcular

els costos del TARV, els costos d'iniciar una pauta, l'eficiència (cost/eficàcia) i l'eficiència relativa d'iniciar tractament amb les diferents pautes. L'aplicació està disponible gratuïtament a <https://dl.dropboxusercontent.com/u/35731022/coste-eficacia-2013/aplicacion-tarv-vih-2013.exe> i a <http://www.gesida.seimc.org>.

Es va realitzar una anàlisi de sensibilitat determinista construïnt 3 escenaris per a cada pauta: basal, més favorable i més desfavorable.

A l'anàlisi del 2013, els costos d'iniciar tractament oscil·laven entre 6.747 euros per TDF/FTC+NVP (considerant el preu de NVP d'alliberació prolongada) i 12.059 euros per TDF/FTC+RAL. L'eficàcia va oscil·lar entre 0,66 per ABC/3TC+LPV/r i ABC/3TC+ATV/r i 0,87 per TDF/FTC+RAL i ABC/3TC+RAL. L'eficiència, en termes de cost/eficàcia, va oscil·lar entre 8.396 i 13.930 euros per responentor a les 48 setmanes, per TDF/FTC/RPV i TDF/FTC+RAL, respectivament. La pauta més eficient va ser TDF/FTC/RPV, seguida de les altres pautes que contenen ITINAN. L'anàlisi de sensibilitat va confirmar la robustesa d'aquestes troballes.

L'eficiència, en termes de cost/eficàcia en l'escenari basal, oscil·la entre 8.396 i 13.930 euros per responentor, per TDF/FTC/RPV i TDF/FTC+RAL, respectivament. A l'escenari més favorable oscil·la entre 7.941 i 13.579 euros per responentor, per TDF/FTC/RPV i TDF/FTC+RAL, respectivament. A l'escenari més desfavorable, oscil·la entre 8.907 i 14.462 euros, per responentor, per TDF/FTC/EFV i ABC/3TC+ATV/r, respectivament.

A la taula s'exposen els costos, el cost-eficàcia i l'eficàcia relativa de les diferents combinacions preferents de GESIDA.

Pauta inicial	Escenario basal				Escenario más favorable				Escenario más desfavorable			
	Coste <sup>a</sup> (euros)	Eficacia	C/E <sup>b</sup>	C/E relativa	Coste <sup>a</sup> (euros)	Eficacia	C/E <sup>b</sup>	C/E relativa	Coste <sup>a</sup> (euros)	Eficacia	C/E <sup>b</sup>	C/E relativa
TDF/FTC/EFV	7.651	0,80	9.556	1,138	7.623	0,82	9.322	1,174	7.684	0,78	9.807	1,101
ABC/3TC+EFV	6.894	0,68	10.135	1,207	6.845	0,71	9.602	1,209	6.950	0,65	10.731	1,205
TDF/FTC/RPV	6.965	0,83	8.396	1,000	6.902	0,87	7.941	1,000	7.035	0,79	8.907	1,000
TDF/FTC+NVP	6.747	0,73	9.218	1,098	6.734	0,75	8.921	1,123	6.762	0,71	9.535	1,071
TDF/FTC+ATV/r	9.660	0,79	12.155	1,448	9.643	0,81	11.855	1,493	9.680	0,78	12.473	1,400
TDF/FTC+DRV/r	9.619	0,84	11.456	1,364	9.576	0,88	10.900	1,373	9.670	0,80	12.075	1,356
TDF/FTC+LPV/r	9.025	0,75	12.092	1,440	9.011	0,77	11.778	1,483	9.042	0,73	12.427	1,395
ABC/3TC+ATV/r	8.891	0,66	13.512	1,609	8.892	0,70	12.680	1,597	8.891	0,61	14.462	1,624
ABC/3TC+LPV/r	8.419	0,66	12.718	1,515	8.365	0,70	12.035	1,515	8.479	0,63	13.480	1,513
TDF/FTC+RAL	12.059	0,87	13.930	1,659	12.056	0,89	13.579	1,710	12.067	0,84	14.303	1,606
ABC/3TC+RAL	11.413	0,87	13.181	1,570	11.379	0,92	12.395	1,561	11.457	0,81	14.080	1,581

ABC: abacavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; /r: potenciado con ritonavir; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; TDF: tenofovir DF; 3TC: lamivudina.

