



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Symtuza® (DRV/c/FTC/TAF)\* en el abordaje de pacientes que han recibido tratamiento antirretroviral previamente

María José Galindo Puerto

Unidad de Enfermedades Infecciosas-Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valencia-INCLIVA

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Cambio de tratamiento  
Simplificación  
STR  
Tenofovir alafenamida  
Darunavir  
Symtuza®

La evolución del tratamiento antirretroviral (TAR) en los últimos años ha permitido que se disponga de opciones seguras, eficaces a corto y a largo plazo, y también sencillas hasta el punto de que la mayoría de las combinaciones se administran una vez al día, se concentran en uno o 2 comprimidos, y apenas existen fracasos terapéuticos. Pese a todo, continúan existiendo motivos para el cambio de un TAR eficaz en pacientes inmunodeprimidos, cambio que siempre se debe realizar sin perder la eficacia virológica. Con el aumento de la supervivencia en los últimos años y la necesidad de tratamiento de por vida, es importante disponer de pautas simples y seguras para mejorar la calidad de vida de los pacientes con VIH. El ensayo clínico EMERALD demuestra la no inferioridad del cambio a Symtuza®, combinación de darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida en un solo comprimido, en pacientes con supresión viral mantenida. Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado «Darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida coformulados en el tratamiento de la infección por el VIH», que ha sido patrocinado por Janssen.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Symtuza® (DRV/c/FTC/TAF) in the management of previously treated patients

### ABSTRACT

#### Keywords:

Switching  
Simplification  
STR  
Tenofovir Alafenamide  
Darunavir  
Symtuza®

Because of the development of antiretroviral therapy (ART) in the last few years, we now have safe, effective short- and long-term options and also simple regimens, with most combinations being administered once daily in one or 2 tablets and almost no treatment failures. Nevertheless, there are still reasons to switch an effective ART in patients who have been suppressed, a switch that must always be made without losing virological efficacy. With longer survival and the need for lifelong treatment, it is important to have simple and safe treatment options to improve the quality of life in patients with HIV. The EMERALD clinical trial demonstrates the non-inferiority of the switch to Symtuza®, a combination of darunavir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir alafenamide in a single tablet, in patients with sustained viral suppression. Supplement information: This article is part of a supplement entitled "Co-formulated cobicistat-boosted darunavir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide for the treatment of HIV infection", which is sponsored by Janssen.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Correo electrónico: galindo.pepa1@gmail.com

\*Symtuza es la combinación de darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida.

## Introducción

La generalización del tratamiento antirretroviral (TAR) combinado ha sido responsable de la disminución de la morbimortalidad asociada con el VIH<sup>1-5</sup>. Además, en los últimos años se han objetivado otros beneficios adicionales: disminución de la incidencia de otras comorbilidades<sup>6</sup> y prevención de la transmisión<sup>7,8</sup>, lo que en algunas áreas geográficas se ha traducido en una disminución de la incidencia del VIH<sup>2</sup>. Por estos motivos, desde mediados de 2015 en todas las guías se recomienda administrar TAR a todas las personas con VIH, independientemente de la cifra de linfocitos CD4<sup>9,10</sup>.

Todo esto ha sido posible gracias a la evolución de los fármacos antirretrovirales, no solo desde el punto de vista de la eficacia sino también de la seguridad y la conveniencia. Disponemos de fármacos eficaces y seguros que permiten mantener indetectable la carga viral plasmática en la mayoría de los pacientes, independientemente de la línea de tratamiento que estén tomando<sup>10</sup>. En los ensayos clínicos fundamentales de los fármacos comercializados más recientemente existen tasas muy bajas de suspensión de tratamiento por efectos adversos, hecho que se reproduce en la práctica clínica diaria<sup>10,11</sup>. La aparición de los nuevos inhibidores de la integrasa o de tenofovir alafenamida (TAF) son un claro ejemplo de ello<sup>11,12</sup>. Además, se han desarrollado coformulaciones que permiten un TAR completo con un comprimido diario (STR, *single tablet regimen*) o, al menos, pautas administradas una sola vez al día, con lo que se puede mejorar la adherencia, la calidad de vida y los resultados inmunoviroológicos<sup>11-14</sup>. Symtuza® es una de las coformulaciones comercializadas más recientemente y la primera que incluye en un solo comprimido emtricitabina (FTC), TAF y un inhibidor de la proteasa: darunavir (DRV), potenciado con cobicistat (c)<sup>11,14,15</sup>.

En este escenario podríamos pensar que el cambio de tratamiento en pacientes con carga viral (CV) indetectable no tiene sentido, pero los avances conseguidos y un mejor conocimiento de las resistencias a los antirretrovirales pueden hacernos reconsiderar las pautas que estamos administrando a nuestros pacientes y plantearnos otras opciones terapéuticas alternativas y eficaces que pueden ser más adecuadas en distintas situaciones. Los motivos de cambio también han estado influidos por las opciones terapéuticas disponibles en cada momento y la evidencia científica disponible. Los aspectos relacionados con el cambio de tratamiento aparecen recogidos en las distintas guías terapéuticas. Está claro que, siempre que se plantee un cambio en un paciente que se encuentra indetectable, el objetivo debe ser mantener la carga viral suprimida sin comprometer futuras opciones<sup>10,16-18</sup>.

En este artículo vamos a revisar los aspectos relacionados con el cambio de TAR en un paciente con VIH y carga viral indetectable, y la información disponible del ensayo clínico EMERALD<sup>14-15</sup>, en el cual se estudia la eficacia y seguridad del cambio a Symtuza® en pacientes estables en tratamiento con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con tenofovir disoproxil (TDF) y FTC frente al hecho de continuar con la misma pauta.

## Cambios del tratamiento antirretroviral en el paciente con carga viral indetectable o suprimida

El primer concepto que debe quedar claro es lo que se considera carga viral suprimida en el momento de realizar un cambio de tratamiento. En los ensayos clínicos de estrategias de cambio se define como carga viral inferior a 50 copias/ml confirmada, al menos, durante 6 meses. Como norma general, cuanto más prolongado sea el período de supresión virológica es menos probable que el cambio de TAR se asocie con un fracaso virológico. El cambio puede ser proactivo cuando se realiza de manera preventiva o reactivo cuando el tratamiento que está tomando deja de ser el ideal para el paciente por algún motivo<sup>10,16-18</sup>.

