



Ruta de Eficiencia Terapéutica

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR)

1ª Actualización: abril 2018

El presente informe técnico pretende ser un instrumento de soporte a la decisión clínica en el ámbito del SESCAM.

Contiene la primera actualización del *“Informe Técnico Tratamiento Antirretroviral”* (2014) y está basado en el *“Documento Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana”* (enero 2018), y la *“Guía Europea de Tratamiento Antirretroviral”* (EACS Guidelines versión 9 octubre 2017). Además se incluyen recomendaciones de los Informes de Posicionamiento Terapéutico y nuevas evidencias publicadas con posterioridad.

REfiTer TAR ha sido realizado por el Grupo de trabajo (orden alfabético) para la elaboración de la Ruta de Eficiencia de la Terapia Antirretroviral:

- Carmen Encinas Barrios. Área de Farmacia. Dirección General de Asistencia. SESCAM
- M^a Dolores Fraga Fuentes. F.E.A. Servicio de Farmacia. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan
- Ana Horta Hernández. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara
- Alicia Lázaro López. F.E.A. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara.
- Maria Antonia Sepúlveda Berrocal. F.E.A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Salud. Toledo
- Miguel Torralba González de Suso. F.E.A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Guadalajara
- Miguel Yzusqui. F.E.A. Servicio de Medicina Interna. Hospital Ntra Sra del Prado (Talavera de la Reina. Toledo).

Índice

- 1.- Abreviaturas
- 2.- Inicio del tratamiento antirretroviral
- 3.- Análisis de la eficacia y seguridad del tratamiento antirretroviral según las recomendaciones, documentos de consenso y evidencias disponibles
 - 3.1.- Resumen de recomendaciones en pacientes sin tratamiento previo
 - 3.2.- Resumen de recomendaciones de cambio de TAR en pacientes con carga viral suprimida
- 4.- Recomendaciones en el embarazo
- 5.- Informes de posicionamiento terapéutico
- 6.- Conclusiones: tablas de eficiencia en el tratamiento antirretroviral
- 7.- Bibliografía

1.- ABREVIATURAS:

- **3TC:** Lamivudina
- **ABC:** Abacavir
- **ATV:** Atazanavir
- **BID:** Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
- **COBI:** Cobicistat
- **CVP:** Carga viral plasmática
- **d4T:** Estavudina
- **ddl:** Didanosina
- **CVP:** Carga viral plasmática
- **DRV:** Darunavir
- **DTG:** Dolutegravir
- **EFG:** Especialidad Farmacéutica Genérica
- **EFV:** Efavirenz
- **ENF:** Enfuvirtida
- **ETR:** Etravirina
- **EVG:** Elvitegravir
- **FAR:** Fármacos antirretrovirales
- **FGe:** Filtrado glomerular estimado
- **FPV:** Fosamprenavir
- **FTC:** Emtricitabina
- **INI:** Inhibidores de la integrasa
- **IP:** Inhibidores de la proteasa
- **IP/r:** Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
- **IP/c:** Inhibidor de la proteasa potenciado con cobicistat
- **IPT:** Informe de Posicionamiento Terapéutico
- **ITIAN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos
- **ITINN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos
- **LPV/r:** Lopinavir/ritonavir
- **MR:** Mutaciones de resistencia
- **MT:** Monoterapia
- **MVC:** Maraviroc
- **NVP:** Nevirapina
- **QD:** Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
- **RAL:** Raltegravir
- **RPV:** Rilpivirina
- **RTV:** Ritonavir
- **SQV:** Saquinavir
- **TAF:** Tenofovir alafenamida
- **TAR:** Tratamiento antirretroviral
- **TDx:** Tenofovir disoproxilo
- **TPV/r:** Tipranavir/ritonavir
- **ZDV, AZT:** Zidovudina

2.- INICIO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las actuales guías de tratamiento antirretroviral (TAR) recogen los siguientes aspectos relacionados con el inicio de TAR en pacientes con infección crónica:

- **Recomendación general^{1,2}:** Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH-1 (exceptuando los pacientes con carga viral indetectable de forma mantenida sin TAR).
- Se debe realizar siempre una determinación de linfocitos CD4+ y CVP previa al inicio del tratamiento.
- Para que un TAR tenga éxito hace falta que la persona esté preparada para empezar y que se adhiera al tratamiento a lo largo del tiempo. Se debe evaluar la adherencia cada 3-4 meses².

Recomendaciones para guiar el tratamiento antirretroviral

- Se debe determinar la CVP antes del inicio del TAR y periódicamente durante el tratamiento.
- El objetivo de supresión virológica (CVP<50 copias/mL) se debe conseguir en pacientes sin TAR previo como en individuos que han experimentado un fracaso previo .
- Si se van a tomar decisiones terapéuticas en función de los resultados de la CVP, se debe confirmar con una segunda determinación.
- No se recomienda la determinación de concentraciones plasmáticas de los FAR para el control habitual del paciente con infección por el VIH-1.
- La determinación de concentraciones plasmáticas de FAR puede estar indicada en algunas situaciones clínicas: riesgo de interacciones farmacológicas, trasplantes de órganos, delgadez u obesidad extremas, embarazo, insuficiencia hepática o renal, etc, así como para confirmar la sospecha de incumplimiento terapéutico.
- Se recomienda realizar un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 a la transcriptasa inversa y proteasa en todos los pacientes antes de iniciar el TAR.
- Se debe conocer el resultado del estudio genotípico si se va a iniciar TAR con ITINN
- Sólo se recomienda estudiar resistencias basales en la integrasa si existe alta sospecha de transmisión de resistencias a esta familia.
- Se recomienda la realización de un estudio genotípico de resistencias del VIH-1 en todos los pacientes con fracaso virológico, incluyendo resistencias en la integrasa si el régimen incluye un INI.
- Se debe determinar el HLA-B*5701 en todos los pacientes antes de iniciar un régimen TAR que contenga ABC.
- No se debe prescribir ABC si la prueba del HLA-B*5701 es positiva.
- Se debe determinar el tropismo del VIH-1 cuando se vaya a utilizar un antagonista del receptor CCR5 o cuando fracase al mismo.

- En pacientes con CVP indetectable a los que se modifique el TAR es aconsejable determinar la CVP a las 4-8 semanas del cambio para comprobar que se mantiene la supresión virológica.
- Valorar posibles interacciones antes de iniciar tratamiento sobre todo en pacientes polimedicados: si se inicia con IP como ATV/r o DRV/r evitar el uso de simvastatina o lovastatina, o salmeterol; evitar los inhibidores de la bomba de protones con ATV y RPV/FTC/TDx; evitar lovastatina, simvastatina y salmeterol con EVG/COBI/FTC/TDx o EVG/COBI/FTC/TAF; ajustar la dosis de metformina con DTG/3TC/ABC o DTG+FTC/TDx o FTC/TAF. Pueden consultarse interacciones en <http://www.interaccionesvih.com/interacciones.html> o en <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Debido a las interacciones fármaco-fármaco, en particular entre IPs frente a VIH y VHC se recomienda encarecidamente revisar las interacciones detalladamente antes de iniciar la terapia frente a VHC, ver Interacciones en <http://www.hepdruginteractions.org>

3.- ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL SEGÚN LAS RECOMENDACIONES, DOCUMENTOS DE CONSENSO Y EVIDENCIAS DISPONIBLES

En la actualización de este informe técnico de tratamiento antirretroviral en el paciente HIV se han revisado y resumido las recomendaciones establecidas por las diferentes sociedades científicas tanto en el paciente sin tratamiento previo como en el paciente pretratado (con tratamientos previos).

Las guías clínicas basan sus recomendaciones en ensayos clínicos aleatorizados y en la opinión de expertos reunidos para la elaboración de dichos documentos de consenso. A continuación se resumen las pautas recomendadas por las últimas guías: GESIDA (actualización enero 2018) y EACS octubre 2017. Además se incluyen las recomendaciones de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) y nuevas evidencias publicadas con posterioridad a enero de 2017.

3.1.- RESUMEN DE RECOMENDACIONES EN EL PACIENTE SIN TRATAMIENTO PREVIO

El tratamiento de elección de la infección por el VIH-1 en el momento actual consiste en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociados de forma preferente a un INI o como alternativa a un ITINN o a un IP potenciado^{1,2}. Sin embargo, ya están disponibles resultados preliminares de diferentes estudios en los que se está valorando el inicio de tratamiento con terapia dual (estudios ANDES^{3,4} y ACTG A5353⁵)

El inicio del TAR debe valorarse de manera individual, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades y posibles interacciones con otra medicación y valorando el riesgo de mala adherencia. El paciente debe recibir información adecuada sobre su tratamiento.