<sup>a</sup> Coste de iniciar una pauta, considerando todas las consecuencias (incluyendo efectos adversos y cambios a otras pautas) que se producen en 48 semanas por haber tomado la decisión de iniciar TARV con esa pauta.

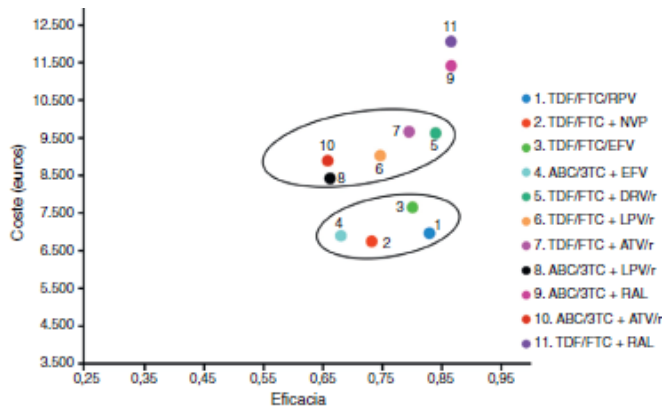
<sup>b</sup> Eficacia o relación coste/eficacia. Representa el coste (euros) para el SNS de obtener un responentor (< 50 copias de ARN de VIH/ml de plasma a las 48 semanas; ITT-E missing or NC=failure).

En termes relatius, si s'inicia TARV amb la pauta TDF/FTC+RAL, aconseguir un responentor és un 65,9% més car que amb la pauta TDF/FTC/RPV a l'escenari basal, un 71% més car a l'escenari més favorable, i un 60,6% més car a l'escenari més desfavorable.

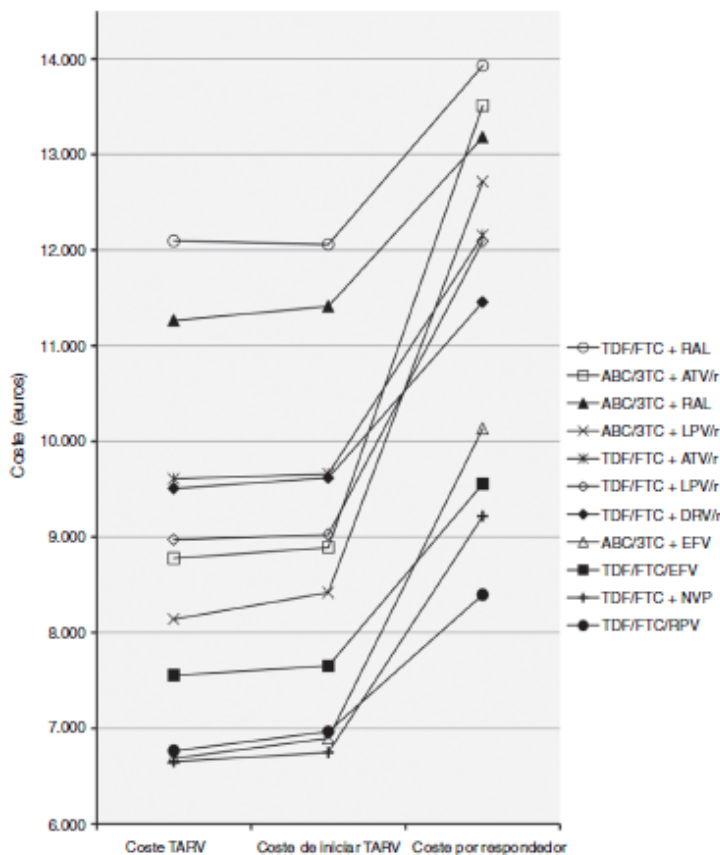
Entre les pautes que contenen ITINAN, la més eficient és TDF/FTC/RPV, seguida de TDF/FTC+NVP, TDF/FTC/EFV i ABC/3TC+EFV. Amb aquesta última aconseguir un responentor és un 20,7% més car que amb TDF/FTC/RPV.