## Motivos de cambio y objetivos del nuevo tratamiento

Existen muchos motivos para cambiar un TAR eficaz: intolerancia, toxicidad documentada o prevención de esta a largo plazo, nuevas comorbilidades o cambios en las existentes previamente, interacciones farmacológicas, simplificación (ya sea disminución del número de comprimidos o de dosis diarias), requerimientos dietéticos, embarazo o disminución del coste del tratamiento<sup>10,18</sup>.

El objetivo del cambio de TAR eficaz es mantener la supresión virológica y optimizar el TAR de acuerdo con las características y las preferencias del paciente, para eliminar o mejorar efectos adversos, facilitar el tratamiento adecuado de las comorbilidades y mejorar su calidad de vida. El especialista clínico debe revisar periódicamente los posibles efectos adversos o la tolerabilidad del TAR. No debería asumirse que la persona con VIH está bien adaptada y tolera bien el régimen de TAR por el mero hecho de que la CV esté suprimida. En ocasiones, la adherencia se consigue gracias a un sobreesfuerzo del paciente, que es capaz de sobrellevar efectos adversos que pueden ser erróneamente entendidos como inevitables<sup>10,16-18</sup>.

## Estrategias de cambio

El cambio proactivo es obligado cuando evidencias sólidas avalan que el paciente corre más riesgo de presentar un efecto adverso grave o irrecuperable si se mantiene el TAR actual que si se cambia. El ejemplo clásico es la lipotrofia<sup>10</sup>.

El cambio reactivo es obligado si el efecto adverso va a desaparecer tras el cambio de TAR, como los efectos adversos del sistema nervioso central causados por efavirenz<sup>10,18</sup>.

Una vez que se ha tomado la decisión de cambiar el tratamiento, hay que revisar de forma exhaustiva la historia clínica del paciente, incluyendo la historia del TAR junto con la de las CV de VIH, motivos de cambio y problemas de tolerabilidad, así como la de fracasos virológicos previos y pruebas genotípicas de resistencias disponibles, con el fin de tener en cuenta posibles mutaciones importantes archivadas, además de la existencia de comorbilidades (coinfección por virus de la hepatitis B [VHB], riesgo cardiovascular, función renal, densidad mineral ósea y otras coinfecciones) y su tratamiento. Es especialmente importante revisar la situación del paciente respecto al VHB: serología y situación vacunal<sup>10,16</sup>.

En general, se recomienda que el nuevo régimen incluya fármacos recomendados en las guías para pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previamente, ya sea como preferentes o como «otras pautas antirretrovirales» en función del paciente. Es importante realizar una evaluación minuciosa del perfil de toxicidades, interacciones, restricciones dietéticas y actividad sobre el VHB, si fuera necesario, de la nueva pauta. En cuanto al número de fármacos, se puede mantener una pauta con 3 fármacos, estrategia con mayor experiencia y evidencia, sobre todo a raíz de la aparición de los distintos tratamientos en un solo comprimido con TAF o abacavir, o pasar a 2, con lamivudina o libres de análogos, cuya evidencia se está generando en estos momentos. No está recomendado pasar a un solo fármaco<sup>10,16-18</sup>.

Si la pauta contiene 3 fármacos, se puede realizar un cambio entre antirretrovirales de la misma clase (de efavirenz a rilpivirina o de raltegravir a dolutegravir [DTG] o elvitegravir [EVG], o de IP potenciado a tratamiento en comprimido único con DRV/c, o de TDF o abacavir a TAF, o de TDF a abacavir) o bien se puede realizar el cambio a otra clase (de IP potenciado con ritonavir a rilpivirina o a EVG, DTG; de inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa [NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*] a EVG o DTG). Hay que tener en cuenta la barrera genética de la nueva pauta, sobre todo si se cambia a fármacos de distinta clase, ya que hay que garantizar la actividad antirretroviral del TAR, tanto de los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI) como del tercer fármaco<sup>10</sup>.

Se asume que las personas sin fracaso virológico previo y sin mutaciones de resistencia con la carga viral plasmática suprimida no han generado nuevas mutaciones. El problema radica en aquellas que han presentado un fallo virológico previo. En ese caso se debe diseñar una nueva pauta cuya barrera genética sea similar a la de la previa. Esto es especialmente importante cuando se cambia a un TAR que incluye un IP potenciado; en esta situación, el especialista clínico debe diseñar una pauta que tenga en cuenta una posible resistencia archivada, bien sea confirmada o sospechada<sup>10,18</sup>.

#### *Monitorización tras el cambio*

Tras el cambio, el especialista clínico debe evaluar, en un plazo de 3-6 semanas, el mantenimiento de la supresión virológica y las determinaciones de laboratorio pertinentes que dependerán del motivo del cambio. Una vez que se ha demostrado la continuación de la supresión virológica, el paciente puede volver a la rutina de visitas cada 4 o 6 meses<sup>10,16,18</sup>.

#### **Estudio EMERALD**

La combinación de darunavir/cobicistat junto con 2 NRTI está incluida en las distintas guías de tratamiento como de elección, recomendada o alternativa en los pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previamente, y como uno de los elementos fundamentales de las terapias de rescate<sup>10,16,17</sup>. DRV es un IP con barrera genética alta que puede proporcionar una respuesta virológica duradera sin aparición de mutaciones de resistencia en muchos pacientes<sup>19</sup>. Se comercializó hace unos 10 años, con lo que su experiencia en ensayos clínicos y práctica clínica diaria es amplia, y en la actualidad se ha mantenido como el IP de elección<sup>10,16-18</sup>. La eficacia y seguridad de la combinación de DRV/c y FTC/TAF en un solo comprimido en una estrategia de cambio se ha explorado en el estudio EMERALD (TMC114FD3013; NCT02269917)<sup>15</sup>.

Es un ensayo clínico<sup>15</sup> de fase III, de distribución aleatoria (2:1), activo-control, abierto, internacional, multicéntrico, de no inferioridad que incluye a pacientes con VIH adultos, mayores de 18 años, pretratados con carga viral indetectable y un tratamiento estable con una combinación de FTC/TDF + IP potenciado, al menos, durante 6 meses, en que el IP potenciado es: DRV una vez al día, atazanavir o lopinavir. Se realizó en 106 centros en 9 países europeos y de Norteamérica.

Se definía a paciente suprimido como aquel que presentaba carga viral inferior a 50 copias/ml, al menos, los 2 últimos meses. Se permitía una carga viral de 50-200 copias/ml en los 12 meses previos al cribado<sup>15</sup>.

