

Doravirina, doravirina/lamivudina/ tenofovir disoproxil fumarat, dolutegravir/lamivudina i emtricitabina/tenofovir alafenamida, sol i combinat amb bictegravir, darunavir/ cobicistat i rilpivirina

Indicació avaluada:

Tractament del virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïfs

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Data: 13 de gener del 2021

Versió 01

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro i Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Josep Mallolas (Unitat de VIH-SIDA de l'Hospital Clínic de Barcelona), Hernando Knobel (Servei de Malalties Infeccioses del Parc de Salut Mar).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Gemma Puig, Montserrat Gasol, Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Lucía Váñez

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Emtricitabina/tenofovir alafenamida, sol i combinat amb bictegravir, darunavir/cobicistat/ i rilpivirina; dolutegravir/lamivudina, doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarat per al tractament del virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïfs. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: emtricitabina / tenofovir alafenamida, bictegravir, darunavir / cobicistat, rilpivirina, dolutegravir / lamivudina, doravirina / lamivudina / tenofovir disoproxil fumarat, VIH-1, naïfs.

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	5
2. Àrea descriptiva del problema de salut	6
2.1. Descripció del problema de salut	6
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	8
3.1. Mecanisme d'acció	9
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	10
3.3. Posologia i forma d'administració.....	11
3.4. Utilització en poblacions especials	12
3.5. Dades farmacocinètiques	14
4. Evidència disponible	15
5. Avaluació de l'eficàcia	16
5.1. Assaig clínic	16
5.1.1. Característiques principals dels assaigs	16
5.1.2. Consideracions generals dels estudis principals	20
5.1.3. Característiques dels pacients inclosos	21
5.1.3.1. Resultats destacats	22
6. Avaluació de la seguretat	28
6.1. Esdeveniments adversos	28
Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació BIC/FTC/TAF	28
Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació FTC/TAF	30
Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació DTG/3TC.....	34
Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació DOR/3TC/TDF i DOR	35
6.2. Interaccions	37
6.2.1. Pla de gestió de riscos	39
7. Validesa interna i aplicabilitat	41
Per als estudis de BIC/FTC/TAF	42
Per als estudis de FTC/TAF	43
Per als estudis de DTG/3TC	46

Per als estudis de DOR i DOR/3TC/TDF	47
8. Àrea econòmica.....	49
Cost del tractament	49
Estimació del nombre de pacients candidats	51
Annex 1. Glossari antiretrovirals	52
Annex 2. Característiques, avantatges i inconvenients de les pautes antiretrovirals	52
Annex 3. Avaluació de fonts secundàries	55
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions	55
Avaluacions d'altres organismes.....	59
Bibliografia.....	62

1. Punts clau

- En aquest informe s'avaluen els medicaments recentment comercialitzats i/o prèviament no avaluats per al tractament de la infecció per al virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïfs. Els nous principis actius inclosos són: bictegravir, tenofovir alafenamida i doravirina.
- Els estudis inclosos són majoritàriament de fase III, aleatoritzats, de doble cegament, i amb control actiu, de no inferioritat. Per a tots ells, la representació era baixa per al sexe femení (7-16%), l'edat avançada (mediana de 31 i 34 anys), els pacients amb alta càrrega viral (7-14%) i els pacients amb baixos nivells de limfòcits CD4+ (15-23%).
- La combinació amb BIC demostra la no inferioritat respecte a les combinacions amb DTG amb altes taxes de resposta per a tots els grups. Les dades dels assajos mostren que la barrera genètica és similar a la de DTG. Els principals esdeveniments adversos (EA) relacionats amb BIC/FTC/TAF van ser: nàusees, diarrea i cefalea. Els EA renals, neuropsiquiàtrics i sobre el pes corporal, es consideren similars als obtinguts amb DTG. Per altra banda, BIC/FTC/TAF va mostrar un pitjor perfil lipídic respecte a la combinació amb DTG/ABC/3TC, i no es pot descartar el risc de trastorns hepatobiliars associats a BIC.
- La combinació amb TAF demostra la no inferioritat respecte a les combinacions amb TDF i en alguns casos arriba a ser superior. Els principals EA relacionats amb el tractament van ser diarrea i nàusees. TAF té un perfil de toxicitat òssia i renal millor que TDF (dades fins a 144 setmanes), però s'associa a un empitjorament del perfil lipídic i a augment de pes.
- La biteràpia amb DTG+3TC demostra la no inferioritat respecte a DTG+FTC/TDF amb una possible menor eficàcia per al subgrup amb nivells de CD4+ \leq 200 cèl·lules/mL. La DTG+3TC presenta una taxa menor d'EA relacionats amb el tractament, especialment en l'aparició de nàusees. Els EA ossis i renals van ser estadísticament inferiors per a DTG+3TC, mentre que els efectes sobre el perfil lipídic van ser pitjors. L'increment de pes va ser lleugerament superior per a la DTG+3TC.
- La combinació amb DOR demostra la no inferioritat respecte a DRV/ritonavir i respecte a la combinació amb EFV/FTC/TDF, tot i que amb taxes de respostes inferiors al 85% en tots els casos. DOR tindria un perfil de resistències diferent a la resta d'ITINN. Quant als EA, les principals diferències van ser: les nàusees, més freqüents en el grup DRV i el mareig, somnis anormals i erupció cutània que van ser més freqüents per al grup EFV. DOR va presentar alteracions de la bilirubina amb major freqüència que DRV i EFV, però un millor perfil lipídic.
- Actualment, es disposa de múltiples combinacions de tractament antiretroviral per a pacients naïfs amb altes taxes de resposta. El tractament d'inici ideal ha de complir amb la facilitat de la presa, bona tolerància, no requerir l'estudi previ d'HLA-B*5701 (ABC), mínim risc d'interaccions farmacològiques i alta probabilitat de mantenir activitat antiretroviral en CVP elevades, baixes xifres de CD4+ o de virus amb mutacions de resistència basal.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El virus de la immunodeficiència humana o VIH és un retrovirus que infecta i es replica principalment en els limfòcits T CD4+ i els macròfags, destruint aquestes cèl·lules i causant una progressiva immunodeficiència(1) que pot afectar greument la salut i conduir a la mort(2). Les vies de transmissió són parenteral, sexual i vertical.

La infecció per VIH sol passar de forma inadvertida ja que sovint és asimptomàtica – 60% dels casos(3)— o pot presentar símptomes inespecífics(1): febre, limfadenopaties, mal de gola, erupció cutània, miàlgia/artràlgia i cefalea(3). Durant la fase inicial aguda té lloc una ràpida replicació viral amb el consegüent increment de la virèmia i la depleció dels limfòcits CD4+(3). Aproximadament als sis mesos de la infecció, s'assoleix un estat estacionari que manté la càrrega viral plasmàtica (CVP) i els nivells de limfòcits CD4+ estables(3) i que dona pas a una fase crònica, amb una virèmia mantinguda i una progressiva disminució dels limfòcits CD4+, que pot arribar a nivells per sota de 200 cèl·lules/ μ L aproximadament als 8-10 anys sense tractament(3). La síndrome d'immunodeficiència adquirida (sida) es defineix quan els nivells de CD4+ són inferiors a 200 cèl·lules/ μ L o en presència d'alguna condició associada a la sida (infeccions oportunistes i neoplàsies) sense tenir en compte el recompte limfocitari(3).

La infecció pel VIH continua amenaçant la vida de les persones infectades que no inicien tractament òptim de la forma més precoç possible i/o estan infectades per variants del virus resistents a diferents fàrmacs antiretrovirals(4). L'objectiu del tractament antiretroviral (TAR) és aconseguir la supressió viral (SV) (CVP per sota de 50 còpies/mL) de forma permanent per tal d'evitar la transmissió (indetectable = intransmissible) i perquè s'associa a la màxima recuperació immunològica i prevé l'aparició de mutacions de resistència. L'inici del tractament sempre ha de ser individualitzat i ha de tenir en compte la posició i disposició del pacient. Es recomana determinar els nivells de CD4+ i la CVP prèviament al tractament, tot i que no sempre és imprescindible disposar d'aquests resultats per iniciar el TAR(5).

2.2. Tractament de la malaltia

Les guies espanyoles actuals recomanen iniciar el tractament de forma precoç a tots els pacients infectats pel VIH-1, amb simptomatologia o sense i amb independència dels nivells de cèl·lules CD4+, excepte en aquells pacients amb una CVP indetectable de forma mantinguda sense TAR (controladors d'elit), per als quals no es disposa de dades que justifiquin el benefici de l'inici precoç del tractament.

Les pautes actuals d'inici consisteixen en el tractament combinat de dos o tres fàrmacs. Les pautes triples han d'incloure dos ITIAN (preferentment FTC/TAF o ABC/3TC) associats a un tercer fàrmac

que pot ser un INI, un ITINN i un IP/p (5). Al 2015, el Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA) va fer la proposta, basada en l'evidència científica disponible en aquell moment, d'usar com a opcions preferents en pacients naïfs la combinació de ABC/3TC per a pacients amb CVP \leq 100.000 còpies/mL, i la combinació FTC/Tenofovir per als pacients amb CVP $>$ 100.000 còpies/mL. Per a DTG, la combinació de ITIAN recomanada era la d'ABC/3TC sense tenir en compte la CVP. En relació amb la formulació de tenofovir, el CAMHDA recomanava no usar TDF en aquells pacients amb risc de nefropaties o osteoporosi(6). Les guies nacionals estan d'acord amb aquestes recomanacions. Consideren les combinacions amb TDF una alternativa al TAF en règims sense potenciadors i sempre i que no hi hagi risc per a la funció renal ni òssia del pacient candidat. A més, especifiquen que s'ha d'evitar l'ús de la combinació d'ABC/3TC amb IP potenciat o un ITINN en pacients amb CVP $>$ 100.000 còpies/mL. L'opció preferent com a tercer fàrmac en les teràpies triples són els INI i les pautes recomanades com a inici de tractament són: BIC/FTC/TAF; DTG/ABC/3TC o DTG/FTC/TAF o RAL+ FTC/TAF(5). Aquesta recomanació va de la mà de les guies europees actuals(7). L'única pauta doble actualment recomanada és la combinació d'un ITIAN (3TC) amb un INI (DTG) i es considera també una pauta preferent(5).

Actualment, no es recomana com a pauta d'inici cap combinació amb un ITINN o un IP, sinó que formarien part de les pautes alternatives. En cas de requerir iniciar el tractament amb un IP, es recomana que la combinació a utilitzar sigui DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF(5).

El ventall de fàrmacs i formulacions noves disponibles actualment permeten aconseguir taxes de SV superiors al 90% en pacients naïfs, amb un bon perfil de tolerància i seguretat. Tot i així, el principal motiu de canvi de tractament és la toxicitat associada al TAR i la simplificació dels règims terapèutics. El repte del TAR actualment és, doncs, mantenir la SV al llarg del temps, assegurant la màxima tolerabilitat, conveniència i permetent una bona adherència(8). Així, la pauta ideal d'inici ha de complir la facilitat de la presa, bona tolerància, no requerir l'estudi previ d'HLA-B*5701 (ABC), mínim risc d'interaccions farmacològiques i alta probabilitat de mantenir activitat antiretroviral en CVP elevades, baixes xifres de CD4+ o de virus amb mutacions de resistència basal. En cas d'existir coinfecció, el TAR hauria de ser actiu enfront del VHB(5). Recentment, han sortit al mercat nous fàrmacs no avaluats ni inclosos a l'informe del CAMHDA anterior. L'objectiu d'aquest informe és actualitzar la informació sobre el tractament del VIH en pacients naïfs i posicionar els nous fàrmacs entre les opcions terapèutiques disponibles actualment.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques dels fàrmacs avaluats

Fàrmac	Bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Biktarvy®)
Laboratori	Gilead Sciences Ireland UC
Presentacions	Biktarvy® 50/200/25 mg. Comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	-
Codi ATC	J05AR20
Procediment d'autorització	Centralitzat (21.06.2018 EMA / 07.02.2018 FDA)
Data de comercialització de la indicació	01.03.2019
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta.
Fàrmac	Emtricitabina/tenofovir alafenamida (Descovy®)
Laboratori	Gilead Sciences Ireland UC
Presentacions	Descovy® (200/10 mg) i Descovy® (200/25 mg). Comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	-
Codi ATC	J05AR17
Procediment d'autorització	Centralitzat (21.04.2016 EMA / 04.04.2016 FDA)
Data de comercialització de la indicació	01.05.2017
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta
Fàrmac	Darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Symtuza®)
Laboratori	Janssen-Cilag International NV
Presentacions	Symtuza® 800/150/200/10 mg. Comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	-
Codi ATC	J05AR22
Procediment d'autorització	Centralitzat (21.09.2017 EMA / 17.07.2018 FDA)
Data de comercialització de la indicació	01.04.2018
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta
Fàrmac	Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida (Odefsey®)
Laboratori	Gilead Sciences Ireland UC
Presentacions	Odefsey® 200/25/25 mg. Comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa
Codi ATC	J05AR19
Procediment d'autorització	Centralitzat (21.06.2016 EMA / 01.03.2016 FDA)
Data de comercialització de la indicació	01.06.2018
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta
Fàrmac	Dolutegravir/lamivudina (Dovato®)
Laboratori	ViiV Healthcare BV
Presentacions	Dovato® 50/300 mg. Comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Manitol
Codi ATC	J05AR25
Procediment d'autorització	Centralitzat (01.07.2019 EMA / 08.04.2019 FDA)
Data de comercialització de la indicació	01.01.2020
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta

Taula 1 (continuació). Característiques dels fàrmacs avaluats

Fàrmac	Doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarat (Delstrigo®)
Laboratori	Merck Sharp & Dohme Limited
Presentacions	Delstrigo® 100/300/245 mg. Comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa
Codi ATC	J05AR24
Procediment d'autorització	Centralitzat (22.11.2018 EMA / 30.08.2018 FDA)
Data de comercialització de la indicació	01.08.2020: resolució de finançament negativa
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta
Fàrmac	Doravirina (Pifeltro®)
Laboratori	Merck Sharp & Dohme Limited
Presentacions	Pifeltro® 100 mg. Comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa, croscarmel·losa sòdica
Codi ATC	J05AG06
Procediment d'autorització	Centralitzat (22.11.2018 EMA / 30.08.2018 FDA)
Data de comercialització de la indicació	01.08.2020
Condicions de dispensació	Ús hospitalari. Amb recepta

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada dels medicaments.

3.1. Mecanisme d'acció

Inhibidors de la integrasa (INI): bloquegen la integrasa i, per tant, impedeixen la incorporació de l'ADN víric a l'ADN de la cèl·lula infectada. S'impedeix la replicació del VIH.(9)

Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (ITIAN): mantenen una similitud estructural amb els nucleòsids i nucleòtids fisiològics. Són profàrmacs, requereixen ser fosforilats intracel·lularment per ser actius. Un cop en la seva forma activa, inhibeixen la transcriptasa inversa de forma competitiva. S'incorporen a la cadena d'ADN víric interrompent la seva elongació i, per tant, la replicació viral.(10)

Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINN): inhibeixen, també, la transcriptasa inversa però sense necessitat de ser fosforilats. Inhibeixen l'enzim per unió no competitiva al centre catalític o a un lloc proper a aquest.(10)

Inhibidors de la proteasa (IP): bloquegen la proteasa vírica impedit la maduració de les proteïnes víriques i inhibint de forma potent la replicació viral. La proteasa actua fragmentant els precursors proteics de les proteïnes funcionals gag i gag-pol, la qual cosa dona lloc a virus sense capacitat infectiva. Actuen de forma directa, inhibint el centre catalític de la proteasa.(10)

Potenciadors (p): inhibidors del metabolisme mediat per la família CYP3A. Potencien l'exposició sistèmica dels substrats d'aquest enzim.(10)(11)

Taula 2. Descripció de les famílies dels fàrmacs de cada medicament		
Medicament	Principi actiu	Família de fàrmacs
Biktarvy®	Bictegravir (BIC)	INI
	Emtricitabina (FTC)	ITIAN
	Tenofovir alafenamida (TAF)	ITIAN
Descovy®	Emtricitabina (FTC)	ITIAN
	Tenofovir alafenamida (TAF)	ITIAN
Symtuza®	Darunavir (DRV)	IP
	Cobicistat (COBI ó c)	Potenciador
	Emtricitabina (FTC)	ITIAN
	Tenofovir alafenamida (TAF)	ITIAN
Odefsey®	Rilpivirina (RPV)	ITINN
	Emtricitabina (FTC)	ITIAN
	Tenofovir alafenamida (TAF)	ITIAN
Dovato®	Dolutegravir (DTG)	INI
	Lamivudina (3TC)	ITIAN
Delstrigo®	Doravirina (DOR)	ITINN
	Lamivudina (3TC)	ITIAN
	Tenofovir disoproxil (TDF)	ITIAN
Pifeltro®	Doravirina (DOR)	ITINN

3.2. Indicacions i data d'autorització

Taula 3. Indicació aprovada		
Fàrmac	Indicació aprovada per l'EMA i l'AEMPS	Indicació aprovada per l'FDA
Biktarvy®	Tractament de pacients adults infectats pel VIH-1 sense cap mutació coneguda present o passada associada a resistència als inhibidors de la integrasa, emtricitabina o tenofovir.	Tractament de pacients adults infectats pel VIH-1 sense TAR previ o com a substitució del règim ARV en pacients amb supressió virològica amb règim ARV estable durant almenys 3 mesos, sense història de fracàs al tractament i sense canvis associats a resistència als components individuals de Biktarvy®.
Descovy®	En combinació amb altres fàrmacs ARV per al tractament d'adults i adolescents (≥ 12 anys, ≥ 35 kg) infectats pel VIH-1.	En combinació amb altres ARV per al tractament de la infecció per VIH en adults i adolescents ≥ 12 anys.
Symtuza®	Tractament de la infecció pel VIH-1 en adults i adolescents (≥ 12 anys i amb ≥ 40 kg). L'anàlisi genotípica ha de guiar l'ús de Symtuza®.	Tractament de la infecció del VIH-1 en adults sense TAR previ i per a adults amb supressió virològica en règim estable ARV durant almenys 6 mesos sense canvis associats a resistència per DRV o tenofovir.
Odefsey®	Tractament d'adults i adolescents (≥ 12 anys amb pes corporal de ≥ 35 kg) infectats pel VIH-1 sense mutacions conegudes associades a ITINN, tenofovir o FTC i amb una càrrega viral de VIH-1 ≤ 100.000 còpies/mL.	Règim complet per al tractament de la infecció del VIH-1 en pacients ≥ 12 anys com a teràpia inicial en pacients sense TAR previ amb RNA VIH-1 ≤ 100.000 còpies/mL; o com a tractament de substitució en pacients amb supressió virològica durant almenys 6 mesos, sense història de fracàs al tractament i sense substitucions associades a resistència a cap dels components d'Odefsey®.
Dovato®	Tractament de la infecció per VIH-1 en adults i adolescents (≥ 12 anys i amb ≥ 40 Kg) sense resistència coneguda o sospita de resistència a INI o lamivudina.	Tractament de la infecció per VIH-1 en adults sense TAR previ i sense canvis associats a resistència pels components individuals de Dovato®.
Delstrigo®	Tractament d'adults infectats pel VIH-1 sense resistència passada o present a ITINN, lamivudina o tenofovir.	Tractament de la infecció per VIH-1 en adults sense història de tractament previ.
Pifeltro®	En combinació amb altres fàrmacs ARV, per al tractament d'adults infectats pel VIH sense resistència passada o present a ITINN.	Tractament de la infecció per VIH-1 en adults sense història de tractament previ.

ARV: antiretroviral; TAR: tractament antiretroviral.

3.3. Posologia i forma d'administració

La pauta recomanada per a tots els medicaments avaluats és l'administració d'un comprimit diari. Els comprimits no es poden triturar, partir o mastegar. Tots es poden administrar amb menjar o sense, excepte Symtuza® i Odefsey® que cal que s'administrin amb aliments.

L'existència de dues dosificacions diferents de tenofovir alafenamida i, per tant, de dues presentacions de Descovy®, està relacionada amb el tercer fàrmac amb el qual es combini, així:

La presentació de 200 mg/**10 mg** és la recomanada quan s'administra Descovy® amb:

- Atazanavir amb ritonavir o amb cobicistat; darunavir amb ritonavir o cobicistat, o lopinavir amb ritonavir.

La presentació de 200 mg/**25 mg** és la recomanada quan s'administra Descovy® amb:

- Dolutegravir, efavirenz, maraviroc, nevirapina, rilpivira o raltegravir.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 4. Ús dels medicaments en poblacions especials (12–17)							
	Biktarvy®	Descovy®	Symtuza®	Odefsey®	Dovato®	Delstrigo®	Pifeltro®
Edat avançada	No cal ajust de dosi.	No cal ajust de dosi.	Informació limitada, es recomana precaució en >65 anys.	No cal ajust de dosi.	No cal ajust de dosi.	No cal ajust de dosi. Administrar amb precaució.	No cal ajust de dosi.
Pediatría	No hi ha dades disponibles de seguretat i eficàcia en < 18 anys.	No hi ha dades disponibles per a infants < 12 anys o amb pes < 35 kg.	No hi ha informació per a infants entre 3 i 12 anys o pes < 40 kg. Per seguretat no s'ha d'utilitzar en < 3 anys.	No hi ha dades disponibles per a infants <12 anys o amb pes < 35 kg.	No hi ha dades disponibles per a infants menors de 12 anys o pes inferior a 40 kg.	No hi ha informació per a menors de 18 anys.	No hi ha informació per a menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No es recomana si IFGe < 30 ml/min ja que no hi ha dades suficients en aquesta població. No cal ajust de dosi per sobre d'aquest valor d'aclariment.	No utilitzar si IFGe < 30 ml/min o < 15 ml/min sense hemodiàlisi (HD) crònica. No cal ajust de dosi per a IFGe > 30 ml/min. Es pot usar per IFGe < 15 ml/min (nefropatia terminal) i HD crònica, si els beneficis superen els riscos, sense ajust de dosi. Els dies d'HD, administrar post-HD. No hi ha dades en pacients < 18 anys amb nefropatia terminal.	No utilitzar si IFGe < 30 ml/min. No cal ajust de dosi per a IFGe _{CG} > 30 ml/min	No utilitzar si IFGe < 30 ml/min, o < 15 ml/min sense hemodiàlisi (HD) crònica. No cal ajust de dosi per a IFGe > 30 ml/min. Es pot usar per a IFGe < 15 ml/min (nefropatia terminal) i HD crònica si els beneficis superen els riscos, sense ajust de dosi. Els dies d'HD, administrar post-HD. No hi ha dades en pacients < 18 anys amb nefropatia terminal.	No es recomana si IFGe < 50 ml/min. No cal ajust de dosi per a IFGe > 50 ml/min.	No utilitzar si IFGe < 50 ml/min. No cal ajust de dosi per a IFGe > 50 ml/min. En cas d'IR moderada o greu, cal un ajust de dosi de lamivudina i tenofovir, que no es pot aconseguir amb la presentació combinada dels fàrmacs.	No cal ajustar la dosi per a pacients amb insuficiència renal lleu, moderada o greu. No hi ha dades en malaltia renal terminal o HD crònica.

Taula 4 (continuació). Ús dels medicaments en poblacions especials (12–18)							
	Biktarvy®	Descovy®	Symtuza®	Odefsey®	Dovato®	Delstrigo®	Pifeltro®
Insuficiència hepàtica (IH)	No cal ajust de dosi en IH lleu-moderada. No es recomana en IH greu.	No cal ajust de dosi	No cal ajust de dosi en IH lleu-moderada, però sí precaució donat el metabolisme hepàtic de darunavir i cobicistat. No es recomana en IH greu.	No cal ajust de dosi en IH lleu-moderada, però sí precaució en IH moderada. No es recomana en IH greu, per dades limitades.	No cal ajust de dosi en IH lleu-moderada. Hi ha dades limitades en IH greu, per la qual cosa es recomana administrar amb precaució.	No cal ajust de dosi en IH lleu-moderada. Administrar amb precaució en IH greu, per dades limitades.	No cal ajust de dosi en IH lleu-moderada. Administrar amb precaució en IH greu, per dades limitades i possible augment de l'exposició a doravirina.
Embaràs i lactància	Només usar durant l'embaràs si els beneficis superen els riscos fetals potencials. No es recomana durant la lactància per dades limitades en acabats de néixer i lactants.	Només usar durant l'embaràs si els beneficis superen els riscos fetals potencials. No es recomana durant la lactància.	No es recomana el seu ús durant l'embaràs, ja que es redueix l'exposició a darunavir. No es recomana durant la lactància.	No es recomana el seu ús durant l'embaràs, ja que es redueix l'exposició a rilpivirina. En cas d'utilitzar-lo, monitorar la CVP. No es recomana durant la lactància per dades limitades en acabats de néixer i lactants.	Només usar durant l'embaràs si els beneficis superen els riscos fetals potencials. Estudis en animals mostren l'excreció de dolutegravir per la llet materna. Lamivudina s'excreta per la llet materna. Les concentracions sèriques en lactants són baixes i es tornen indetectables al cap de 24 setmanes d'edat. No hi ha dades per a lactants < 3 mesos.	No es recomana el seu ús durant l'embaràs. No es recomana durant la lactància.	No es recomana el seu ús durant l'embaràs. No es recomana la lactància materna. No es coneix si doravirina s'excreta per la llet materna, però estudis en animals mostren que doravirina s'excreta per la llet.

3.5. Dades farmacocinètiques

En aquest apartat es detallen les característiques farmacocinètiques dels principis actius nous respecte a [l'informe tècnic](#) del tractament antiretroviral per al VIH naïf del 2015: bictegravir i doravirina.

Taula 5. Descripció farmacocinètica dels fàrmacs bictegravir i doravirina (12,15)		
	Bictegravir	Doravirina
Absorció	Temps d'absorció màxima després de l'administració oral de 2-4h. L'administració amb àpats greixosos o molt greixosos va suposar un augment de l'AUC del 24%, canvi que no es considera clínicament rellevant, per la qual cosa es pot prendre amb aliments o sense.	El temps màxim d'absorció després de l'administració oral és de 2h i la disponibilitat absoluta del 64% (per a la presentació de 100mg, comprimits recoberts (Pifeltro®)). L'AUC de doravirina va incrementar un 16% després de l'administració amb menjar amb alt contingut greixós. La concentració màxima no es va veure alterada.
Distribució	Unió a proteïnes plasmàtiques en més d'un 99%.	Unió a proteïnes plasmàtiques d'aproximadament el 76%.
Metabolisme	Principalment hepàtic, per al CYP3A i UGT1A1.	Principalment hepàtic, per al CYP3A4.
Eliminació	Per metabolisme hepàtic. La seva semivida és de 17,3 h.	L'eliminació és majoritàriament per metabolisme oxidatiu. L'eliminació hepàtica i urinària de doravirina inalterada és mínima. La semivida és de 15 h.