A) Recomendaciones con respecto a los ITIAN:

- Las combinaciones de elección para regímenes de inicio son ABC/3TC, TAF/FTC o TDx/FTC (si no existe alteración renal grave u osteopenia y no exista riesgo de desarrollarlas).
- La combinación TDx/FTC no está recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, si el FGe es <50 ml/min⁶.
- La combinación de TAF/FTC no se debe iniciar en pacientes con FGe <30 ml/min. Suspende tratamiento si el FGe desciende por debajo de 30 ml/min⁷.
- Considerar otra opción alternativa a ABC en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (cardiopatía isquémica y riesgo cardiovascular mayor del 20%), se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia). En pacientes coinfectados por VHB utilizar solo si Ag HBs negativo².

Todas estas recomendaciones se basan en resultados de eficacia y seguridad obtenidos en distintos ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes naïve y en meta-análisis⁸, ensayo clínico HEAT⁹, ACTG5202¹⁰, ASSERT¹¹, ensayos GS-US-292-0104/0111^{12,13,14} (no inferioridad de TAF vs TDx) .

Tres estudios en fase III diseñados para comparar el TAR de inicio con DTG, frente a otros FAR recomendados (EFV en el estudio SINGLE¹⁵, RAL en el estudio SPRING^{16,17} o DRVr en el estudio FLAMINGO^{18,19}) han mostrado una eficacia similar de ABC/3TC o TDx/FTC. Aunque presentan las limitaciones al realizar comparaciones indirectas no ajustadas. En el ensayo GS-US-380-1489²⁰, se demuestra la no inferioridad de FTC/TAF coformulado con bictegravir vs DTG +ABC/3TC tras 48 semanas de tratamiento.

Los resultados de varios estudios demuestran la no inferioridad de TAF vs TDx. Los datos de seguridad sugieren que TAF induce menor daño renal que TDx. TAF es posible usarlo en pacientes con FGe $\geq$ 30 ml/min/173m² y TDx en pacientes con FGe $\geq$ 50 ml/min/173m². FTC/TAF y FTC/TDx se consideran alternativas terapéuticas²¹.

B) Recomendaciones con respecto a los ITINN:

- Solo considerar como alternativa en pacientes con CVP inferior a 100.000 copias/ml, que dispongan de test previo de resistencias al tratamiento, considerando de elección la RPV. RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP>100.000 copias/ml. Estas recomendaciones se basan en resultados de eficacia y seguridad obtenidos en distintos ensayos clínicos, entre ellos el estudio ACTG5202²², estudio ECHO²³ y estudio THRIVE²⁴.

C) Recomendaciones con respecto a los IP potenciados:

- En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP cuando van potenciados con RTV o COBI.
- Cuando se considere conveniente iniciar un tratamiento basado en IP se recomienda utilizar DRV/r (o DRV/c)+ TAF/FTC o TDx/FTC (si no existe alteración renal grave u osteopenia y no exista riesgo de desarrollarlas).
- Como alternativa se puede utilizar ATV/r (o ATV/c) + TAF/FTC o TDx/FTC (si no existe alteración renal grave u osteopenia y no exista riesgo de desarrollarlas) . ATV y DRV pueden ser potenciados indistintamente con 100 mg de RTV o 150 mg de COBI.
- LPV/r, SQV/r y FVP/r no se recomiendan en la actualidad como TAR de inicio debido a que no aportan ventajas significativas en cuanto a simplicidad o tolerabilidad.
- Es posible utilizar DRV/r (o DRV/c) +ABC/3TC, pero no en pacientes con CV basal $\geq$ 100.000 copias/ml^{18,25}.

Estas recomendaciones se basan en resultados de eficacia y seguridad obtenidos en distintos ensayos clínicos, entre ellos el estudio ARTEMIS²⁶, estudio GS-US-236-0103²⁷ y el estudio WAVES²⁸. El estudio AMBER²⁹ muestra la no inferioridad de la combinación de DRV/COBI/FTC/TAF frente a IP potenciado+ TAF/FTC. Además, los resultados preliminares, a 24

semanas, del estudio ANDES^{3,4} muestran la no inferioridad de DRVr+3TC frente a DRV/r + TDx/FTC, en pacientes con CV basal>1000 copias/ml (24% de los pacientes al inicio CV>100.000 copias/ml)

D) Recomendaciones con respecto a los INI:

- DTG combinado con ABC/3TC o con TAF/FTC o con TDx/FTC (si no existe alteración renal grave u osteopenia y no exista riesgo de desarrollarlas) o RAL combinado con TAF/FTC o con TDx/FTC (si no existe alteración renal grave u osteopenia y no exista riesgo de desarrollarlas) se consideran pautas preferentes como tratamiento de inicio.
- Como combinación alternativa en el TAR de inicio está EVG/COBI/FTC/TAF, y tal como se indica en el IPT EVG/COBI/FTC/TAF y EVG/COBI/FTC/TDx se considera alternativas terapéuticas y salvo en situaciones de daño renal y FGe entre 30-70 ml/min, la elección entre ellos se basará en criterios de eficiencia³⁰.

Las diferentes combinaciones de fármacos antirretrovirales de inicio quedan resumidas en la figura 1 y en la figura 2.

Figura 1. Esquemas de tratamiento antirretroviral de inicio recomendados, tomada de GESIDA (enero 2018)¹

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

[†] La utilización de (TDx) puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarlas.

[‡] Los comentarios reflejan aspectos que se deben considerar en la elección de régimen, pero no pretenden ser una guía exhaustiva de las precauciones a tomar en el uso de los fármacos. Para mayor información se recomienda revisar las fichas técnicas de los fármacos

* Las combinaciones coformuladas de RPV/TAF/FTC y DRV/c/TAF/FTC, así como la nueva formulación de RAL en comprimidos de 600 mg para uso QD, han sido aprobadas por la EMA aunque en el momento de redactar estas guías aún no están comercializadas en España.

** DRV y ATV se pueden potenciar con ritonavir o cobicistat. La combinación con cobicistat disminuye el número de pastillas al estar coformulado. En la elección de potenciador se deben revisar las posibles interacciones que en ocasiones no coinciden.

*** En el caso de utilizar EFV en pacientes con tuberculosis que reciban rifampicina, la combinación recomendada es EFV/FTC/TDF, ya que TAF está contraindicado si se utiliza rifampicina.

Figura 2. Esquemas de tratamiento antirretroviral de inicio recomendados²

A) Pauta recomendada (seleccionar una de las siguientes)^{*, **}

Pauta	Dosis	Precaución	Requerimiento de comida
2 ITIAN + INI			
ABC/3TC/DTG ^(*,*)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 comprimido qd	Los antiácidos que contienen Al/Ca/Mg y los complejos multivitaminicos deben tomarse por separado (mínimo 2 horas después o 6h antes). DTG 50 mg bid con rifampicina	No
TAF/FTC ^(*) o TDF/FTC ^(*) + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + DTG 50 mg, 1 comprimido qd	Los antiácidos que contienen Al/Ca/Mg y los complejos multivitaminicos deben tomarse por separado (mínimo 2 horas después o 6h antes).	No
TAF/FTC/EFV/c ^(*) o TDF/FTC/EFV/c ^(*,*)	TAF/FTC/EFV/c 10/200/150/150 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC/EFV/c 300/200/150/150 mg, 1 comprimido qd	Los antiácidos que contienen Al/Ca/Mg y los complejos multivitaminicos deben tomarse por separado (mínimo 2 horas después o 6h antes).	Con comida
TAF/FTC ^(*) o TDF/FTC ^(*) + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + RAL 400 mg, 1 comprimido bid	No se recomienda la coadministración de antiácidos que contienen Al o Mg. Con rifampicina se recomienda RAL 400 o 800 mg BID.	No
2 ITIAN + ITINN			
TAF/FTC/RPV ^(*) o TDF/FTC/RPV ^(*)	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 comprimido qd TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 comprimido qd	Solo si el recuento de CD4 > 200 células/μL y CV-VIH <100.000 copias/mL. IBP contraindicados; los antagonistas H2 se pueden administrar 12h antes o 4h después de RPV.	Con comida (se requiere mínimo 390 Kcal)
2 ITIAN + IPir			
TAF/FTC ^(*) o TDF/FTC ^(*) + DRV/c ^(*) o DRV/r ^(*)	TAF/FTC 10/200 mg, 1 comprimido qd o TDF/FTC 300/200mg, 1 comprimido qd + DRV/c 800/150 mg, 1 comprimido qd o + DRV 800 mg, 1 comprimido qd + RTV 100 mg, 1 comprimido qd	Monitorizar en personas con alergia conocida a sulfonamidas.	Con comida

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

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

* Sólo los medicamentos autorizados actualmente para el inicio de la terapia por la EMA se tienen en cuenta (en orden alfabético).