Entre les pautes que contenen un IP/r, la més eficient és TDF/FTC+DRV/r i la menys eficient és ABC/3TC+ATV/r, amb la qual aconseguir un responentor és un 17,9% més car que amb TDF/FTC+DRV/r.

Gràfics de cost-eficàcia



Al gràfic s'observa com el tractament amb un inhibidor de la integrasa (raltegravir) és el menys cost-efectiu de tots. El tractament amb ITINAN és més cost-efectiu que amb IP/r.



Al gràfic s'observa com les pautes preferents de GESIDA s'agrupen també en tres grups en funció del cost d'adquisició del fàrmac, el cost d'iniciar el TARV i el cost d'un respondedor.

Les pautes del 2014 s'han vist modificades respecte al document del 2013. Les combinacions TDF/FTC+RPV, ABC/3TC+ATV/r i ABC/3TC+RAL han passat a considerar-se pautes preferents i també s'han introduït com a pautes preferents les noves combinacions ABC/3TC+DTG, TDF/FTC+DTG i TDF/FTC/EVG/COBI. Aquestes tres últimes combinacions, no estan incloses a l'estudi de cost/eficàcia de GESIDA.

### 7.3. Impacte pressupostari



Des de la seva identificació el 1983 com a causant de la Síndrome de la immunodeficiència adquirida, el VIH s'ha convertit en una pandèmia. Presenta un gran impacte socioeconòmic a nivell mundial i s'estima que més de 65 milions de persones s'han infectat de VIH i es produeixen 2,7 milions de noves infeccions anuals.

Segons el Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya, s'estima que a Catalunya la taxa anual global de nous diagnòstics d'infecció per VIH és d'aproximadament 10,2 casos per 100.000 habitants.

Des de l'01.01.2001 fins al dia 30.06.2010 s'han declarat al registre 6.134 casos de VIH residents a Catalunya. Des de gener de 2001 fins al desembre de 2009 la mitjana de nous casos declarats/any va ser de 612,9 (rang 560-760).

S'assumeix un escenari en què el 60% dels pacients serien candidats a un ITINAN, el 20% de pacients són candidats a un IP/r i l'altre 20% serien candidats a un InInt, però no es disposa de suficient informació de quin seria el percentatge de pacients que utilitzaria cadascuna de les combinacions d'antiretrovirals, per a poder fer una estimació de l'impacte pressupostari.

## 8. Bibliografia

Fitxa tècnica Reyataz<sup>®</sup> (atazanavir), Prezista<sup>®</sup> (darunavir), Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), Sustiva<sup>®</sup> (efavirenz), Viramune<sup>®</sup> (nevirapina), Edurant<sup>®</sup> (rilpivirina), Eviplera<sup>®</sup> (tenofovir/emtricitabina/rilpivirina), Truvada<sup>®</sup> (tenofovir/emtricitabina), Kivexa<sup>®</sup> (abacavir/lamivudina), Tivicay<sup>®</sup> (dolutegravir), Stribild<sup>®</sup> (elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina), Isentress<sup>®</sup> (raltegravir).

European Public Assessment Report (EPAR) de l'EMA de Reyataz<sup>®</sup> (atazanavir), Prezista<sup>®</sup> (darunavir), Kaletra<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), Sustiva<sup>®</sup> (efavirenz), Viramune<sup>®</sup> (nevirapina), Edurant<sup>®</sup> (rilpivirina), Eviplera<sup>®</sup> (tenofovir/emtricitabina/rilpivirina), Tivicay<sup>®</sup> (dolutegravir), Stribild<sup>®</sup> (elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina), Isentress<sup>®</sup> (raltegravir), Truvada<sup>®</sup> (tenofovir/emtricitabina), Kivexa<sup>®</sup> (abacavir/lamivudina). Disponibles a:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Molina JM, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008; 372(9639):646-55.