A diferencia de otros estudios de cambio de tratamiento, se permitía la inclusión de pacientes que hubiesen experimentado un fracaso virológico con pautas de tratamiento sin DRV y de aquellos con prueba genotípica previa en que se objetivaban mutaciones de resistencia, siempre que no fueran a DRV<sup>15</sup>.

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente 2:1 entre recibir la nueva combinación y seguir la pauta previa (grupo control), y se estratificaron en función del IP basal. El período de cribado fue alrededor de 30 días (6 semanas como máximo) y el período de estudio fue 48 semanas, tras lo cual se podía cambiar al STR en una fase de extensión. Las visitas se programaron tras la basal en las semanas 2, 4, 8 y 12, y cada 12 semanas<sup>15</sup>.

Como ya se ha mencionado, se trata de un estudio de no inferioridad, en el cual el objetivo primario fue la proporción de pacientes con rebrote virológico acumulado en la semana 48 con un margen del 4% de diferencia entre el tratamiento en estudio y el control, siguiendo los nuevos criterios de la FDA para los ensayos de cambio de tratamiento ya que los pacientes presentan carga viral indetectable en el momento de la inclusión. Se entiende como rebrote virológico

la presencia de una carga viral igual o superior a 50 copias/ml confirmada o las suspensiones prematuras, independientemente de la razón, con la última carga viral disponible igual o superior a 50 copias/ml<sup>15</sup>.

Los objetivos secundarios y exploratorios incluyeron seguridad y tolerabilidad, valoración de la actividad antirretroviral con el análisis *snapshot* de la FDA en la semana 48 (proporción de pacientes con cargas virales inferiores a 20, 50 y 200 copias/ml), tiempo hasta el rebrote virológico, cambio de CD4 desde la basal, aparición de resistencias genotípicas durante el ensayo clínico, adherencia y cambios en la creatinina sérica, filtrado glomerular y en los biomarcadores de función renal. Además, se puso en marcha un subestudio óseo, en el cual los objetivos fueron cambios en la DMO y en los biomarcadores óseos desde la basal.

El análisis primario realizado fue por intención de tratar (ITT) e incluyó a cualquier paciente que recibió, al menos, una dosis de la medicación.

#### *Características de los pacientes*

Se realizó el cribado a 1.299 pacientes, de los cuales se distribuyó aleatoriamente a 1.141: 763 en el grupo de estudio y 378 en el control<sup>15</sup>. Los 2 grupos presentaban unas características basales bien equilibradas: la mayoría eran varones (82%; n = 936) y de raza blanca (75%; n = 855), con una media de edad de 46 años; el 33% (n = 382) eran mayores de 50 años<sup>15</sup>.

En cuanto al tratamiento antirretroviral previo, el 58% (n = 668/1.141) habían sido pretratados, al menos, con una línea de tratamiento antes del cribado; el 15% (n = 169) habían tenido fracaso virológico previo no a DRV y el 70% (n = 803) estaban tomando DRV potenciado durante el cribado. Además, el 58% (n = 664) habían recibido ya, al menos, 5 antirretrovirales y el 41% (n = 472), al menos, 2 IP (tabla 1).

Si revisamos las comorbilidades, el 7% de los pacientes (n = 82/1.141) presentaban historia previa de diabetes/hiperglucemia y el 23% (n = 262) presentaban historia previa de hipertensión<sup>20</sup>.

Se publicaron los datos a 48 semanas y se incluyó a 1.087 (95%) de los 1.141 en el análisis por intención de tratar (fig. 1)<sup>15</sup>.

#### *Eficacia*

La proporción de pacientes con rebrote virológico confirmado en la semana 48<sup>15,21,22</sup> fue baja y similar en ambos grupos: el 2,5% (19/763) en la pauta en estudio y el 2,1% (8/378) en el grupo control, con una diferencia del 0,4% (intervalo de confianza al 95% [IC95%] del -1,5 al 2,2%;  $p < 0,0001$ ). Se demuestra la no inferioridad de la combinación en estudio frente al grupo control al ser la diferencia menor al 4% según los criterios de la FDA. De aquellos que experimentaron rebrote virológico, el 63% (12 de 19) del grupo de estudio y el 50% (4 de 8) del grupo control alcanzaron la respuesta virológica en la semana 48 sin ajuste de tratamiento. Tres pacientes del régimen en estudio experimentaron rebotes confirmados  $\geq 200$  copias/ml, comparado con ninguno en la rama control. El análisis por protocolo confirma la no inferioridad (fig. 2)<sup>15,21,22</sup>.

El tiempo hasta la aparición del rebrote fue similar en los 2 grupos y estuvo repartido de forma homogénea a lo largo de las 48 semanas<sup>15</sup>.

El análisis por *snapshot* de la FDA demuestra también tasas muy similares de eficacia virológica entre el tratamiento en estudio (94,9%) y el control (93,7%), con una diferencia de 1,2% (IC95%: del -1,7 al 4,1%) que favorece al régimen en estudio<sup>15,21,22</sup>. Solo 6 pacientes (0,8%) de la rama del estudio y 2 (0,5) de la rama control tenían una carga viral superior a 50 copias/ml en la semana 48 (diferencia del 0,3%; IC95%: del -0,7 al 1,2%)<sup>15,21,22</sup>.

En el análisis por *snapshot* por protocolo, el 96,3% (694/721) de los pacientes del grupo de estudio y el 95,5% (342/358) de los pacientes del grupo control presentaban una carga viral inferior a 50 copias/ml<sup>15,21,22</sup>.

**Tabla 1**

Características basales de los pacientes: aspectos demográficos y relacionados con el VIH