** Los medicamentos genéricos para el VIH están cada vez más disponibles y pueden ser utilizados siempre y cuando sustituyan al mismo fármaco y no se rompan las combinaciones de dosis fijas recomendadas.

i El ABC está contraindicado en caso de HLA-B*5701 positivo. Incluso si HLA-B*5701 negativo, el asesoramiento sobre el riesgo de la RHS sigue siendo obligatorio. ABC se debe utilizar con precaución en personas con un alto riesgo de ECV (> 20%).

ii Utilizar esta combinación sólo si Ag HBs negativo.

iii En algunos países TDF se etiqueta como 245 mg en lugar de 300 mg para reflejar la cantidad del profármaco (tenofovir disoproxil) en lugar de la sal de fumarato (tenofovir disoproxil fumarato). Cuando estén disponibles, las combinaciones que contienen TDF pueden ser reemplazadas por las mismas combinaciones que contienen TAF, que se dosifica a 10 mg cuando esta coadministrado con fármacos que inhiben la Gp-P y a 25 mg cuando está coadministrado con fármacos que no inhiben la Gp-P. La decisión de usar TDF o TAR depende de las características individuales y de la disponibilidad. Además, los datos a largo plazo son limitados.

TAF^(*), se debe considerar como primera línea^{***} frente TDF en individuos con:

- Alto riesgo de ERC o ERC establecido, ver página 51

- Comedicación con fármacos nefrotóxicos o toxicidad previa por TDF, ver página 52

- Osteoporosis/Osteopenia progresiva o factores de riesgo, ver página 48;

- Historia de fracturas por fragilidad, ver página 50.

*** Los datos son limitados en el uso de TAF con FGe < 30 mL/min; **** La opinión de los expertos está pendiente de los datos clínicos

iv Usar TDF/FTC/EFV/c sólo si FGe ≥ 70 mL/min. Se recomienda no iniciar TDF/FTC/EFV/c en personas con FGe < 90 mL/min a no ser que éste sea el tratamiento preferido.

v Un estudio ha mostrado aumento del riesgo cardiovascular con uso acumulado de DRV [13]

vi EFV: no debe ser prescrito si hay antecedentes de intentos de suicidio o enfermedad mental; no es activo frente a cepas de VIH-2 y VIH-1 grupo O.

vii La coadministración de IBP está contraindicada. Si se considera inevitable, considerar un régimen alternativo; si se administra, considerar aumento de la dosis de ATV a 400 mg una vez al día, se recomienda una estrecha monitorización clínica, no superar dosis de IBP equivalentes a 20 mg de omeprazol y tomar aproximadamente 12 horas antes de ATV/r. Los antagonistas H2 deben tomarse 12 horas antes o 4 horas después de ATV.

viii Potencial toxicidad renal con ATV/r y ATV/c.

El Grupo de Trabajo sobre TAR de inicio tras evaluar las distintas evidencias y en base a la eficiencia el grupo de trabajo recomienda como tratamiento de inicio, siempre que sea posible en base a criterios clínicos y criterios de uso de cada uno de los medicamentos, las siguientes combinaciones:

Tratamiento de elección

ABC/3TC EFG + DTG (TIVICAY®), tanto en inicio como cambio en aquellos pacientes que están tratados con ABC/3TC/DTG (TRIUMEQ®) que no estén polimedcados y en los que se garantice la adherencia.

*ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo*

Alternativas

TAF/FTC+RPV (DESCOVY®+ EDURANT®).

La utilización de TDx puede considerarse alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarla, siendo una alternativa eficiente en esta situación **TDx/FTC EFG+RPV (EDURANT®)**

Utilizar estas combinaciones en pacientes con CV<100.000 copias/ml

EVG/COBI/ TAF/FTC (GENVOYA®).

Previa valoración de potenciales interacciones.

En caso de contraindicaciones o imposibilidad de uso de estos esquemas de tratamiento se recomienda seguir las tablas de eficiencia (Tabla 5).

3.2.- RESUMEN DE RECOMENDACIONES DE CAMBIO DE TAR EN PACIENTES CON CARGA VIRAL SUPRIMIDA

Se considera CVP suprimida cuando es < 50 copias/mL y el nivel de supresión virológica está mantenido durante al menos 6 meses.

Los **motivos para cambiar un TAR eficaz son**: intolerancia, toxicidad documentada (por uno o más de los antirretrovirales incluidos en el régimen), nuevas comorbilidades, evitar interacciones farmacológicas relevantes, inicio de tratamiento para hepatitis C (en caso de interacción farmacológica), simplificación (reducir la cantidad de pastillas, ajustar restricciones de alimentos y mejorar la adherencia), embarazo y coste del propio TAR.

- Cuando se cambia un régimen antirretroviral en un paciente con viremia suprimida, el nuevo régimen debe priorizar fármacos recomendados como preferentes en pacientes naïve. En casos seleccionados los regímenes alternativos o los denominados “otras pautas antirretrovirales” (Figura 2)
- Si el paciente está recibiendo un régimen no recomendado como preferente o alternativo para pacientes naïve, pero no hay ningún dato negativo de intolerancia o toxicidad, puede continuar recibiendo el mismo fármaco en una pauta simplificada (ejemplo cambio de LPV/r + 2 ITIAN a LPV/r + 3TC).

- El cambio desde una pauta con 2 ITIAN + 1 IP/r a 2 ITIAN + 1 ITINN o INI solo debe hacerse si se puede garantizar la actividad antiviral de los dos ITIAN y la del tercer fármaco acompañante.

Existen datos para hacer una recomendación de cambio de TAR en las siguientes situaciones:

- Efectos adversos del SNC por EFV
- Diarrea secundaria a IP potenciados con ritonavir que interfiere con la calidad de vida del paciente
- Disminución del FGe o disfunción tubular por TDx. Tener en cuenta función renal/tubular antes del inicio de TDF, edad y existencia de otros factores que puedan empeorar la función renal.
- Osteopenia, osteoporosis u osteomalacia en pacientes con TDx³¹. Descartar múltiples causas secundarias, por ejemplo, hipovitaminosis D, antes de atribuir la disminución de la densidad mineral ósea exclusivamente a TDx.

Otras evidencias sugieren:

- No existe mayor riesgo de fractura con TDx ni con IP³².
- Según los resultados del estudio de no inferioridad 1717³³, no hay diferencias en tolerabilidad, lípidos, marcadores tubulares renales ni en la densidad mineral ósea entre ABC/3TC +tercer agente y FTC/TAF + tercer agente. Este estudio fue realizado en pacientes de alto riesgo cardiovascular (50% hiperlipemia, 40% hipertensión, 13% diabetes mellitus tipo II, 6% enfermedad cardiovascular), con CV≤50 copias/ml durante al menos 6 meses y FGe>50 ml/min y evaluó el switch de ABC/3TC +tercer agente a FTC/TAF + tercer agente.
- En el estudio EMERALD³⁴ fase III, abierto, de no inferioridad se muestra que la combinación de DRV/COBI/FTC/TAF fue no inferior a continuar con un IP potenciado más FTC/TDx, en pacientes con carga viral suprimida. Así, el porcentaje de pacientes con rebrote virológico (CV confirmada ≥50 copias/ml o discontinuaciones prematuras con al menos una CV≥50 copias/ml) a la semana 48 fue del 2,5% en el grupo experimental frente al 2,1% en el grupo control, diferencia absoluta de 0,4%[-1,5% a 2,2%].

Entre los cambios de tratamiento en personas con supresión virológica mantenida se encuentra la estrategia de ahorro de clases, que supone el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo la supresión. Sus objetivos son mejorar la calidad de vida, facilitar la adherencia y prevenir o revertir efectos adversos. Es importante seleccionar muy bien a los pacientes a los que se debe simplificar. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica. Sólo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico. Los pacientes con supresión virológica prolongada (≥6 meses) y buena adherencia (>90%) son los mejores candidatos.