A continuació, es descriuen les principals diferències farmacocinètiques entre TAF i TDF, donat que TAF forma part de diferents combinacions comercialitzades i la descripció individual depèn de la combinació de fàrmacs amb la qual està co-formulada.

Tant TAF com TDF són profàrmacs de tenofovir difosfat, veritable metabòlit actiu que es forma intracel·lularment. La principal diferència entre TAF i TDF resideix en el seu metabolisme. TAF presenta una major estabilitat plasmàtica i major activitat intracel·lular que TDF, ja que és permeable a les cèl·lules, on es fosforila i dona lloc al metabòlit actiu, i permet aconseguir una major càrrega del metabòlit actiu intracel·lular. (12,15) TDF és un anàleg acíclic dièster de l'adenosina monofosfat (15) que prèviament a la fosforilació intracel·lular requereix de la hidròlisi del dièster per esterases plasmàtiques, donant lloc a tenofovir. Aquest metabolisme diferent fa que TAF assoleixi nivells de tenofovir difosfat intracel·lulars quatre cops major que TDF, i una concentració plasmàtica un 90% menor de tenofovir.(19)

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins a finals de febrer de 2020.

Taula 6. Assajos que avalen les dades d'eficàcia i seguretat dels medicaments avaluats			
Fàrmac	Estudis pivot	Estudis de suport	Comentaris
Biktarvy®	- GS-US-380-1489 (NCT02607930), fase III - GS-US-380-1490 (NCT02607956), fase III	- GS-US-141-1475/(NCT02397694), fase II	
Descovy®	- *GS-US-292-0104 (NCT01780506), fase III - *GS-US-292-0111 (NCT01797445), fase III - AMBER (NCT02431247), fase III	- GS-US-299-0102 (NCT01565850), fase II - GS-US-311-1089 (NCT02121795), fase III - GS-US-292-0106 (NCT01854775), fase II/III	*No hi ha estudis d'eficàcia i seguretat de Descovy® en pacients naïfs. La predicció de l'eficàcia en aquests pacients es basa en l'extrapolació de les dades farmacocinètiques derivades dels estudis de fase III realitzats amb Genvoya® (la bioequivalència de Genvoya® i Descovy® s'ha demostrat en estudis previs de fase I [GS-US-311-1472 i GS-US-311-1473]).
Symtuza®	- GS-US-299-0102 (NCT01565850), fase II	- AMBER (NCT02431247), fase III - EMERALD (NCT02269917), fase III	
Odefsey®	- THRIVE (NCT00543725), fase III - ECHO (NCT00540449), fase III	- *GS-US-292-0104 (NCT01780506), fase III - *GS-US-292-0111 (NCT01797445), fase III - GS-US-292-0102 (NCT00118898), fase II	No hi ha estudis amb Odefsey® i altres pautes del TAR. Els resultats aportats per TAF es consideren descrits a l'apartat tant d'eficàcia com de seguretat de FTC/TAF. Els resultats dels estudis ECHO i THRIVE es poden consultar a l'informe del CAMH de 2015 .
Dovato®	- GEMINI -1 (NCT02831673), fase III - GEMINI-2 (NCT02831764), fase III	- TANGO (NCT03446573), fase III	
Deltrigo® i Pifeltro®	- DRIVE-FORWARD (NCT02275780), fase III - DRIVE-AHEAD (NCT02403674), fase III	- DRIVE-SHIFT (NCT02397096.), fase III	

No es presenten els resultats dels estudis de suport. Aquests es tindran en compte a l'apartat de validesa de cada medicament.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi o estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaig clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs

Característiques comunes per a tots els assaigs pivot:

Disseny:

Tots els estudis descrits són estudis de fase III, aleatoritzats, multicèntrics, amb control actiu, de grups paral·lels i doble cegament, de no inferioritat, en pacients VIH naïfs.

*L'estudi GS-US-299-0102: és l'únic estudi de fase II, també aleatoritzat, multicèntric, amb control actiu, de grups paral·lels i doble cegament en pacients VIH naïfs, d'eficàcia i seguretat.

Criteris d'inclusió i exclusió comuns per a tots els assajos descrits:

- Criteris d'inclusió: adults ≥ 18 anys, sense tractament previ amb antiretrovirals (alguns estudis permetien haver rebut la profilaxi preexposició i postexposició prèviament a la inclusió a l'assaig), i sense resistència als fàrmacs dels estudis en el moment del cribratge (la majoria d'assajos requerien proves de resistència genotípica negatives prèvies. No es requeria testar la resistència a dolutegravir ni bictegravir prèviament a la inclusió en els assajos GS-US-380-1489, GS-US-380-1490).
- Criteris d'exclusió: dones embarassades o en període de lactància; consum d'alcohol i altres substàncies que sota criteri de l'investigador o investigadora poguessin condicionar el compliment de l'estudi; condició definitiva de sida diagnosticada prèviament (aquest criteri no es preveu en els estudis per doravirina) (els estudis Gemini exclouen d'aquest criteri el sarcoma de Kaposi que no requereixi tractament sistèmic i el recompte de cèl·lules CD4+ < 200 cèl·lules/ μ L històric o en el moment del cribratge), presentar cirrosi o cirrosi descompensada en el moment d'inclusió de l'estudi o històrica.

Variable principal:

Proporció de pacients amb ARN VIH-1 < 50 còpies/mL (*snapshot algorithm FDA*) a les 48 setmanes. Anàlisi principal per ITT i anàlisi secundària per PP per avaluar-ne la robustesa.

*A l'estudi GS-US-299-0102, el temps de determinació per a la variable primària és a les 24 setmanes, i no a les 48.

Taula 7. Resum de les característiques dels assaigs analitzats

Estudi	Disseny [±]	Població [±]	Grup intervenció	Grup control	Variabls avaluades [±]
GS-US-380-1489 (Biktarvy®)	- Aleatorització per blocs 1:1. - Primera fase de doble cegament de 144 setm. Segona fase d'extensió oberta de 96 setm.	- 631 pacients. S'inclouen: - ARN VIH-1 ≥ 500 còpies/mL al cribratge. - IFGe _{CG} ≥ 50 mL/min. S'exclouen: - Infecció per VHB.	Un comp de BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg i un comp de DTG/ABC/3TC placebo al dia, amb menjar o sense.	Un comp de DTG/ABC/3TC 50/600/300 mg i un comp de BIC/FTC/TAF placebo al dia, amb menjar o sense.	Variabls secundàries: - Proporció pacients amb ARN VIH-1 < 20 còpies/mL a la setm 48, 96 i 144. - Canvi log ₁₀ l'ARN- VIH, setm 48, 96 i 144. - Canvi recompte CD4, setm 48, 96 i 144.
GS-US-380-1490 (Biktarvy®)	δ: -12%. Criteris d'estratificació: - CVP (≤ 100.000 còpies/mL, de > 100.000 a ≤ 400.000 còpies/mL o > 400.000 còpies/mL). - Recompte de CD4 (< 50 cèl/μL, 50-199 cèl/μL, o ≥ 200 cèl/μL). - Regió (USA i no USA).	- 657 pacients. S'inclouen: - ARN VIH-1 ≥ 500 còpies/mL al cribratge. - IFGe _{CG} ≥ 30 mL/min S'exclouen: - Infecció per VHB amb càrrega viral d'VHB > 9 log IU/mL d'ADN VHB.	Un comp de BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg , un comp de DTG placebo i un comp de FTC/TAF placebo, al dia, amb menjars o sense.	Un comp de DTG 50mg, un comp de FTC/TAF 200/25 mg i un comp de BIC/FTC/TAF placebo, diari, amb menjar o sense.	Es va realitzar un estudi de superioritat per a la variable principal en cas de demostrar-se la no inferioritat.
GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111 (Descovy®)	- Aleatorització 1:1. - 144 setm, doble cegament. δ: -12%. Criteris d'estratificació: - CVP (≤ 100.000 còpies/mL, de > 100.000 a ≤ 400.000 còpies/mL o > 400.000 còpies/mL). - Recompte de CD4 (< 50 cèl/μL, 50-199 cèl/μL, o ≥ 200 cèl/μL). - Regió (USA i no USA).	- 1744 pacients (872 pacients per cada estudi). S'inclouen: - ARN VIH-1 ≥ 1000 còpies/mL al cribratge. - IFGe _{CG} ≥ 50 mL/min - Nivells de transaminases ≤ 5 LSN, bilirubina total $\leq 1,5$ o bilirubina directa normal; amilasa sèrica ≤ 5 LSN. - ECG normal. S'exclouen: - AgsHB+, anticossos contra el VHC positiu. - Neoplàsia en els 5 anys previs, excepte de sarcoma cutani de Kaposi, carcinoma de cèl·lules basals o carcinoma escamós cutani ressecat i no invasiu. - Ús de fàrmacs no permesos durant el tractament amb EVG, cobicistat, FTC, TAF o TDF, o al·lèrgia als excipients del tractament. - Desfibril·lador o marcapassos implantat.	Un comp d' EVG/c/FTC/TAF 150/150/200/10 mg i un comp de EVG/c/FTC/TDF placebo, al dia amb menjar.	Un comp d' EVG/c/FTC/TDF 150/150/200/300 mg i un comp de EVG/c/FTC/TAF placebo, al dia amb menjar.	Variabls secundàries: - Proporció pacients amb ARN VIH-1 < 50 còpies/mL a les 96 i 144* setm. - Percentatge de canvi en la DMOV i DMOM, a la setm 48, 96 i 144*. - Canvi nivells Cr sèrica, setm 48, 96 i 144*. - Proporció pacients amb proteïnúria emergent associada al tractament, setm 48, 96 i 144*. Variabls ajustades per multiplicitat. Avaluació de la superioritat si es demostrava la no inferioritat. - Proporció pacients amb ARN VIH-1 < 20 còpies/mL a la setm 48, 96 i 144*. - Canvi recompte CD4, setm 48, 96 i 144*. *Els resultats a la setm 144 només es valoraven per a l'estudi GS-US-292-0104.

<p>AMBER (Descovy® i Symtuza®)</p>	<p>- Aleatorització 1:1. - 48 setm de doble cegament. Segona fase de 48 setm oberta: els pacients mantenen o canviaven al tractament amb TAF, depenent a quin grup fossin aleatoritzats.</p> <p>δ: -10%.</p> <p>Criteris d'estratificació: - CVP ≤ o > 100.000 còpies/mL. - Recòmpte de CD4 < o ≥ 200 cèl/μL.</p>	<p>- 725 pacients.</p> <p>S'inclouen: - ARN VIH-1 ≥ 1000 còpies/mL al cribratge. - Recòmpte de CD4 al cribratge > 50 cèl·lules/μL. - IFGe_{CG} ≥ 70 mL/min.</p> <p>S'exclouen: - Hepatitis C o B positiva. Hepatitis (o sospita) en els 30 dies previs. - Malaltia clínicament significativa (tumors o infeccions greus, per exemple).</p>	<p>Un comp de DRV/c/FTC/TAF 800/150/200/10 mg, un comp de FTC/TDF placebo i un comp de DRV/COBI placebo, un cop al dia amb menjar.</p>	<p>Un comp de DRV/COBI 800 mg/150 mg, un comp de FTC/TDF 200/300 mg i un comp de DRV/c/FTC/TAF placebo, un cop al dia amb menjar.</p>	<p>Variables secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporció pacients amb ARN VIH-1 < 20 còpies/mL i < 200 còpies/mL a les 48 setm. - Canvi log₁₀ l'ARN- VIH, setm 48. - Canvi recòmpte CD4, setm 48. - Canvi nivells Cr sèrica i IFGe, setm 48. <p>Subestudi d'estudi ossi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Percentatge de canvi en la DMOV, DMOM i DMO del coll del fèmur, setm 24 i 48. <p>Estudi de superioritat per la variable principal en cas de demostrar-se la no inferioritat.</p>
<p>GS-US-299-0102 (Descovy® i Symtuza®)</p>	<p>- Aleatorització 2:1. - 48 setm de tractament, doble cegament.</p> <p>δ: -12%.</p> <p>Criteris d'estratificació: - CVP ≤ o > 100.000 còpies/mL. - Raça negra o raça no negra.</p>	<p>- 153 pacients.</p> <p>S'inclouen: - ARN VIH-1 ≥ 5.000 còpies/mL al cribratge. - Recòmpte de CD4+ > 50 cèl·lules/μL. - IFGe_{CG} ≥ 70mL/min</p> <p>S'exclouen: - AgsHB+ o anticossos VHC+. Hepatitis aguda en els 30 dies previs a l'inici de l'estudi. - Neoplàsia en els 5 anys previs o activa, excepte sarcoma de Kaposi, carcinoma de cèl·lules basals o carcinoma escamós cutani no invasiu i ressecat. - Desfibril·lador o marcapassos implantat.</p>	<p>Un comp de DRV/c/FTC/TAF 800/150/200/10 mg, dos comp de DRV placebo, un comp de COBI placebo i un comp de FTC/TDF placebo, un cop al dia.</p>	<p>Dos comp de DRV 400 mg, un comp de COBI 150 mg, un comp de FTC/TDF 200/300 mg, i un comp de DRV/c/FTC/TAF placebo, un cop al dia.</p>	<p>Variables secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporció pacients amb ARN VIH-1 < 50 còpies/mL a les 48 setm. - Canvi recòmpte CD4+, setm 24 i 48. - Canvi nivells d'ARN- VIH-1, setm 24 i 48.
<p>GEMINI-1/-2 (Dovato®)</p>	<p>- Aleatorització 1:1. - 96 setm de tractament doble cegament i fase de tractament oberta fins a la setm 148.</p> <p>δ: -10%</p> <p>Criteris d'estratificació: - CVP ≤ o > 100.000 còpies/mL. - Recòmpte de CD4 ≤ o > 200 cèl/μL.</p>	<p>- 1441 pacients (719 GEMINI-1; 722 GEMINI-2).</p> <p>S'inclouen: - ARN VIH-1 entre 1.000 i 100.000 còpies/mL al cribratge*.</p> <p>S'exclouen: - Hepatopatia greu (Child Pugh C), malaltia hepàtica inestable, anomalies biliars conegudes (excepte síndrome de Gilbert o càlculs biliars). Infecció per VHB o AgsHB+. Tractament pel VHC o VHB amb interferó o fàrmacs amb risc d'interacció amb els estudiats. - ALT ≥ 5 vegades el LSN o ALT ≥ 3 vegades el LSN i bilirubina ≥ 1,5 el LSN. - Neoplàsies, excepte sarcoma de Kaposi, carcinoma de cèl·lules basals o carcinoma escamós cutani</p>	<p>Un comp al dia de DTG 50 mg i una càpsula de 3TC 300 mg al dia.</p>	<p>Un comp al dia de DTG 50 mg i una càpsula de FTC/TDF 200/300 mg al dia.</p>	<p>Variables secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporció pacients amb ARN VIH-1 < 50 còpies/mL a les 24 i 96 setm. - Temps fins a supressió virològica (primer cop que s'assoleix ARN VIH-1 < 50 còpies/mL). - Nre. i canvi recòmpte cèl·lules CD4, setm 24 48 i 96. - Proporció pacients amb progressió de la infecció per VIH. - Canvis perfil lipídic, setm 24, 48 i 96. - Canvis en el qüestionari Europeu de qualitat de vida (EuroQol), 5 dimensions, 5 nivells (EQ-5D-5L) a la setm 4, 24 i 48.

		<p>ressecat no invasiu, neoplàsia cervical, anal o intraepitelial del penis.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacients amb alt risc de suïcidi. - Vacunació anti-VIH en els 90 dies previs al cribratge; RT, QT o immunosupressors sistèmics en els 28 dies anteriors. - IFGe < 50 mL/min per 1,73 m² (CKD-EPI). <p>*Després d'una revisió independent, ampliació a CV fins a 500.000 còpies/mL.</p>			
<p>DRIVE-FORWARD (Delstrigo® i Pifeltro®)</p>	<p>- Aleatorització 1:1.</p> <p>- 96 setm de tractament, doble cegament.</p> <p>δ: -10%</p> <p>Críteris d'estratificació:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CVP ≤ o > 100.000 còpies/mL. - Combinació d'ITIAN escollida per l'investigador/a. 	<p>- 769 pacients</p> <p>S'inclouen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ARN VIH-1 ≥ 1.000 còpies/mL al cribratge. - Pacients clínicament estables, sense signes d'infecció activa almenys en les 2 setm prèvies. - IFGe ≥ 50 mL/min. <p>S'exclouen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractament per altres infeccions víriques amb fàrmacs actius també contra el VIH. - Ús d'immunomoduladors o immunosupressors els 30 dies previs o que es necessitin durant l'estudi. - Hepatitis aguda activa per qualsevol causa. 	<p>Un comp de DOR 100 mg; un comp de Truvada® (FTC/TDF 200 mg/ 300 mg) o Epzicom®/Kivexa® (ABC/3TC 600 /300 mg) a criteri de l'IP; un comp de DRV placebo i un comp de ritonavir placebo, un cop al dia.</p>	<p>Un comp de DRV 800 mg; un comp de ritonavir 100 mg; un comp de Truvada® (FTC/TDF 200 mg/ 300 mg) o Epzicom®/Kivexa® (ABC/3TC 600/ 300 mg) a criteri de l'IP; un comp de DOR placebo, un cop al dia.</p>	<p>Variables secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporció pacients amb ARN VIH-1 < 50 còpies/mL a les 96 setm. i amb ARN VIH-1 < 40 còpies/mL a les 48 setm. - Canvi recompte CD4, setm 48 i 96. - Canvis perfil lipídic a les 48 i 96 setm.
<p>DRIVE-AHEAD (Delstrigo® i Pifeltro®)</p>	<p>- Aleatorització 1:1.</p> <p>- 96 setm de tractament, doble cegament.</p> <p>δ: -10%</p> <p>Críteris d'estratificació:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CVP ≤ o > 100.000 còpies/mL. - Co-infecció crònica per VHB i/o VHC. 	<p>- 734 pacients.</p> <p>S'inclouen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ARN VIH-1 ≥ 1.000 còpies/mL en els 45 dies previs a l'inici del tractament. - IFGe ≥ 50 mL/min. <p>S'exclouen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tractament per altres infeccions víriques, amb un fàrmac actiu pel VIH. - Ús d'immunomoduladors o immunosupressors els 30 dies previs o necessaris durant l'estudi. - Hepatitis aguda activa per qualsevol causa. - Malaltia hepàtica descompensada (ascitis, varius hemorràgiques o gàstriques sagnants, EH, altres signes d'hepatopatia avançada, o Child-Pugh C). 	<p>Un comp de DOR/3TC/TDF 100/300/300 mg un cop al dia, independentment dels menjars; i un comp de placebo (matched-Atripla®) un cop al dia, amb l'estómac buit a la nit.</p>	<p>Un comp d' Atripla® (EFV/FTC/TDF) un cop al dia, amb l'estómac buit, a la nit; i un comp de placebo (matched DOR/3TC/TDF), un cop al dia, independentment dels menjars.</p>	<p>Variables secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporció pacients amb ARN VIH-1 < 50 còpies/mL, a les 96 setm. i amb ARN VIH-1 < 40 còpies/mL i < 200 còpies/mL a les 48 setm. - Canvi recompte CD4+, setm 48 i 96. - Proporció pacients amb EA neuropsiquiàtrics segons 3 categories pre-especificades (mareig, alteracions del son o alteracions sensorials) i segons 2 categories pre-especificades (depressió + suïcidi + autolesió o psicosis/trastorns psicòtics). - Canvis perfil lipídic a la setmana 48.
<p>*El disseny, els críteris d'inclusió i exclusió, així com la variable principal, són comuns en tots els estudis i es troben descrits en el text. Les variables sobre l'assoliment d'una determinada virèmia es basen en el <i>snapshot algorithm</i> de l'FDA. AgsHB: antigen de superfície per VHB; ALT: alanina aminotransferasa; Cèl: cèl·lula; CG: Cockcroft-Gault; comp: comprimits; Cr: creatinina; DMO: densitat mineral òssia; DMOM: DMO de maluc; DMOV: DMO vertebral; EA: esdeveniments adversos. ECG: electrocardiograma. EH: encefalopatia hepàtica; IFGe: index de filtració glomerular estimat; IP: investigador/a principal; LSN: límit superior de normalitat; Nre: nombre. QT: quimioteràpia. RT: radioteràpia. setm: setmana.</p>					

5.1.2. Consideracions generals dels estudis principals

- **ITT**: tots els pacients aleatoritzats que hagin pres almenys una dosi dels fàrmacs estudiats.
- **Snapshot FDA**: classifica els participants en tres categories:
 - ARN VIH-1 < 50 còpies/mL a la setmana 48.
 - ARN VIH-1 ≥ 50 còpies/mL: pacients amb ≥ 50 còpies/mL a la setmana 48 i pacients que no disposen de nivell a la setmana 48 perquè:
 - o Discontinuen el fàrmac d'estudi abans de la setmana 48 per manca d'eficàcia.
 - o Discontinuen el fàrmac per raons diferents a l'eficàcia, esdeveniments adversos (EA) o mort abans de la setmana 48 però l'últim nivell durant el tractament ≥ 50 còpies/mL.
 - Pacients sense dades en la finestra establerta a la setmana 48, inclosos els pacients que:
 - o Discontinuen el fàrmac abans de la setmana 48 per EA o mort, independentment del valor de l'últim nivell disponible.
 - o Discontinuen el tractament per raons diferents a manca d'eficàcia, EA o mort abans de la setmana 48 amb l'últim valor recollit de < 50 còpies/mL.
 - o Pacients que segueixen a l'estudi però sense dades a la setmana 48.

La segona i tercera categoria es consideren no responsius.

- **Supressió viral**: CVP < 50 còpies/mL.
- **Estudis 1489 i 1490 amb Biktarvy®**:
 - **Fracàs virològic**: tots els pacients amb repunt virològic o nivells de CVP ≥ 50 còpies/mL en el moment de la discontinuació, a la setmana 48, 96, 144 de la fase cega, a la setmana 48 i 96 de la fase no cega.
 - o **Repunt virològic**: després d'assolir nivells de CVP < 50 còpies/mL, qualsevol determinació de ≥ 50 còpies/mL confirmada en la següent visita; o qualsevol increment de > 1 log₁₀ dels nivells d'ARN VIH respecte al valor nadir confirmat en la següent visita.
- **Estudis de Descovy®**:
AMBER:
 - **Fracàs virològic definit per protocol (FVDP)**: pacients no responsius i els repunts virològics.
 - o **No responsius**: reducció < 1 log₁₀ en els nivells d'ARN VIH respecte al valor basal i ≥ 50còpies/mL a la setmana 8, confirmada a la següent visita.
 - o **Repunts virològics**: determinació confirmada de CVP ≥ 50còpies/mL després d'haver assolit nivells < 50còpies/mL, o increment > 1 log₁₀ en els nivells d'ARN VIH respecte al valor nadir.
GS-US-292-0104/0111:
 - o **Fracàs virològic**: CVP ≥ 50 còpies/mL i una reducció < 1 log₁₀ respecte a la basal a la setmana 8; un repunt virològic, o un augment > 1 log₁₀ respecte als nivells nadir.
 - o **Repunt virològic**: CVP ≥ 50 còpies/mL després d'una determinació prèvia < 50 còpies/mL, confirmada a la següent visita.
- **Estudis amb Dovato®**:
 - **Retirada virològica confirmada per protocol (RVCP)**: quan una segona mesura en els nivells d'ARN VIH-1 compleix els criteris següents: disminueix < 1 log₁₀ respecte al valor basal (excepte si

s'assoleixen nivells < 200 còpies/mL a la setmana 12); ≥ 200 còpies/mL a la setmana 24 o posterior; o repunt confirmat. Els pacients que complien aquests criteris sortien de l'estudi.

- **Repunt virològic:** CVP ≥ 200 còpies/mL després d'assolir nivells < 200 còpies/mL.

- **Estudis DRIVE-FORWARD i DRIVE-AHEAD amb Delstrigo® i Pifeltro®:**

- **Fracàs virològic definit per protocol (FVDP):** pacients no responsius i els repunts virològics. Els pacients que complien aquests criteris sortien de l'estudi.

- **No responsius:** CVP ≥ 200 còpies/mL confirmada a la setmana 24 o 36; o ≥ 50 còpies/mL a la setmana 48.
- **Repunt virològic:** CVP ≥ 50 còpies/mL després d'una resposta al tractament, en qualsevol moment de l'estudi.

- **Estudi GS-US-299-0102 amb Symtuza®:**

- El **fracàs virològic** es defineix com dues mesures consecutives d'ARN VIH-1 > 50còpies/mL.

En aquesta avaluació s'ha fet una valoració conjunta dels medicaments Descovy®, Symtuza® i Odefsey® sota el terme de "FTC/TAF", donat que en el desenvolupament d'aquests fàrmacs s'ha tingut en compte assajos comuns per tots ells i que la principal novetat que presenten Symtuza® i Odefsey® és la incorporació de TAF a la seva formulació.

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Taula 8. Característiques dels pacients inclosos a l'assaig						
Estudi	Edat (mediana)	Dones %	Raça	CVP > 100.000 còpies/mL %	CD4+ < 200.000 cèl·lules/μL %	Asimptomàtics
GS-US-380-1489	32 anys	10%	Majoritàriament blanca	16%	11%	91%
GS-US-380-1490	33 anys	12%		15%	12%	89%
GS-US-292-0104 GS-US-292-0111	33 anys	15%		23%	13%	91%
AMBER	34 anys (> 50 anys: 9%)	12%		18%*	7%	NC
GS-US-299-0102	33 anys	7%		20%	14%**	90%
GEMINI-1/-2	33 anys (≥ 50 anys: 10%)	15%		20%	8%**	55%
DRIVE-FORWARD	33 anys (≥ 65 anys: 1%)	16%		20%	14%**	NC
DRIVE-AHEAD	31 anys	15%		21%	12%**	NC

*CVP ≥ 100.000 còpies/mL. **CD4+ ≤ 200cèl·lules/μL. NC= no nonegut.