	Combinación en estudio: DRV/c/FTC/TAF (n = 763)	Tratamiento control (n = 378)	Total (n = 1.141)
<b>Demográficos</b>			
Edad (años)	46 (19-75)	45 (20-78)	46 (19-78)
> 65	25 (3%)	8 (2%)	33 (3%)
> 50	256 (34%)	126 (33%)	382 (33%)
Sexo			
Mujer	140 (18%)	65 (17%)	205 (18%)
Hombre	623 (82%)	313 (83%)	936 (82%)
Raza			
Blanca	537 (75%)	282 (75%)	855 (75%)
Negra o afroamericana	155 (20%)	82 (22%)	237 (21%)
Otra	35 (5%)	14 (4%)	49 (4%)
<b>Características basales</b>			
CD4 (células/ $\mu$ l)	630 (468-806)	624 (466-795)	628 (468-802)
Estadio clínico 4 de la OMS	79 (10%)	36 (10%)	115 (10%)
Cockcroft-Gault eGFR <sub>cr</sub> (ml/min)	104,2 (86,9-122,5)	103,3 (86,3-122,4)*	104,2 (86,8-122,4)
Tiempo desde el diagnóstico (años)	9,3 (4,2-18,6)	8,9 (4,3-17,5)	9,3 (4,2-18,1)
Tiempo desde el primer TAR (años)	6,23 (3,46-13,51)	5,75 (3,45-12,85) <sup>†</sup>	6,05 (3,45-12,21) <sup>‡</sup>
Tratamiento previo con $\geq 5$ antirretrovirales (incluidos los del cribado)*	447 (59%)	217 (57%)	664 (58%)
$\geq 2$ IP (incluidos los IP del cribado)	318 (42%)	154 (41%)	472 (41%)
$\geq 3$ NRTI (incluidos los NRTI del cribado)	328 (43%)	146 (39%)	474 (42%)
$\geq 1$ NNRTI	225 (29%)	115 (30%)	340 (30%)
$\geq$ INI	39 (5%)	24 (6%)	63 (6%)
Fallo virológico previo	116 (15%)	53 (14%)	169 (15%)
IP	51 (7%)	29 (8%)	80 (7%)
NRTI	90 (12%)	40 (11%)	130 (11%)
NNRTI	50 (7%)	24 (6%)	74 (6%)
INI	7 (1%)	3 (1%)	10 (1%)
IP potenciado en el cribado	—	—	—
Darunavir	537 (70%)	266 (70%)	803 (70%)
Con ritonavir	439 (58%)	202 (53%)	641 (56%)
Con cobicistat	98 (13%)	64 (17%)	162 (14%)
Atazanavir	167 (22%)	82 (22%)	249 (22%)
Con ritonavir	161 (21%)	81 (21%)	242 (21%)
Con cobicistat	6 (1%)	1 (<1%)	7 (1%)
Lopinavir	59 (8%)	30 (8%)	89 (8%)

Reproducida de *The Lancet*, Vol. 5, Núm. 1, C. Orkin, J.M. Molina, E. Negredo, J.R. Arribas, J. Gathe, J.J. Eron, et al. "Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial", Pages e23-e34, © Elsevier Ltd. (2017), con permiso de Elsevier.

Los datos están expresados en mediana (IQR) o n (%) a menos que se indique lo contrario.

\*El inhibidor de la proteasa potenciado se cuenta como un antirretroviral separado. \*n = 761. <sup>†</sup>n = 377. <sup>‡</sup>n = 1.140.

DRV/c/FTC/TAF, darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida; eGFR<sub>cr</sub>, filtrado glomerular estimado basado en la creatinina sérica; INI, inhibidor de integrasa; IP, inhibidor de la proteasa; NRTI, inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa; NNRTI, inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa; TAR, tratamiento antirretroviral; Tratamiento control, inhibidor de la proteasa potenciado junto con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina.

Se han realizado distintos análisis por subgrupos basales: edad, sexo, raza, existencia de fracasos virológicos previos y por experiencia previa a antirretrovirales, e incluso según el IP basal y el potenciador; en todos ellos se reproducen los mismos resultados de no inferioridad y de elevada eficacia virológica de DRV/c/FTC/TAF<sup>23-26</sup>.

En cuanto al incremento de CD4 fue similar en los 2 grupos y no se objetivaron diferencias importantes<sup>15</sup>.

#### Resistencias

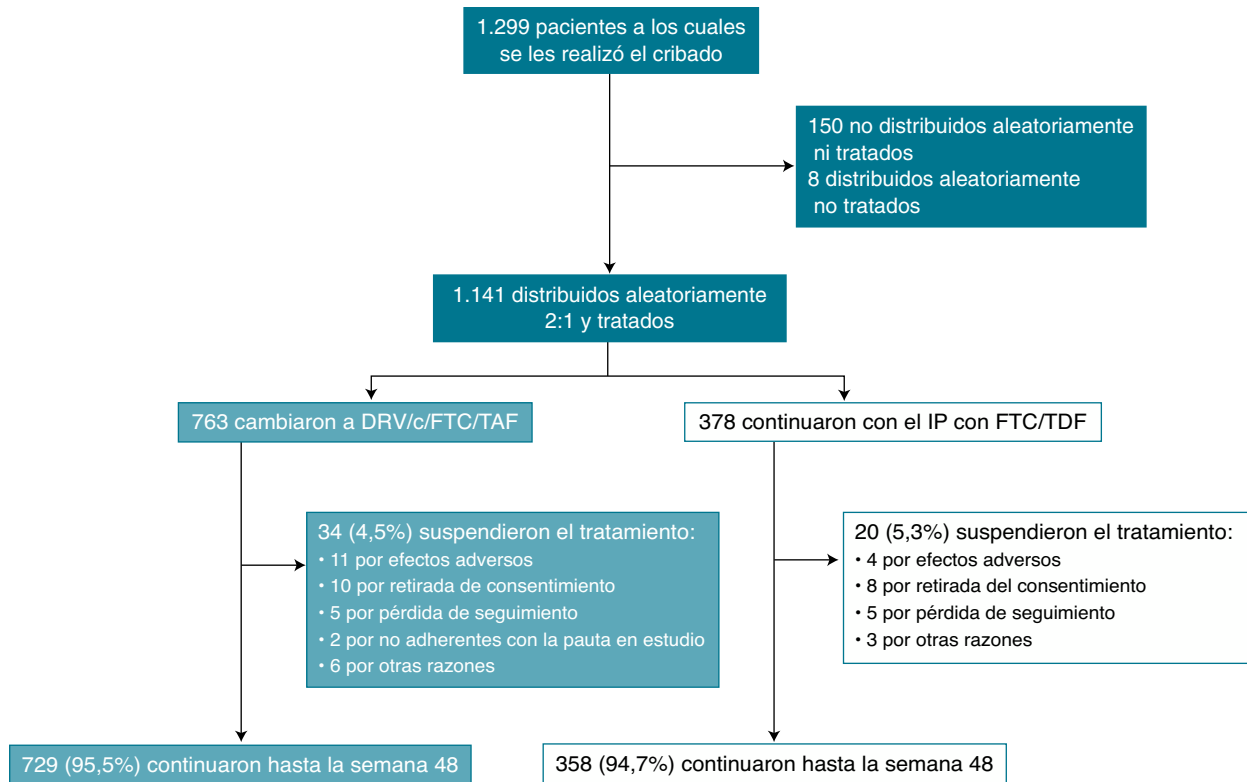
Muy pocos pacientes presentaron rebrote virológico y la mayoría de ellos tenían cargas virales bajas (< 400 copias/ml), por lo que solo se pudieron genotipar muestras de un paciente de la rama de Symtuza® y 3 de la rama control. En ninguno de ellos se detectaron mutaciones primarias de IP ni mutaciones de resistencia a darunavir, emtricitabina ni tenofovir<sup>15</sup>.