3.2.1 Estrategias recomendadas

A) Terapia dual:

3TC+DTG

3TC+ (DRV/r o +DRV/c)

3TC+ (LPV/r o ATV/r o ATV/c).

DTG+RPV

En los ensayos clínicos esta estrategia no se ha asociado con más rebotes virológicos que la triple terapia.

a) Cambio de dos ITIAN más ATV/r, LPV/r o DRV/r a 3TC más ATV/r o +ATV/c, +LPV/r, +DRV/r o +DRV/c

Tres ensayos clínicos aleatorizados y abiertos han demostrado que el cambio de 2 ITIAN+ATV/r a terapia dual con 3TC+ATV/r³⁵ o de 2 ITIAN y LPV/r a terapia dual con 3TC+LPV/r³⁶ o 2 ITIAN+DRV/r a terapia dual con 3TC+DRV/r³⁷ no es inferior a triple terapia. Con 3TC+ATV/r hay datos de seguimiento hasta semana 96 con mantenimiento de la no inferioridad de la terapia dual y sin datos de mayor riesgo de deterioro neurocognitivo en pacientes que reciben terapia dual. Esta opción requiere 1º) ausencia de hepatitis B crónica, 2º CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previo a IP potenciado o 3TC .

El estudio GeSIDA 9717³⁸, metaanálisis de cuatro ensayos clínicos (ATLAS-M, SALT, DUAL y OLE) confirma la eficacia de la simplificación con la biterapia con 3TC+IP potenciado frente a la triple terapia.

b) Otras estrategias

Existen algunas evidencias sobre la terapia dual con otras estrategias, así en la CROI de 2017 se ha presentado el estudio LAMIDOL sobre la posibilidad de cambio de DTG+ 2ITIAN a DTG+3TC³⁹. El ensayo fase III SWORD 1 y 2 muestra que el cambio a DTG+RPV mantiene la supresión virológica durante 48 semanas^{40,41,42}. Además se observaron beneficios significativos en la densidad mineral ósea y en los marcadores óseos, así como en los marcadores tubulares renales. No hubo diferencias en los biomarcadores de la inflamación.

En un estudio retrospectivo de cohortes el cambio a DRV/c en combinación, principalmente con 3TC, por toxicidad a los INIs, encontró que tras el cambio todos los pacientes se recuperaron de los eventos adversos y su carga viral fue indetectable (<50 copias/ml)⁴³.

B) Monoterapia con IP potenciados

La monoterapia con IP/r y la terapia dual con 3TC+IP/r sólo se pueden utilizar en pacientes sin resistencia a IP, CV<50 copias/ml durante al menos los últimos 6 meses y ausencia de co-infección VHB crónica.

La monoterapia con IP potenciado con DRV/r o DRV/c una vez al día o LPV/r dos veces al día puede representar una opción en personas con intolerancia a los ITIAN o para la simplificación del tratamiento o para consumidores de drogas recreativas con frecuentes interrupciones documentadas de TAR. La estrategia está asociada con más rebotes virológicos que continuar

con la triple terapia. Sin embargo, la resistencia ocurre raramente y la supresión puede recuperarse con la reintroducción del nucleósido. Esta opción es excepcional para algunas personas no candidatas a terapias dobles.

La monoterapia con DRV/r una vez al día⁴⁴ o LPV/r dos veces al día⁴⁵ no han demostrado a largo plazo la no-inferioridad frente a la terapia triple en los análisis por intención de tratar, si se considera el cambio de terapia aleatorizada igual a fracaso. La no inferioridad sí que se ha demostrado en los análisis por intención de tratar pura (ignorando los cambios de tratamiento, fundamentalmente las reinducciones con los ITIAN retirados previamente). No existe acuerdo sobre cuál de estos análisis es más relevante clínicamente. En un estudio retrospectivo se observó que la monoterapia con DRV/r y LPV/r alcanzó control virológico sostenido en la mayoría de los pacientes⁴⁶.

En los ensayos clínicos de monoterapia con DRV/r o LPV/r con seguimiento virológico adecuado no se ha demostrado un incremento en el riesgo de selección de MR a la proteasa^{47,48,49}. Tampoco se ha demostrado un aumento en el riesgo de deterioro neurocognitivo asociado al VIH^{50,51}, replicación viral discordante en el líquido cefalorraquídeo, aumento de los biomarcadores de inflamación⁵² o incremento del ADN celular del VIH integrado⁵³.

La monoterapia con ATV/r o la combinación ATV/r y RAL no se recomienda debido a los peores resultados obtenidos en ensayos clínicos^{54,55,56}.

Comparada con la TAR triple, la monoterapia con DRV/r o LPV/r no ha demostrado beneficios a largo plazo aparte del ahorro económico. Sin embargo, tampoco hay datos empíricos que justifiquen que si un paciente es capaz de mantener la supresión virológica con DRV/r o LPV/r en monoterapia sea necesario utilizar además dos ITIAN.

Aunque no existe evidencia suficiente para recomendar el cambio proactivo a monoterapia con DRV/r o LPV/r en aquellos pacientes que cumplan los criterios para el uso de esta estrategia, tampoco existen evidencias para oponerse al uso de monoterapia con DRV/r o LPV/r para evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN. Los factores que predicen el éxito de la monoterapia son: adherencia elevada, supresión virológica prolongada y profunda y cifra nadir de linfocitos CD4+ mayor de 100 células/mcl⁵⁷. En un estudio observacional retrospectivo realizado a nivel nacional (n=173) se concluye que DRV/r puede ser una opción terapéutica en aquellos pacientes con fracasaron a otros TAR o para los intolerantes a otros TAR basados en monoterapia o biterapia⁵⁸.

La monoterapia con DRV/r una vez al día o con LPV/r dos veces al día es una opción si el clínico quiere tratar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN y el paciente cumple con los siguientes criterios: 1º) ausencia de hepatitis B crónica, 2º CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previo a IP potenciado.

Existen pocos datos sobre la eficacia de la monoterapia con DRV potenciado con COBI, en un estudio con pocos pacientes en la vida real se han obtenido resultados favorables tras el cambio de DRV/r a DRV/c, pero se requieren más estudios para confirmar esta situación⁵⁹. El estudio CoDAR^{60, 61} muestra la eficacia de DRV/c en una amplia cohorte de pacientes tratados en España (n=761).

Dado que la monoterapia con DRV/r o LPV/r tiene mayor riesgo de repunte virológico que la terapia dual con DRV/r o LPV/r con 3TC, solo debe plantearse el uso de monoterapia en los casos en los que la terapia dual no puede utilizarse.

C) Cambio a tratamientos más eficientes

Se recomienda considerar la opción de cambio de triple terapia a triple terapia más eficiente. Ver tabla 5 de eficiencia.

3.2.2. Estrategias no recomendadas

- La monoterapia con ATV/r o la combinación ATV/r y RAL no se recomienda debido a los peores resultados obtenidos en ensayos clínicos^{62,63,64}.
- Monoterapia con DTG⁶⁵
- Combinaciones con 3 ITIAN.
- Combinaciones específicas con dos fármacos (1 ITIAN + 1 ITINN; 1 ITIAN +1 IP sin RTV; 1 ITIAN + RAL o 2 ITIAN, MVC+RAL, IP/r o IP/c + MVC, ATV/r o ATV/c + RAL).
- Tratamiento intermitente, interrupciones de tratamiento, secuenciales o prolongadas.