5.1.3.1. Resultats destacats

Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació BIC/FTC/TAF

Els resultats d'eficàcia més destacats es mostren a continuació (20)(21)(22)(23):

Taula 9. Resultats de càrrega viral suprimida a < 50 còpies ARN VIH-1 /mL i < 20 còpies ARN VIH-1 /mL						
Població	G. intervenció	G. control	<50 còpies ARN VIH-1 /mL, intervenció vs. control (%, diferència, [IC 95%])			
			Setmana 48	Setmana 96	Setmana 144	
Estudi GS-US-380-1489						
ITT	314	315	92.4% vs. 93.0% -0.6% (-4.8, 3.6)	88% vs. 90% -1,9% (-3,9-3,1)	82% vs. 84% -2.6% (-8.5, 3.4)	
PP	289	293	99.3% vs. 98.6% 0.7% (-1.4, 2.8)	>99% vs. 99% 0.7% (-1.3-2.7)	99% vs. 99% 0.4% (-1.6, 2.4)	
Estudi GS-US-380-1490						
ITT	320	325	89.4% vs.92.9% -3.5% (-7.9, 1)	84% vs. 86% -2,3 (-7,9-3,2)	81% vs 84% -1.9% (-7.8, 3.9)	
PP	282	297	99.0% vs. 99.7% -0.7% (-2.6, 1.2)	100% vs. 98% 1.8% (-0.3-3.9)	99% vs. 99% 0.7% (-1.4, 2.7)	
Població	G. intervenció	G. control	<20 còpies ARN VIH-1 /mL, intervenció vs. control (%, diferència, [IC 95%])			
			setmana 48	setmana 96	Setmana 144	
Estudi GS-US-380-1489						
ITT	314	315	87.6% vs.87.3% 0.4% (-4.8, 5.6)	83% vs. 85% -1.2% (-6.9, 4.6)	78% vs. 82% -4.2% (-10.5, 2.1)	
Estudi GS-US-380-1490						
ITT	320	325	82.2% vs. 87.1% -3.9% (-9.4, 1.5)	78% vs. 80% -2.5% (-8.8, 3.8)	78% vs. 79% -1.1% (-7.4, 5.3)	

Els resultats positius afavoreixen bictegravir. FV:fracàs virològic. *Categoria 2, snapshot FDA.

A la setmana 144, <1% dels pacients tractats amb BIC a l'estudi 1489 i un 5% a l'estudi 1490 presentaven una CV ≥ 50 còpies/mL, mentre que per als grups control va ser del 3%. Cap discontinuació va ser deguda a manca d'eficàcia.(24)

L'anàlisi de subgrups mostra resultats similars i sense diferències significatives excepte per als pacients amb adherència < 95% on les diferències significatives són favorables a DTG/ABC/3TC comparat amb BIC/FTC/TAF a les 96 setmanes (71/96 vs. 103/120, respectivament, p d'interacció= 0,029).(21) Aquest fet es manté a les 144 setmanes, amb percentatges de SV de 66/102 per al grup BIC respecte de 92/118 per al grup DTG.(24) Les diferències són principalment degudes a la manca de dades en el moment de la determinació amb l'últim valor de CVP < 50 còpies/mL.(24)(21) La taula 10 mostra les respostes de SV segons la CV i els nivells de CD4+ basals. (20)(21)(22)(23)(12)

Taula 10. Percentatge de pacients amb ARN VIH-1 < 50 còpies/mL per subgrups (1489 i 1490 combinats)						
Subgrups	Setmana 48			Setmana 144		
	BIC/FTC/TAF	DTG/ABC/3TC	DTG+ FTC/TAF	BIC/FTC/TAF	DTG/ABC/3TC	DTG+FTC/TAF
Per càrrega viral basal (còpies/mL)						
≤ 100.000	92%	94%	93%	82%	86%	84%
> 100.000	87%	90%	94%	79%	74%	83%
Per recompte basal de cèl·lules CD4+ (cèl·lules/mm ³)						
< 200	90%	81%	100%	80%	69%	91%
≥ 200	91%	94%	92%	82%	86%	83%

L'augment de cèl·lules CD4+ des del moment basal fins a la setmana 144 va ser de 288, 317 i 289 cèl/μL per a BIC/FTC/TAF, DGT/ABC/3TC i DGT+FTC/TAF, respectivament (p=0,48 i p=0,30, respectivament). La reducció de la CV (log₁₀ de l'ARN del VIH) va ser de -3,09, -3,10 i -3,11 respectivament (p=0,88 i p=0,054, respectivament). No van aparèixer resistències emergents al tractaments en cap estudi.(24)

Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació FTC/TAF

En aquest punt es combinen els resultats dels assajos de Descovy® (GS-US-292-0104, GS-US-292-0111), Symtuza® (GS-US-299-0102, de suport per Descovy®) i Odefsey® (ECHO i THRIVE), ja que la novetat que presenten Symtuza® i Odefsey® és la incorporació de TAF. Els estudis AMBER i EMERALD no es van considerar durant l'aprovació d'aquests fàrmacs, ja que s'estaven realitzant en el moment de l'avaluació. L'estudi EMERALD i l'estudi GS-US-311-1089, realitzats en pacients amb CV suprimida, no es tenen en compte en aquest apartat. Com a tractament d'inici, la combinació amb RPV només s'ha comparat amb EFV. Els estudis principals són els estudis ECHO i THRIVE. A l'estudi ECHO, els dos ITINN es van comparar combinats amb FTC i TDF. Mentre que a l'estudi THRIVE, la parella d'ITIANN no estava definida.(6) No hi ha estudis amb la combinació específica d'Odefsey® i altres pautes del TAR. (5)(25) Els resultats dels estudis amb RPV es poden consultar a l'últim informe del CAMH de 2015. Els resultats més destacats de la resta d'estudis citats són els següents:(26)(27)(28)(29)(30)(31)

Taula 11. Resultats de la variable principal, < 50 còpies ARN VIH-1 /mL, i fracàs virològic						
Estudi	Població (N)	G. intervenció	G. control	<50 còpies ARN VIH-1 /mL, intervenció vs. control (% diferència [IC 95%])		FV*
		EVG/c/FTC /TAF	EVG/c/ FTC/TDF	Setmana 48	Setmana 144	Setmana 144
GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111	ITT (1733)	866	867	92% vs. 90% 2.0% (-0.7 , 4.7)	84.2% vs. 80.0% 4.2% (0.6 , 7.8)	4.6% vs. 3.9%
	PP (1590)	801	789	98% vs. 97% 0.8% (-1.0 , 2.5)	NC	
GS-US-292-0104	ITT (867)	435	432	93.1% vs. 92.4% 1.0% (-2.6 , 4.5)	86.9% vs. 83.1% NC	NC
GS-US-292-0111	ITT(866)	431	435	91.6% vs. 88.5% 3.1% (-1.0 , 7.1)		NC
Estudi	Població (N)	DRV/c/FTC /TAF	DRV/COBI + FTC/TDF	Setmana 48	Setmana 96	Setmana 96
AMBER	ITT (725)	362	363	91.4% vs. 88.4% 2.7% (-1.6 , 7.1)	85.1% vs. 83.7% NC	5.5% vs. 4.4
	PP (692)	348	344	94% vs. 92.2% 1.5% (-2.3 , 5.2)	87.9% vs. 87.7% NC	
Estudi	Població (N)	DRV/c/FTC /TAF	DRV+COBI+ FTC+TDF	Setmana 24	Setmana 48	Setmana 48
GS-US-299-0102	ITT (153)	103	50	74.8% vs. 74.0% 3.3% (-11.4 , 18.1)	76.7% vs. 84.0% -6.2% (-19.9 , 7.4)	16% vs. 12%
	PP (138)	91	47	84.6% vs. 78.7% 8.3% (-5.3 , 22.0)	92.9% vs. 91.3% 2.4% (-8.8 , 13.7)	

Els resultats negatius afavoreixen la combinació amb TDF. FV: fracàs virològic; NC: no conegut. *Categoria 2, snapshot FDA.

Als estudis 0104 i 0111, a les 144 setmanes, un 1,2% dels pacients per TAF presentava una CV ≥ 50 còpies/mL i un 1,0% per TDF. El 0,8 i 0,9%, respectivament, van discontinuar el tractament per motius d'eficàcia. La majoria de discontinuacions van ser per causes diferents a EA, morts o manca d'eficàcia. A les 96 setmanes de l'estudi AMBER, un 1,7% dels pacients per TAF i un 2,5% per TDF

presentaven CV ≥ 50 còpies/mL, i un 1,4% i 0,6%, respectivament, van discontinuar el tractament per manca d'eficàcia.

Els resultats de la variable principal a l'anàlisi de subgrups van ser els següents:

Estudi	Edat		Sexe		Raça	
	< 50 anys	≥ 50 anys	Homes	Dones	Raça no negra	Raça negra
GS-US-292-0104/0111	92% vs. 90% 1.9% (-1.0, 4.8)	94% vs. 91% 3.5% (-5.2, 12.2)	92% vs. 91% 1.1% (-1.8, 4)	95% vs. 87% 7.9% (0.2, 15.6)	94% vs. 93% 1.3% (-1.5, 4.1)	88% vs. 83% 5.2% (-1.8, 12.2)
AMBER	92% vs. 89% 3.2% (-1.4, 8.0)	89% vs. 88% 1.4% (-15.5, 19.8)	92% vs. 90% 2.1% (-2.5, 6.7)	89% vs. 78% 10.6% (-5.8, 28.0)	92% vs. 89% 3% (-1.8, 7.9)	85% vs. 85% 0 (-16.9, 16.9)
Intervenció vs. control (% , diferència [IC 95%])						

Estudi	ARN VIH-1 còpies/mL		Nivell de cèl·lules CD4 cèl·lules per μ L	
	≤ 100.000	> 100.000	< 200	≥ 200
GS-US-292-0104 / GS-US-292-0111	94% vs. 91% (3.1% [0.2, 6.0])	87% vs. 89% (-1.7% [-8.3, 4.8])	86% vs. 89% (-4.3% [-13.8, 5.3])	93% vs. 91% (2.8% [-0.0, 5.6])
AMBER	91.7% vs. 90.4% (1.3 [-3.4, 6.1])	89.8% vs. 80.0 (9.8 [-3.3, 22.5])	72.7% vs. 86.2% (-13.5% [-37.8, 9.6])	92.6% vs. 88.6% (4 [-0.4, 8.6])
Intervenció vs. Control (% , diferència [IC 95%])				

A les 96 setmanes de l'estudi AMBER, els resultats són similars per a tots els subgrups. Si més no, en el subgrup de dones, el grup TAF té respostes més altes (86,4% vs. 75,6%), mentre que la raça negra i nivells de CD4+ < 200 cèl/ μ L tenen respostes més elevades per a TDF (70,0% vs. 82,5% i 72,7% vs. 82,8%). Són també notables els millors resultats per al grup control en tots els casos des del *switch* fins a la setmana 96. Tot i així, manca una anàlisi d'interacció per als subgrups.

Altres resultats secundaris:

Estudi	Població (N)	G. intervenció (N)	G. control (N)	Intervenció vs. control %, diferència (IC95 x0.002%)	
				Setmana 48	Setmana 144
				GS-US-292-0104 i GS-US-292-0111	ITT (1733)
GS-US-292-0104	ITT (867)	435	432	86.4% vs. 87.3% -0.6% (-5.1, 3.8)	
GS-US-292-0111	ITT(866)	431	435	82.4% vs. 80.7% 1.4% (-3.7, 6.5)	
AMBER	ITT (725)	362	363	82.6% vs. 79.3% 2.4 (-3.2, 8)	
NC: no conegut.					

	GS-US-292-0104		GS-US-292-0111		AMBER	
	EVG/c /FTC/TAF	EVG/c /FTC/TDF	EVG/c /FTC/TAF	EVG/c /FTC/TDF	DRV/c FTC/TAF	DRV/COBI + FTC/TDF
Nivell d'ARN VIH-1, \log_{10} còpies/mL	-3.24	-3.27	-3.19	-3.14	-2.95	-2.91
Nivell de limfòcits CD4, cèl/ μ L	235	222	225	200	190.49	172.01

El canvi mitjà de cèl·lules CD4+ a les 144 setmanes per als estudis 0104 i 0111 era de 326 cèl/ μ L per al grup TAF i de 305 cèl/ μ L per al grup TDF ($p = 0,062$). A les 96 setmanes de l'estudi AMBER,

van ser de 228,9 i 226,5 cèl/μL (p < 0,0001), per al grup TAF i control, respectivament. Per a l'estudi GS-US-299-0102, a les 48 setmanes, eren 231 i 212 cèl/μL (p = 0,50).

Quant a les resistències, als estudis 0104 i 0111, fins a la setmana 144 es van produir 24 FV amb resistència, 12 per grup (TAF: 8 amb resistència als ITIAN i EVG, i 4 només a ITIAN. TDF: 7 amb resistència als ITIAN i EVG, 4 només a ITIAN, i 1 només a EVG). A la setmana 96, l'aparició de resistències es relacionava amb CV basals més altes. A l'estudi AMBER, 15 pacients tractats amb TAF i 19 tractats amb TDF van tenir FV. Dels pacients amb estudi genotípic (9 i 8), no es van detectar resistències emergents a DRV o a IP, TDF ni TAF. A l'estudi GS-US-299-0102, durant les 48 setmanes, no van aparèixer resistències a cap dels fàrmac.

Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació DTG/3TC

Els resultats per a la variable principal i de fracàs virològic van ser els següents:

Estudi	Població (N)	DTG+ 3TC	DTG+ FTC/TDF	Setm 48 Interv. Vs. control	Setm 96 Interv. Vs. control	FV* Setmana 96
GEMINI-1/2	ITT (1433)	716	717	91% vs. 93% -1.7% (-4.4 , 1.1)	86.0% vs. 89.5% -3.4% (-3.7 , 0.0007)	3.1% vs. 2.0%
	PP(1387)	694	693	93% vs. 94% -1.3% (-3.9 , 1.2)		
GEMINI -1	ITT (714)	356	358	90% vs. 93% -2.6% (-6.7 , 1.5)	84.3% vs. 89.4% -4.9 (-9.8 , 0.03)	NC
	PP (691)	345	346	92% vs. 94% -1.9% (-5.7 , 1.9)		
GEMINI-2	ITT(719)	360	359	93% vs. 94% -0.7% (-4.3 , 2.9)	87.8% vs.89.70% -1.8 (-6.4 , 2.7)	NC
	PP (696)	349	347	94% vs. 95% -0.7% (-4.1 , 2.7)		

Els valors negatius afavoreixen la pauta triple. FV: fracàs virològic; Interv : intervenció. *Categoria 2 del *snapshot* de l'FDA

A les 96 setmanes, 3,1% dels pacients tractats amb DTG+3TC i 2.0% dels pacients tractats amb DTG+FTC/3TC presentaven nivells d'ARN VIH-1 ≥ 50 còpies/mL. Les discontinuacions per manca d'eficàcia van ser de 1,3% i 0,4%, respectivament. Només 18 pacients (11, DTG+3TC; 7, DTG+FTC/TDF) tenien una RVCP. No van detectar-se resistències emergents a INI o ITIAN.

A l'anàlisi de subgrups(32,33)(34):

GEMINI-1/2	Setmana 48 (Intervenció vs. Control: %, diferència, IC95%)			
	ARN VIH-1 còpies/mL		Nivell de cèl·lules CD4 cèl·lules per μL	
	≤100.000	>100.000	≤200	>200
	91% vs. 94% -2.8 (-5.9 , 0.2)	92% vs. 90% 2.1 (-4.4 , 8.5)	79% vs. 93% -13.4 (-25.5 , -1.3)	93% vs. 93% -0.7 (-3.5 , 2.1)
P=0.14		P=0.10		
GEMINI-1/2	Setmana 96 (Intervenció vs. control: %)			
	87% vs. 90%	84% vs. 86%	68% vs. 87%	88% vs. 90%

La població amb ≥500.00 còpies/mL representava el 2%. Els resultats per a la variable primària (intervenció vs. control) era de 85% vs. 80% a la setmana 48, i de 69% vs. 80% a la setmana 96.

El canvi mitjà del recompte de cèl·lules CD4+ de DTG+3TC i de DTG+FTC/TDF va ser de 269 i de 259 cèl/μL a la setmana 96.

A les 96 setmanes, els resultats del qüestionari EQ-5D-5L no mostraven diferències en la qualitat de vida entre els dos tractaments.

Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació DOR/3TC/TDF i DOR:

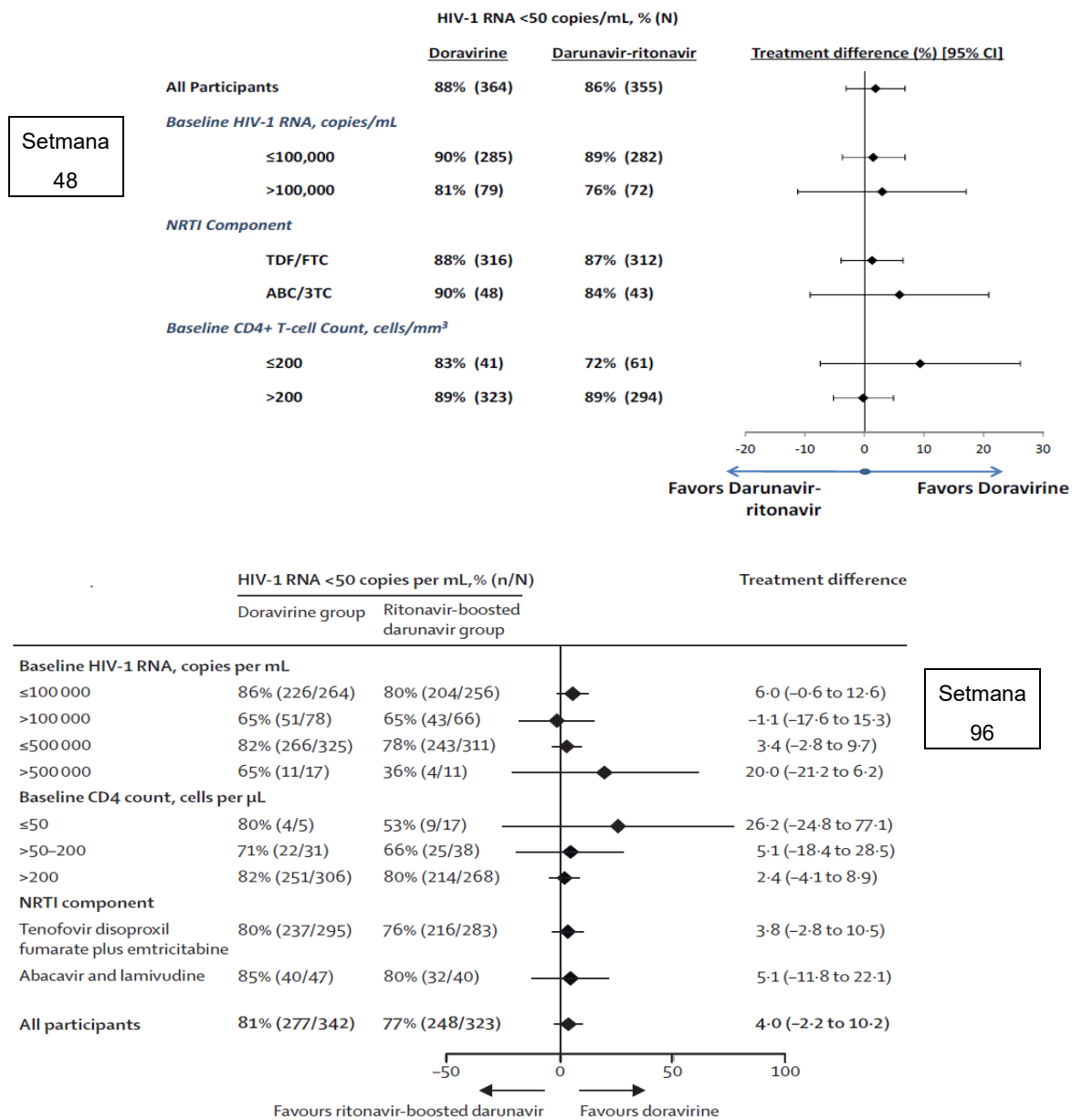
Els resultats més destacats dels estudis es detallen tot seguit(35–37):

Taula 18. Resum dels resultats de les principals variables d'eficàcia					
Estudi	Població (N)	Intervenció	Control	Setm 48	Setm 96
< 50 còpies ARN VIH-1 /mL (Intervenció vs. control. N [%], diferència [IC 95%])					
DRIVE-FORWARD	ITT (766)	383	383	83.8% vs. 79.9% 3.9% (-1.6 , 9.4)	73.1% vs. 66.0% 7.1% (0.5 , 13.7)
	PP (694)	353	341	89.5% vs. 87.4% 2.1% (-2.7 , 6.9)	NC
DRIVE-AHEAD	ITT (728)	364	364	84.3% vs. 80.8% 3.5% (-2.0 , 9.0)	
	PP (677)	338	339	89.3% vs. 85.8% 3.6 (-1.4 , 8.5)	
< 40 còpies ARN VIH-1 /mL (Intervenció vs. control. N [%], diferència [IC 95%])					
DRIVE-FORWARD	ITT (766)	383	383	83.3% vs. 79.1% 4.2% (-1.4 , 9.7)	72.0% vs. 64.4% 7.6% (1.0 , 14.3)
	PP (694)	353	341	89.0% vs. 86.5% 2.4 (-2.5 , 7.4)	NC
DRIVE-AHEAD	ITT (728)	364	364	83.8% vs. 79.7% 4.1% (-1.5 , 9.7)	
	PP (677)	338	339	88.8% vs. 84.7% 4.2 (-0.9 , 9.2)	
Canvi en la mitjana de cèl·lules CD4+, cèl/μL. (mitjana, diferència [IC 95%])					
DRIVE-FORWARD	ITT (766)	383	383	193 vs. 186 7.1 (-20.8 , 35.0)	224.1 vs. 206.7 7.4 (-14.5 , 49.3)
DRIVE-AHEAD	ITT (728)	364	364	198 vs. 188 10.1 (-16.1 , 36.3)	
*Els resultats positius afavoreixen DOR. NC: no conegut. Estudi DRIVE- AHEAD actualment en curs, no es disposa encara de resultats a les 96 setmanes.					

Els FVDP a les 96 setmanes, a l'estudi DRIVE-FORWARD, van ser: 9% i 11% per als grups DOR i DRV, respectivament. Per a l'estudi DRIVE-AHEAD, a les 48 setmanes, el FV va ser del 6% per DOR i del 3% per EFV. La causa principal en tots dos assajos va ser els repunts virològics.

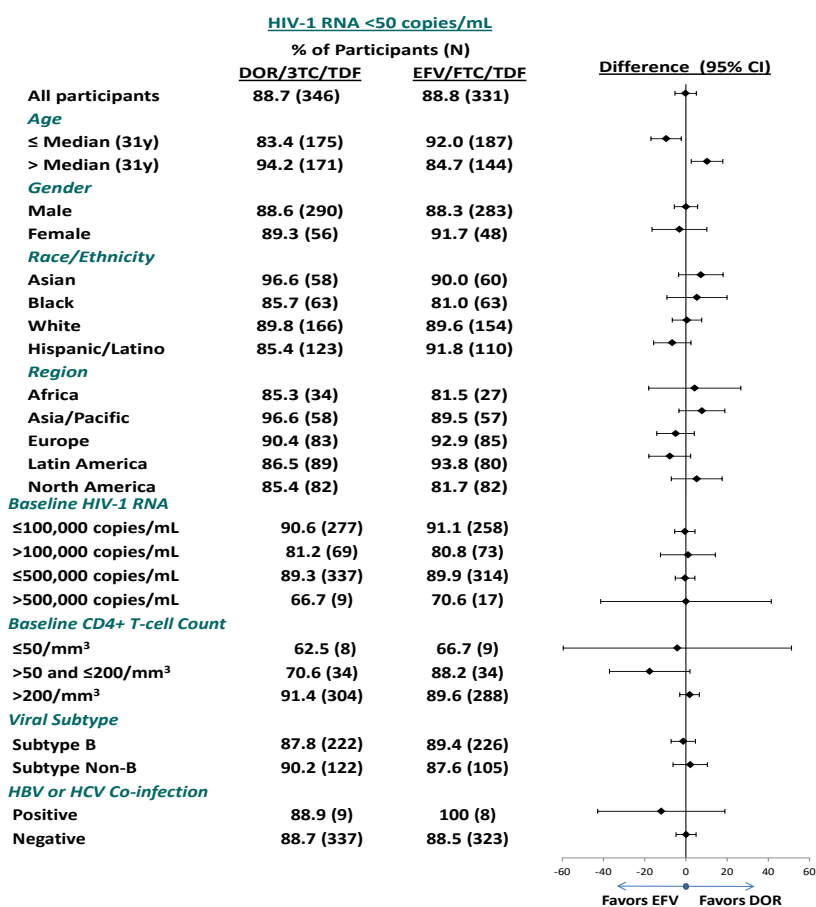
A l'anàlisi de subgrups, els resultats es detallen tot seguit:

Figura 1. Forest plot de les diferències entre tractaments en relació amb la proporció de pacients amb < 50 còpies d'ARN VIH-1/mL a la setmana 48 i 96, respectivament, per subgrups (DRIVE-FORWARD)



Anàlisi *Observed failure*: discontinuacions precoces del tractament per manca d'eficàcia = fracassos al tractament posteriorment. La resta de causes de discontinuació queden excloses.

Figura 2. Forest plot de les diferències entre tractaments en relació amb la proporció de pacients amb <50còpies d'ARN VIH-1/mL a la setmana 48, per subgrups, per a l'estudi DRIVE-AHEAD.