#### Adherencia

Al final de la semana 48, la adherencia acumulada medida por recuento de tabletas fue el 99,7% (amplitud intercuartílica [IQR]: 98,5-100,3) en el grupo de estudio y el 99,3% (97,4-100) en el grupo control<sup>15</sup>.

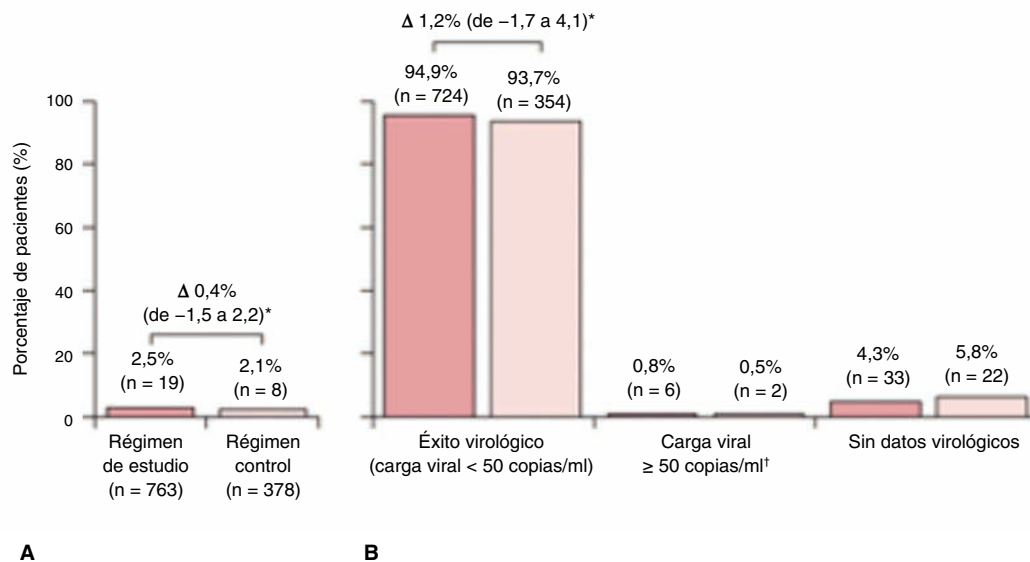
#### Seguridad

Fue similar en ambos grupos. Se observó mayor incidencia de efectos adversos (AES) relacionados con el fármaco en el grupo de estudio (el 18 frente al 7%). La mayoría fue grado 1-2, muy pocos grados 3 y 4, efectos adversos serios (SAES) o suspensiones por efectos adversos<sup>15</sup>. Las tasas de AES y SAES fueron similares en los 2 grupos (82 y 5%, respectivamente). La frecuencia de la mayoría de AES fue similar en los 2 grupos, con excepción de los cambios medios en las cifras de colestero de grado 3-4 que fueron mayores en la rama de estudio. Se obser-



**Figura 1.** Diagrama que recoge la evolución de la participación de los pacientes incluidos en el estudio. Reproducida de *The Lancet*, Vol. 5, Núm. 1, C. Orkin, J.M. Molina, E. Negredo, J.R. Arribas, J. Gathe, J.J. Eron, et al. "Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial", Pages e23-e34, © Elsevier Ltd. (2017), con permiso de Elsevier.

DRV/c/FTC/TAF, darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida; FTC/TDF, emtricitabina y tenofovir disoproxil; IP, inhibidor de la proteasa.



**Figura 2.** Rebrote virológico confirmado acumulado hasta la semana 48 (A) y análisis por *snapshot* en la semana 48 (B). Reproducida de *The Lancet*, Vol. 5, Núm. 1, C. Orkin, J.M. Molina, E. Negredo, J.R. Arribas, J. Gathe, J.J. Eron, et al. "Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial", Pages e23-e34, © Elsevier Ltd. (2017), con permiso de Elsevier.

El régimen en estudio es darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida (DRV/c/FTC/TAF). El régimen control es un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con tenofovir disoproxil y emtricitabina (TDF/FTC).

\*Se calculó la diferencia de proporciones con un intervalo de confianza al 95% con la prueba de Mantel-Haenzel, con ajuste por el IP basal. †Última carga viral en la ventana de la semana 48 igual o superior a 50 copias/ml, o suspensiones por razones de eficacia o suspensiones prematuras no debidas a eficacia, efectos adversos o muerte con una única carga viral igual o superior a 50 copias/ml.

vó una pequeña diferencia, pero estadísticamente significativa, en el cambio medio desde la basal en el grupo de estudio frente al 0,1% (control);  $p = 0,01$ . De hecho, durante el ensayo clínico se inició tratamiento hipolipemiante en 20 (3%) de 763 pacientes en la rama de estudio frente a 7 (2%) de 378 de la rama control ( $p = 0,54$ ) (tabla 2).

En cuanto a los efectos adversos renales, ocurrieron en 30 (4%) de 763 participantes que tomaban STR frente a 18 (5%) de 378 en la rama control. Tres episodios condujeron a la suspensión, uno en el grupo de estudio (empeoramiento de una insuficiencia renal crónica preexistente de grado 2) y 2 en el control.

En cuanto a la función renal, se observó una disminución del filtrado glomerular basado en la cistatina sérica en el grupo control mientras que permanecía estable en el grupo con TAF, diferencia que fue importante en la semana 48 ( $p = 0,034$ )<sup>15</sup> (fig. 3 A). No se observan diferencias considerables cuando lo que se analiza es la creatinina sérica y el filtrado glomerular estimado<sup>15</sup>.

La densidad mineral ósea (DMO) en cadera y columna también disminuyó en el grupo control, mientras que aumentó en el de estudio, con diferencias considerables en ambas localizaciones en la semana 48 ( $p < 0,0001$ ) (figura 3B).

Solo un SAE en el grupo de estudio se comunicó como posiblemente relacionado con el fármaco<sup>15</sup>.