3.2.3 Cambios de TAR tras toxicidad secundaria a FAR de la primera línea de tratamiento

Tabla 1. Recomendaciones sobre cambios entre FAR de la misma clase, según el motivo de cambio, adaptada de GESIDA1

ART actual	Motivo del cambio	Necesidad de cambio
TDx/FTC TDx/FTC EFG	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón, si osteopenia u osteoporosis progresiva, enfermedad renal crónica establecida, comedición con fármacos nefrotóxicos	TAF/FTC*
TDF/FTC/COBI/EVG	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón, si osteopenia u osteoporosis progresiva, enfermedad renal crónica establecida, comedición con fármacos nefrotóxicos	TAF/FTC/COBI/EVG
TDx/FTC/EFV	Sintomatología del SNC/dislipidemia	TDF/FTC/RPV
TDx	Osteopenia/osteoporosis	ABC
ATV/r DRV/r	Disminución del número de comprimidos diarios si existen problemas de adherencia o deglución	ATV/c o DRV/c
2 ITIAN + LPV/r o ATV o DRV potenciados	Prevenir la toxicidad por ITIAN	LPV/r o ATV/r o DRV/r+3TC
2 ITIN(t)+ IP potenciado	Prevenir toxicidad por nucleos(t)idos	DRV/r o LPV/r monoterapia

*No utilizar en pacientes con ClCr<30 ml/min

Tabla 2. Recomendaciones sobre cambios a FAR de una nueva clase, adaptado de GESIDA¹

ART actual	Motivo del cambio	Necesidad de cambio
2 ITIAN+IP/p	Disminución del número de comprimidos, dislipidemia, síntomas gastrointestinales	TDx/FTC/RPV
EFV +2 ITIAN	Dislipidemia/Sintomatología del SNC	RAL+2 ITIAN
TDx/FTC/EFV o TDx/FTC + ATV/r 2 ITIAN+IP/p	Evitar los efectos de TDF sobre el hueso y el riñón, si osteopenia u osteoporosis progresiva, enfermedad renal crónica establecida, comedición con fármacos nefrotóxicos	TAF/FTC/COBI/EVG

IP/r + 2 ITIAN	Dislipidemia	RAL+ 2 ITIAN
2 ITIAN + IP/p	Dislipidemia,	2 ITIAN+DTG
2 ITIAN +IP/r o ITINN o INI	Evitar efectos adversos del régimen actual	DTG+RPV

4.- RECOMENDACIONES EN EMBARAZO

En las tablas siguientes están recogidas las últimas recomendaciones sobre el uso del TAR en el embarazo. Para ampliar información consultar el **Documento de Consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño en el niños expuesto de enero de 2018**, disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_borrador_9_ene_GUIA_PRACTICA_PARA_EL_SEGUIMIENTO_DE_LA_INFECCION_POR_VIH_EN_LA_REPRODUCCION.pdf

Tabla 3. Resumen de las modificaciones en las guías europeas de octubre de 2017².

TAR en el embarazo	
▪	EFV retirada advertencia
▪	EFV, RAL, RPV, or DRV/RTV pueden continuar durante el embarazo
▪	Mujeres con EVG/COBI tienen la necesidad de estar bien informadas que pueden ser necesario más monitorizaciones de la carga viral y de los niveles de los fármacos durante el embarazo
▪	Añaden recomendaciones contra el uso inicial de TAF y COBI por falta de evidencias

Tabla 4. Recomendaciones de TAR de inicio en embarazo⁶⁶

	ITINN-backbone	IP	INI	ITIAN
Preferente	ABC/3TC ^ψ TDF/FTC 3TC+TDF	ATV/r* DRV/r* ^φ	RAL* ^ο ^φ	
Alternativa	3TC/ZDV	LPV/RTV* ^φ	DTG* ^ο	EFV* TDF/FTC/RPV o RPV* [‡]
Datos insuficientes para recomendar	TAF/FTC			
NO RECOMENDADOS				
EVGc/FTC/TAF(datos limitados de EVFc, sin datos de TAF. Niveles inadecuados de EVGc en 2º y 3er trimestre) EVGc/FTC/TDF(datos limitados de EVGc. Niveles inadecuados de EVGc en 2º y 3er trimestre) ABC/3TC/ZDV (generalmente no recomendado debido a eficacia virológica inferior) COBI (datos limitados coformulado con ATV o DRV d4T (no recomendado por toxicidad) ddI (no recomendado por toxicidad) FPV MVC NFV RTV SQV/r ETR NVP ENF TPV/r				

^ψ No administrar conjuntamente con ATVr o con EFV si CV>100.000 copias/ml. *Añadido a 2-ITINN. ^φ Dosificación 2

veces al día. ‡ Sólo si $CV \leq 100.000$ copias/ml y $CD4 + \geq 200$ cél/mm³. o Útil cuando hay interacciones con los IP.

5.- INFORMES DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

La Disposición adicional tercera de la Ley 10/2013 de 24 de julio⁶⁷, ***“Las actuaciones orientadas a establecer la posición de un medicamento en la prestación farmacéutica y su comparación con otras alternativas terapéuticas, tendrán una base científico técnica común para todo el Sistema Nacional de Salud y se realizarán en el marco de los informes de posicionamiento de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Dichos informes tendrán carácter vinculante”.***

El artículo 91 punto 1 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio⁶⁸ indica que ***“Se reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y la utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las comunidades autónomas en ejercicio de sus competencias.”***

Conclusiones de los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) publicados en 2016 y 2017 de FAR^{21,30}



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

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

IPT, 25/2017. VI

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

CONCLUSIÓN

La combinación FTC/TAF (Descovy®) está indicada en combinación con otros ARV en el tratamiento de adultos y adolescentes (mayores de 12 años y con peso igual o superior a 35 kg), infectados por el virus VIH-1 sin mutación conocida asociada con resistencia a FTC o TFV.

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

Además, es posible usarlo en pacientes adolescentes y pacientes con una insuficiencia renal leve o moderada (filtrado glomerular mayor o igual a 30 mL/min/1,73 m²), no obstante los datos en estas poblaciones son limitados.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

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

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT-GENVOYA/V1/31052016**

**Informe de Posicionamiento
Terapéutico de
elvitegravir/cobicistat/
emtricitabina/tenofovir alafenamida
(Genvoya®) en infección por VIH**

Fecha de publicación: 31 de mayo de 2016

CONCLUSIÓN

La combinación de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida está indicada para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años de edad o mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) infectados con el virus VIH-1 sin ninguna mutación conocida asociada con resistencia a los inhibidores de la integrasa, emtricitabina o tenofovir.

Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida constituye una alternativa terapéutica frente a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil. Los datos de seguridad sugieren también que TAF induce menor daño renal, lo que podría suponer una ventaja a largo plazo. Sin embargo, se debe tener en cuenta que sólo se disponen de datos a 96 semanas.

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

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

**6.- CONCLUSIONES: TABLAS DE EFICIENCIA EN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL**

La [tabla 5](#), adaptada de GESIDA 2018, muestra las distintas combinaciones de tratamiento de inicio en base a si son pautas preferentes, alternativas u otras y en cada una de las categorías en base a su eficiencia.

La [tabla 6](#) recoge los cambios de triple terapia a biterapia, así como el coste incremental del cambio, en los pacientes con carga viral suprimida. Se recomienda que siempre que sea posible se pase de triple terapia a biterapia.

Tabla 5. Combinaciones de TAR de inicio adaptada de GESIDA 2018. Tablas de eficiencia

3º FARMACO	PAUTA			COSTE INCREMENTAL ANUAL*/PACIENTE
PAUTAS PREFERENTES				
	MEDICAMENTO	POSOLOGIA	Nº COMP/DÍA	COSTE INCREMENTAL ANUAL*/PACIENTE
INI	ABC/3TC** +DTG (ABC/3TC +TIVICAY®)	1+1 comp/24 h	2	Ref***
	TDx/FTC [•] EFG +RAL (ISENTRESS®)	1/24 h+1/12 (2/24h)	3	-352,8€
	TDx/FTC [•] EFG +DTG (TIVICAY®)	1+1 comp/24 h	2	+185€
	ABC/3TC/DTG** (TRIUMEQ®)	1 comp/24 h	1	+ 1.111,8€
	TDx/FTC [•] +RAL (TRUVADA®+ISENTRESS®)	1/24 h+1/12(2/24h)	3	+3.147,64€
	TAF/FTC°+RAL (DESCOVY®+ISENTRESS®)	1/24 h+1/12 (2/24h)	3	+3.225,75€
	TDx/FTC [•] +DTG (TRUVADA®+TIVICAY®)	1+1 comp/24 h	2	+3.692,46€
	TAF/FTC°+DTG (DESCOVY®+TIVICAY®)	1+1 comp/24 h	2	+3.772,6€
ALTERNATIVAS				
ITINN	TDx/FTC [•] EFG+ RPV (EDURANT®)	1+1/24 h	2	-2.233,43€
	TAF/FTC/RPV (ODEFSEY®)°	1 comp /24 h	1	+1.257,9€
	TAF/FTC°+RPV (DESCOVY®+EDURANT®)	1+1/24 h	2	+1.354,64€
	TDx/FTC/RPV [•] (EVIPLERA®)	1 comp /24 h	1	+1.735,45€
IP potenciadoΩ	TDx/FTC [•] EFG+DRV/r (PREZISTA®+NORVIR®)	1comp /24 h 1+1/24 h	3	-213€
	TDx/FTC [•] EFG+ DRV/c (REZOLSTA®)	1+1/24 h	2	-157,55€
	DRV/COBI/FTC/TAF° (SYM TUZA®)	1/24 h	1	+1.560,64€
	TDx/FTC [•] +DRV/r (TRUVADA®+PREZISTA®+NORVIR®)	1 comp /24 h 1+1/24 h	3	+3.292,6€
	TDx/FTC [•] + DRV/c (TRUVADA®+REZOLSTA®)	1+1/24 h	2	+3.349,36€
	TAF/FTC°+DRVr (DESCOVY®+PREZISTA®+NORVIR®)	1 comp /24 h 1+1/24 h	3	+3.373€
	TAF/FTC°+DRV/c (DESCOVY®+REZOLSTA®)	1+1/24 h	2	+3.430,5€
INI	TAF/FTC/EVG/COBI* (GENVOYA®)	1 comp /24 h	1	+1.758,81€
	TDx/FTC/EVG/COBI (STRIBILD®)¥	1 comp /24 h	1	+1.735,21€