Quant a les resistències, fins a les 96 setmanes de tractament a l'estudi DRIVE-FORWARD, es van identificar 2 casos de resistència en el grup tractat amb DOR, i 1 en el grup tractat amb DRV. A l'estudi DRIVE- AHEAD, es van detectar 7 casos de resistència genotípica a DOR i 12 a EFV.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació BIC/FTC/TAF

Les reaccions adverses (RA) freqüents ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) descrites a fitxa tècnica són: cefalea, mareig, depressió i somnis anormals, diarrea, nàusees i fatiga.(12) La mediana d'exposició al tractament va ser de 152 setmanes per a l'estudi 1489 i de 149 per l'estudi 1490. El resum d'EA obtinguts en els estudis es pot observar a continuació(24):

Taula 19. Resum d'esdeveniments adversos a la setmana 144			
	1489-1490	1489	1490
	BIC/FTC/TAF (N = 634)	ABC/DTG/3TC (N = 315)	DTG + F/TAF (N = 325)
Qualsevol EA	591 (93%)	304 (97%)	300 (92%)
EA grau 3 o 4	104 (16%)	50 (16%)	43 (13%)
EA relacionats amb el fàrmac	165 (26%)	132 (42%)	95 (29%)
Qualsevol EA greu	104 (16%)	53 (17%)	40 (12%)
EA greu relacionat amb el fàrmac	5 (1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
EA relacionats amb la discontinuació prematura del fàrmac d'estudi	6 (1%)	5 (2%)	6 (2%)
Morts*	6 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)

*Cap mort relacionada amb el tractament, excepte un cas de mort sense causa coneguda per al grup DTG+F/TAF

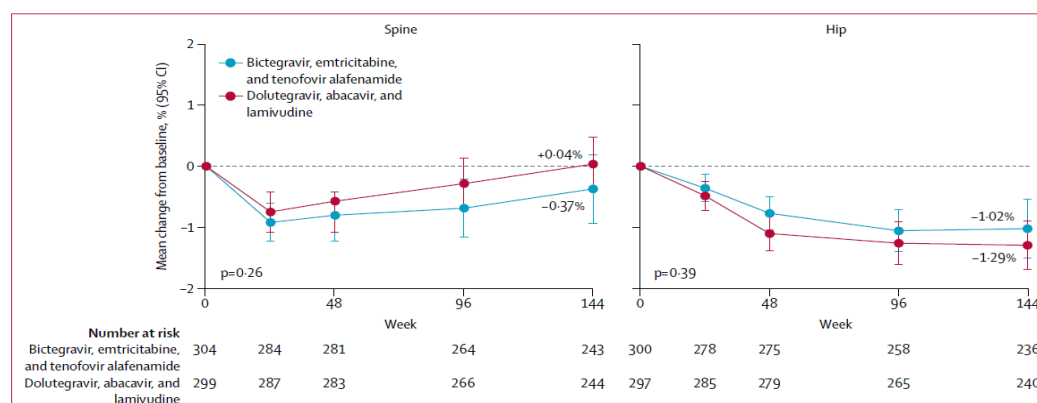
Els EA més freqüents per BIC/FTC/TAF van ser la diarrea (18,9%), cefalea (15,8%) i nasofaringitis (14,2%). Els EA més freqüentment associats al fàrmac van ser nàusees (4% per BIC/FTC/TAF, 18% per a DTG/ABC/3TC, i 5% per a DTG+FTC/TAF), diarrea (5% per a BIC/FTC/TAF, 4% per a DTG/ABC/3TC, 3% per a DTG+FTC/TAF), i mal de cap (5% per a BIC/FTC/TAF, 5% per a DTG/ABC/3TC, 3% per a DTG+FTC/TAF). A l'estudi GS-US-380-1489, les nàusees van ser el triple pel grup DTG/ABC/3TC (18%) respecte al grup amb BIC (6%) (p < 0,001).

EA hepàtics: el 17% dels pacients tractats amb BIC en els estudis 1489 i 1490 van mostrar augments de bilirubina total a les 144 setmanes, principalment de grau 1 (12%) i grau 2 (4%) ($\geq 1,0$ a $2,5 \times$ límit superior de la normalitat [LSN]), sense associar-se a reaccions adverses hepàtiques ni a resultats anòmals relacionats amb el fetge. Cinc pacients tractats amb BIC (1%) van presentar augments de bilirubina de grau 3 no relacionats amb el fàrmac. No van haver discontinuacions degudes a EA hepàtics en els assajos clínics fins a les 144 setmanes.(12)

EA ossis (només avaluats a l'estudi GS-US-380-1489): la taula 20 i la figura 3 mostren el canvi en la DMOM (densitat mineral òssia de maluc) i la DMOV (densitat mineral òssia vertebral) al llarg del període d'estudi fins a les 144 setmanes.(21)(23)(24)

Taula 20. Canvi mitjà en el percentatge de DMOM i DMOV, a la setmana 48 i 144 (% de canvi)					
Estudi		DMOM setmana 48	DMOM setmana 144	DMOV setmana 48	DMOV setmana 144
GS-US-380-1489	BIC/FTC/TAF	-0.78%	-1.02%	-0.83%	-0.37%
	DGT/ABC/3TC	-1.02%	-1.29%	-0.60%	0.04%
Valor p		0.23	0.39	0.39	0.26

Figura 3: Canvis en el percentatge de DMOV i DMOM. Estudi 1489, setmana 144.



EA renals: es van observar increments de la creatinina sèrica i una disminució del iFGe per tots els grups des de la setmana 4 de tractament, i es van mantenir estables fins a la setmana 48.(1) En l'última actualització de dades, es van observar petits augments de creatinina sèrica i una disminució també lleu de l'iFGe, sense ser significatius entre els grups. A l'estudi 1489, els canvis percentuals en la proteïnúria quantitativa i la proteïnúria tubular van ser similars entre els dos grups. (24)

EA metabòlics: la mediana d'augment de pes a les 144 setmanes va ser de +4,1 kg per BIC vs. +3,5 kg per a DGT/ABC/3TC (p = 0,196, estudi 1489); i de +4,4 kg per a BIC i +5,0 kg per a DTG/FTC/TAF (p = 0,649, estudi 1490).(24) Només van haver diferències en el perfil lipídic a l'estudi 1489 en l'augment de colesterol total (14 mg/dL vs. 10 mg/dL; p = 0,034), LDL (21 mg/dL vs. 14 mg/dL; p = 0,004) i en la disminució de la ratio colesterol total / HDL colesterol (-0,1 vs. -0,3; p = 0,007), tots favorables al grup DTG.(24)

Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació FTC/TAF

Les RA descrites com a més freqüents a la fitxa tècnica dels medicaments avaluades són:

- Descovy®: nàusees ($\geq 1/10$); sons anormals, cefalea, mareig, diarrea, vòmits, dolor abdominal, flatulència, erupció cutània i fatiga ($\geq 1/100 - < 1/10$).(16)

- Symtuza®: cefalea, diarrea i erupció cutània ($\geq 1/10$); anèmia, hipersensibilitat al medicament, somnis anormals, mareig, diabetis mellitus, anorèxia, hipercolesterolèmia, augment de les LDL, hipertrigliceridèmia, hiperlipidèmia, dislipèmia, vòmits, nàusees, dolor abdominal, distensió abdominal, dispèpsia, flatulència, augment dels enzims hepàtics, prurit, urticària, artràlgia, miàlgia, astènia, fatiga i augment de la creatinina ($\geq 1/100 - < 1/10$).(13)

- Odefsey®: insomni, cefalea, mareig, nàusees, augment de l'amilasa pancreàtica, augment de les transaminases i augment del colesterol total i LDL ($\geq 1/10$); depressió, humor deprimit, somnis anormals, somnolència, trastorns del son, dolor abdominal, vòmits, augment de la lipasa, malestar abdominal, sequedat de boca, flatulència, diarrea, augment de la bilirubina, erupció cutània, fatiga i disminució dels leucòcits, hemoglobina i plaquetes ($\geq 1/100 - < 1/10$). (17)

El resum d'EA descrits als estudis són els següents:

Taula 21. Resum d'esdeveniments adversos (%)				
	AMBER, setm 48		GS-US-299-0102, setm 48	
	DRV/c/FTC/TAF N = 362	DRV/COBI+FTC/TDF N = 363	DRV/c/FTC/TAF N = 103	DRV+COBI+FTC+TDF N = 50
Qualsevol EA	86%	85%	92%	94%
Qualsevol EA prevalent	$\geq 5\%$ de prevalença*		$\geq 10\%$ de prevalença*	
Diarrea	20%	18%	21%	26%
Cefalea	13%	9%	-	-
Nasofaringitis	11%	9%	-	-
Nàusees	8%	12%	13%	10%
Fatiga	-	-	14%	18%
ITRS	-	-	16%	14%
Erupció cutània	-	-	12%	-
Flatulència	-	-	-	12%
Mal d'extremitats	-	-	-	10%
Vòmits	-	-	-	10%
Dèficit vitamina D	-	-	-	10%
EA grau 3 o 4	5%	6%	7%	8%
Qualsevol EA greu	5%	6%	5%	4%

Taula 21 (continuació): Resum d'esdeveniments adversos (%)				
	AMBER, setm 48		GS-US-299-0102, setm 48	
	DRV/c/FTC/TAF N = 362	DRV/COBI+FTC/TDF N = 363	DRV/c/FTC/TAF N=103	DRV+COBI+FTC+TDF N=50
EA relacionats amb el fàrmac ≥ 5% de prevalença*	35%	42%	42%	38%
Diarrea	9%	11%	NC	NC
Erupció cutània	6%	4%	NC	NC
Nàusea	6%	10%	NC	NC
EA relacionats amb la discontinuació	2%	4%	2%	4%
Morts	0	0	0	0

NC: no conegut. *L'absència de dades implica una freqüència més baixa. ITRS: infecció del tracte respiratori superior.

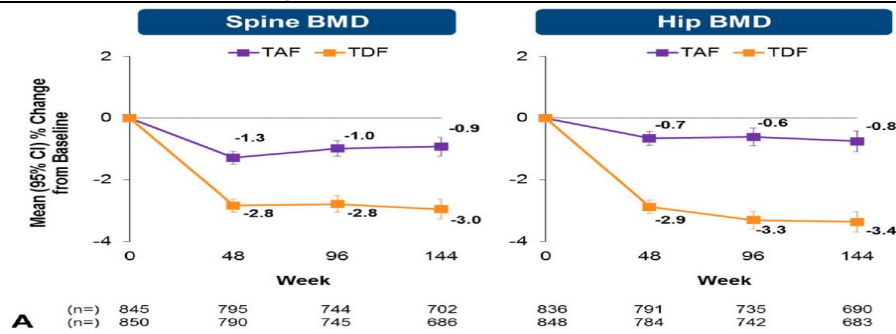
Des de les 48 setmanes (o *switch* en el grup control) fins a la setmana 96 de l'estudi AMBER, van haver-hi més EA i EA greus en el grup TAF que en el grup TDF (73% vs. 42% (7% vs. 5% relacionats amb el fàrmac) i 7% vs. 3% (<1% i 0% relacionats amb el fàrmac), respectivament). La majoria d'EA van ser de grau 1-2. Els EA de grau 3-4 en el grup TAF va ser l'increment de les LDL, mentre que en el grup control van ser 3 casos d'hepatitis A i 2 casos d'increment de transaminases grau 4.(31) Els EA relacionats amb el tractament més freqüents per a les combinacions DRV/c/FTC/TAF i DRV/COBI + FTC/TDF van ser diarrea, erupció cutània i nàusea, i per a les combinacions de DRV/c/FTC/TAF i DRV+ COBI+FTC/TDF van ser diarrea, flatulència, nàusees i fatiga. Les discontinuacions per EA van ser baixes en els dos grups de tractament (1% vs. <1%)(29)(30)

Als estudis 0104 i 0111, a les 144 setmanes, el 44,1% dels pacients tractats amb TAF i el 48,9% del grup TDF presentaven EA relacionats amb el fàrmac, principalment nàusees (10,5% vs. 13,3%), diarrea (7,3% vs. 8,9%) i cefalea (6,1% vs. 5,4%). Els EA greus van tenir lloc de forma similar en ambdós grups (14,0% vs. 14,3%; 0,6% vs. 0,7% relacionats amb el fàrmac, respectivament). Les discontinuacions del tractament degudes a EA van ser baixes. En el grup tractat amb TAF van tenir lloc principalment durant les primeres 48 setmanes, mentre que en el grup TDF van mantenir una freqüència similar fins a les 144 setmanes, on s'assoleix una diferència significativa entre els grups (TAF vs. TDF): esdeveniments acumulats a les 48 setmanes: 8 vs. 13 (p = 0,380), a les 96 setmanes de 10 vs. 20 (p = 0,096) i a les 144 setmanes de 11 vs. 29 (p = 0,006). Les discontinuacions degudes a EA van ser més del doble per al grup TDF respecte a TAF (3,3% vs. 1,3%). (28)

A continuació es detalla el resum dels esdeveniments més destacats:

EA ossis: als estudis 0104 i 0111, un major percentatge de pacients amb TAF es va recuperar d'osteopènia i osteoporosi de maluc i vertebral i va requerir menys suplementes de vitamina D o altres suplementes nutricionals. Entre la setmana 48 i 144, 6 pacients del grup TDF van discontinuar el tractament per disminucions > 5% de la densitat mineral òssia (DMO).(28)

Figura 4. Canvis en el percentatge de DMOV i DMOM. Estudis 0104/0111. Setmana 144



Aquests resultats són estadísticament significatius ($P > 0.001$).

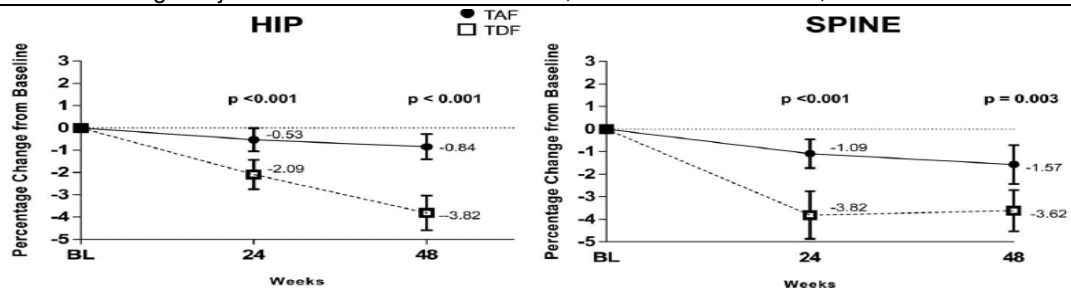
La taula 22 mostra els resultats per a l'estudi AMBER(29), i la figura 5 per a l'estudi de fase II.(30)

Taula 22. Percentatge mitjà del canvi de DMOV, DMOM i densitat mineral òssia del coll del fèmur per a l'estudi AMBER a la setmana 48

DMO: % de canvi mitjà	DMOV		DMOM		Coll del fèmur	
	DRV/c /FTC/TAF	DRV/COBI + FTC/TDF	DRV/c /FTC/TAF	DRV/COBI + FTC/TDF	DRV/c /FTC/TAF	DRV/COBI + FTC/TDF
	-0.68%	-2.83%	0.21%	-2.73%	-0.26%	-2.97%
Valor p	$p < 0.0001$		$p < 0.0004$		$p < 0.0001$	

A les 96 setmanes, no hi havia diferències significatives respecte als nivells basals per a la DMOM, però sí per a la DMOV (-0,7% vs. 0,9%, $p = 0,04$) i la DMO del coll del fèmur (-0,3% vs. -1,3%, $p = 0,005$) per al grup TAF. Per al grup control, es va observar una millora numèrica en la DMO de maluc, vertebral (+ 0,5%) i del coll del fèmur (+ 0,2%).

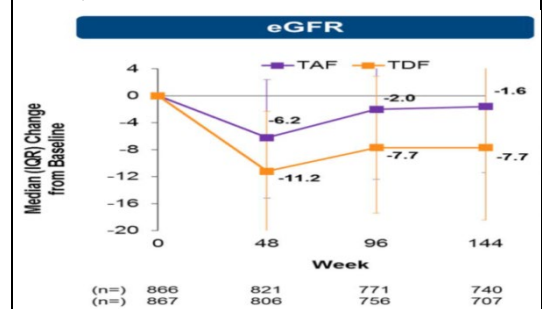
Figura 5. Percentatge mitjà de canvi en la DMOM i DMOV, a les 24 i 48 setmanes, estudi GS-US-299-0102



EA renals:

El canvi de l'eGFR a la setmana 144 per als estudis 0104-0111 és estadísticament significatiu menor per TAF (figura 6, $p < 0,001$). Els marcadors de proteïnúria i de tubulopatia proximal van incrementar fins la setmana 144 en el grup TDF, mentre que en el grup TAF van disminuir o experimentar petits increments. Dotze pacients van discontinuar el tractament en el grup de TDF degut a EA renals, mentre que cap ho va fer en el grup TAF.(28)

Figura 6: Canvi del eGFR pels estudis 0104 i 0111, a la setmana 144.



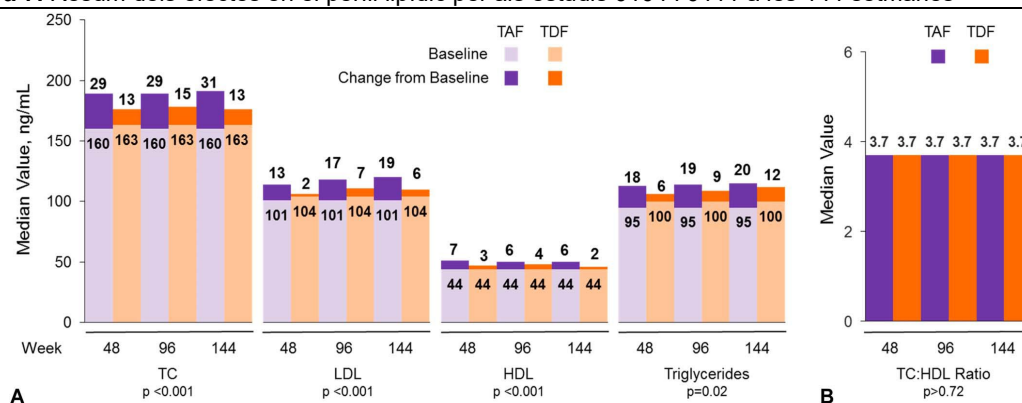
A l'estudi AMBER (96 setmanes), el canvi mitjà en l'eGFR des del nivell basal per al grup TAF va ser de -5,6 mL/min ($p < 0,001$) i de +2,3 mL/min pel grup control des de l'últim valor de referència

fins la setmana 96 ($p < 0,001$). Cap EA renal va suggerir tubulopatia proximal. Prèviament, tant el canvi en l'eGFR (-5,16 mL/min vs. -11,90 mL/min) com en els nivells de creatinina (0,05 mg/dL vs. 0,09 mg/dL) havien estat estadísticament significatius en comparar TAF vs. TDF ($p < 0,001$). (29)(31)

A l'estudi GS-US-299-0102, el canvi mitjà de creatina a les 48 setmanes va ser de 0,06 mg/dL per a TAF vs. 0,09 mg/dL per a TDF ($p = 0,053$). Els increments es van fer evidents a les 2 setmanes de tractament i posteriorment es van mantenir estables. Els canvis d'eGFR van ser de -2,9 mL/min i de -10,6 mL/min, respectivament. (30)

EA metabòlics: estudis: GS-US-292-0104/0111(28):

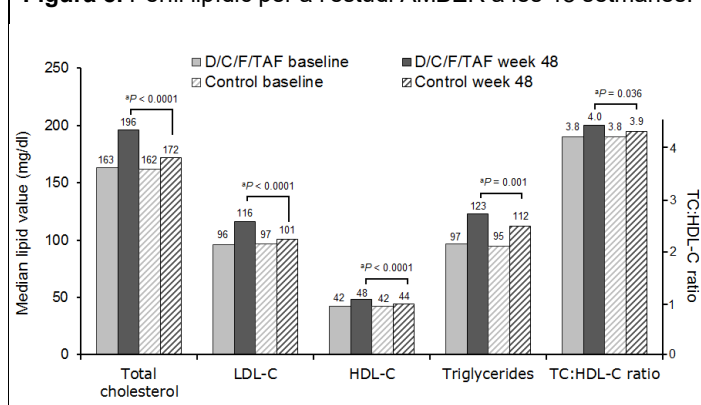
Figura 7. Resum dels efectes en el perfil lipídic per als estudis 0104 i 0111 a les 144 setmanes



L'ús de fàrmacs hipolipemians era semblant, 5,5% per a TAF vs. 5,8% respectivament per a TDF ($p = 0,92$). Els esdeveniments cardiovasculars o cerebrovasculars van ser també similars en ambdós grups (2,8% i 3,8%, respectivament [$p = 0,28$]).

Estudi AMBER(29):

Figura 8. Perfil lipídic per a l'estudi AMBER a les 48 setmanes.



El grup control mostrava una tendència de canvi del perfil lipídic des del valor de referència fins a la setmana 96 igual al del grup TAF des de l'inici del tractament fins a la setmana 48. Mentre que el grup TAF va mantenir-se estable o amb lleus increments. Set i 14 pacients del grup TAF van iniciar tractament hipolipemiant a les 48 i 96 setmanes, respecte 2 i 1 pacient en el control.

Estudi GS-US-299-0102(30):

Taula 23. Resum dels esdeveniments adversos metabòlics a les 48 setmanes, estudi GS-US-299-0102			
	DRV/c/FTC/TAF	DRV+COBI+FTC+TDF	Valor p
Canvi mitjà en colesterol total	40 mg/dL	5 mg/dL	P<0.001
Canvi mitjà en LDL	26 mg/dL	4 mg/dL	P<0.001
Canvi mitjà en HDL	7 mg/dL	3 mg/dL	P=0.009
Canvi mitjà en TG	29 mg/dL	-5 mg/dL	P=0.007

No hi va haver diferències en la ràtio colesterol total / HDL-colesterol, ni en l'inici de tractament hipolipemiant. No van ocórrer esdeveniments cardiovasculars associats al tractament.

Artràlgia: a l'estudi GS-US-299-0102 va haver-hi més casos d'artràlgia al grup DRV/c/FTC/TAF que al control (8,7% vs. 0%, respectivament). Als estudis de fase III, la freqüència va ser similar entre grups (0104/0111: 12,4%, TAF i 9,8%, TDF. AMBER: 3,04%, TAF i 3,03%, TDF).

Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació DTG/3TC

Les RA descrites a la fitxa tècnica de Dovato® com a més freqüents són: cefalea (3%), diarrea, nàusees i insomni (2%). Les RA molt freqüents són: cefalea, nàusees i diarrea; i freqüents: depressió, ansietat, insomni, somnolència, somnis anormals, mareig, vòmits, flatulència, dolor o molèsties abdominals, erupció, prurit, alopecía, artràlgia, trastorns musculars, fatiga, augment de creatina fosfocinasa i transaminases(14). Els EA descrits als assajos són(32,33):

Taula 24. Descripció d'esdeveniments adversos a les 96 setmanes (n, %)		
Gemini-1/-2	DTG + 3TC (N = 716)	DTG + FTC/TDF (N = 717)
Qualsevol EA	591 (82.5%)	609 (84.9%)
EA amb freqüència ≥5%		
Diarrea	89 (12.4%)	93 (13.0%)
Cefalea	79 (11.0%)	87 (12.1%)
Nasofaringitis	71 (9.9%)	114 (15.9%)
Infecció del tracte respiratori superior	70 (9.8%)	56 (7.8%)
Sífilis	49 (6.8%)	52 (7.3%)
Faringitis	47 (6.6%)	48 (6.7%)
Insomni	34 (4.7%)	56 (7.8%)
Nàusees	29 (4.1%)	58 (8.1%)
Mal d'esquena	41 (5.7%)	39 (5.4%)
Influenza	35 (4.9%)	36 (5.0%)
Bronquitis	36 (5.0%)	30 (4.2%)
Artràlgia	20 (2.8%)	38 (5.3%)
EA relacionats amb el fàrmac	140 (19.6%)	179 (25.0%)
Qualsevol EA greu	64 (8.9%)	67 (9.3%)
EA relacionats amb la discontinuació prematura del fàrmac d'estudi	24 (3.4%)	23 (3.2%)
EA d'interès relacionats amb la discontinuació del fàrmac		
Neuropsiquiàtrics	10 (1.4%)	5 (0.7%)
Renals	2 (0.3%)	7 (1.0%)
Osteoporosi	0	2 (0.3%)
Morts*	3 (0.4%)	0

* Cap mort es va associar al tractament

A la setmana 96, la freqüència d'EA va ser similar (RR 0,97 (IC 95%: 0,93 ; 1,02)), mentre que el risc relatiu d'EA relacionats amb el fàrmac va ser de 0,78 (0,64 ; 0,95), tot sent la principal diferència la freqüència major de nàusees grau I reportada per la triple teràpia.(33)

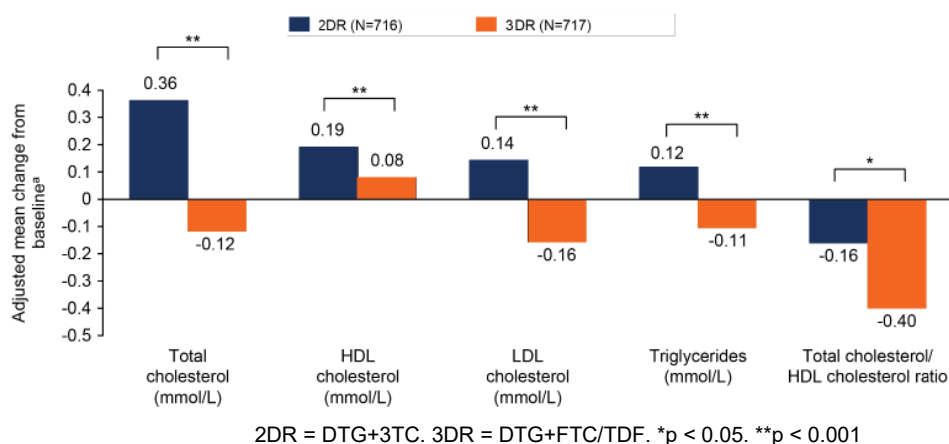
A les 48 setmanes, els EA relacionats amb la ideació i conducta suïcida van tenir lloc en proporcions similars per als dos grups (17 per a DTG+3TC i 12 per a DTG+FTC/TDF). La majoria presentaven depressió, conducta suïcida o altres trastorns psiquiàtrics previs(32).