### Subanálisis de hueso y riñón

Posteriormente se realizó un análisis de subgrupos *post hoc* de este ensayo para estudiar mejor los efectos adversos a nivel renal y óseo tras cambiar a DRV/c/FTC/TAF<sup>20</sup>. Se diseñaron 2 subestudios, óseo y renal, cuyos objetivos fueron, respectivamente, evaluar el impacto de la edad ( $> 50$  y  $\leq 50$  años) y el sexo sobre la DMO, y el impacto de la edad, la existencia previa de diabetes mellitus/hiperglucemia e hipertensión sobre la función renal y la proteinuria.

En el subestudio óseo se incluyó a 209 pacientes con STR frente a 108 controles, con las características basales similares a las del estudio global, a los cuales se les realizó radioabsorciometría de energía dual (DEXA) a la altura de la columna lumbar (L1-L4) y de cadera, en el momento basal, semana 24 y semana 48. Se calculó el porcentaje de cambio en las semanas 24 y 48.

En el subestudio renal, los efectos adversos renales fueron monitorizados y la función renal determinada en cada visita. Se calcularon los cambios desde el basal hasta la semana 48 en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (eGFR) basado en la cistatina sérica (eGFRcyst; fórmula CKD-EPI) y los índices de proteinuria total, proteína fijadora de retinol (en ayunas) y  $\beta_2$ -microglobulina (en ayunas)/creatinina (UPCR, RBP:Cr y  $\beta_2$ -microglobulina/creatinina).

**Tabla 2**

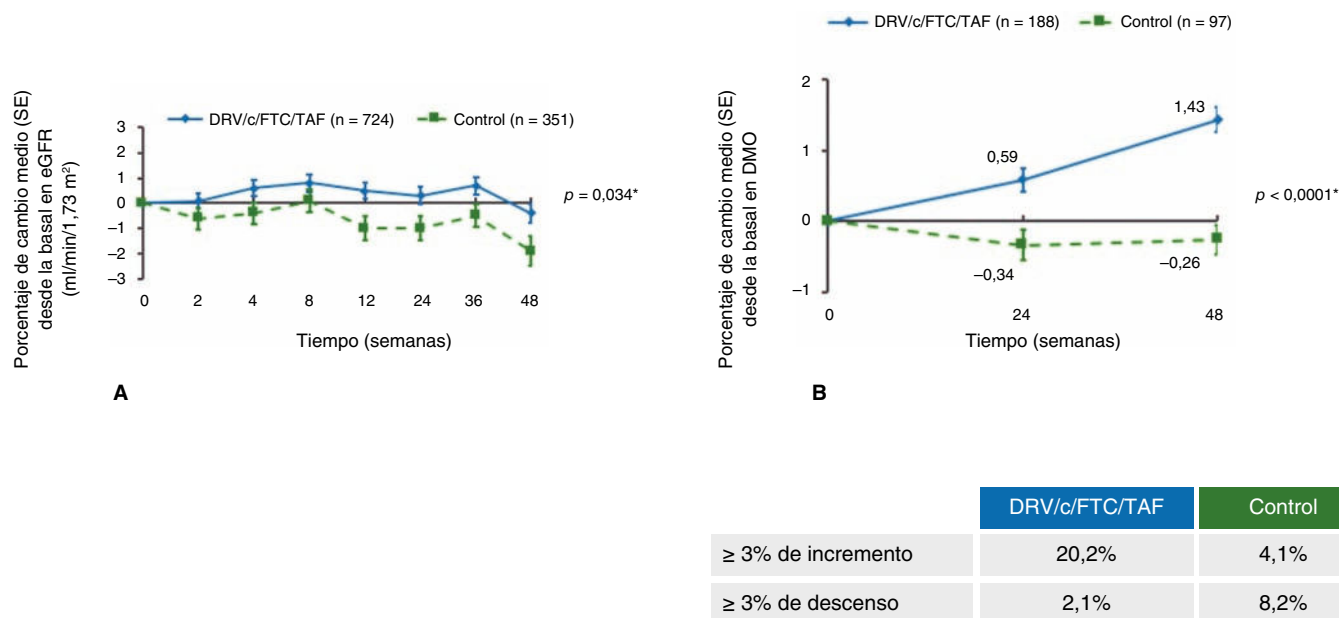
Efectos adversos y alteraciones de resultados de laboratorio en la semana 48

	Combinación en estudio: DRV/c/FTC/TAF (n = 763)	Tratamiento control (n = 378)
Cualquier efecto adverso	625 (82%)	311 (82%)
Cualquier efecto adverso relacionado con la combinación en estudio	138 (18%)*	28 (7%)
Cualquier efecto adverso de grado 3 o 4*	52 (7%)	31 (8%)
Cualquier efecto adverso serio*	35 (5%)	18 (5%)
Efectos adversos que conducen a suspensión definitiva <sup>c</sup>	11 (1%)	5 (1%)
Muerte	0	0
Efectos adversos más frecuentes ( $\geq 5\%$ en cualquier grupo)		
Nasofaringitis	81 (11%)	39 (10%)
Infección respiratoria de las vías superiores	81 (11%)	39 (10%)
Diarrea	60 (8%)	16 (4%)
Cefalea	58 (8%)	16 (4%)
Dolor lumbar	54 (7%)	21 (6%)
Déficit de vitamina D	50 (7%)	27 (7%)
Osteopenia	38 (5%)	21 (6%)
Efectos adversos relacionados con mayor frecuencia con el fármaco en estudio ( $\geq 2\%$ en cualquier grupo)		
Diarrea	16 (2%)	3 (1%)
Osteopenia	5 (1%)	8 (2%)
Alteraciones de laboratorio de grado 3 o 4 ( $\geq 3\%$ en cualquier grupo)		
Colesterol de lipoproteínas de baja densidad $\geq 190$ mg/dl	48 (7%)	6 (2%)
Colesterol total en ayunas $\geq 300$ mg/dl	28 (4%)	5 (1%)
Fosfato $< 1,4$ mg/dl	25 (3%)	19 (5%)
Bilirrubina total $\geq 2,6 \times$ ULN	1 ( $< 1\%$ )	22 (6%)

Reproducida de *The Lancet*, Vol. 5, Núm. 1, C. Orkin, J.M. Molina, E. Negredo, J.R. Arribas, J. Gathe, J.J. Eron, et al. "Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial", Pages e23-e34, © Elsevier Ltd. (2017), con permiso de Elsevier.

\* $p < 0,0001$  para el grupo en estudio frente al control. \*Definido por el sistema de gradación de los efectos adversos de la división de Sida, estandarizado. \*Solo se describió un efecto adverso serio relacionado posiblemente con la combinación en estudio por el investigador: una pancreatitis aguda. \*Se identificaron efectos adversos graves relacionados con la combinación en estudio según el investigador en 8 pacientes (1%; incluyendo 3 episodios gastrointestinales, una cefalea, un episodio psiquiátrico, un incremento de transaminasas, un caso de urticaria y un episodio renal), y en 3 pacientes de la rama de control (1%; uno con episodios gastrointestinales, astenia, visión borrosa y en túnel, y 2 pacientes con episodios renales).