* Considerando pauta preferente de referencia ;**ABC contraindicado en pacientes con HLA-B*5701+; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables (valorar uso en cardiopatía isquémica y riesgo cardiovascular mayor del 20%);***No se ha considerado coste HLA (aprox 150€);Ω Revisar las posibles interacciones;¥No utilizar con FGe<70 ml/min y usar con precaución en pacientes con FGe<90 ml/min; ♦No utilizar TDx si FGe<50 ml/min. La utilización de TDx puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarla; ° No utilizar si. FGe<30 ml/min. EFG: Especialidad farmacéutica genérica. Isentress®: se incluye pauta de 400 mg cada 12 h y de 1.200 cada 24 h (mismo coste). Odefsey®, se incluyó en junio de 2018.

Las pautas marcadas en color verde identifican opciones eficientes y por tanto preferentes y las marcadas en naranja y en rojo para pacientes que no puedan beneficiarse de las restantes. La tabla pretende orientar la selección eficiente y puede no contener todas las opciones disponibles para un paciente concreto. Estas tablas están sujetas a actualizaciones en función de las ofertas disponibles en cada hospital y ante la comercialización de nuevos FAR, incluidos genéricos.



Más eficientes



Intermedio



Menos eficientes

Tabla 5. CONTINUACIÓN Combinaciones de TAR de inicio adaptada de GESIDA 2018. Tablas de eficiencia

3º FARMACO	PAUTA			COSTE INCREMENTAL ANUAL*/PACIENTE
OTRAS ALTERNATIVAS				
INI	ABC/3TC**+RAL (ABC/3TC +ISENRESS®)	1 /24h+1/12 (2/24h)	3	-544,7***
ITINN	TDx/FTC [•] EFG+EFV	1+1/24 H	2	-4.658,13€
	TDx/FTC/EFV [•] EFG	1/24 h	1	-2.145,95€
	TDx/FTC [•] +EFV (TRUVADA®+EFV)	1+1/24 H	2	-1.148,775€
	TAF/FTC [°] +EFV (DESCOVY®+EFV)	1+1/24 H	2	-1.067,745€
	TDx/FTC/EFV [•] (ATRIPLA®)	1comp/24H	1	+934,52€
IP potenciadoΩ	ABC/3TC**+DRV/r (ABC/3TC +PREZISTA®+NORVIR®)	1+1+1/24H	3	-398,46€***
	ABC/3TC**+DRV/c (ABC/3TC + REZOLSTA®)	1+1comp/24H	2	-342,85€***
	TDx/FTC [•] EFG+ATV/r (REYATAZ®+NORVIR®)	1+1+1/24H	3	-323,75€
	TDx/FTC [•] EFG+ATVc (EVOTAZ®)	1+1/24H	2	-146,36€
	TAF/FTC [°] +ATVc (DESCOVY®\$+EVOTAZ®)	1+1/24H	2	+3.441,74€
	TAF/FTC [°] +ATV/r (DESCOVY®+ REYATAZ®+NORVIR®)	1+1+1/24H	3	+3.385,98€
	TDx/FTC [•] +ATVc (TRUVADA®+EVOTAZ®)	1+1/24H	2	+3.358,12€
	TDx/FTC [•] +ATV/r (TRUVADA®+REYATAZ®+NORVIR®)	1+1+1/24H	3	+3.304,8€

* Considerando pauta preferente de referencia ;**ABC contraindicado en pacientes con HLA-B*5701+; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables (valorar uso en cardiopatía isquémica y riesgo cardiovascular mayor del 20%);***No se ha considerado coste HLA (aprox 150€);Ω Revisar las posibles interacciones;¥No utilizar con FGe<70 ml/min y usar con precaución en pacientes con FGe<90 ml/min; ♦No utilizar TDx si FGe<50 ml/min. La utilización de TDx puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarla; ° No utilizar si. FGe<30 ml/min. EFG: Especialidad farmacéutica genérica. Isentress®: se incluye pauta de 400 mg cada 12 h y de 1.200 cada 24 h (mismo coste)

Las pautas marcadas en color verde identifican opciones eficientes y por tanto preferentes y las marcadas en naranja y en rojo para pacientes que no puedan beneficiarse de las restantes. La tabla pretende orientar la selección eficiente y puede no contener todas las opciones disponibles para un paciente concreto. Estas tablas están sujetas a actualizaciones en función de las ofertas disponibles en cada hospital y ante la comercialización de nuevos FAR, incluidos genéricos.

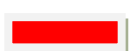
 Más eficientes
  Intermedio
  Menos eficientes

Tabla 6. Cambios de tratamientos paso de triple terapia a doble terapia*

	TRIPLE TERAPIA	Posología habitual (por día)	Nº comp/día	DOBLE TERAPIA	Nº comp/día	Coste incremental anual/paciente Doble vs triple
DRV	DRV (Prezista®) RTV (Norvir®) TDx/FTC♦ EFG	800mg/24h	3	DRV (Prezista®) RTV (Norvir®) 3TC (300 mg/24h)	3	-287,62€
		100mg/24h				
		245/200mg/24h				
	DRV (Prezista®) RTV (Norvir®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	800mg/24h	3	DRV (Prezista®) RTV (Norvir®) 3TC (300 mg/24h)	3	-3.787,24€**
		100mg/24h				
		245/200mg/24h				
	DRV/c (Rezolsta®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	800/150mg/24h	2	DRV/c (Rezolsta®) 3TC (300 mg/24h)	2	-3.787,24€**
		245/200mg/24h				
	DRV/c (Rezolsta®) TDx/FTC♦ EFG	800/150mg/24h	2	DRV/c (Rezolsta®) 3TC (300 mg/24h)	2	-279,11€
		245/200mg/24h				
	DRV/c (Rezolsta®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	800/150mg/24h	2	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	-1.244,89€**
		245/200mg/24h				
	DRV/c (Rezolsta®) TDx/FTC♦ EFG	800/150mg/24h	2	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	+2.249,86€
		245/200mg/24h				
	DRV (Prezista®) RTV (Norvir®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	800mg/24h	3	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	-1.189,29€**
		100mg/24h				
		245/200mg/24h				
	DRV (Prezista®) RTV (Norvir®) TDx/FTC♦ EFG	800mg/24h	3	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	+2.317,63€
		100mg/24h				
		245/200mg/24h				
	DRV (Prezista®) RTV (Norvir®) ABC/3TC	800mg/24h	3	DRV (Prezista®) RTV (Norvir®) 3TC (300 mg/24h)	3	-95,02€
		100mg/24h				
		600/300/24h				
	DRV/c (Rezolsta®) ABC/3TC	800/150mg/24h	2	DRV/c (Rezolsta®) 3TC (300 mg/24h)	2	-95,02€
		600/300/24h				

* Simplificar de triple terapia a terapia dual si 1º) ausencia de hepatitis B crónica, 2º) CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previo a IP potenciado o 3TC; ♦No utilizar TDx si FGe<50 ml/min. EFG: Especialidad farmacéutica genérica; ** Ahorros similares a utilizar en lugar de Truvada® Descovy® en la triple terapia.