Molina JM, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53(3):323-32.

Ortiz R, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008; 22(12):1389-97.

Mills AM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; 23(13):1679-88.

Soriano V, et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther*. 2011;16(3):339-48.

Gathe J, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2011;16(5):759-69.

Molina JM, *et al*. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a phase 3, randomised double-blind, active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378:238-46.

Cohen JC, *et al*. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011; 378(9787):229-37.

Rimsky et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE Studies: 48-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59:39-46.

Cohen C, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2014; 28: 989-97

Walmsley SL, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18.

Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381(9868):735-43.

Raffi F, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 927–35.

Clotet B, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014 Mar 31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2. [Epub ahead of print]

Sax PE, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012; 379(9835):2439-48. Erratum in: *Lancet*. 2012;380(9843):730.

Wohl DA, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65(3): e118-e121.

DeJesus E, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379(9835):2429-38.

Clumeck N, et al. Double-blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/ Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/ Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 65(3): e121-e124.

Lennox JL, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9692):796-806.

Lennox JL, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(1):39-48.

Rockstroh JK, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/emtricitabine for treatment-naïve human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(8):807-16.

DeJesus E, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials*. 2012;13(4):228-32.

Rockstroh JK, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine In Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients: Final Five-Year Results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013; 63(1):77-85.

Sax PE, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med.* 2009; 361(23):2230-40.

Daar ES, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med.* 2011;154(7):445-56.

Smith KY et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23: 1547-1556.

British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight). *HIV Medicine* 2014; 15 (Suppl. 1): 1–85.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [consultat el maig 2014]. Disponible a:  
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines version 7.0, october 2013 [consultat el maig 2014]. Disponible a: [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf)

Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014) [consultat el maig 2014]. Disponible a:  
<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>

Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: metaregression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients *HIV Med.* 2009;10(9):527-35.

Blasco AJ et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2013 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31(9):568–78.

Annex 1. Avantatges i inconvenients dels antiretrovirals recomanats com a teràpia antiretroviral inicial (extret de les guies del United States Department of Health and Human Services [DHHS])

Classe	Fàrmac	Avantatges	Inconvenients
Combinacions d'inhibidors de la transcriptasa inversa d'anàlegs de nucleòsids o nucleòtids	ABC/3TC	-El menjar no afecta l'absorció. -Coformulat.	-Potencial de reaccions d'hipersensibilitat greus amb abacavir en pacients amb HLA-B*5701. -Menors respostes virològiques en pacients amb ARN-VIH basal > 100.000 còpies/ml quan es compara amb TDF/FTC en l'estudi ACTG 5202, però no en l'estudi HEAT. Aquesta diferència no es va veure quan ABC/3TC es va utilitzar en combinació amb DTG. -Alguns estudis observacionals de cohorts mostren augment potencial d'esdeveniments cardiovasculars, especialment en els pacients amb factors de risc cardiovascular.
	TDF/FTC	-Millors respostes virològiques que amb ABC/3TC en pacients amb càrrega viral basal >100.000 còpies/ml en l'estudi ACTG 5202; no obstant això, no es va veure a l'estudi HEAT. -Actiu contra virus de l'hepatitis B; recomanat en la coinfecció VIH/VHB. -El menjar no afecta l'absorció. -Coformulat (TDF/FTC, TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/RPV).	-Pot produir insuficiència renal, incloent tubulopatia proximal i insuficiència renal aguda o crònica. -Fracàs virològic precoç de nevirapina +TDF + (FTC o 3TC) en assaigs clínics petits. -Pot produir disminució en la densitat mineral òssia.