ULN, nivel superior de la normalidad.



**Figura 3.** Cambio medio desde la basal a la semana 48 en los parámetros renales y óseos. **A)** Filtrado glomerular estimado basado en creatinina C. \*Valor  $p$  para la diferencia estimado usando ANCOVA, incluyendo el tratamiento como factor y el filtrado glomerular basal como un covariado. eGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico. **B)** Porcentaje medio de cambios en la densidad mineral ósea (DMO) en la semana 48. Cadera. \*Valor  $p$  para ANCOVA incluyendo densidad mineral ósea basal e inhibidor de la proteasa potenciado en el cribado como covariado. Reproducida de *The Lancet*, Vol. 5, Núm. 1, C. Orkin, J.M. Molina, E. Negredo, J.R. Arribas, J. Gathe, J.J. Eron, et al. "Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial", Pages e23-e34, © Elsevier Ltd. (2017), con permiso de Elsevier.

La DMO de la columna y la cadera de los pacientes que cambiaron a TAF mejoró y empeoró en los que mantuvieron el tratamiento, independientemente de la edad y el sexo. Una tendencia similar se observó en los cambios en el cuello femoral.

En cuanto al estudio renal, en todos los subgrupos los cambios observados en eGFRcys desde la basal hasta la semana 48 en la rama de TAF no fueron estadísticamente significativos y el efecto del cambio a STR sobre los cambios en eGFRcys fueron coherentes. Comparado con TAF, en general, los controles presentaban diferencias modestas, pero estadísticamente significativas, en los mayores de 50 años o sin diabetes mellitus o hipertensión previa.

Si evaluamos la proteinuria, el cambio a TAF se tradujo en mejoras importantes en la semana 48 en todas las medidas de proteinuria cuantitativa, independientemente de la edad, diabetes/hiperglucemia e hipertensión arterial existentes previamente en todos los subgrupos (tabla 3).

Mientras que los cambios en el control fueron mayores que en el grupo de estudio para algunos subgrupos, los resultados se mantuvieron en los límites normales.

La conclusión de estos subestudios es que el cambio a STR mejora los parámetros de seguridad ósea y los biomarcadores de proteinuria independientemente de la edad, el sexo y la preexistencia de diabetes/hiperglucemia y de hipertensión arterial, que son los factores que pueden aumentar el riesgo de enfermedad renal y ósea en los pacientes con VIH<sup>20</sup>.

## Conclusiones

El estudio EMERALD es un estudio de no inferioridad que demuestra la eficacia y seguridad del comprimido único de darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida como opción de

cambio de tratamiento para pacientes con VIH y carga viral suprimida<sup>15,20-26</sup>.

Este es el primer ensayo realizado con un STR que contiene un IP potenciado, en este caso, darunavir, y el primer ensayo de cambio en que se valora la respuesta con los criterios nuevos de la FDA, mucho más estrictos<sup>15</sup>.

Además, es un ensayo de cambio de tratamiento atípico ya que permite la inclusión de pacientes muy variados, incluso con fracasos previos a otros grupos de fármacos o mutaciones previas, siempre que no sean a DRV y experiencia previa con IP<sup>15</sup>.

En cuanto a los resultados, se demuestra la no inferioridad, con escaso número de rebotes, eficacia virológica elevada y la no aparición de mutaciones de resistencia. La tolerancia en ambos brazos del estudio ha sido muy buena y se ha objetivado mejoría en la DMO y la proteinuria en la rama de TAF<sup>15,20-26</sup>.

La principal limitación del estudio es que se trata de un diseño abierto y que algunos grupos de pacientes están infrarrepresentados. La ventaja es que refleja mejor la población de pacientes reales que podrían ser candidatos a cambio frente a otros estudios, en los cuales no se admiten fracasos previos y son más restrictivos<sup>15</sup>.

## ¿Qué beneficios aporta Symtuza® en pacientes tratados previamente?

Symtuza® es el primer STR que contiene TAF y un IP, en este caso, darunavir; es una combinación de antirretrovirales efectiva, bien tolerada y cómoda, que combina la potencia y la barrera genética elevada del DRV con las ventajas a nivel renal y óseo del TAF. En el ensayo EMERALD se pone de manifiesto que pacientes con carga viral indetectable y experiencia previa con antirretrovirales, en algunos casos muy amplia, e incluso con fracasos virológicos, pero sin muta-

**Tabla 3**

Cambios medios en la proteinuria en la semana 48

	DRV/c/FTC/TAF	Control	Valor p	DRV/c/FTC/TAF	Control	Valor p
	> 50 años			≤ 50 años		
UPCR (mg/g)	<b>-30,24</b> (n = 236)	<b>-7,34</b> (n = 115)	< 0,001	<b>-19,64</b> (n = 474)	<b>-7,46</b> (n = 232)	< 0,001
RBP:Cr (μg/g)	<b>-32,68</b> (n = 233)	<b>+46,25</b> (n = 115)	< 0,001	<b>-25,07</b> (n = 477)	<b>+9,47</b> (n = 229)	< 0,001
B2M:Cr (μg/g)	<b>-136</b> (n = 227)	<b>+54,12</b> (n = 112)	< 0,001	<b>-54,86</b> (n = 466)	<b>+5,95</b> (n = 226)	< 0,001
	Con diabetes mellitus/hiperglucemia previas			Sin diabetes mellitus preexistente		
UPCR (mg/g)	<b>-23,2</b> (n = 58)	<b>-9,73</b> (n = 19)	0,043	<b>-22,2</b> (n = 652)	<b>-7,36</b> (n = 328)	< 0,001
RBP:Cr (μg/g)	<b>-30,7</b> (n = 58)	<b>+128,9</b> (n = 19)	< 0,001	<b>-26,7</b> (n = 652)	<b>+18,86</b> (n = 325)	< 0,001
B2M:Cr (μg/g)	<b>-59,9</b> (n = 56)	<b>+63,25</b> (n = 19)	0,002	<b>-70,3</b> (n = 637)	<b>+20,21</b> (n = 319)	< 0,001
	Con hipertensión previa			Sin hipertensión previa		
UPCR (mg/g)	<b>-21,6</b> (n = 165)	<b>-3,04</b> (n = 80)	< 0,001	<b>-22,3</b> (n = 545)	<b>-8,59</b> (n = 267)	< 0,001
RBP:Cr (μg/g)	<b>-29,2</b> (n = 164)	<b>+18,22</b> (n = 79)	< 0,001	<b>-26,5</b> (n = 546)	<b>+19,71</b> (n = 265)	< 0,001
B2M:Cr (μg/g)	<b>-69,9</b> (n = 163)	<b>+12,49</b> (n = 78)	< 0,001	<b>-65,8</b> (n = 530)	<b>+26,78</b> (n = 260)	< 0,001

Tomada de Arribas J.R., et al. EACS 2017. Póster BPD2/8.