*Esta tabla está sujeta a actualizaciones en función de las ofertas disponibles en cada hospital y ante la comercialización de nuevos FAR, incluidos genéricos
No incluido la pauta de Isentress® cada 24 h*

Tabla 6 (Continuación). Cambios de tratamientos paso de triple terapia a doble terapia*

	TRIPLE TERAPIA	Posología habitual (por día)	Nº comp/día	DOBLE TERAPIA	Nº comp/día	Coste incremental anual/paciente Doble vs triple
LPV	LPV/r (Kaletra®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	400/100/12h	5	LPV/r (Kaletra®) 3TC (300 mg/24h)	5	-3.787,24€**
		245/200mg/24h				
	LPV/r (Kaletra®) TDx/FTC♦ EFG	400/100/12h	5	LPV/r (Kaletra®) 3TC (300 mg/24h)	5	-280,32€
		245/200mg/24h				
	LPV/r (Kaletra®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	400/100/12h	5	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	-692,77€**
		245/200mg/24h				
	LPV/r (Kaletra®) TDx/FTC♦ EFG	400/100/12h	5	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	+2.814,15€
		245/200mg/24h				
DTG	DTG (Tivicay®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	50mg/24h	2	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	-1.587,99€**
		245/200mg/24h				
	DTG (Tivicay®) TDx/FTC♦ EFG	50mg/24h	2	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	+1.918,93€
		245/200mg/24h				
	DTG (Tivicay®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	50mg/24h	2	DTG (Tivicay®) 3TC (300 mg/24h)	2	-3.787,24€**
		245/200mg/24h				
	DTG (Tivicay®) TDF/FTC♦ EFG	50mg/24h	2	DTG (Tivicay®) 3TC (300 mg/24h)	2	-280,32€
		245/200mg/24h				
ATV	ATV (Reyataz®) RTV (Norvir®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	300mg/24h	3	ATV (Reyataz®) RTV (Norvir®) 3TC (300 mg/24h)	3	-3.787,21€**
		100mg/24h				
		245/200mg/24h				
	ATV (Reyataz®) RTV (Norvir®) TDx/FTC♦ EFG	300mg/24h	3	ATV (Reyataz®) RTV (Norvir®) 3TC (300 mg/24h)	3	-158,41€
		100mg/24h				
		245/200mg/24h				
	ATV (Reyataz®) RTV (Norvir®) ABC/3TC	300mg/24h	3	ATV (Reyataz®) RTV (Norvir®) 3TC (300 mg/24h)	3	-82,86€
		100mg/24h				
		600/300/24h				

*Simplificar de triple terapia a terapia dual si 1º) ausencia de hepatitis B crónica, 2º CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previo a IP potenciado o 3TC; ♦No utilizar TDF si FGe<50 ml/min. EFG: Especialidad farmacéutica genérica; ** Ahorros similares a utilizar en lugar de Truvada® Descovy® en la triple terapia.

Esta tabla está sujeta a actualizaciones en función de las ofertas disponibles en cada hospital y ante la comercialización de nuevos FAR, incluidos genéricos

Tabla 6 (Continuación). Cambios de tratamientos paso de triple terapia a doble terapia*

	TRIPLE TERAPIA	Posología habitual (por día)	Nº comp/día	DOBLE TERAPIA	Nº comp/día	Coste incremental anual/paciente Doble vs triple
ATV	ATV (Reyataz®) RTV (Norvir®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	300mg/24h	3	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	-1.200,36€**
		100mg/24h				
		245/200mg/24h				
	ATV (Reyataz®) RTV (Norvir®) TDx/FTC♦ EFG	300mg/24h	3	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	+2.428,47€
		100mg/24h				
		245/200mg/24h				
	ATV/c(Evotaz®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	300/150/24h	2	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	-1.253,65€**
		245/200mg/24h				
RAL	RAL (Isentress®) TDx/FTC♦ (Truvada®)	300/150/24h	2	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	+2.250,84€
		245/200mg/24h				
	RAL (Isentress®) TDx/FTC♦ EFG	400mg/12 (1.200/24h)	3	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	-1.043,17€**
		245/200mg/24h				
	RAL (Isentress®) ABC/3TC	400mg/12 (1.200/24h)	3	DTG (Tivicay®) RPV (Edurant®)	2	+2.457,27€
		600/300/24h				

*Simplificar de triple terapia a terapia dual si 1º) ausencia de hepatitis B crónica, 2º CVP inferior a 50 copias/ml durante al menos 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previo a IP potenciado o 3TC; ♦No utilizar TDF si FGe<50 ml/min. EFG: Especialidad farmacéutica genérica; ** Ahorros similares a utilizar en lugar de Truvada® Descovy® en la triple terapia. Isentress®: se incluye pauta de 400 mg cada 12 h y de 1.200 cada 24 h(mismo coste)

Esta tabla está sujeta a actualizaciones en función de las ofertas disponibles en cada hospital y ante la comercialización de nuevos FAR, incluidos genéricos

7.- BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2018. Disponible en http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_Gesida_y_PNS_2018.pdf. [Acceso: 16/01/2018].
- ² European AIDS Clinical Society. Guía clínica, version 9, octubre 2017. Disponibles en <http://www.eacsociety.org/files/guidlines-9.0-spanish.pdf>
- ³ Sued O, Figueroa MI, Gun A, Belloso W, Cecchini D, Lopardo G et al. Dual therapy with darunavir/ritonavir plus lamivudine for HIV-1 treatment initiation: week 24 results of the randomized ANDES study. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract MOAB0106LB.
- ⁴ ClinicalTrials.gov. Darunavir/ritonavir + lamivudine versus darunavir/ritonavir +emtricitabine/tenofovir in naive HIV-1 infected subjects (ANDES). ClinicalTrial.gov identifier NCT02770508. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02770508>
- ⁵ Taiwo BO, Zheng L, Nyaku AN, et al. ACTG A5353: a pilot study of dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC) for initial treatment of HIV-1-infected participants with HIV-1 RNA < 500,000 copies/mL. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract MOAB0107LB.
- ⁶ Ficha técnica de Truvada® 200 mg/245 mg comprimidos (emtricitabina, tenofovir disoproxil). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/04305001/FT_04305001.pdf [acceso: 15/01/2018]
- ⁷ Ficha técnica de Descovy® 200mg/10mg y Descovy® 200mg/25mg (emtricitabina/tenofovir alafenamida) comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161099003/FT_1161099003.pdf [acceso: 15/01/2018]
- ⁸ Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, Bosco O. Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2014 Dec;69(12):3169-80.
- ⁹ Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS 2009;23(12):1547-1556.
- ¹⁰ Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. N Engl J Med 2009;361(23):2230-2240.
- ¹¹ Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55(1):49-57.
- ¹² Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, et al; GS-US-292-0104/0111 Study Team. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.
- ¹³ Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, et al; GS-US-2,92-01040111 and Study Team. Brief Report: A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1;72(1):58-64.
- ¹⁴ Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, 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 Jun 1;75(2):211-218.
- ¹⁵ Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2013 Nov 7;369(19):1807-18.

- ¹⁶ Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, et al; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):735-43.
- ¹⁷ Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Nov;13(11):927-35.
- ¹⁸ Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, et al; ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.
- ¹⁹ Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, et al; FLAMINGO study team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015 Apr;2(4):e127-36.
- ²⁰ Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, et al. Bictegravir, 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*. 2017 Aug 31. pii: S0140-6736(17)32299-7.
- ²¹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de emtricitabina/tenofovir alafenamida (Descovy®) en infección por VIH. IPT 25/2017. V.1. Publicado 26 de junio de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Descovy-VIH.pdf> [acceso: 18/07/17]
- ²² Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 5;154(7):445-56.
- ²³ Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind activecontrolled trial. *Lancet* 2011; 378:238-246.
- ²⁴ Cohen CJ, AndradeVillanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:229-237.
- ²⁵ Slama L, Landman R, Assoumou L, Benalycherif A, Samri A, et al; IMEA 040 DATA Study Group. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted atazanavir or darunavir in combination with a dual nucleos(t)ide analogue backbone in HIV-1-infected combined ART (cART)-naïve patients with severe immunosuppression: a 48 week, non-comparative, randomized, multicentre trial (IMEA 040 DATA trial). *J Antimicrob Chemother*. 2016 Aug;71(8):2252-61.
- ²⁶ Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van LJ, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1 infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22(12):1389-1397.
- ²⁷ Clumeck N, Molina JM, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus et al; GS-236-0103 Study Team. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Mar;65(3):e121-4.
- ²⁸ Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV*. 2016 Sep;3(9):e410-20.
- ²⁹ Gallant J, Orkin C, Molina JM, et al. Week 48 results of AMBER: A phase 3, randomised, double-blind trial in antiretroviral treatment (ART)-naïve HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of the once-daily, single-tablet regimen (STR) of darunavir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) versus darunavir/cobicistat (DRV/c) plus emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF). 16th European AIDS Conference. October 25-27, 2017. Milan. Abstract PS8/2.