A nivell ossi, tots els marcadors de recanvi ossi són favorables per a DTG+3TC de forma estadísticament significativa (p < 0,001). A nivell renal, el canvi mitjà de l'eGFR i de la creatinina

sèrica a la setmana 96 va ser de -14,6 vs. -18,2 mL/min/1.73m² (p < 0,005), i de 12,3 vs. 15,4 µmol/L (p < 0,001) respectivament, per a DTG+3TC respecte a DTG+FTC/TDF.(33)

A nivell metabòlic després de 96 setmanes de tractament, s'observen els resultats següents:

Figura 9. Canvi respecte en el perfil lipídic, a les 96 setmanes



Un 5,6% dels pacients amb DTG+3TC i un 2,2% amb DTG+FTC/TDF van iniciar tractament hipolipemiant. L'augment mitjà de pes va ser similar per als dos grups (DTG+3TC: 3,1 kg; DTG+FTC/TDF: 2,1 kg). El canvi mitjà de l'IMC va ser d'1,04 vs. 0,67 kg/m², respectivament. No es van evidenciar diferències entres sexes. (33) A les 96 setmanes, dels pacients amb IMC basal normal, un 22,4% del grup DTG+3TC i un 18,9% del grup DTG+FTC/TDF tenien un IMC de sobrepès. I dels pacients amb un IMC basal de sobrepès, el 19,7% i 14,9% respectivament, tenien un IMC d'obesitat. (33)

Estudis relacionats amb l'avaluació de la combinació DOR/3TC/TDF i DOR

Els EA més freqüentment descrits a la fitxa tècnica de Delstrigo® com a possibles o probables són: nàusees (4%) i el mal de cap (3%). No hi ha RA descrites com a molt freqüents. Les RA freqüents són: somnis anormals, insomni, cefalea, mareig, somnolència, refredat, símptomes nasals, nàusees, diarrea, dolor abdominal, vòmits, flatulència, alopecía, rash, alteracions musculars, fatiga i febre, i increment de l'ALT(15). Els esdeveniments adversos descrits als estudis són els següents:

Taula 25. Resum d'esdeveniments adversos (n, %)	DRIVE- FORWARD, setm 96		DRIVE-AHEAD, setm 48	
	DOR + 2 ITIAN (N = 383)	DRV/r + 2 ITIAN (N = 383)	DOR/3TC/TDF (N = 364)	EFV/FTC/TDF (N = 364)
Qualsevol EA	324 (85%)	317 (83%)	301 (83%)	330 (91%)
EA amb freqüència ≥10%*				
Diarrea	65 (17%)	91 (24%)	39 (11%)	49 (13%)
Cefalea	57 (15%)	46 (12%)	47 (13%)	45 (12%)
Nàusea	45 (12%)	52 (14%)	28 (8%)	39 (11%)
Infecció vírica del TRS	44 (11%)	50 (13%)	-	-
Infecció del TRS	51 (13%)	30 (8%)	-	-
Mareig	-	-	32 (9%)	135 (37%)
Nasofaringitis	-	-	39 (11%)	31 (9%)
Somnis anormals	-	-	17 (5%)	42 (12%)
Erupció cutània	36 (9%)	37 (10%)	17 (5%)	44 (12%)
EA relacionats amb el fàrmac	123 (32%)	123 (32%)	113 (31%)	229 (63%)
Qualsevol EA greu	27 (7%)	33 (9%)	13 (4%)	21 (6%)

Taula 25 (continuació). Resum d'esdeveniments adversos (n, %)	DRIVE- FORWARD, setm 96		DRIVE-AHEAD, setm 48	
	DOR + 2 ITIAN (N = 383)	DRV/r + 2 ITIAN (N = 383)	DOR/3TC/TDF (N = 364)	EFV/FTC/TDF (N = 364)
	EA greu relacionat amb el fàrmac	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
EA relacionats amb la discontinuació del tractament	6 (2%)	13 (3%)	11 (3%)	24 (7%)
EA relacionats amb la discontinuació del tractament, vinculats al fàrmac	5 (1%)	8 (2%)	8 (2%)	21 (6%)
Morts	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)

*Els resultats que no apareixien van tenir una prevalença \geq 10%. NC: no conegut. TRS: tracte respiratori superior

Els EA van ser similars entre tots els grups de tractament, tot i que el grup d'EFV va reportar major proporció d'EA, EA relacionats amb el fàrmac i discontinuacions del tractament per EA relacionats amb el fàrmac. La majoria d'EA relacionats amb DOR i DRV van ser diarrea, cefalea i nàusees, mentre que per DOR i EFV van ser mareig, somnis anormals, nàusea i erupció cutània. Les morts reportades als estudis no es van relacionar amb el tractament.

Els resultats dels canvis en el perfil lipídic en els estudis avaluats es mostra a continuació:

Figura 10. Canvis mitjans respecte a la basal en els paràmetres lipídics, setmana 96, estudi DRIVE-FORWARD

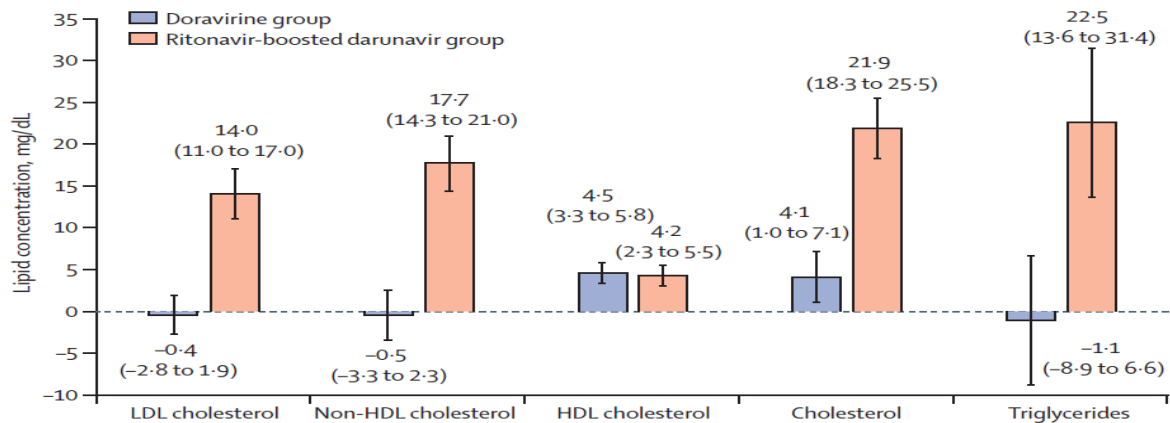
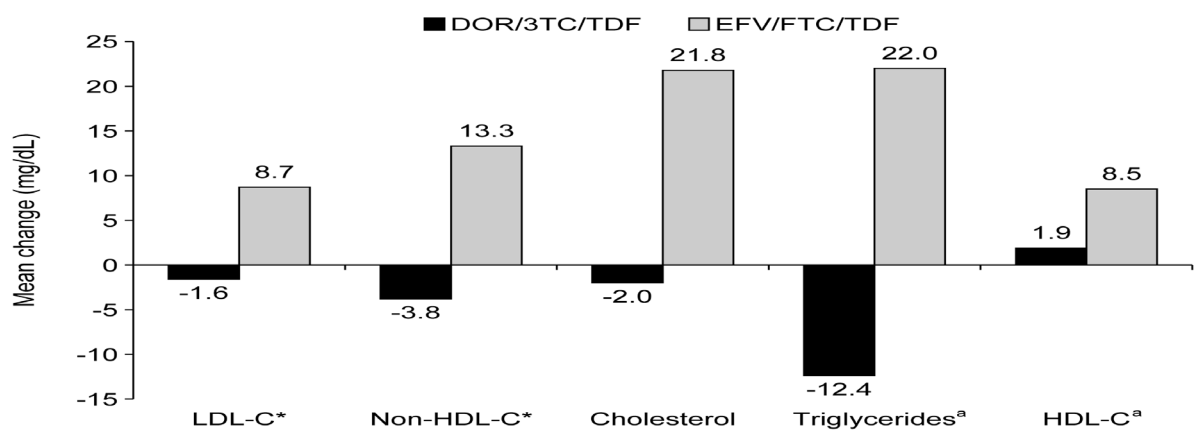


Figura 11. Canvis mitjans respecte a la basal en els paràmetres lipídics a la setmana 48, estudi DRIVE-AHEAD

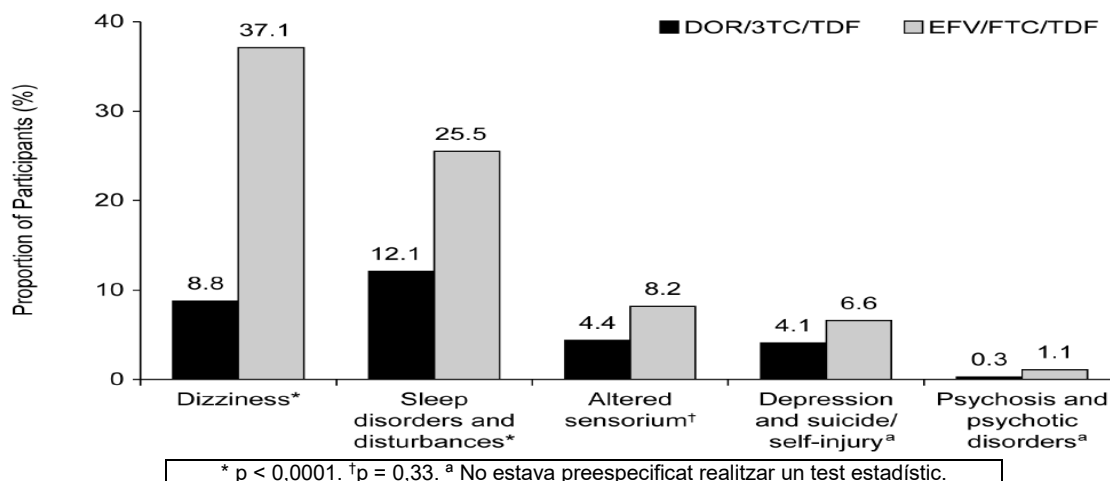


*valor p < 0,0001. ^a No estava preespecificat realitzar un test estadístic.

Taula 26. Canvi mitjà en la ràtio de colesterol total / colesterol HDL, setmana 48, estudi DRIVE- AHEAD			
	DOR/3TC/TDF	EFV/FTC/TDF	Valor p
Ràtio colesterol total/ colesterol HDL	-0.23	0.18	Diferència -0.07, IC 95% : -0.21 , 0.07

Alteracions psiquiàtriques:

Figura 12. Proporció de pacients amb alteracions psiquiàtriques, a la setmana 48, estudi DRIVE-AHEAD



En comparar DOR amb DRV, a les 96 setmanes tots dos tractaments presentaven taxes similars d'EA psiquiàtrics: mareig 5% per a tots dos grups, insomni 4,7% vs. 5,2%, depressió 2,1% vs. 3,9%, ansietat 1,3% vs. 2,9%, alteracions del son 2,9% vs. 1,0%.(37)

Alteracions hepàtiques:

DOR va presentar més casos d'augment de bilirubina (grau I-II) i ALT (grau I). A l'estudi DRIVE-FORWARD, 6,6% dels pacients del grup DOR tenien augments de bilirubina, respecte a un 1,4% en el grup DRV. A l'estudi DRIVE-AHEAD, el percentatge era 6,1% i 0% dels pacients tractats amb DOR i EFV, respectivament.(38) Les elevacions d'ALT van donar-se en 52 pacients (14%) del grup DOR i en 30 pacients (8%) del grup DRV. No es va identificar la causa ni cap altra alteració hepàtica. A l'estudi DRIVE-AHEAD, els increments d'ALT eren baixos en ambdós grups.(36)

6.2. Interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica per obtenir informació detallada de les contraindicacions, precaucions i interaccions. A continuació es descriuen les interaccions generals de cada fàrmac.

Bictegravir: BIC és substrat del CYP3A i UGT1A1. Està contraindicada l'administració concomitant amb inhibidors tant de CYP3A com d'UGT1A1, com la rifampicina i l'herba de Sant Joan, ja que poden disminuir substancialment les concentracions de BIC i, per tant, l'efecte de Biktarvy® i desenvolupar resistències. Igualment, l'ús d'inductors de CYP3A i UGT1A1 no es recomana. BIC és també substrat de la P-gp i BCRP. La rellevància d'administrar Biktarvy® amb fàrmacs inhibidors de la P-gp i/o BCRP (macròlids, ciclosporina, verapamil, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir, entre

d'altres) no es coneix i es recomana precaució. BIC inhibeix els transportadors renals OCT2 i MATE1. Les interaccions amb els seus substrats no semblen tenir rellevància clínica.(12)

Emtricitabina: l'administració d'FTC amb fàrmacs que són eliminats per secreció tubular activa pot augmentar les concentracions d'FTC i del fàrmac. Per una altra banda, l'administració d'FTC amb fàrmacs que disminueixen la funció renal pot incrementar la concentració d'FTC.(12)

Tenofovir alafenamida: TAF és transportat per la P-gp i el BCRP. L'administració conjunta amb fàrmacs que afectin significativament l'activitat de la P-gp i el BCRP pot alterar l'absorció de TAF. S'espera que els inductors de la P-gp (rifabutina, carbamazepina, fenobarbital) redueixin l'absorció de TAF i, per tant, reduint l'efecte i desenvolupant resistències. En canvi, els inhibidors de la P-gp i BCRP incrementen l'absorció de TAF.(12) TAF és substrat d'OATP 1B1 i OATP 1B3, l'activitat dels quals pot afectar la seva distribució.(16)

Darunavir i cobicistat: DRV inhibeix el CYP3A, la P-gp, i és un inhibidor feble del CYP2D6. El mecanisme de COBI es basa en la inhibició del CYP3A, la P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3; i és també un inhibidor feble del CYP2D6. L'administració de COBI pot incrementar les concentracions dels fàrmacs coadministrats que són substrats d'aquests transportadors. S'ha d'evitar administrar DRV i COBI amb fàrmacs altament dependents del metabolisme per CYP3A i amb estret marge terapèutic.

DRV i COBI són metabolitzats pel CYP3A. Els inductors de CYP3A (efavirenz, carbamazepina, fenitoïna, fenobarbital, rifampicina, rifabutina, herba de Sant Joan, per exemple) poden reduir les seves concentracions; i els inhibidors poden incrementar-les. (13)

Rilpivirina: es metabolitza principalment pel CYP3A. L'administració conjunta amb inductors del CYP3A està contraindicada i no està recomanada amb inhibidors del CYP3A. RPV també inhibeix la P-gp i MATE-2K *in vitro*, però la rellevància o implicació clínica encara és desconeguda.(17)

Els inhibidors de la bomba de protons poden reduir les concentracions de RPV per augment del pH gàstric, la qual cosa pot reduir la resposta a RPV i afavorir el desenvolupament de resistències.

No es recomana administrar Odefsey® amb fàrmacs amb risc conegut de provocar *torsade de pointes* (fàrmacs que prolonguen l'interval QT).(17)

Dolutegravir: s'elimina principalment per metabolisme mediat per UGT1A1 i és substrat d'UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp i BCRP. Els fàrmacs que inhibeixen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i P-gp poden incrementar la concentració plasmàtica de DTG, i els inductors poden reduir les concentracions de DTG i, per tant, el seu efecte.

Alguns fàrmacs antiàcids i fàrmacs amb cations metàl·lics poden reduir l'absorció de DTG.

DTG inhibeix OCT2 i MATE1, i pot incrementar les concentracions de fàrmacs l'excreció dels quals depengui d'aquests transportadors, com per exemple, la metformina. També inhibeix OAT1 i OAT3 *in vitro*. *In vivo*, l'efecte sobre OAT1 es perd, i no s'ha estudiat sobre OAT3. DTG podria augmentar les concentracions dels fàrmacs que s'excretin per OAT3.

Lamivudina: s'elimina principalment per via renal a través d'OCT2, MATE1 i MATE-2K.(14) L'administració de fàrmacs que redueixen el filtrat glomerular o competeixen per la secreció tubular activa podrien augmentar la concentració de 3TC.(15) Lamivudina és substrat d'OCT1, BCRP i P-gp. Sembla improbable que l'efecte d'altres fàrmacs sobre OCT1, BCRP i P-gp tingui rellevància clínica. 3TC inhibeix OCT1 i OCT2 *in vitro*, però es desconeixen les conseqüències clíniques.(14)

Doravirina: es metabolitza pel CYP3A. No s'ha d'administrar amb inductors potents del CYP3A, ja que poden disminuir les concentracions de DOR. L'administració amb inductors moderats com rifabutina requereix que s'administri una dosi diària de 100 mg de DOR (1 comp de Pifeltro®), 12 h després de l'administració de Delstrigo® o de Pifeltro® + 2 ITIAN. Quan s'administra amb inhibidors del CYP3A, no cal ajust de dosi de DOR. DOR és alhora un inductor feble del CYP3A. Es recomana precaució quan s'administra amb substrats del CYP3A i d'estret marge terapèutic.(15)

Tenofovir disoproxil: s'elimina principalment per via renal. L'administració amb fàrmacs que redueixen el filtrat glomerular o competeixen per l'eliminació a través d'OAT1, OAT3 i MRP4, pot incrementar les concentracions de TDF. El seu ús s'ha d'evitar en combinació amb fàrmacs nefrotòxics com per exemple aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicòsids i altes dosis d'AINE, entre d'altres.(15)

6.2.1. Pla de gestió de riscos

A continuació s'exposen els principals problemes de seguretat segons el Pla de gestió de riscos dels medicaments avaluats.

Taula 27. Problemes de seguretat del Pla de gestió de riscos			
Medicament	Riscos identificats	Riscos potencials	Manca d'informació
Biktarvy® (1)		Ideació suïcida/ intent de suïcidi en pacients amb història pre-existent de depressió o malaltia psiquiàtrica. Les mesures de farmacovigilància impliquen els resultats finals dels estudis 1489 i 1490. Fins ara, s'han publicat els estudis de la fase cega, a les 144 setmanes.	Seguretat a llarg termini. Seguretat en embaràs i lactància. Les mesures de farmacovigilància impliquen el registre a l'antiretroviral pregnancy registry (APR).
Descovy® (26)(39)			FTC i TAF Seguretat a llarg termini en adolescents. Seguretat en embaràs i lactància. Les mesures de farmacovigilància impliquen el registre a l'antiretroviral pregnancy registry.
Symtuza® (40)(41)			Seguretat a llarg termini

Taula 27 (continuació): Problemes de seguretat del pla de gestió de riscos.			
Medicament	Medicament	Medicament	Medicament
Odefsey®(25)	<p>FTC/TAF Exacerbacions hepàtiques postractament en pacients coinfectats VIH/VHB.</p> <p>RPV Desenvolupament de resistències. Depressió. Reaccions greus de la pell.</p>	<p>TAF Toxicitat renal. Esdeveniments ossis deguts a la potencial tubulopatia proximal renal / pèrdua de DMO. Trastorns oculars (uveïtis posterior).</p> <p>RPV Prolongació de l'interval QT. Hepatotoxicitat. Disminució del cortisol sanguini.</p> <p>Odefsey®, RPV i TAF Sobredosis (inclosa l'accidental per l'administració concomitant d'Odefsey® amb fàrmacs que continguin RPV o TDF).</p> <p>Odefsey® i RPV Ús fora d'indicació en pacients amb CV > 100.000 còpies d'ARN del VIH-1/mL.</p>	<p>TAF Seguretat en pacients coinfectats amb VHC. Interaccions fàrmac-fàrmac.</p> <p>RPV i TAF Seguretat en pacients d'entre 4 setmanes de vida i 12 anys. Seguretat en pacients amb IH greu (Child-Pugh C).</p> <p>RPV, FTC i TAF Seguretat en geriatría. Seguretat en l'embaràs i lactància. Les mesures de farmacovigilància impliquen el registre a l'antiretroviral pregnancy registry. Seguretat en pacients amb IR moderada/ severa.</p> <p>Odefsey® Seguretat a llarg termini en adults i adolescents. Desenvolupament de resistències amb l'ús a llarg termini.</p>
Dovato®(34)(42)	<p>DTG Reaccions d'hipersensibilitat. Trastorns hepatobiliars.</p>	<p>DTG Erupció cutània greu. Defectes del tub neuronal.</p>	<p>DTG Ús en embaràs i lactància. Les mesures de farmacovigilància impliquen el registre a l'antiretroviral pregnancy registry. Seguretat a llarg termini</p>
Delstrigo® i Pifeltro® (43)(44)(45)	<p>3TC i TDF Exacerbacions agudes d'hepatitis B.</p> <p>TDF Aparició o empitjorament de la malaltia renal crònica / toxicitat renal. Disminució de la DMO / esdeveniments ossis deguts a la potencial tubulopatia proximal renal.</p>	-	<p>DOR Seguretat a llarg termini. DOR, 3TC i TDF: Seguretat en geriatría. Seguretat en embaràs i lactància. Les mesures de farmacovigilància impliquen el registre a l'antiretroviral pregnancy registry.</p>

Les activitats addicionals de farmacovigilància necessàries es resumeixen tot seguit:

- Per a Biktarvy® inclouen els resultats dels estudis 1489 i 1490(1) (estudis en desenvolupament: manquen resultats de la fase d'extensió oberta posterior a les 144 setmanes de tractament cec). Recentment, el PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committe*) ha manifestat que s'ha establert una relació entre BIC/FTC/TAF i el comportament suïcida. Proposa modificar el terme de comportament suïcida a ideació suïcida i intent de suïcidi, tot i que la freqüència d'aquesta

- reacció adversa és baixa i reportada principalment en pacients amb història prèvia de depressió o malaltia psiquiàtrica. (46)
- Per a Descovy® impliquen la realització de l'estudi GD-US-311-1269 per obtenir informació sobre la seguretat i eficàcia de Descovy® en nens i adolescents virològicament suprimits en tractament amb règims amb dos ITIAN.
 - Per a Symtuza® inclouen els estudis: GS-US-292-0106 (per avaluar la farmacocinètica, seguretat i activitat antiviral de la combinació EFV/C/FTC/TAF en adolescents naïf i nens virològicament suprimits), GS-US-292-0109 (canvi de tractament de règims amb TDF a règims amb TAF, en pacients virològicament suprimits) i GS-US-311-1717 (canvi de tractament de règims amb ABC/3TC a règims amb FTC/TAF en pacients virològicament suprimits).
 - Per a Dovato® inclouen els resultats dels estudis GEMINI-1 i GEMINI-2(34) (estudis en desenvolupament: manquen resultats de la fase d'extensió oberta posterior a les 96 setmanes de tractament cec).

El Pla de Gestió de Riscos d'Odefsey® ha estat revisat al 2018 però encara no s'ha publicat ni s'ha actualitzat l'EPAR. És possible que el pla de gestió de riscos d'Odefsey® presentat en aquest informe no reflecteixi els riscos que es consideren actualment. De la mateixa manera, pot ser que algunes mancances d'informació ja hagin estat resoltes.

7. Validesa interna i aplicabilitat

A la taula 28 es presenta el resum de la validesa interna dels estudis inclosos. Posteriorment es fa una descripció detallada de la validesa interna i externa per a cada medicament avaluat.

Taula 28: Resum validesa interna dels estudis inclosos en l'avaluació				
Estudi	Disseny	Població	Comparador	Marge de no-inferioritat
GS-US-380-1489/1490 (Biktarvy®)	Adequat.	Baixa representació de dones, edat avançada, de	Adequat. -Els INI són els fàrmacs preferents per al tractament d'inici. -DTG és el més potent dels INI en comparació amb RAL i EVG, amb barrera genètica més alta. -La combinació d'ITIAN és més adequada a l'estudi 1490, en ser la mateixa per als grups comparats.	δ : -12. Adequat, segueix les recomanacions de l'FDA i l'EMA.
GS-US-292-0104/0111 AMBER (Descovy®)	Adequat.	pacients amb alta càrrega viral i amb baixos nivells de CD4+.	Adequat -Per a tots els estudis el comparador consisteix en la mateixa combinació que el grup d'intervenció a excepció de la formulació de tenofovir.	δ : -12 per als estudis GS-US-292-0104/0111. δ : -10 per a l'estudi AMBER. Adequat, segueix les recomanacions de l'FDA i l'EMA.

Taula 28 (continuació): Resum validesa interna dels estudis inclosos en l'avaluació				
Estudi	Disseny	Població	Comparador	Marge de no-inferioritat
GS-US-299-0102 (Descovy® i Symtuza®)	Fase II, d'eficàcia i seguretat.	Baixa representació de dones, edat avançada, de pacients amb alta càrrega viral i amb baixos nivells de CD4+.	Adequat: -Per a tots els estudis el comparador consisteix en la mateixa combinació que el grup d'intervenció a excepció de la formulació de tenofovir.	δ : -12. Adequat, segueix les recomanacions de l'FDA i l'EMA. El disseny de l'estudi no té potència suficient per detectar la no-inferioritat.
GEMINI-1/-2 (Dovato®)	Adequat.		Adequat. -La combinació amb DTG es considera de les pautes preferents, és un fàrmac amb alta potència i barrera genètica. -A l'hora de valorar la tolerància, la comparació amb TAF hauria resultat interessant.	δ : -10. Adequat, segueix les recomanacions de l'FDA i l'EMA.
DRIVE-FORWARD DRIVE-AHEAD (Delstrigo® i Pifeltro®)	Adequat.		Adequat. -DRIVE-FORWARD: Estudi realitzat el 2014-2015, quan les combinacions amb DRV potenciat eren pautes preferents segons GESIDA i EACS 2014. -DRIVE-AHEAD: EFV és un dels ITINN més potents i recomanats en pautes d'inici, no preferent. -Manquen estudis comparatius entre DOR i INI.	δ : -10. Adequat, segueix les recomanacions de la FDA i l'EMA.

Per als estudis de BIC/FTC/TAF

Biktarvy® va demostrar la no inferioritat respecte a les combinacions amb DTG a les 48, 96 i 144 setmanes. L'anàlisi segons PP i els resultats de les variables secundàries donen suport a aquesta afirmació.