La comparación entre ramas para cada subgrupo se realiza con prueba de Van Elteren controlando por inhibidor de la proteasa potenciado utilizado en el cribado.

B2M:Cr, índice beta-2-microglobulina/creatinina; DRV/c/FTC/TAF, darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida; RBP:Cr, índice proteína unida al retinol/creatinina; UPCR, índice proteína/creatinina en orina.

ciones de resistencia a DRV, pueden permanecer indetectables de forma prolongada tras el cambio de tratamiento.

### Conflicto de intereses

La autora, María José Galindo, ha actuado como consultora, ha recibido ayudas para investigación y ha participado en actividades científicas y proyectos educativos que han contado con el patrocinio de los laboratorios Bristol-Mayers Squibb, Abbvie, ViiV, Gilead, MSD, Janssen-Cilag y Pfizer.

### Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida coformulados en el tratamiento de la infección por el VIH», que ha sido patrocinado por Janssen.

### Bibliografía

- GBD 2015 HIV Collaborators. Estimates of global, regional and national incidence, prevalence and mortality of HIV, 1980-2015; the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet HIV*. 2016;3:e361-87.
- UNAIDS. UNAIDS Fact sheet. Nov 2017. Disponible en: [www.unaids.org](http://www.unaids.org).
- Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología/Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2017.
- Understanding fast-track. Accelerating action to end the aids epidemic by 2030. June 2015. Disponible en: [www.unaids.org](http://www.unaids.org).
- Legarth RA, Ahlström A, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Long-term mortality in HIV-infected individuals 50 years or older: a nationwide, population-based cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71:213-8.
- The INSIGHT Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
- Cohen MS, Chen YQ, MacCauley M, Gamble T, Hosseinipour MD, Kumarasamy N, et al for the JPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;363:493-505.
- Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couple when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016;316:171-81.
- Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidance. Disponible en: [www.who.int/hiv/pub/guidelines/AR-V2018update/en/](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/AR-V2018update/en/).
- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Disponible en: [www.gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida\\_TAR\\_adultos\\_v3-1.pdf](http://www.gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf).
- Badowski M, Pérez S, Biagi M, Littler JA. New antiretroviral treatment for HIV. *Infect Dis Ther*. 2016;5:329-52.
- Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2016;3:e158-65.
- Sax P, Yin M, Post M, DeJesus E, Saag M, Pozniak A, et al. Tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate, coformulated, compared with emtricitabine, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015;385:2606-15.
- Mills A, Crofoot G jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J Jr, et al. Tenofovir alafenamide vs 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 Def Syndr*. 2015;69:439-45.
- Orkin C, Molina JM, Negro E, 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, randomise, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018;5:e23-34. Doi:10.1016/S2352-3018(17)30179-0.
- EACS guidelines 2017. Disponible en: [www.eacsociety.org/files/guidelines.9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines.9.0-english.pdf).
- Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy J, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320:1-18.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 6/8/2018.
- Lathouwers E, Wong EY, Luo D, Seyedkazemi S, De Meyer S, Brown K. HIV-1 resistance rarely observed in subjects using darunavir once-daily regimens across clinical studies. *HIV Clin Trials*. 2017;18:196-204.



20. Arribas JR, Orkin C, Molina JM, Eron J, Van Landuyt E, Lathouwers E, et al. Bone and renal safety week 48 subgroup analysis of EMERALD: A Phase 3, randomised study evaluating switching from boosted protease inhibitors plus FTC/TDF to darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in virologically suppressed, HIV-1-infected adults. EACS, Milan, Italy October 25-27, 2017. Poster BPD2/8.
21. Orkin C, Eron J, Molina JM, Negredo E, Gathe J, Van Landuyt E, et al. Week 48 results of EMERALD: A Phase 3, randomized, non-inferiority study evaluating the efficacy and safety of switching from boosted-protease inhibitors plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate regimens to the once daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in virologically-suppressed, HIV-1-infected adults. IDWeek; San Francisco, California, October 3-7. Abstract 1689b.
22. Orkin C, Molina JM, Gallant J, Negredo E, Gathe J, Eron J, et al. Week 48 results of EMERALD: A Phase 3, randomized, non-inferiority study evaluating the efficacy and safety of switching from boosted-protease inhibitors (bPI) plus emtricitabine (FTV)/tenofovir disoproxil fumarate (TDF) regimens to the once daily (OD), single-tablet regimen (STR) of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in virologically-suppressed, HIV-1-infected adults. Open forum Infectious Diseases. 2017;4 (Supl 1):737-8.
23. Huhn GD, DeJesus E, Girard PD, Petrovic R, Wong EI, Brown K. HIV Treatment-experienced Patients Switched to D/C/F/TAF: Age, Gender, and Race Analyses. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Boston, Massachusetts, march 4-7, 2018; poster 499.
24. Wilkin A, Tashima K, Katlama C, Waters L, Bicer C, Luo D, et al. Efficacy and safety of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in Virologically-Suppressed, Treatment-Experienced and Treatment-Naïve Women with Human Immunodeficiency Virus Type 1. HIV & Women's, Boston, Massachusetts, March 2-3 2018. Poster No 18.
25. Eron J, Orkin C, Molina JM, Van Landuyt E, Lathouwers E, Petrovic R, et al. Analysis of HIV Patients Switching to D/C/F/TAF by Prior ARV Treatment Experience. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Boston, Massachusetts, March 4-7, 2018; poster 502.
26. Girard PM, Huhn GD, De Jesus E, Luo D, Petrovic R, Brown K, et al. Efficacy and Safety of Switching From Boosted Protease Inhibitor-based Regimens to Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide for Treatment of HIV-1 Infection: Subgroups Analysis by Baseline Regimen. 22nd International Aids Conference (IAS); Amsterdam, The Netherlands; 23-27 July 2018. Poster THPEB056.