³⁰ Informe de Posicionamiento Terapéutico de elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir alafenamida (Genvoya®) en infección por VIH. IPT, 25/2017. V1 Fecha de publicación: 26 de junio de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir-alafenamida-Genvoya-VIH.pdf> [acceso: 18/07/17]

³¹ Raffi F, Orkin C, Clarke A, Slama L, Gallant J, Daar E, et al. Brief Report: Long-Term (96-Week) Efficacy and Safety After Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in HIV-Infected, Virologically Suppressed Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jun 1;75(2):226-231.

³² Costagliola D, Potard V, Lang S, et al. Impact of exposure to each antiretroviral treatment (ARV) on the risk of fracture in HIV-1-infected individuals: an analysis from FHDH ANRS CO4 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017), July 23-26, 2017, Paris. Abstract WEAB0103.

³³ Winston A, Post FA, DeJesus E, et al. Phase 3 randomized controlled trial of switching to emtricitabine/tenofovir alafenamide (F/TAF) from abacavir/lamivudine (ABC/BTC) in virologically suppressed adults: week 48 results. 16th European AIDS Conference. October 25-27, 2017. Milan. Abstract PS8/4.

³⁴ Orkin C, Molina JM, Negredo E, Arribas JR, Gathe J, et al; EMERALD study group. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Oct 5. pii: S2352-3018(17)30179-0.

³⁵ Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al; GeSIDA 7011 Study Group. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir+two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(1):246-253.

³⁶ Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, Zamora FX, Estrada V, Crespo M, Podzamczak D, Portilla J, Dronda F, Iribarren JA, Domingo P, Pulido F, Montero M, Knobel H, Cabié A, Weiss L, Gatell JM; OLE/RIS-EST13 Study Group. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jul;15(7):785-92.

³⁷ Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al; DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):2112-2118.

³⁸ Pérez-Molina JA, Pulido F, Di Giambenedetto S, et al. Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Dual Therapy with a Boosted Protease Inhibitor Plus Lamivudine for Maintenance of Virological Suppression (Gesida Study 9717). Conference (EACS 2017). October 25-27, 2017. Milano. Abstract PS1/1.

³⁹ Joly V, Burdet Ch, Landman R, Raffi F, Katlama Ch et al. Promising results of dolutegravir+lamivudine maintenance in ANRS 167 LAMIDOL trial. CROI 2017. Abstract number 458. Available in: <http://www.croiconference.org/sessions/promising-results-dolutegravir-lamivudine-maintenance-anrs-167-lamidol-trial>

⁴⁰ Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet*. 2018 Jan 5. pii: S0140-6736(17)33095-7. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7.

⁴¹ Llibre JM, Hung Ch-Ch, Brinson C, Castelli F, Girard PM et al. Phase III sword 1 & 2: switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 weeks. CROI 2017. Abstract number 44LB.

⁴² Walmsley S, Richmond G, Bredeek F, et al. Sword 1 & 2: subgroup analysis of 48 week results by age, race and gender. IDWeek2017/IDSA. October 4-8, 2017. San Diego. Abstract 1382.

⁴³ Rodríguez da Silva A et al. Experiencia en vida real del cambio por toxicidad o intolerancia de Inhibidores de la

transferencia de cadenas de la Integrasa (INIs) a darunavir/cobicistat (DRV/c). P-072. IX Congreso Nacional GESIDA. Vigo 2017 28 noviembre al 1 de diciembre.

⁴⁴ Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, Van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load. *HIV Med* 2012; 13:398–405.

⁴⁵ Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndrom* 2009; 51:147–152.

⁴⁶ López-Cortés LF, Castaño MA, López-Ruz MA, Rios-Villegas MJ, Hernández-Quero J, Merino D, et al. Effectiveness of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Monotherapy in Clinical Practice Even with Previous Virological Failures to Protease Inhibitor-Based Regimens. *PLoS One*. 2016 Feb 12;11(2):e0148924.

⁴⁷ Pulido F, Arribas JR, Hill A, Moecklinghoff C. No evidence for evolution of protease inhibitor resistance from standard genotyping, after three years of treatment with darunavir/ritonavir, with or without nucleoside analogues. *AIDS Res Human Retroviruses* 2012; 28:1167–1169.

⁴⁸ Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, et al; Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) Trial Team. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2015 Oct;2(10):e417-26.

⁴⁹ Paton NI, Stöhr W, Oddershede L, Arenas-Pinto A, Walker S, Sculpher M, Dunn DT. The Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) trial: a randomised controlled trial of a protease inhibitor monotherapy strategy for long-term management of human immunodeficiency virus infection. *Health Technol Assess*. 2016 Mar;20(21):1-158.

⁵⁰ Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Montes Ramírez ML, Bayón C, Pulido F, et al. Neurocognitive impairment in patients treated with protease inhibitor monotherapy or triple drug antiretroviral therapy. *PLoS ONE* 2013; 8:e69493.

⁵¹ Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, Hill A, Hadacek MB. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med*. 2016 May;17(5):358-67.

⁵² Arribas JR, Hill A, Xi N, Van Delft Y, Moecklinghoff C. Interleukin-6 and C-reactive protein levels after 3 years of treatment with darunavir/ritonavir monotherapy or darunavir/ritonavir + two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the MONET trial. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1804–1806.

⁵³ Geretti AM, Arribas JR, Lathouwers E, Foster GM, Yakoob R, Kinloch S, et al. Dynamics of cellular HIV-1 DNA levels over 144 weeks of darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in the MONET trial. *HIV Clin Trials* 2013; 14:45–50.

⁵⁴ Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, et al; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014 Aug 1;210(3):354-62.

⁵⁵ Pulido F, Serrano O, Rivero A, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48-week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study. Program and abstracts of the 12th European AIDS Conference; Cologne, Germany, 2009. PS46.

⁵⁶ van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, Antinori A, Klauck I, Serrano O, Baakili A, Osileyemi O, Sevinsky H, Girard PM. Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr 15;71(5):538-43.

⁵⁷ Gianotti N, Cozzi-Lepri A, Antinori A, Castagna A, De Luca A, Celesia BM, et al; Icona Foundation Study and mono-PI/r database Study Cohorts. Refining criteria for selecting candidates for a safe lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected virologically suppressed patients. *PLoS One*. 2017 Feb 13;12(2):e0171611.

-
- ⁵⁸ Pernas B, Grandal M, Tabernilla A, Cid P, Pértega S, Castro-Iglesias Á, Mena Á, Margusino L, Pedreira JD, Poveda E. Long-term clinical experience with darunavir (2007-2015) in a large cohort of HIV-infected patients in Spain. *J Med Virol*. 2016 Dec;88(12):2125-2131.
- ⁵⁹ Yunquera-Romero L, Asensi-Díez R, Del Río-Valencia JC, Muñoz-Castillo I, Castaño-Carracedo MA. [Darunavir/cobicistat monotherapy. Experience in a tertiary hospital]. *Rev Esp Quimioter*. 2016 Dec;29(6):308-317.
- ⁶⁰ Pérez Elías MJ, Del Campo S, Gómez Ayerbe C, Galindo MJ, Vilanova L et al. Darunavir/cobicistat (DRV/c) Effectiveness in a Large Spanish Cohort: a Sex Analysis of the CODAR Study. PE9/60. EACS 2017.
- ⁶¹ Study of the effectiveness and safety of darunavir/cobicistat (DRV/c) containing regimens in routine clinical practice (CoDAR). Fundacion SEIMC-GESIDA. NCT03042390. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03042390> [acceso: 15/12/2017].
- ⁶² Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, et al; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014 Aug 1;210(3):354-62.
- ⁶³ Pulido F, Serrano O, Rivero A, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48--week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study. Program and abstracts of the 12th European AIDS Conference; Cologne, Germany, 2009. PS4/6.
- ⁶⁴ van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, Antinori A, Klauck I, Serrano O, Baakili A, Osiyemi O, Sevinsky H, Girard PM. Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr 15;71(5):538-43.
- ⁶⁵ Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Oct 26.pii: S2352-3018(17)30152-2.
- ⁶⁶ Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. 2017 Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed(12/06/17)
- ⁶⁷ Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que se incorporan al ordenamiento jurídico español las Directivas 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, sobre farmacovigilancia, y 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 8 de junio de 2011, sobre prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, y se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE» núm. 177, de 25 de julio de 2013, páginas 54488 a 54529. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2013-8083 [acceso:20/07/17]
- ⁶⁸ Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE» núm. 177, de 25 de julio de 2015, páginas 62935 a 63030. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343 [acceso:20/07/17]