En cap cas van aparèixer resistències als fàrmacs usats en el període d'estudi, cosa que dona suport al fet que bictegravir té una barrera genètica similar a la de dolutegravir. Per altra banda, bictegravir ha estat testat en front 47 variants d'HIV derivats de mostres clíniques amb resistència fenotípica als INI. Bictegravir mostrava un perfil de resistència millor comparat amb DTG, EVG o RAL, especialment en mostres que combinaven més d'una resistència als INI. Bictegravir mostrava una resistència dos cops menors que DTG en 13 de les 47 mostres, i en la resta era similar a DTG.(47)

La taxa d'esdeveniments adversos va ser similar per als 3 grups. Els EA més freqüents relacionats amb Biktarvy® van ser nàusees, diarrea i mal de cap. La freqüència d'aquests EA era també bastant similar entre tots els grups de tractament, a excepció de les nàusees que van ser més freqüents per a DTG/ABC/3TC. Segurament, per aquest motiu, també DTG/ABC/3TC tenia una major proporció d'EA relacionats amb el fàrmac. En relació amb els esdeveniments neuropsiquiàtrics, donat el baix nombre de pacients inclosos, s'ha de considerar que BIC té un risc almenys similar al de DTG.(1) Es disposa de resultats reportats per pacients (PRO de les sigles en angles) fins a les 48 setmanes provinents de l'estudi 1489 i de l'estudi GS-US-380-1844 que compara les combinacions de BIC/FTC/TAF respecte de DTG/ABC/3TC en pacients amb CV suprimida. Aquests resultats mostren

que al llarg de les 48 setmanes, en els pacients naïf, la presència de fatiga, nàusees i vòmits i la pèrdua de gana van ser significativament menors pel grup tractat amb BIC. A més, el mal de cap, mal d'estómac, i canvis de composició corporal van mostrar diferències en el temps relacionades amb el tractament, amb una menor freqüència per BIC. Respecte la dificultat per dormir, la prevalença va ser menor pel grup BIC al llarg de les 48 setmanes. Pels pacients virològicament suprimits, es van veure diferències favorables a BIC en la freqüència de mareig, nàusees i vòmits, depressió, ansietat, dificultat per dormir i pèrdua de gana al llarg del tractament.(48)

Els esdeveniments renals eren equiparables entre els grups. Tant BIC com DTG tenen un efecte inhibitori conegut sobre OCT2 i/o MATE1 en la secreció tubular renal. Per altra banda, cap dels dos INI s'associa a toxicitat òssia.(1)(20)(21)

A nivell hepàtic, Biktarvy® va presentar un increment major dels nivells de bilirubina que DTG. La majoria de casos van ser grau I o II en gravetat, i no es van associar a altres EA o alteracions analítiques hepàtiques. Un estudi de fase II de seguretat i eficàcia de BIC 75mg + F/TAF respecte a DTG 50mg + F/TAF (GS-US-141-1475, no presentat en aquest informe) va evidenciar un augment de les transaminases en comparació amb DTG. Aquests resultats, juntament amb els resultats d'estudis en animals, no permeten descartar el risc de trastorns hepatobiliars de BIC.(1)

En relació amb els efectes sobre el canvi de pes, tant els INI com TAF s'han relacionat amb un increment de pes. BIC i DTG s'han associat a un major increment de pes comparat amb EVG en una revisió d'assajos clínics. L'inici de tractament antiretroviral amb BIC i DTG s'ha relacionat amb un increment de pes $\geq 10\%$.(49) Per una altra banda, i com es discutirà més endavant, el tractament amb TAF també s'ha associat a un augment de pes respecte a TDF i ABC. Els resultats dels assajos avaluats mostren una mediana d'increment de pes per a tots els grups, amb una major diferència a les 96 setmanes per als grups BIC/FTC/TAF respecte a DTG/ABC/3TC (+3,6 kg vs. +2,4 kg) i de forma més similar entre les combinacions BIC/FTC/TAF i DTG/FTC/TAF (+3,5 kg vs. 3,9 kg), possiblement per l'efecte dels INI i de TAF. A les 144 setmanes els resultats són més similars (diferència de 0,6 kg entre grups). Una possible raó que expliqui el fet que alguns fàrmacs antiretrovirals provoquin un major increment de pes és la millor tolerància d'aquests fàrmacs. A més del tractament, aspectes relacionats amb els pacients (sexe femení i raça negra) i aspectes clínics (recompte baix de cèl·lules CD4+ a l'inici del tractament (< 200 cèl·lules/ μ L), i una CVP elevada (> 100.000 còpies/mL), també s'han associat a un increment de pes en els pacients VIH naïfs.(49)

Per als estudis de FTC/TAF

En tots els estudis avaluats en aquest informe es demostra la no inferioritat del tractament amb TAF respecte a TDF, tant a l'anàlisi per ITT com PP, excepte en els resultats a les 48 setmanes de l'estudi GS-US-299-0102. Cal considerar però el disseny d'aquest estudi de fase II. (30)

A l'anàlisi de subgrups, a les 48 setmanes, per a les dades agregades dels estudis 0104 i 0111 el grup de dones i el d'ARN VIH-1 ≤ 100.000 còpies/mL semblen favorables al grup d'intervenció. Per a l'estudi 0104, els resultats van ser similars per tots els subgrups, mentre que per a l'estudi 0111, els subgrups de dones, CV ≤ 100.000 còpies/mL, nivells de CD4 ≥ 200 cèl/ μ L, i adherència $\geq 95\%$ mostren resultats favorables al grup TAF. Si més no, donada la manca de significació estadística,

no es poden treure conclusions.(27)(26) A les 144 setmanes, EVG/c/FTC/TAF manté la no inferioritat i arriba a ser superior a la combinació amb TDF per la variable primària en la població global i pels subgrups de pacients ≥ 50 anys, dones, de raça no negra, amb CV ≤ 100.000 còpies/mL, nivells ≥ 200 cèl CD4+/ μ L, i $\geq 95\%$ d'adherència al tractament. Com ja s'ha comentat, no es disposa de la significació estadística dels resultats per subgrups. També es va demostrar la superioritat de TAF per a la variable secundària de SV definida com <20 còpies d'ARN VIH-1/mL.(28)

Els resultats a les 48 setmanes de l'estudi AMBER mostren una resposta diferent pels pacients > 50 anys, les races diferents a la blanca i nivells de cèl·lules CD4 < 200 cèl/ μ L.(29) En la segona part de l'estudi AMBER, el *switch* no va ser homogeni per a tots els pacients del grup control i l'exposició a TAF va ser diferent. L'avaluació dels resultats del grup control, tenint en compte les 96 setmanes independentment del tractament rebut, mostra respostes diferents per a les dones, la raça negra i nivells de CD4+ < 200 cèl/ μ L. Aquests grups són de mida molt petita i no es disposa d'anàlisi d'interacció. La comparació amb les dades del grup control des del *switch* fins a la setmana 96 mostra resultats sempre millors per al grup control. En aquest punt, destaca també la millora en l'adherència (canvi de 3 comprimits a 1 en els dos grups), tot sent significativa per al grup control.

Quant a la seguretat, els EA relacionats amb el tractament més freqüents en tots els estudis i grups van ser la diarrea i les nàusees. Les discontinuacions per EA van ser majors per al grup TDF que per a TAF en tots els estudis.(28–30) Els EA més rellevants per comparar TAF i TDF són:

EA ossis i renals: TAF demostra un clar benefici respecte a TDF a nivell renal i ossi de forma estadísticament significativa, en tots els estudis i en tots els paràmetres. Les discontinuacions per aquests EA només van tenir lloc en el grup tractat amb TDF, en els diferents assajos.(28–30)

EA metabòlics: els resultats a les 144 setmanes dels estudis 0104 i 0111 mostren increments majors i estadísticament significatius dels nivells de colesterol total, HDL, LDL i TG per a TAF respecte a TDF. La relació colesterol total / colesterol HDL, els esdeveniments cardiovasculars, cerebrovasculars i l'ús de fàrmacs hipolipemians, en canvi, no mostraven diferències. (28) A l'estudi AMBER, a les 48 setmanes, la ràtio colesterol total / HDL colesterol mostrava una petita diferència significativa favorable a TDF ($p = 0,036$)(29); i per l'estudi GS-US-299-0102, a les 48 setmanes, tots els paràmetres de perfil lipídic van ser favorables a TDF, excepte en l'inici del tractament hipolipemiant i la ràtio colesterol total / HDL colesterol, on no van haver-hi diferències. (30) Aquest paràmetre és utilitzat en diferents fórmules de risc cardiovascular per a la població general i també s'associa a risc cardiovascular en pacients infectats pel VIH.(28) És el que podria tenir més impacte clínic. Els canvis del perfil lipídic es creu que són deguts al tenofovir plasmàtic, per la qual cosa es relacionen més amb l'efecte reductor de TDF sobre els lípids, i no a un EA de TAF.(28,29) Té especial interès en els adolescents, ja que s'ha observat un major risc de dislipèmia en pacients de 10-15 anys tractats amb IP, i l'efecte de TAF en aquesta població podria tenir una repercussió més important.(40) L'augment dels lípids associat a TAF pot ser un aspecte a considerar en l'elecció del tractament inicial(40), si més no, l'efecte sembla similar al d'altres pautes sense TDF.(26)

Increment de pes: no es disposa de dades de canvi de pes per als estudis avaluats, però tal com s'ha comentat anteriorment, el tractament amb TAF s'ha associat a un augment de pes. En una

revisió d'assajos clínics s'ha relacionat l'ús de TAF a un major increment de pes en relació amb TDF a llarg termini (96 setmanes de seguiment), amb valors de 4,25 kg per TAF respecte a 2,07 kg per TDF. Comparant amb ABC i TDF, TAF es va associar a un major risc d'increment de pes $\geq 10\%$ ($p = 0,003$).⁽⁴⁹⁾ En un altre estudi fase III, aleatoritzat i obert, realitzat a Sud-àfrica ($> 99\%$ pacients de raça negra i 59% de dones) i que compara les combinacions DTG/FTC/TAF vs. DTG/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF s'observa un major increment de pes per a les combinacions amb DTG, i d'aquestes sobretot per a la combinació amb TAF. Els resultats a les 48 setmanes van ser un increment de pes de 6 kg per al grup tractat amb TAF amb un 14% de nous casos d'obesitat, 3 kg per al grup tractat amb DTG/FTC/TDF i 7% de nous casos d'obesitat, i d'1 kg per al grup tractat amb EFV/FTC/TDF amb un 6% de nous casos d'obesitat.⁽⁵⁰⁾ Com s'ha comentat anteriorment, hi ha altres factors a més a més del tractament, que poden associar-se a l'increment de pes. En aquest sentit, els estudis de tractament profilàctic poden ajudar a evitar alguns d'aquests biaixos. A l'estudi DISCOVER, que compara la profilaxis pre-exposició entre la combinació de TAF/FTC respecte a TDF/FTC, s'observa que la combinació amb TAF s'associa de forma significativa a un major increment de pes a les 48 setmanes de tractament, si més no, el guany de pes és menor que el reportat en estudis en pacients infectats per VIH-1. ⁽⁵¹⁾

Artràlgia: a l'estudi GS-US-299-0102, el grup DRV/c/FTC/TAF va presentar més casos d'artràlgia que en el control. L'anàlisi dels casos no van demostrar cap patró de presentació que permetés relacionar-los amb el fàrmac. Aquest esdeveniment advers no s'havia observat per a Genvoya[®], i es va afegir a la fitxa de Descovy[®] com a reacció adversa poc freqüent ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). ^(16,26)

Informació complementària a l'avaluació de TAF, estudis de suport:

L'estudi EMERALD està realitzat en pacients amb supressió virològica i presenta algunes limitacions, com criteris d'inclusió i exclusió més laxos que altres estudis realitzats en aquest context ⁽⁵²⁾ i un disseny obert. Els seus resultats mostren la no inferioritat de DRV/c/FTC/TAF respecte a altres règims amb IP/p (inclòs darunavir), FTC i TDF per a la variable de repunt virològic a les 48 setmanes. Les taxes de supressió virològica també van ser altes per a tots dos grups, i no es van trobar resistències associades a cap fàrmac estudiat. Els EA més freqüents van ser nasofaringitis, infecció del tracte respiratori superior i diarrea. Els esdeveniments renals, ossis i sobre el perfil lipídic eren els esperables al tractament TDF, TAF i COBI. ⁽⁵²⁾

Els resultats d'una metanàlisi on es compara TAF respecte a TDF en diferents règims de tractament, mostren un benefici de TAF respecte a TDF, però de forma diferent segons formin part de combinacions amb potenciadors o sense. Les diferències tant d'eficàcia com de seguretat renal i òssia tenen lloc entre les combinacions amb potenciadors, però desapareixen o es redueixen quan la combinació no conté potenciadors. Si més no, l'anàlisi de seguretat presenta molta heterogeneïtat entre els assajos, per la qual cosa no s'exposen les dades en aquest informe. ⁽⁵³⁾

No hi ha estudis comparatius entre TAF i ABC en pacients naïf. L'únic disponible és l'estudi 1489 presentat en l'apartat anterior (Biktarvy[®]), que demostra la no inferioritat de TAF respecte a ABC (tot i que combinats amb un INI diferent) i s'evidencia una pitjor tolerància per al grup ABC. En pacients virològicament suprimits s'ha estudiat l'eficàcia i seguretat de mantenir el règim d'ABC/3TC respecte

de canviar-lo a TAF/FTC, mantenint el tercer fàrmac del TAR (Estudi GS-US-311-1717). El canvi a TAF/FTC va ser no inferior a la combinació d'ABC/3TC. Respecte a la seguretat, els dos règims van ser ben tolerats, amb una freqüència d'EA similars. En relació a la seguretat renal, òssia i sobre el perfil lipídic, els dos grups de tractament van mostrar resultats similars. Tot i que sí es va observar discontinuacions del tractament amb TAF/FTC per EA renals ($n = 2$), els casos de proteïnúria de grau ≥ 2 van ser menors per al grup TAF/FTC ($p = 0,005$). També van haver-hi diferències significatives en quant als nivells de colesterol HDL però no clínicament rellevants.(54)

Es disposa d'un únic estudi (Estudi GS-US-292-0106) d'EVG/c/FTC/TAF en adolescents (entre 12 i < 18 anys), de fase II/III, obert, d'un sol braç de tractament, amb molts pocs pacients ($n = 50$), amb l'eficàcia com a objectiu secundari (SV a les 48 setmanes = 92%). Els resultats es consideren limitats, donat el disseny de l'estudi i el nombre de pacients. La utilització de la combinació d'EVG/c/FTC/TAF està acceptada en adolescents, per la qual cosa s'accepta també l'ús de Descovy®. (26)

Igualment, només un estudi avalua el canvi en l'IFGe en pacients amb IR lleu-moderada estable (Clcr 30-69mL/min) que canviaven de TAR a Genvoya® (només 6 pacients naïf) (GS-US-292-0112, fase III). Aquest estudi incloïa un 42% de pacients amb proteïnúria significativa, un 49% amb albuminúria significativa, un 39% amb hipertensió i un 14% amb diabetis. El 65% dels pacients rebia tractament amb TDF abans de fer el canvi a Genvoya®. Vuitanta pacients (80 / 242) presentaven un Clcr < 50 mL/min basal. Aquests eren lleugerament majors d'edat i una major proporció de pacients presentava hipertensió respecte el global de la població. A la setmana 48 i 96, no es van observar canvis estadísticament significatius en el Clcr, però sí es va observar una millora de la proteïnúria, l'albuminúria i la proteïnúria tubular de forma significativa en la població global i en la prèviament tractada amb TDF. En la població que prèviament no havien rebut TDF, les diferències no van ser significatives. Pels pacients amb Clcr basal < 50 mL/min, no es van observar canvis en el Clcr però sí en el eGFR_{CKD-EPI, cysC} i en la funció tubular renal de forma significativa. Els EA van ser similars entre els pacients amb Clcr ≥ 50 mL/min i els pacients amb Clcr < 50mL/min. (19)(55)

Per als estudis de DTG/3TC

Els estudis GEMINI demostren la no inferioritat de DTG+3TC respecte a DTG+FTC/TDF a les 48 i 96 setmanes. Aquests resultats es confirmen per l'anàlisi de sensibilitat a les 48 setmanes, i també es recolzen en les variables secundàries. No es van detectar resistències emergents a INI ni a ITIAN.

Per al grup amb nivells de cèl·lules CD4+ ≤ 200 cèl/μL, els resultats mostren benefici de DTG+FTC/TDF respecte a DTG+3TC. Especialment a l'estudi GEMINI-2 (p d'heterogeneïtat = 0,003, *post hoc*). Aquest fet, es fa més evident numèricament a les 96 setmanes.(34)(33) L'avaluació de no responsius (*snapshot* FDA) en aquest subgrup, a les 96 setmanes, mostra que la majoria de casos van ser per pèrdues de seguiment i retirada del consentiment. Només 3 pacients amb DTG+3TC i 1 amb DTG+FTC/TDF complien la RVCP. Cal tenir en compte que aquesta població representava només el 8% i el valor *post hoc* de l'anàlisi d'homogeneïtat (32–34).

En relació amb els esdeveniments adversos, la freqüència va ser similar en ambdós grups. El grup tractat amb DTG+3TC va sofrir menys EA relacionats amb el tractament, principalment degut a la

presència de nàusees, més freqüents amb DTG+FTC/TDF. Els EA a nivell ossi, renal i metabòlic són els esperables possiblement per l'efecte de TDF en el règim DTG+FTC/TDF.(34) Els resultats són estadísticament significatius favorables a DTG+3TC pel que fa als esdeveniments ossis i renals, i favorables a DTG+FTC/TDF pel que fa als esdeveniments metabòlics.(33) Quant a l'increment de pes, s'observen resultats bastants similars entre els grups, possiblement degut a l'efecte de DTG.

Els resultats d'una metanàlisi en xarxa de 14 assajos clínics aleatoritzats en pacients naïf, també donen suport a l'eficàcia i seguretat de DTG+3TC en relació amb les pautes triples preferents segons les guies europees i americanes fins l'any 2018, incloent bictegravir i EFV+FTC/TDF. La proporció de pacients amb supressió virològica a les 48 setmanes va ser significativament millor per DTG+3TC respecte de EFV +TDF/FTC, i similar respecte la resta de pautes triples. DTG +3TC va demostrar una probabilitat similar d'aconseguir la supressió virològica a les 48 setmanes respecte totes les combinacions comparades, excepte quan es comparava amb DTG+FTC/TAF o DTG+FTC/TDF (favorable per la triple teràpia). En relació amb les dades de seguretat, el risc d'EA van ser similar en tots els esquemes de tractament, excepte per als règims amb DTG+FTC/TDF, EVG/c/TAF/FTC i EFV/FTC/TDF que semblen presentar un risc major que DTG+3TC. El risc d'EA relacionats amb el fàrmac també va ser major per a les teràpies triples, excepte per a les combinacions de BIC/FTC/TAF, DTG+FTC/TAF i RAL+FTC/TAF, que van presentar un risc similar a DTG+3TC. Aquesta metanàlisi però té certes limitacions, com la distribució dels modificadors de l'efecte entre els estudis, el número d'assajos inclosos, els règims triples inclosos i que no tots els assajos reportaven els resultats d'eficàcia i seguretat pels subgrups d'interès, entre d'altres. (56)

Els resultats de l'estudi de fase III, aleatoritzat i obert, de canvi de tractament antiretroviral en pacients amb CV suprimida que avalua la no inferioritat de canviar a DTG/3TC vs. mantenir el tractament de règim triple o quàdruple basat en TAF (NCT 03446573), donen suport a l'eficàcia de la DTG/3TC, i aporten informació sobre la seguretat i tolerància comparada amb règims que contenen TAF. DTG/3TC va ser no inferior a altres règims de tractament disponibles (la majoria dels quals incloïen INI). A les 48 setmanes no s'evidenciaven resistències emergents per als pacients amb FV. Quant als EA, DTG/3TC va reportar més EA relacionats amb el tractament (3,55 vs. 0,5%), principalment ansietat (0,8%), insomni (0,8%), increment de pes (0,5%) i fatiga (0,5%). Es va reportar un guany de pes en 0,8% dels pacients tractats amb DTG/3TC i en un 1,6% dels pacients tractats amb règims amb TAF. Aquests règims van ser sobretot combinats amb EVG, RPV, DTG, RAL. Per una altra banda, la mitjana de la resistència a la insulina va augmentar un 4,5% en el grup tractat amb TAF, i va disminuir per a DTG/3TC un 9,7%. Quant al perfil lipídic, va haver-hi una disminució estadísticament significativa favorable a DTG/3TC per als nivells de colesterol total, LDL, TG i la ràtio de colesterol total / HDL colesterol. El colesterol HDL va disminuir en el grup DTG/3TC i va incrementar per als grups amb TAF, les diferències no van ser significatives.(57)

Per als estudis de DOR i DOR/3TC/TDF

El disseny dels estudis DRIVE-AHEAD i DRIVE-FORWARD és adequat, però cal tenir en compte l'elevat nombre de pacients que no van poder participar a l'estudi degut a les resistències basals als fàrmacs d'estudi (49% dels pacients no aleatoritzats a l'estudi DRIVE-FORWARD i 54% a l'estudi

DRIVE- AHEAD).(35,36) Aquest punt posa de manifest l'alta incidència de resistències als ITINN i, a més a més, cal tenir en compte que presenten menor eficàcia en relació amb els INI.(58)

Doravirina demostra la no inferioritat a les 48 i 96 setmanes respecte a la combinació amb DRV/r, i a les 48 setmanes respecte a EFV (els resultats a les 96 setmanes de l'estudi DRIVE-AHEAD no estan disponibles). Els resultats d'eficàcia a l'estudi DRIVE-FORWARD són inferiors als d'altres estudis amb ITINN i DRV/r. Diferents factors podrien haver influït en aquests resultats, com la definició de FV més estricta i la retirada d'aquests pacients de l'estudi, i l'elevat nombre de comprimets a prendre (4 comprimets/dia).(35,37) Per una altra banda, la taxa de FV és el doble per al grup DOR respecte al grup tractat amb EFV. Això podria estar influenciat per la diferent combinació d'ITIAN en els grups de tractament, però aquesta hipòtesi no està confirmada.(43)

A l'estudi DRIVE-AHEAD, a l'anàlisi de subgrups, els pacients amb de $CD4+ \leq 200$ cèl/ μ L, semblen obtenir respostes més favorables a EFV, mentre que els pacients amb nivells de $CD4+ > 200$ cèl/ μ L semblen respondre millor a DOR. A més, la resposta al tractament era diferent segons l'edat. Els pacients més joves (≤ 31 anys) responien millor a EFV que els pacients majors de 31 anys.(36) Aquests resultats podrien ser casuals, ja que l'estudi no té suficient potència per detectar diferències entre subgrups.(36) Pel que fa a l'estudi DRIVE-FORWARD, cap resultat en l'anàlisi de subgrups destaca a favor de la combinació amb darunavir.

El nombre de resistències detectades durant els estudis va ser baix per a tots els grups. L'estudi DRIVE-AHEAD mostra que la resistència a DOR va ser principalment deguda a la mutació RT V106 associada a una o més d'una mutació. Els estudis *in vitro* mostren que DOR té un mecanisme únic de selecció de resistències, que requereix de múltiples mutacions.(36) Si més no, els pacients candidats al test de resistències en els estudis avaluats van ser pocs, per la qual cosa cal tractar aquests resultats amb precaució. En un altre estudi de fase III, aleatoritzat i obert per a pacients amb supressió virològica (NCT02397096), 24 pacients presentaven resistència a ITINN (K103N, Y181C i/o G190A). D'aquests, 23 pacients van fer el canvi de tractament a DOR/3TC/FTC i 21 mantenien la supressió virològica a les 48 setmanes. Durant l'estudi i per als pacients candidats a l'anàlisi de resistències, no es van desenvolupar resistències a DOR.(59) Tot i així, les dades disponibles són limitades, es considera que es necessita aportar més evidència en aquest aspecte.

Quant als esdeveniments adversos, van ocórrer de manera molt similar en tots els grups, tot i que la combinació amb EFV va presentar major proporció d'EA, EA relacionats amb el fàrmac i EA que condueixen a la discontinuació precoç del tractament. La majoria d'EA relacionats amb DOR i DRV van ser diarrea, cefalea i nàusees, mentre que per a DOR i EFV van ser mareig, somnis anormals, nàusea i erupció cutània. La principal diferència entre els tractaments va ser la presència de diarrea que va donar-se majoritàriament en el grup de DRV, i la presència de mareig, somnis anormals i erupció cutània que van ser més freqüents per a EFV. EFV va presentar major proporció de trastorns psiquiàtrics que DOR, mentre que en comparar amb DRV, la proporció va ser similar per als dos grups. El risc d'EA neuropsiquiàtrics d'EFV és ben conegut i se sap que la tolerància a EFV millora passades 2-3 setmanes després d'iniciar el tractament. En comparar, doncs, la prevalença d'aquests EA al llarg del temps, s'observa aquest canvi, i a les 48 setmanes, els principals EA neuropsiquiàtrics que es mantenen són els marejos i les alteracions del son. Aquest fet es podria

explicar per una major habituació dels pacients a aquests EA.(43) DOR va presentar menys casos d'erupció cutània que DRV i sobretot que EFV. L'erupció cutània és també un efecte advers d'EFV conegut, que sol ser controlable i desapareix sense haver de retirar el tractament(43). Els EA neuropsiquiàtrics i l'erupció cutània van ser els motius principals de discontinuació del tractament a l'estudi DRIVE-AHEAD.(36)

DOR va presentar notablement un millor perfil lipídic que DRV i EFV.(36,37) Tot i que aquests resultats poden no tenir un impacte clínic, tenen interès a l'hora d'escollir el tractament. Per una altra banda, DOR es va relacionar amb alteracions de la bilirubina amb major freqüència que DRV i que EFV. Es creu que aquests resultats podrien explicar-se per l'efecte reductor sobre els nivells de bilirubina que tenen els grups control, sobretot EFV, més que a un efecte advers de DOR.(43)

Recentment, s'han publicat els resultats d'un estudi *post hoc* que avalua el canvi de pes a les 48 i 96 setmanes dels pacients inclosos als estudis DRIVE-AHEAD i DRIVE-FORWARD així com els pacients d'un estudi aleatoritzat, fase IIb, de recerca de dosi, que compara el tractament amb DOR respecte a EFV. Els resultats combinats dels tres assajos mostren una mitjana i mediana d'augment de pes numèricament més elevades a les 48 setmanes per DOR (1,7 kg i 1,0 kg) que per DRV (1,4 kg i 0,6 kg) i EFV (0,6 kg i 0,0 kg), i a les 96 setmanes (2,4 kg i 1,5 kg; 1,8 kg i 0,7 kg; 1,6 kg i 1,0 kg, respectivament). La majoria de pacients va incrementar < 5% el pes corporal. Dels pacients amb \geq 5% d'increment de pes, EFV va ser el grup amb un percentatge menor de pacients a les 48 setmanes però que s'igualava als altres grups a la setmana 96. Només un 8-10% dels pacients van augmentar \geq 10% del pes, sense diferències entre tractaments. El recompte baix de cèl·lules CD4+ i la càrrega viral d'ARN VIH-1 elevada a l'inici del tractament es van associar amb increments de pes i IMC a les 48 i 96 setmanes, però no entre grups de tractament, edat, sexe o raça.(60)

8. Àrea econòmica

Cost del tractament

A la taula 30, es presenten els costos del tractament amb els medicaments avaluats davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Delstrigo® té una resolució negativa de finançament pel SNS.