Classe	Fàrmac	Avantatges	Inconvenients
Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids		<b>Avantatges ITINAN:</b> -Semivida llarga	<b>Inconvenients ITINAN:</b> -Major risc de resistència al moment del fracàs virològic que amb els IP. -Resistència creuada potencial. -Erupció cutània. -Potencial d'interaccions farmacològiques amb el CYP450. -Transmissió de resistències més habitual que amb els IP.
	Efavirenz	-Resposta virològica no inferior o superior amb la majoria de comparadors, fins a l'actualitat. -Dosi única diària. -Coformulat amb TDF/FTC.	-Efectes adversos neuropsiquiàtrics. -Teratogènic en monos. S'han reportat diversos casos de defectes del tub neural en infants nascuts de dones exposades a efavirenz en el primer trimestre de l'embaràs. -Dislipèmia.
	Nevirapina	-Menys efectes sobre els lípids que amb efavirenz. -Dosi única diària amb comprimit d'alliberació allargada. -El menjar no afecta l'absorció.	-Major incidència d'erupció cutània que altres ITINAN, incloent reaccions d'hipersensibilitat rares però greus. -Major incidència d'hepatotoxicitat que altres ITINAN, incloent casos greus i fatals de necrosi hepàtica. -Contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu (Child B o C). -Els pacients naïf a ARV amb recomptes de CD4 basals elevats (>250 cèls/mm <sup>3</sup> en dones, >400 cèls/mm <sup>3</sup> ) tenen major risc d'esdeveniments hepàtics simptomàtics.
	Rilpivirina	-Dosi única diària -Coformulat amb TDF/FTC	-No recomanat l'ús en pacients amb CV basal >100.000 còpies/ml, perquè la taxa de

		<p>-Comparat amb efavirenz:                      -Menys discontinuacions per efectes adversos a SNC.                      -Menys efectes en el perfil de lípids.                      -Menys erupcions cutànies.</p>	<p>fracassos virològics és major en aquests pacients.                      -Major taxa de fracassos virològics en pacients amb recompte basal de CD4&lt;200 cèls/mm<sup>3</sup>.                      -Més mutacions a ITINAN, TDF i 3TC associades a fracàs virològic amb rilpivirina, que amb un règim que conté efavirenz+2 ITIAN.                      -Necessitat d'administrar junt amb menjar.                      -L'absorció requereix pH gàstric baix.                      -Contraindicat junt amb inhibidors de la bomba de protons.                      -Utilitzar amb precaució quan es coadministri amb un fàrmac que presenta risc conegut de <i>torsades de pointes</i>.</p>
Inhibidors de la proteasa		<p><b>Avantatges IP:</b>                      -Barrera genètica per resistències més elevada que els ITINAN, elvitegravir i raltegravir.                      -No és habitual la resistència a IP potenciats amb ritonavir al moment del fracàs virològic.</p>	<p><b>Inconvenients IP:</b>                      -Complicacions metabòliques com dislipèmia, resistència a la insulina i hepatotoxicitat.                      -Efectes adversos gastrointestinals.                      -Inhibidors i substrats del CYP3A4: potencial d'interaccions farmacològiques.</p>
	Atazanavir/r	<p>-Dosi única diària.                      -La combinació amb ritonavir permet tenir major concentració d'atazanavir i major efecte antiviral.</p>	<p>-Més alteracions en el perfil lipídic que amb atazanavir no potenciat.                      -Més hiperbilirubinèmia i icterícia que atazanavir no potenciat.                      -Necessitat d'administrar junt amb menjar.                      -L'absorció depèn del menjar i el pH gàstric baix.                      -Pot produir nefrolitiasi, colelitiasi i nefrotoxicitat</p>
	Darunavir/r	<p>-Dosi única diària.                      -Eficàcia virològica potent.</p>	<p>-Erupció cutània.                      -Requereix administrar junt amb menjar.</p>
	Lopinavir/r	<p>-Coformat amb ritonavir. Pot prevenir de no prendre el ritonavir o l'IP actiu.                      -El menjar no afecta l'absorció.                      -Major augment del recompte de CD4 que amb els règims basats amb efavirenz.</p>	<p>-Requereix 200 mg al dia de ritonavir.                      -Menys exposició de fàrmac en dones embarassades. Pot requerir un augment de dosi al tercer trimestre.                      -Dosi única diària no recomanada en embarassades.                      -Resultats de la concentració vall menors amb la dosi única diària que amb la dosificació dos cops al dia.                      -Possibilitat de major risc d'infart de miocardi associat amb l'ús acumulatiu de lopinavir/r.                      -Possible nefrotoxicitat                      -S'han reportat allargaments de l'interval PR i QT. Utilitzar amb precaució en pacients amb risc d'anormalitats en la conducció cardíaca o que rebin altres fàrmacs amb un efecte similar.</p>
Inhibidors de la integrasa	Dolutegravir	<p>-Dosi única diària                      -Els règims que contenen DTG presenten majors taxes de supressió virològica que els règims que contenen EFV o DRV/r, sobretot degut a menys aturades de tractament.                      -Pot tenir una barrera més elevada de resistència que EVG o RAL.                      -Ha demostrat potència virològica amb TDF/FTC i ABC/3TC independentment de la càrrega viral prèvia al tractament.                      -Efectiu en virus resistents a RAL I EVG si es dona el doble de dosi (50 mg/12h)                      -No necessari donar amb menjar                      -No interaccions amb el CYP3A4.</p>	<p>-Inhibeix la secreció tubular renal de la creatinina i pot augmentar la creatinina sèrica, sense afectar la funció glomerular.                      -L'absorció oral es pot reduir si s'administra simultàniament amb productes que continguin cations polivalents (antiàcids o suplementes que continguin Al<sup>3+</sup>, Ca<sup>2+</sup> o Mg<sup>2+</sup>)                      -Substrat de l'UGT: interaccions potencials amb altres fàrmacs.</p>