Taula 29. Cost dels medicaments avaluats i els seus comparadors més pròxims ± com a règims complets							
Medicament	Biktarvy®	Dovato®	Tivicay® 50mg + Descovy® 200/25 mg		Triumeq®	Isentress® 600mg + Descovy® 200/25 mg	
	BIC/FTC/TAF	DTG/3TC	DTG+FTC/TAF		DTG/ABC/3TC	RAL + FTC/TAF	
Presentació	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula		30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula (60 comp per Isentress®)	
Preu envàs / Preu unitari†	942,76 €/envàs 31,43 €/comp	613,51 €/envàs 20,45 €/comp	DTG: 553,15 €/envàs 18,43 €/comp	FTC/TAF: 416,29 €/envàs 13,88 €/comp	830,21 €/envàs 27,67 €/comp	RAL: 663,78 €/ envàs 11,06 €/comp	FTC/TAF: 416,29 €/envàs 13,88 €/comp
Posologia	1 comp diari	1 comp diari	1 comp diari	1 comp diari	1 comp diari	2 comp diaris	1 comp diari
Cost dia	31,43 €	20,45 €	32,31 €		27,67 €	36 €	
Cost tractament (365 dies)	11.471,95 €	7.464,25 €	11.793,15 €		10.099,55 €	13.140,00 €	

†Segons les guies GESIDA 2020, pautes preferents.

Taula 30. Cost dels medicaments avaluats i comparadors. Medicaments en tractament combinat		
Medicament	Descovy® 200/10 mg i 200/25 mg	Emtricitabina + tenofovir disoproxil
	FTC/TAF	FTC/TDF
Presentació	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula
Preu envàs / Preu unitari†	416,29 €/envàs ; 13,88 €/comp.	29,12 €/envàs ; 0,97 €/comp
Posologia	1 comp diari	1 comp diari
Cost dia	13,88 €	0,97 €
Cost tractament (365 dies)	5.064,83 €	354,05 €

Taula 31. Cost dels medicaments avaluats i dels comparadors més pròxims ± com a règims complets									
Medicament	Symtuza®	Odefsey®	Pifletro® [∞]	Eviplera®	Genvoya®	Stribild®	Darunavir+ritonavir+Descovy®		
	DRV/c/FTC/TAF	RPV/FTC/TAF	DOR	RPV/FTC/TDF	EVG/c/FTC/TAF	EVG/c/FTC/TDF	DRV**	Ritonavir***	FTC/TAF
Presentació	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula	30 comp recoberts amb pel·lícula
Preu envàs / Preu unitari†	848,87 €/ envàs 28,30 €/comp	671,48 €/envàs 22,38 €/comp	432,62 €/ envàs 14,42 €/ comp	671,12 €/envàs 22,37 €/comp	942,76 €/envàs 31,43 €/comp	942,76 €/ envàs 31,43 € /comp	DRV 216,71 €/envàs 7,23 €/comp	RITONAVIR: 14,02 €/envàs 0,47 €/comp	FTC/TAF: 416,29 €/envàs 13,88 €/comp
Posologia	1 comp diari*	1 comp diari*	1 comp diari	1 comp diari*	1 comp diari*	1 comp diari*	1 comp diari*	1 comp diari*	1 comp diari
Cost dia	28,30 €	22,38 €	14,42 €	22,37 €/comp	31,43 €	31,43 €	21,58 €		
Cost tractament (365 dies)	10.329,5 €	8.169,62 €	5.263,3 €	8.165,05 €	11.471,95 €	11.471,95 €	7.876,70 €		

∞Segons les guies GESIDA 2020, pautes alternatives.*Administrar amb menjar.** Preu de l'especialitat genèrica i la marca no coincident. *** Preu de l'especialitat genèrica i la marca coincident.†Pifletro® està indicat en combinació amb altres fàrmacs antiretrovirals.

Estimació del nombre de pacients candidats

Taula 32. Estimació de la població diana

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
0. Població de referència Catalunya (habitants)(61)		7.619.494
A. Població amb VIH (any 2019)*	0.38%	28.922
B. Població adulta amb VIH de nou diagnòstic (naïf) 2019*	2.65%	766
D. POBLACIO DIANA		766

*Dades obtingudes segons el registre de tractaments i pacients corresponents als pacients actius l'any 2019.

La població diana anual de candidats a tractament, en pacients naïfs, s'estima que és de 766 pacients en l'àmbit de Catalunya.

Annex 1. Glossari antiretrovirals

3TC: lamivudina	IP: inhibidor de la proteasa
ABC: abacavir	INI: inhibidor de la integrasa
ATV: atazanavir	ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa anàleg de nucleòsids
BIC: bictegravir	ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsids
c o COBI: cobicistat	P o p: potenciador
DOR: doravirina	R o rito: ritonavir
DRV: darunavir	RAL: raltegravir
DTG: dolutegravir	RPV: rilpivirina
EFV: efavirenz.	TAF: tenofovir alafenamida
EVG: elvitegravir	TDF: tenofovir disoproxil fumarat
FTC: emtricitabina	

Annex 2. Característiques, avantatges i inconvenients de les pautes antiretrovirals

Pautes d'antiretrovirals recomanades com a teràpies d'inici segons les guies GESIDA.

A la taula 34 es mostren les característiques, els avantatges i els inconvenients de les pautes de tractament recomanades segons les últimes guies GESIDA, d'acord amb la informació disponible basada en les guies *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services (DHHS)* i les guies europees *European AIDS Clinical Society Guidelines (EACS)*.

Taula 33. Avantatges i inconvenients dels règims d'antiretrovirals recomanats		
Doblet d'ITIAN	Avantatges	Inconvenients
ABC/3TC	- Admin. independent dels menjars.	- Testar HLA-B*5701 prèviament al tractament. Risc de reaccions HS greus en HLA-B*5701 positiu. - Resposta virològica inferior (excepte combinat amb DTG) per a CV \geq 100.000 còpies/mL, comparat amb FTC/TDF (62). - ABC: risc d'IAM en pacients amb alt risc cardiovascular (controvertit).(5) - No es recomana si FGe < 50 mL/min.(63) RA de ABC: exantema, nàusees, diarrea i reaccions de HS.(7)
FTC/TAF	- Admin. independent dels menjars.(16) - Menor tox. renal i òssia que FTC/TDF. - Es pot admin. en FGe > 30 mL/min, o < 30 mL/min en HD crònica.(62) - Actiu en-front VHB. Podria ser una opció per a pacients coinfectats.	- Augment dels paràmetres lipídics de TAF respecte a TDF. S'ha associat a increment de pes.(16) RA de FTC: - RA de TAF: increment de pes. (7)
FTC/TDF	- Millor resposta virològica per a CV \geq 100.000 còpies/mL combinat amb ATV/r i EFV que ABC/3TC. - Actiu en front HVB. - TDF: nivells de lípids menors que TAF o ABC.(62)	- Admin. amb aliments. - TDF: tox. renal, tubulopatia proximal, IR aguda o crònica i reducció de la DMO, sobretot combinat amb potenciadors. - Osteomalàcia secundària a la tubulopatia proximal.(62) RA de TDF: hepatitis, reducció de la DMO, osteomalàcia, risc de fractures, reducció del FGe, síndrome de fanconi i disminució dels lípids.(7)
P. preferents	Avantatges	Inconvenients
BIC*/FTC/TAF.	- Comprimet únic diari. - Admin. independent dels menjars. - BIC: alta barrera genètica comparat amb EVG i RAL.(62)	- Substrat de CYP3A i UGT1A1, possibles interaccions. - BIC pot inhibir la secreció tubular de Cr. - TAF: augment dels paràmetres lipídics respecte a TDF, increment de pes. (62) RA de BIC: disminució del FGe, alteracions del son i cefalea. (7)
DTG*/ABC/3TC	- Comprimet únic diari. - Admin. independent dels menjars. - No diferent resposta virològica segons CV inicial. - DTG: alta barrera genètica comparat amb EVG i RAL.(62)	- DTG: substrat UGT1A1, possibles interaccions. - Testar HLA-B*5701 prèviament al tractament. Risc de reaccions de HS greus en HLA-B*5701 positiu.(62) - ABC: risc d'IAM en pacients amb alt risc cardiovascular (controvertit).(5) - DTG pot inhibir la secreció tubular de Cr. No es recomana l'ús de la combinació en FGe < 50 mL/min. - L'exposició a DTG durant la concepció pot associar-se a DTN del nadó.(62) RA de DTG: exantema, nàusees, reducció del FGe, trastorns del son, cefalea, risc de DTN, HSS (< 1%). RA de ABC: exantema, nàusees, diarrea i reaccions de HS.(7)
DTG* + FTC/TAF	- Admin. independent dels menjars. - DTG: alta barrera genètica en relació amb EVG i RAL.(62)	- No existeix en coformulació. - DTG: substrat UGT1A1, possibles interaccions. - L'exposició a DTG durant la concepció s'ha associat a DTN del nadó. - DTG pot inhibir la secreció tubular de Cr. - TAF: augment dels paràmetres lipídics respecte a TDF, increment de pes. (62) RA de DTG: exantema, nàusees, reducció del FGe, trastorns del son, cefalea, risc de DTN, HSS (<1%).(7)
RAL* + FTC/TAF.	- Admin. independent dels menjars.(62)	- No existeix en coformulació. - RAL: substrat UGT1A1, possibles interaccions. - Baixa barrera genètica comparat amb IP/p, BIC o DTG. - Rarament reaccions de HS (inclosa la Sd. de Stevens Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica). - TAF: augment dels paràmetres lipídics respecte a TDF, increment de pes. RA de RAL: nàusees, miopatia, rabdomiòlisi, alteracions del son, cefalea, HSS.(7)

Taula 33 (continuació). Avantatges i inconvenients dels règims d'antiretrovirals recomanats		
P. preferents	Avantatges	Inconvenients
DTG*/3TC.	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimet únic diari. - Admin. independent dels menjars. - DTG: alta barrera genètica comparat amb EVG i RAL. 	<ul style="list-style-type: none"> - DTG: substrat UGT1A1, possibles interaccions. - DTG pot inhibir la secreció tubular de Cr. - L'exposició a DTG durant la concepció pot associar-se a DTN del nadó. <p>RA de DTG: exantema, nàusees, reducció del FGe, alteracions del son, cefalea, risc de DTN, HSS (<1%). (7)</p>
P. alternatives	Avantatges	Inconvenients
EVG*/c/FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimet únic diari. - Causa menys increments de les LDL que ATV/r. - Pot usar-se en HD crònica.(62) 	<ul style="list-style-type: none"> - Admin. amb aliments. - Interaccions importants degudes al mecanisme d'acció de COBI. - Baixa barrera genètica comparat amb IP/p, BIC o DTG. - COBI: inhibeix la secreció tubular de Cr i incrementa la Cr sèrica. - TAF: augment dels paràmetres lipídics respecte a TDF, increment de pes.(62) - No s'ha d'usar en embaràs degut a una baixa exposició d'EVG i COBI. <p>RA de EVG: nàusees, diarrea, disminució del FGe, alteracions del son, i cefalea. RA de COBI: nàusees, diarrea, disminució del FGe, dislipèmia. (7)</p>
DRV/c/FTC/TAF ó DRV/r/FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - La combinació amb COBI existeix coformulada. - DRV/p: alta barrera genètica comparat amb ITINN, RAL o EVG. - En cas de FV, la presència de resistència a IP és rara. 	<ul style="list-style-type: none"> - Admin. amb aliments. - La combinació amb RITONAVIR no existeix coformulada. - Inhibidors i substrats del CYP3A: alt risc d'interaccions. - DRV/p s'associa a erupció cutània, EA gastrointestinals, increment del risc cardiovascular (reportat en un assaig de cohorts), hepatotoxicitat (especialment en pacients amb malaltia hepàtica prèvia). - TAF: augment dels paràmetres lipídics respecte a TDF, increment de pes. - RA de DRV: exantema, nàusees i diarrea, cardiopatia isquèmica, nefrolitiasi, dislipèmia. <p>RA de COBI i RITONAVIR: nàusees, diarrea, disminució del FGe, dislipèmia (7).</p>
DOR*/TDF/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimet únic diari. - Admin. independent dels menjars. - Menys EA neuropsiquiàtrics que EFV. - Bon perfil lipídic. - Actiu en front VHB. 	<ul style="list-style-type: none"> - Menys experiència clínica comparat amb EFV o RPV. - Risc d'interaccions pel CYP3A. - L'aparició de resistències a DOR pot conferir resistència a altres ITINN. - TDF: tox. renal, tubulopatia proximal, IR aguda o crònica i reducció de la DMO, sobretot combinat amb potenciadors. Osteomalàcia secundària a la tubulopatia proximal.(62). <p>RA de TDF: hepatitis, reducció de la DMO, osteomalàcia, risc de fractures, reducció del FGe, Sd. de fanconi i reducció dels lípids. RA de DOR: - (7)</p>
RPV*/FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimet únic diari. - Menys EA neuropsiquiàtrics i erupció cutània. Millor perfil lipídic. 	<ul style="list-style-type: none"> - Admin. amb menjar. Necessita pH àcid per absorbir-se: contraindicat amb IBP. Ús amb anti-H₂ o antiàcids amb precaució. - No recomanat per CV > 100.000 còpies/mL o CD4+ < 200cèl/μL. - Risc d'interaccions per CYP3A. - TAF: augment dels paràmetres lipídics respecte a TDF, increment de pes.(62) - RPV: prolongació de l'interval QT, . - Més risc de mutacions associades a ITINN, TDF i 3TC en el moment del fracàs virològic(62). <p>RA de RPV: exantema, hepatitis, reducció del FGe, depressió, trastorns del son i cefalea(7).</p>
<p>Admin: administració; Cr: creatinina; DMO: densitat mineral òssia; DTN: defectes del tub neural; FGe: filtrat glomerular estimat; HD: hemodiàlisi; HS: hipersensibilitat; HSS: hipersensibilitat sistèmica; IAM: infart agut de miocardi; IBP: inhibidors bomba de protons; IR: insuficiència renal; RA: reaccions adverses més importants amb relació causal possible segons les guies europees; Tox: toxicitat * INI: presenten risc d'absorció reduïda quan s'administren amb fàrmacs o suplementes que contenen cations polivalents; i s'associen a increment de pes. ITINN*: la transmissió de resistències és major que per als INI o els IP/p.</p>		

Annex 3. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services (DHHS)(Última actualització per les recomanacions en pacients naïfs: desembre 2019)(62)

Les pautes d'inici solen consistir en dos ITIAN combinats amb un tercer fàrmac de família diferent: un INI, ITINN o IP/p. Les dades disponibles avalen també l'ús de la biteràpia amb DTG/3TC com a pauta inicial. L'elecció d'un o altre règim estarà condicionada per les comorbiditats, conveniència, EA, interaccions, test de resistències, accessibilitat i costos. Les pautes recomanades són:

- BIC/FTC/TAF.
- DTG/ABC/3TC: només per a pacients amb HLA-B*5701 negatiu i sense coinfecció per VHB crònica.
- DTG + (FTC o 3TC) + (TDF o TAF*).
- DTG/3TC: excepte per als individus amb CV > 500.000 còpies/mL, que estiguin coinfectats per VHB o que inicien el TAR prèviament als resultats de l'estudi de resistències als inhibidors de la transcriptasa inversa o dels resultats pel test d'infecció per VHB.
- RAL + (FTC o 3TC) + (TDF o TAF*).

* L'elecció entre TDF i TAF es basarà en el perfil de seguretat, cost i accés dels fàrmacs.

L'inici del TAR amb règims que continguin BIC i DTG suposen una bona opció donada la seva alta barrera genètica i millor conveniència respecte a RAL. Són especialment útils quan cal iniciar el TAR sense disposar dels resultats del test de resistències. Recentment, s'ha posat de manifest el risc major de defectes en el tub neural de nadons acabats de néixer, les mares dels quals prenen DTG en el moment de la concepció respecte a règims sense DTG. Per una altra banda, els INI i TAF s'han relacionat amb un major increment de pes, però es desconeix la significació clínica d'aquest efecte. Els règims amb EVG, tenen una menor barrera genètica i més risc d'interaccions per requerir potenciadors.

Els IP tenen més risc d'interaccions degut a la potenciació (cobicitat o ritonavir). DRV/p presenta una alta barrera genètica, tot resultant una opció favorable quan cal iniciar el TAR sense els resultats del test de resistències. DRV i ATV presenten menys EA metabòlics que els antics IP, tot i que ATV/r presenta més taxes de discontinuacions per EA que DRV/r. Alguns estudis han evidenciat la possible relació entre EA cardiovasculars i alguns IP, però no amb ATV. Però calen més dades.

Els ITINN presenten una baixa barrera genètica, sobretot EFV i RPV. Per a DOR també s'han observat resistències emergents en el moment del FV. EFV es pot administrar en pacients en edat reproductiva i en pacients amb tuberculosi (baixa taxa d'interaccions amb rifamicines). El seu principal inconvenient són els EA neuropsiquiàtrics. RPV presenta un millor perfil de tolerància en aquest nivell i també sobre el perfil lipídic, però no es recomana en pacients amb CV > 100.000 còpies/mL i < 200 cèl CD4+/µL. DOR presenta un millor perfil de seguretat que EFV a nivell neuropsiquiàtric i metabòlic, i menys risc d'interacció que EFV i RPV.

Quan les pautes amb ABC, TAF o TDF no es poden usar o no són òptimes, es pot considerar de forma preferent la combinació DTG/3TC en les condicions abans esmentades o, alternativament, la combinació DRV/r + RAL només en pacients amb CV < 100.000 còpies/mL i > 200 cèl CD4+/μL.

European AIDS Clinical Society Guidelines (versió 10.1- octubre 2020)(7)

El TAR es recomana iniciar sempre independentment del recompte de cèl·lules CD4+. Si cal iniciar-lo abans d'obtenir els resultats de les proves de resistència genotípiques, es recomana usar un règim basat en IP/p, DTG o BIC combinat amb FTC/TAF, FTC/TDF, TDF/3TC o ABC/3TC.

Les pautes recomanades són:

- 2 ITIAN + 1 INI (preferent):
 - o DTG/ABC/3TC o DTG+ABC/3TC: només en pacients HLA-B*5701 negatiu. AgHBs negatiu.
 - o DTG+FTC/TAF o FTC/TDF o TDF/3TC.
 - o BIC/FTC/TAF.
 - o RAL+FTC/TAF o FTC/TDF o TDF/3TC.
- 1 ITIAN + 1 INI:
 - o DTG/3TC: només per a CV < 500.000 còpies/mL. AgHBs negatiu.

Les pautes alternatives són:

- 2 ITIAN + 1 ITINN:
 - o DOR+FTC/TAF o FTC/TDF o TDF/3TC .
 - o DOR/TDF/3TC.
 - o RPV+FTC/TAF o FTC/TDF o TDF/3TC (o RPV/FTC/TAF o RPV/ FTC/TDF): només en pacients amb CV < 100.000 còpies/mL, nivells de CD4 > 200 cèl/μL. No amb IBP. Administrar amb menjar.
- 2 ITIAN + IP/p
 - o DRV/c o DRV/r+FTC/TAF o FTC/TDF o TDF/3TC (o DRV/c/ FTC/TAF): administrar amb menjar.

Altres combinacions:

- 2 ITIAN + 1 INI:
 - o RAL+ABC/3TC: només en pacients amb HLA-B*5701 negatiu i AgHBs negatiu.
 - o EVG/c/FTC/TAF o EVG/c/FTC/TDF: s'ha d'administrar amb menjar. Les combinacions amb TDF només en pacients amb FGe > 70mL/min, i no es recomana per a pacients amb FGe < 90mL/min, excepte que sigui la pauta preferent.
- 2 ITIAN + 1 ITINN:
 - o EFV+ABC/3TC: només en pacients amb HLA-B*5701 negatiu, AgHBs negatiu i CV <100.000 còpies/mL. Administrar a la nit o 2 h abans de sopar.
 - o EFV+FTC/TAF o FTC/TDF o TDF/3TC o EFV/FTC/TDF: administrar a la nit o 2 h abans de sopar.
 - EFV no s'ha de prescriure en pacients amb antecedents de suïcidi o malaltia mental.
- 2 ITIAN + IP/p:
 - o DRV/c o DRV/r+ABC/3TC: només en pacients amb HLA-B*5701 negatiu i AgHBs negatiu. Administrar amb menjar.

- ATV/c o ATV/r+ABC/3TC: només en pacients amb HLA-B*5701 negatiu, AgHBs negatiu i CV < 100.000 còpies/mL. No amb IBP. Administrar amb menjar.
- ATV/c o ATV/r+FTC/TAF o FTC/TDF o TDF/3TC: no amb IBP. Administrar amb menjar.
 - ATV/p s'ha relacionat amb una toxicitat renal potencial. La hiperbilirubinèmia i la colelitiasi també poden ser efectes adversos.
- 1 INI + 1 IP/p:
 - DRV/c o DRV/r + RAL 400mg dos cops al dia: només en pacients amb AgHBs negatiu i CV < 100.000 còpies/mL, nivells de CD4 > 200 cèl/μL. Administrar amb menjar.

Es recomana l'ús de genèrics encara que no siguin règims de comprimits únics, donat l'estalvi econòmic.

L'inici del TAR amb INI, especialment amb BIC i DTG, s'ha relacionat amb un major risc d'increment de pes en relació amb els ITINN i els IP/p. El tractament d'inici amb DTG s'associa a un major increment de pes combinat amb FTC/TAF o FTC/TDF o TDF/3TC comparat amb EVG. L'augment era major en dones que rebien DTG i TAF.

L'elecció de TDF o TAF depèn de les característiques del pacient i la disponibilitat. La informació a llarg termini es considera limitada. Quan no formen part de règims amb potenciador, TAF i TDF tenen el mateix risc a curt termini d'esdeveniments adversos renals que condueixen a la interrupció del tractament i de fractures òssies. TAF serà preferent a TDF en: pacients amb risc de malaltia renal crònica (MRC) o amb MRC ja establerta; administració conjunta amb fàrmacs nefrotòxics o amb nefrotoxicitat prèvia per TDF; osteoporosi o osteopènia progressiva (alta puntuació FRAX o factors de risc) i història de fractures per fragilitat.

Es recomana administrar ABC amb precaució en pacients amb risc cardiovascular elevat (> 20%). Un únic estudi ha mostrat augment del risc cardiovascular per l'ús acumulat de DRV/r .

Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualització gener 2020)(5)

L'objectiu del TAR és aconseguir la màxima i duradora supressió de la CV, restablir i preservar la funció immunològica, reduir la morbiditat associada i el seu efecte sobre altres comorbiditats, augmentar la supervivència i prevenir la transmissió. Es recomana iniciar el TAR a tots els pacients amb infecció pel VIH, el més precoç possible després del diagnòstic, amb simptomatologia o sense i amb independència del recompte de cèl·lules CD4+. L'inici del TAR ha de valorar-se de forma individual, tenint en compte la situació clínica del pacient, la seva disposició i motivació. S'ha de determinar sempre els nivells de cèl·lules CD4+ i la CV prèviament al tractament, tot i que no sempre cal esperar els resultats per iniciar el TAR.

El TAR d'inici consisteix en una combinació de dos o tres fàrmacs antiretrovirals:

- Pautes preferents:
 - BIC/FTC/TAF
 - DTG/ABC/3TC

- DTG/FTC/TAF
- RAL + FTC/TAF
- DTG/3TC
- Pautes alternatives:
 - EVG/c/FTC/TAF
 - DRV/c/FTC/TAF
 - DRV/r/FTC/TAF
 - DOR + FTC/TAF
 - RPV/FTC/TAF
- Cap combinació amb ITINN o IP/p es considera preferent com a pauta d'inici.

ITIAN:

- ABC està contraindicat en pacients amb HLA-B*5701.
- La combinació ABC/3TC, amb un ITINN o un IP/p s'ha d'evitar en pacients amb CV > 100.000 còpies/mL.
- TDx pot ser una alternativa a TAF en règims que no incloguin potenciadors, sempre que s'exclouï la presència o el risc d'alteracions renals o d'osteopènia/osteoporosi.

INI:

- DTG no s'ha d'usar en dones que desitgin quedar-se embarassades o dones en edat fèrtil que no utilitzin mesures anticonceptives eficaces.
- DTG/3TC no es recomana per a pacients amb < 200 cèl CD4+/μL, i no s'ha d'utilitzar en pacients amb hepatitis crònica per VHB.
- És imprescindible avaluar les possibles interaccions abans d'iniciar EVG/c/FTC/TAF.

ITINN:

- DOR existeix coformulada com a DOR/3TC/TDF en comprimit únic, que es pot utilitzar sempre que es compleixin les recomanacions d'ús de TDF.
- La combinació RPV/FTC/TAF no està indicada en pacients amb CV > 100.000 còpies/mL. Cal un estudi genotípic que descarti resistències a ITINN. Està contraindicada amb inhibidors de la bomba de protons. S'ha de prendre amb menjars.