	Elvitegravir	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Coformulat amb cobicistat/TDF/FTC</li> <li>-Dosi única diària</li> <li>-No inferior a EFV/TDF/FTC i TDF/FTC+ATV/r</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-EVG no està recomanat en pacients amb un Clcr basal <math>\geq 70</math> ml/min; el tractament s'hauria d'aturar si el Clcr disminueix a <math>&lt; 50</math> ml/min.</li> <li>-Cobicistat és un inhibidor potente del CYP3A4 que pot provocar interaccions significatives amb substrats del CYP3A.</li> <li>-L'absorció oral es pot reduir amb l'administració simultània d'antiàcids que continguin cations polivalents com <math>Al^{3+}</math> o <math>Mg^{2+}</math>.</li> <li>-Cobicistat inhibeix la secreció tubular activa de creatinina i pot augmentar la creatinina sèrica, sense afectar la funció glomerular renal.</li> <li>-Té potencial per produir l'aparició o empitjorament de la funció renal.</li> <li>-Pot tenir barrera genètica baixa per les resistències que la que tenen els règims basats en IP potenciat o DTG.</li> <li>-S'ha d'administrar amb menjar.</li> </ul>
	Raltegravir	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Resposta virològica no inferior a efavirenz.</li> <li>-Menys efectes adversos relacionats amb el fàrmac i menys canvis en el perfil lipídic que amb efavirenz.</li> <li>-El menjar no afecta l'absorció.</li> <li>-Menys interaccions farmacològiques que amb règims basats amb ITINAN i IP.</li> <li>-Major experiència post-comercialització comparat amb els altres inhibidors de la integrasa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Administració dos cops al dia.</li> <li>-Barrera genètica per resistències més baixa que amb els règims basats en IP potenciat o DTG.</li> <li>-S'ha reportat augment en la creatininas, miopatia i rabdomiòlisi.</li> <li>-S'han reportat casos de reaccions d'hipersensibilitat greu (incloent síndrome d'Stevens-Johnson, necrosi epidèrmica tòxica).</li> <li>-Els antiàcids que contenen metalls poden reduir l'absorció de RAL. No es recomana coadministrar RAL amb antiàcids que continguin <math>Al^{3+}</math> i/o <math>Mg^{2+}</math>. Es pot administrar amb antiàcids que continguin <math>CaCO_3</math>.</li> <li>-<b>Substrat de l'UGT:</b> interaccions potencials amb altres fàrmacs.</li> </ul>