IP:

- Quan sigui convenient iniciar el TAR amb una combinació amb IP/p, aquesta serà: DRV/c/FTC/TAF o DRV/r/FTC/TAF.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 34. Recomanacions d'altres organismes sobre Biktarvy®	
Organisme	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)(64)	<u>Agost 2018</u> : Recomanava l'ús de Biktarvy® dins el sistema nacional de salut, indicat en pacients infectats pel VIH-1 sense resistència passada o present als INI, FTC o tenofovir. Té en compte els beneficis d'un esquema d'accés de pacients (PAS) que millora la relació cost-efectivitat de la combinació de BIC+ FTC+ TAF. Aquesta recomanació està subjecta a la disponibilitat del PAS o d'un preu de catàleg equivalent o inferior.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(65)	<u>Octubre 2019</u> : es recomana la inclusió en el sistema nacional de salut com a tractament complet per la infecció del VIH-1 en adults sense resistència actual o passada coneguda als components individuals de Biktarvy®, de forma subvencionada, sempre que el cost total del tractament no superi el cost total de tractament amb l'alternativa més econòmica per la mateixa indicació. Considera que el principal avantatge de Biktarvy® recau en la facilitat i rapidesa d'ús, en no requerir determinacions prèvies per a l'administració, tenir una baixa probabilitat d'interacció, bona tolerància i no estar subjecte a restriccions alimentàries.
Haute Autorité de Santé (HAS)(66)	<u>Setembre 2018</u> : es recomana la inclusió en el sistema nacional de salut com a tractament complet per la infecció del VIH-1 en adults sense resistència actual o passada coneguda als INI, FTC o tenofovir de forma 100% subvencionada. Determina que aporta un alt benefici pel tractament del VIH en poblacions naïfs i en supressió virològica, però no supera el benefici clínic respecte l'alternativa ja disponible (Triumeq®). Al·lega, a més, que les dades aportades fins a l'actualitat són limitades pels pacients d'alt risc (> 100.000 còpies RNA VIH- 1/mL) i pels pacients coinfectats.
Informe de posicionamiento terapéutico (IPT)(4)	<u>Agost 2019</u> : la combinació BIC/FTC/TAF està indicada pel tractament d'adults infectats pel VIH sense resistència actual o prèvia als INI, FTC o tenofovir. BIC/FTC/TAF suposa una alternativa pel tractament inicial enfront a altres combinacions d'INI. Les comorbiditats del pacient i l'estratègia de simplificació definirien l'opció més adequada. El perfil de seguretat de BIC és acceptable i similar a altres INI. Si més no, les dades a llarg termini (> 48 setmanes) són limitades.
Taula 35. Recomanacions d'altres organismes sobre Descovy®	
Organisme	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)(67)	<u>Juliol 2016</u> : recomana l'ús dins el NHS Scotland combinat amb altres antiretrovirals (ARV), per al tractament d'adults i adolescents (≥ 12 anys i pes ≥ 35 kg) infectats pel VIH-1. Pels pacients adults pels quals FTC/tenofovir és una combinació apropiada, Descovy® es una alternativa a Truvada® (FTC/TDF), sense cost afegit, i amb ús en pacients ≥ 12 anys.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(68)	<u>Agost 2016</u> : es recomana el finançament de FTC/TAF en combinació amb altres ARV (ITINN o IP) pel tractament de la infecció pel VIH-1 en adults i pacients pediàtrics de ≥ 12 anys i pes ≥ 35 kg, sempre que es compleixi que el preu de la combinació de FTC/TAF no superi el de la combinació de FTC/TDF.
Haute Autorité de Santé (HAS)(69)	<u>Juny 2017</u> : es recomana el finançament de Descovy® en combinació amb altres fàrmacs ARV, pel tractament d'adults i adolescents (≥ 12 anys i pes ≥ 35 kg) infectats pel VIH-1. En adults es considera una alternativa a Truvada®. En adolescents i pacients amb fallida renal moderada, és una opció només si no poden utilitzar-se els fàrmacs de primera elecció sense risc ossi ni renal. Cal monitoritzar la funció renal, el metabolisme del calci i fòsfor i paràmetres lipídics. Descovy® no aportaria un valor afegit al tractament del VIH-1.
Informe de posicionamiento terapéutico (IPT)(19)	<u>Juny 2017</u> : FTC/TAF està indicat en combinació amb altres ARV en el tractament d'adults i adolescents (majors de 12 anys i pes igual o superior a 35 kg), infectats pel VIH-1 sense mutació coneguda associada a resistència a FTC o tenofovir. Les dades de seguretat suggereixen que TAF indueix menor dany renal que TDF, podent suposar un avantatge a llarg termini. FTC/TAF es considera una alternativa a FTC/TDF. Es pot usar en adolescents i pacients amb IR lleu/moderada, tot i que les dades són limitades.

Taula 36. Recomanacions d'altres organismes sobre Symtuza®	
Organisme	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)(70)	<u>Desembre 2017</u> : recomana el seu ús dins el NHS Scotland per al tractament de la infecció del VIH en adults i adolescents (≥ 12 anys i ≥ 40 kg). Té en compte l'acceptació de Rezolsta® (DRV/COBI) i Desovy® (FTC/TAF). Considera que Symtuza® és una alternativa a Rezolsta® i Descovy® en un sol comprimit.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(71)	<u>Juliol 2018</u> : Recomana el finançament com a tractament complert de la infecció del VIH en adults i adolescents (≥ 12 anys i ≥ 40 kg) sense mutacions de resistència als components individuals DRV/c/FTC/TAF, quan es compleixi la condició següent: <ul style="list-style-type: none"> - El cost total del tractament no superi el cost total del tractament amb l'alternativa més econòmica de 3 o 4 fàrmacs combinats en presentació de comprimit únic.
Haute Autorité de Santé (HAS)(72)	<u>Juliol 2018</u> : opinió desfavorable per al finançament en el sistema nacional de salut, ja que considera que té un interès clínic insuficient per al tractament de la infecció crònica per VIH. Considera que manca informació que compari Symtuza® amb altres alternatives de primera elecció, en particular amb DRV/r + 2 ITIAN, la manca de benefici quant a eficàcia, tolerància o compliment amb altres alternatives, afegeix el risc d'interacció principalment deguda a cobicistat i la necessitat de ser administrat amb aliments.
Informe de posicionamiento terapéutico (IPT)(11)	<u>Agost 2018</u> : la combinació DRV/c/FTC/TAF està indicada per al tractament del VIH en adults i adolescents (≥ 12 anys i ≥ 40 kg). El seu ús s'ha de guiar per una anàlisi genotípica. Com a pauta d'inici, suposa una alternativa a les combinacions amb TDF. DRV/c/FTC/TAF i DRV/c/FTC/TDF tenen un perfil de seguretat similar. Si més no, les dades de seguretat de TAF suggereixen menor dany renal, i pot ser útil en pacients que requereixin canvi del TAR per aquest motiu. Tenint en compte que només es disposa de dades de TAF en altres combinacions a 144 setmanes.
Taula 37. Recomanacions d'altres organismes sobre Odefsey®	
Organisme	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)(73)	<u>Setembre 2016</u> : accepta l'ús dins el NHS Scotland per al tractament de la infecció del VIH en adults i adolescents (> 12 anys i ≥ 35 kg) sense resistència a ITINN, tenofovir o FTC i CVP ≤ 100.000 còpies/mL. Per als pacients adults pels quals la combinació RPV/FTC/tenofovir és apropiada, Odefsey® és una alternativa a Eviplera® (RPV/FTC/tenofovir disoproxil) sense cost afegit.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(74)	<u>Maig 2017</u> : es recomana el finançament de RPV/FTC/TAF com a tractament complet per a adults per la infecció pel VIH-1 sense mutacions associada a resistència als ITINN, tenofovir o FTC, amb una CVP ≤ 100.000 còpies/mL, sempre que es compleixin les condicions següents: <ul style="list-style-type: none"> - El cost total del tractament no superi el cost total del tractament amb RPV/FTC/tenofovir disoproxil fumarat o els components individuals de RPV/FTC/TAF combinats. - Finançament similar a altres règims de comprimit únic per al tractament del VIH-1.
Haute Autorité de Santé (HAS)(75)	<u>Desembre 2016</u> : es considera que no aporta cap benefici com a teràpia de segona línia en el maneig del VIH, però es recomana el seu finançament. En adults es considera una alternativa a Eviplera®. En adolescents i pacients amb fallida renal moderada, és una opció terapèutica només si les alternatives de primera elecció no associades a dany renal o ossi no es poden prescriure. Es recomana monitorar durant el tractament la funció renal, els nivells de calci i fosfat i els paràmetres lipídics.
Informe de posicionamiento terapéutico (IPT)(76)	<u>Agosto 2018</u> : la combinació formada per FTC/TAF/RPV està indicada en el tractament d'adults i adolescents (> 12 anys i ≥ 35 kg de pes), infectats pel virus VIH-1, la CVP dels quals sigui < 100.000 còpies/mL i sense mutació coneguda associada a resistència a FTC, tenofovir o RPV.
Taula 38. Recomanacions d'altres organismes sobre Dovato®	
Organisme	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)(77)	<u>Agost 2019</u> : recomana l'ús dins el NHS Scotland per al tractament de la infecció del VIH en adults i adolescents > 12 anys (≥ 40 kg) sense resistència a INI o 3TC. Per als pacients adults pels quals DTG/3TC és una combinació apropiada, Dovato® s'oferirà sense cost afegit comparat amb els components individuals. La recomanació està subjecta a la disponibilitat del PAS o d'un preu de catàleg equivalent o inferior.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(78)	<p><u>Octubre 2019</u>: es recomana el finançament de DTG/3TC com a tractament complet per la infecció pel VIH-1 en adults i adolescents ≥ 12 anys i ≥ 40kg sempre que es compleixin les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacient naïf a qualsevol tractament ARV, i CV ≤ 500.000 còpies/mL. - En seguiment per un metge o metgessa amb experiència en el tractament del VIH. - El cost total del tractament no superi el cost total del tractament amb l'alternativa més econòmica per a la mateixa indicació, incloent-hi els fàrmacs individuals en combinació.
Haute Autorité de Santé (HAS)(79)	<p><u>Gener 2020</u>: es recomana el finançament de Dovato[®] per al tractament d'adults i adolescents (≥ 12 anys i pes ≥ 40 kg) infectats pel VIH-1 quan:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El pacient ha de ser naïf a qualsevol tractament ARV, tenir nivells > 200 cèl CD4+/μL, una CVP < 100.000 còpies/mL, i sense resistència a DTG/3TC. - En pacients pretractats: CVP < 50 còpies/mL estable durant almenys 1 any, > 350 cèl CD4+/μL, i sense resistència coneguda o sospita de resistència a cap DTG o 3TC. <p>Per a la resta de poblacions, la recomanació és desfavorable.</p>
Taula 39. Recomanacions d'altres organismes sobre Delstrigo[®]	
Organisme	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)(80)	<u>Gener 2019</u> : no es recomana per a l'ús en el NHS Scotland. El responsable de l'autorització de comercialització del fàrmac no ha fet una sol·licitud al Scottish Medicines Consortium, per la qual cosa no es pot fer cap recomanació.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(81)	<u>Maig 2019</u> : recomana el finançament del tractament pel VIH-1 en adults sense resistència coneguda passada o present a DOR, 3TC o tenofovir només si el cost del tractament complet amb Delstrigo [®] no supera el cost complet de l'alternativa de tractament més econòmica per tractar el VIH-1.
Haute Autorité de Santé (HAS)(82)	<p><u>Abril 2020</u>: es considera d'interès clínic important en el tractament de la infecció per VIH-1 en pacients amb una CVP ≤ 100.000 còpies/mL, quan s'indica un ITINN i l'ús de rilpivirina no és adequat (particularment per raons d'interacció amb fàrmacs) - tot i que no es va demostrar cap benefici clínic en la gestió d'aquests pacient - i sempre que el pacient no presenti resistència actual o passada a ITINN, 3TC o tenofovir.</p> <p>Delstrigo[®] no té cabuda en l'estratègia terapèutica actual de pacients amb fallada virològica i pacients el virus dels quals és resistent a ITINN.</p> <p>Es recomana finançar el tractament, tot i que es considera que no millora el servei mèdic dels pacients infectats pel VIH.</p>
Taula 40. Recomanacions d'altres organismes sobre Pifeltro[®]	
Organisme	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)(80)	<u>Gener 2019</u> : no es recomana per a l'ús en el NHS Scotland. El responsable de l'autorització de comercialització del fàrmac no ha fet una sol·licitud al Scottish Medicines Consortium, per la qual cosa no es pot fer cap recomanació.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)(81)	<u>Maig 2019</u> : recomana el finançament del tractament pel VIH-1 en adults sense resistència coneguda passada o present a DOR, 3TC o tenofovir només si es redueix el cost del tractament.
Haute Autorité de Santé (HAS)(82)	<p><u>Abril 2019</u>: es considera d'interès clínic important en el tractament de la infecció per VIH-1 en pacients amb una CVP ≤ 100.000 còpies/mL, quan s'indica un ITINN i l'ús de rilpivirina no és adequat, tot i que no es va demostrar cap benefici clínic en la gestió d'aquests pacients, i sempre que el pacient no presenti resistència actual o passada a ITINN, 3TC o tenofovir.</p> <p>Pifeltro[®] no té cabuda en l'estratègia terapèutica actual de pacients amb fallada virològica i pacients el virus dels quals és resistent a ITINN.</p> <p>Es recomana finançar el tractament per a la farmàcia no hospitalària i el tractament hospitalari.</p>
Informe de posicionamiento terapéutico (IPT) (83)	<u>Octubre 2020</u> : DOR (Pifeltro [®]) en combinació amb altres medicaments ARV, o en la seva presentació a dosis fixes (Delstrigo [®]), està indicada per al tractament d'adults infectats pel VIH-1 sense evidència prèvia o actual de resistència als ITINN. En cas que el TAR no pugui ser iniciat amb un INI (recomanació actual), DOR suposa una alternativa a altres combinacions amb ITINN o IP/p. No hi ha suficient evidència de l'ús de DOR en pacients infectats pel VIH-1 i evidència de resistència als ITINN.

Bibliografia

1. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Biktarvy® (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida). EMEA/H/C/004449/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Juny 2018. [Internet]. [cited 2019 Dec 16]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. NHS England Specialised Services Clinical Reference Group for HIV. Clinical Commissioning Policy: Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide for the treatment of HIV-1 in adults Standard Operating Procedure: Clinical Commissioning Policy: Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide for the treatment of HIV-1 in . 2019;
3. Sax PE, Wood BR. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate. Waltham, MA (US); 2019.
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Biktarvy®) en infección por VIH. 17/2019. V2 Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); agosto 2019. [Internet]. [cited 2019 Jan 18]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-bictegravir-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Biktarvy-VIH.pdf?x86853>
5. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. 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 2020) [Internet]. [cited 2020 Feb 25]. Available from: <http://gesida-seimc.org/documento-de-consenso-de-gesidaplan-nacional-sobre-el-sida-respecto-al-tratamiento-antirretroviral-en-adultos-infectados-por-el-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-actualizacion-enero-2020/>
6. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Efavirenz, nevirapina, rilpivirina, atazanavir/ritonavir o cobicistat, darunavir/ritonavir o cobicistat, lopinavir/ritonavir, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, raltegravir en el tractament del VIH naïf. [Internet]. Barcelona. 2015. Available from: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/vihnaif/Informe-tecnic-CAMHDA-VIH-naif-maig16.pdf
7. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines version 10.1, october 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 28]. Available from: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
8. García JT, Bascuñana J. Safety and tolerability: Current challenges to antiretroviral therapy for the long-term management of HIV infection. *AIDS Rev.* 2016;18(3):127–37.
9. Glosario de infoSIDA. Términos relacionados con el VIH/SIDA. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. 9ª Ed. 2018 [Internet]. [cited 2019 Dec 18]. Available from: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/spanishglossary_sp.pdf
10. Ribera E, Tuset M, Martín M, Del Cacho E. Characteristics of antiretroviral drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(5):362–91.
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Symtuza®) en infección por VIH. 44/2018. V1 Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); agosto 2018 [Internet]. [cited 2020 Jan 24]. Available from:

- <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-darunavir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Symtuza-VIH.pdf?x86853>
12. Fitxa tècnica de Biktarvy® (bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida). Gilead Sciences Ireland UC. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Actualitzat gener 2020. [Internet]. [cited 2020 Jan 10]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/biktarvy-epar-public-assessment-report_en.pdf
 13. Fitxa tècnica de Symtuza® (darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida). Janssen-Cilag International N.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Actualitzat desembre 2019. [Internet]. [cited 2020 Jan 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symtuza-epar-product-information_en.pdf
 14. Fitxa tècnica de Dovato® (dolutegravir/lamivudina). ViiV Healthcare B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dovato-epar-product-information_en.pdf
 15. Fitxa tècnica de Delstrigo® (doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarat). Merck Sharp & Dohme Limited. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Actualitzat gener 2020. [Internet]. [cited 2020 Feb 4]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delstrigo-epar-product-information_en.pdf
 16. Fitxa tècnica de Descovy® (emtricitabina/tenofovir alafenamida). Gilead Sciences Ireland UC. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Actualitzat juliol 2017. [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/descovy-epar-product-information_en.pdf
 17. Fitxa tècnica de Odefsey® (rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamida). Gilead Sciences Ireland UC. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Actualitzat desembre 2019. [Internet]. [cited 2020 Feb 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odefsey-epar-product-information_en.pdf
 18. Fitxa tècnica de Pifeltro® (doravirina). MERCK SHARP AND DOHME B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Actualitzat novembre 2019.
 19. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida (Descovy®) en infección por VIH. 25/2017. V1 Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); junio 2017. [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Descovy-VIH.pdf?x86853>
 20. Stellbrink H-J, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-infer. *lancet HIV*. 2019 Jun;6(6):e364–72.
 21. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *lancet HIV*. 2019

Jun;6(6):e355–63.

22. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017 Nov;390(10107):2073–82.
23. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017 Nov;390(10107):2063–72.
24. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e389–400.
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Odefsey® (rilpivirina/emtricitabina/tenofovir alafenamida). EMEA/H/C/004156/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Juliol 2016. [Internet]. [cited 2020 Feb 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/odefsey-epar-public-assessment-report_en.pdf
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Descovy® (emtricitabina/tenofovir alafenamida). EMEA/H/C/004094/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Juny 2016. [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/descovy-epar-public-assessment-report_en.pdf
27. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: Two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9987):2606–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60616-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60616-X)
28. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(2):211–8.
29. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. *Aids*. 2018;32(11):1431–42.
30. Mills A, Crofoot G, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: A randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(4):439–45.
31. Orkin C, Eron JJ, Rockstroh J, Podzamczar D, Esser S, Vandekerckhove L, et al. Week 96 results of a phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naïve HIV-1 patients. *AIDS*. 2020;34(5):707–18.
32. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in

- antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferior. *Lancet*. 2019;393(10167):143–55.
33. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(3):310–8.
 34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Dovato® (dolutegravir/lamivudine). EMEA/H/C/004909/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); Setembre 2019. [Internet]. [cited 2020 Feb 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dovato-epar-public-assessment-report_en.pdf
 35. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5(5):e211–20.
 36. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive adults with human immunodeficiency virus-1 infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):535–44.
 37. Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2020;7(1):e16–26.
 38. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Delstrigo® (doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarat). EMEA/H/C/004746/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Setembre 2018. [Internet]. [cited 2020 Feb 5]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/delstrigo-epar-public-assessment-report_en.pdf
 39. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of Risk Management Plan for Descovy (Emtricitabina/tenofovir alafenamida) [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/descovy-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
 40. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Symtuza® (darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida). EMEA/H/C/004391/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); Setembre 2017. [Internet]. [cited 2020 Feb 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/symtuza-epar-public-assessment-report_en.pdf
 41. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of Risk Management Plan for Symtuza (D/C/F/TAF). [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/symtuza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
 42. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan for Dovato (dolutegravir/lamivudine) [Internet]. 2019. [cited 2020 Dec 21]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/dovato-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

43. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Delstrigo® (doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil). EMA/H/C/004746/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2020. [Internet]. [cited 2020 Feb 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/delstrigo-epar-public-assessment-report_en.pdf
44. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan of Pifeltro (doravirine) [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 21]. Available from: 21/12/2020
45. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of the Risk Management Plan of Delstrigo (doravirine + lamivudine + tenofovir disoproxil) [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delstrigo>
46. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). (bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide) EMA/469848/2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/biktarvy-h-c-psusa-00010695-202002-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
47. M T, GS J, J G, A M, D H, E K. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(12).
48. David W, Clarke A, Maggiolo F, Garner W, Laouri M, Martin H, et al. Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks Among Participants in Randomized, Double-Blind, Phase III Non-inferiority Trials of Adults with HIV on Co-formulated Bictegravir, Emtricitabine, and Tenofovir Alafenamide versus Co-formulated Abacavir, Dolutegravir,. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res.* 2018;11:561–73.
49. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2019;(Xx Xxxx):1–11.
50. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381(9):803–15.
51. Mayer KH, Molina J-M, Thompson MA, Anderson PL, Mounzer KC, De Wet JJ, et al. Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England).* 2020 Jul;396(10246):239–54.
52. Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, Eron JJ, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppr. *Lancet HIV.* 2018;5(1):e23–34.
53. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J virus Erad* [Internet]. 2018;4(2):72–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29682298><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5892670>
54. Winston A, Post FA, DeJesus E, Podzamczar D, Di Perri G, Estrada V, et al. Tenofovir

- alafenamide plus emtricitabine versus abacavir plus lamivudine for treatment of virologically suppressed HIV-1-infected adults: a randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority phase 3 trial. *lancet HIV*. 2018 Apr;5(4):e162–71.
55. Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short WR, Abram ME, et al. Brief Report: Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Adults With Renal Impairment: 96-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Feb;74(2):180–4.
 56. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Puneekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *Aids*. 2019;33(11):1739–49.
 57. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla J, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide–Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inf. *Clin Infect Dis*. 2020;
 58. Thompson M, Orkin C, Molina J-M, Sax P, Cahn P, Squires K, et al. Once-daily Doravirine for Initial Treatment of Adults Living With Human Immunodeficiency Virus–1: An Integrated Safety Analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;(Xx Xxxx):1–8.
 59. Johnson M, Kumar P, Molina JM, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019;81(4):463–72.
 60. Orkin C, Elion R, Thompson M, Rockstroh JK, Alvarez Bogner F, Xu ZJ, et al. Changes in weight and BMI with first-line doravirine-based therapy. *AIDS*. 2021 Jan;35(1):91–9.
 61. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya. [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.idescat.cat/>
 62. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [Internet]. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
 63. Fitxa tècnica de Kivexa® (abacavir/lamivudina). VIIV HEALTHCARE BV. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Actualitzat novembre 2018.
 64. Drug A, Consortium SM. Bictegravir 50mg/emtricitabina 200mg/tenofovir alafenamida 25mg film-coated tablet (Biktarvy®). SMC2093 [Internet]. 2018. p. 1–11. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3687/bictegravir-biktarvy-final-august-2018-amended-310818-for-website.pdf>
 65. Recommendation CDR. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. BICTEGRAVIR/EMTRICITABINE/TENOFOVIR ALAFENAMIDE (BIKTARVY — GILEAD SCIENCES CANADA, INC.) [Internet]. 2018. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567 Biktarvy - CDEC Final Recommendation October 29%2C 2018.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0567%20Biktarvy%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%2029%2C%202018.pdf)
 66. Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY BIKTARVY (bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide), antiretroviral combination [Internet]. 2018. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/biktarvy_summary_ct17014.pdf

67. Drug A, Consortium SM. Emtricitabine/tenofovir alafenamide 200mg/25mg, 200mg/10mg film-coated tablets (Descovy®). SMC No. (1169/16) [Internet]. 2016. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1619/emtricitabine_tenofovir_descovy_abb_final_july_2016_for_website.pdf
68. Canadian Drug Expert Committee (CDEC). CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. EMTRICITABINE/TENOFOVIR ALAFENAMIDE (Descovy — Gilead Sciences Canada, Inc.) Indication: HIV-1 Infection. 2016.
69. Haute Autorité de Santé. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION DESCOVY (emtricitabine, tenofovir alafenamide), antiretroviral combination [Internet]. 2017. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/descovy_summary_ct16046.pdf
70. Drug A, Consortium SM. Darunavir 800mg, cobicistat 150mg, emtricitabine 200mg, tenofovir alafenamide 10mg film-coated tablet (Symtuza®). SMC No 1290/18 [Internet]. 2017. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3099/darunavir_symtuza_abbreviated_final_dec_2017_for_website.pdf
71. CADTH Drug Reimbursement Recommendation. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINE/ENOFOVIR ALAFENAMIDE (Symtuza — Janssen Inc.). 2018.
72. Haute Autorité de Santé. SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYMTUZA (darunavir /cobicistat /emtricitabine /ténofovir alafénamide), association d'antiviraux [Internet]. 2018. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/symtuza_sapub_ct16608.pdf
73. Drug A, Consortium SM. rilpivirine/emtricitabine/tenofovir alafenamide 200mg/25mg/25mg filmcoated tablets (Odefsey®). SMC No. (1189/16) [Internet]. 2016. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2235/rilpivirine_emtricitabine_odefsey_abbreviated_final_sept_2016_for_website.pdf
74. CADTH Drug Reimbursement Recommendation. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. EMTRICITABINE/RILPIVIRINE/TENOFOVIR ALAFENAMIDE (ODEFSEY — GILEAD SCIENCES CANADA INC.) [Internet]. 2017. p. 1–7. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0507_complete_Odefsey-May-25-17_e.pdf
75. Haute Autorité de Santé. BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION. ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine, tenofovir alafenamide), antiviral combination. [Internet]. 2016. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir22/odefsey_summary_ct15546.pdf
76. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emtricitabina / rilpivirina / tenofovir alafenamida (Odefsey ®) en infección por VIH. 43/2018. V1 Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 9]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-darunavir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Symtuza-VIH.pdf>
77. Drug A, Consortium SM. Dolutegravir 50mg/lamivudine 300mg film-coated tablets (Dovato®). SMC2205 [Internet]. 2019. p. 1–2. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4708/dolutegravir-plus-lamivudine-dovato>

abbreviated-final-august-2019-for-website.pdf

78. Recommendation CDR. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. DOLUTEGRAVIR/ LAMIVUDINE (DOVATO — ViiV Healthcare ULC) [Internet]. 2019. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0601 Dovato - CDEC Final Recommendation October 2019_for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0601_Dovato_-_CDEC_Final_Recommendation_October_2019_for_posting.pdf)
79. Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION dolutegravir/lamivudine DOVATO 50 mg/300 mg, film-coated tablet (First assessment). [Internet]. 2020. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/dovato_summary_ct18019.pdf
80. Drug A, Consortium SM. Doravirine 100mg/ lamivudine 300mg/ tenofovir disoproxil 245mg film-coated tablets (Delstrigo®). SMC2163 [Internet]. 2019. p. 2163. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4126/doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-delstrigo-non-sub-final-jan-2019-for-website.pdf>
81. CADTH Drug Reimbursement Recommendation. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. DORAVIRINE/LAMIVUDINE/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE (Delstrigo — Merck Canada Inc.) [Internet]. 2019. Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0581 Delstrigo - CDEC Final Recommendation May 2019 for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0581_Delstrigo_-_CDEC_Final_Recommendation_May_2019_for_posting.pdf)
82. Haute Autorité de Santé. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY DELSTRIGO (doravirine, lamivudine, tenofovir disoproxil), antiretroviral combination [Internet]. 2019. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/delstrigo_summary_ct17494.pdf
83. Informe de Posicionamiento Terapéutico de doravirina (Pifeltro®) en infección por VIH. 16/2020. V1. Madrid (España):Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 26]. Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_16-2020-doravirina-Pifeltro.pdf?x42633