

**Tenofovir alafenamide en el tratamiento de
la hepatitis B crónica.
Eficacia y seguridad.**

García Martín, Fátima

Tenofovir alafenamide en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Eficacia y seguridad. Fátima García Martín, Raúl García Estepa. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2017.

28 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-946228-9-2

1. Hepatitis B / Farmacoterapia. 2. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa 3. Síntesis de la evidencia I. García Estepa, Raúl II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-946228-9-2

Cita sugerida: García Martín F, García Estepa R. Tenofovir alafenamide en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.

Autoría

Fátima García Martín. *Farmacéutica Interna Residente de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz).*

Raúl García Estepa. *Doctor en Farmacia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Contribución de los autores:

FGM y RGE han llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica. Han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, la extracción de datos y la síntesis e interpretación de los resultados, así como el establecimiento de los puntos claves del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

1. Medicamento/Descripción/ Indicación autorizada.....	5
2. Descripción de la enfermedad.....	6
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	9
4.1. Metodología.....	9
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	10
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	20
5. Puntos clave	25
6. Referencias	26
7. Anexos.....	28

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Noviembre de 2016, tenofovir alafenamide (Vemlidy®) recibió la autorización positiva de la *European Medicines Agency* (EMA)¹ para el tratamiento de hepatitis B crónica (HBC) en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años o con un peso mayor a 35 kg. Se trata de un profármaco ya autorizado para una nueva indicación.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado².

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Tenofovir alafenamide fumarato (TAF). Vemlidy®. ATC code: J05AF13.
Mecanismo de acción	Es un profármaco que tras la fosforilación, se incorpora en la cadena de ADN viral, inhibiendo de manera competitiva la transcriptasa inversa del virus de la hepatitis B, dando como resultado la terminación de la cadena necesaria para la replicación del virus.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes (de 12 años y con un peso corporal de al menos 35 kg). EMA (10/11/16).
Posología recomendada	25 mg/día continuo.
Vía de administración	Oral.
Presentación	Comprimidos de 25 mg recubiertos con película.
Titular de la autorización de comercialización	Gilead Sciences International Ltd.

2. Descripción de la enfermedad

La hepatitis B es una infección que provoca enfermedad e inflamación hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud a nivel mundial. Puede causar hepatopatía crónica y conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático³. La mayoría de las infecciones agudas son autolimitadas. No obstante, aproximadamente el 5-10 % de las infecciones agudas progresan a infección persistente o crónica en las que prosigue la replicación viral en el hígado y la viremia⁴.

En nuestro medio, la hepatitis B aparece con mayor frecuencia en adultos jóvenes no vacunados con prácticas de riesgo (actividad sexual con múltiples parejas, hombres que practican sexo con hombres, uso de drogas intravenosas, etc.), así como en contactos íntimos o convivientes y compañeros sexuales de infectados agudos y crónicos. Los genotipos D y A son, por este orden, los prevalentes en España⁴.

A nivel mundial se estima que entre 350 y 400 millones de personas son portadoras inactivas del VHB. España se engloba dentro de los países de prevalencia intermedia (1,2-2 % de portadores inactivos y de un 20 % de población con hepatitis B pasada). Sin embargo, tras la instauración de los programas de vacunación universal contra el VHB, la prevalencia ha disminuido (en el año 2007 los portadores inactivos de VHB eran de un 0,7 % y de hepatitis B pasada de un 8,7 %). Estos porcentajes aumentan en grupos de edad más avanzada y en población inmigrante. En 2015 se han declarado a la Red nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 690 casos en la declaración agregada, lo que corresponde con una tasa bruta de incidencia de 1,48 casos/100 000 habitantes⁵.

El virus se transmite por contacto con la sangre u otros líquidos corporales (saliva, líquidos menstruales, vaginales y seminales) de una persona infectada, incluyendo también la transmisión vertical de la madre al bebé³.

La infección crónica por el VHB se puede clasificar en 5 fases: (I) Infección crónica HBeAg-positivo, (II) Hepatitis crónica HBeAg-positivo, (III) Infección crónica HBeAg-negativo, (IV) Hepatitis crónica HBeAg-negativo y (V) fase HBsAg-negativo⁶. La infección crónica por el VHB no suele tener traducción clínica, salvo en fases avanzadas de la enfermedad: el 30 % de los pacientes con infección crónica por el VHB desarrollará una cirrosis hepática y entre un 5 y un 10 % de los infectados de forma crónica tendrá también un hepatocarcinoma⁷.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) (Mayo 2017) publicadas en los últimos cinco años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN) y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas americana, europea, británica y española) que se enumeran a continuación. En todos los casos se utilizaron términos libres:

- British Association for the Study of the Liver* (BASL): (<https://www.basl.org.uk/>).
- American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD): (<http://www.aasld.org/>).
- European Association for the Study of the Liver* (EASL): (<http://www.easl.eu/>).
- Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH): (<http://aeeh.es/#>)

En la actualidad, los tratamientos de primera elección recomendados en infección por hepatitis B crónica por las GPC localizadas incluyen uno de estos tres fármacos: interferón pegilado (Peg-IFN), entecavir (ETV) o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), por su mayor potencia y porque producen una tasa muy baja de resistencias. La indicación de tratamiento se basa fundamentalmente en la combinación de tres criterios:

- Niveles de ADN de VHB en suero.
- Niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en suero.
- Gravedad de la hepatopatía.

- **WHO 2015; *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization, 2015***³: Se indica que en todos los adultos, los adolescentes y los niños de 12 años de edad o más en los que está indicado el tratamiento antiviral, se recomiendan los análogos de nucleós(t)idos (AN) que tienen una alta barrera de resistencia a los medicamentos: tenofovir o entecavir, como primera línea de tratamiento (*Recomendación fuerte, calidad moderada de la evidencia*)*. El tratamiento con inyecciones de interferón puede considerarse de primera elección para algunas personas en determinados entornos de ingresos altos, pero es menos viable en entornos de recursos bajos por su elevado costo y considerables efectos adversos, que exigen un seguimiento atento. Los AN con una barrera baja a la resistencia (lamivudina, adefovir o telbivudina) pueden conducir a la resistencia a fármacos y no se recomiendan. (*Recomendación fuerte, calidad moderada de la evidencia*)*.

**Recomendación fuerte: El grupo desarrollador de la guía confía en que los efectos deseables de la recomendación superan a los efectos indeseables. Calidad moderada de la evidencia: Es probable que una investigación posterior tenga un impacto en la confianza del efecto.*

- **EASL 2017; *Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B. European Association for the Study of the Liver, 2017***⁶: Actualmente, hay 2 principales opciones de tratamiento para los pacientes con hepatitis B crónica: análogos de nucleós(t)idos (AN) e interferón pegilado.
 - Análogos de nucleós(t)idos: La principal ventaja del tratamiento con un potente AN con una alta barrera de resistencia es su predecible alta eficacia a largo plazo que conduce el ADN del VHB sea indetectable en la gran mayoría de los pacientes y a su perfil de seguridad favorable. Estos fármacos pueden utilizarse con seguridad en cualquier paciente infectado por el VHB y representan la única opción de tratamiento para varios subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con enfermedad hepática descompensada, trasplantes hepáticos, manifestaciones extrahepáticas, hepatitis B aguda o exacerbación crónica grave del VHB. Los AN también son la única opción para la prevención de la reactivación del VHB en

pacientes bajo inmunosupresión. Además, la prevención de la transmisión del VHB en pacientes con viremia alta que no cumplen los criterios típicos para la iniciación del tratamiento representan otras indicaciones en las que sólo deben usarse los AN.

- La administración a largo plazo de un potente AN con alta barrera a la resistencia es el tratamiento de elección independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática (*Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación 1*)*.
 - Lo regímenes preferidos son entecavir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamide (TAF) (*Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación 1*)*.
 - Lamivudina, adefovir y telbivudina no son recomendados en el tratamiento de la HBC (*Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación 1*)*.
- Interferón pegilado alfa: La justificación para un tratamiento basado en interferón pegilado alfa es inducir el control inmunológico a largo plazo con un tratamiento de duración finita. Las principales desventajas de este tratamiento son la alta variabilidad de la respuesta y su desfavorable perfil de seguridad, lo que hace que un número significativo de pacientes no sean elegibles o no estén dispuestos a este tipo de tratamiento.
- El interferón pegilado alfa puede considerarse como una opción de tratamiento inicial para los pacientes con HBC de leve a moderada HBeAg-positivo o negativo (*Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación 2*)*.
 - La duración estándar del tratamiento es de 48 semanas (*Nivel de evidencia I, Grado de Recomendación 1*)*.
 - La extensión de la duración del tratamiento con interferón pegilado alfa más allá de las 48 semanas puede ser beneficioso en determinados pacientes con HBC HBeAg-negativo (*Nivel de evidencia II-1, Grado de recomendación 2*)*.

**Grado de Recomendación 1: Recomendación fuerte. Los factores que influyen la fortaleza de la recomendación incluyen la calidad de vida, resultados importantes relacionados con el paciente y coste; Grado de Recomendación 2: Recomendación débil. Existe variabilidad en las preferencias, valores o más incertidumbre o mayor coste o consumo de recursos. La recomendación se hace con menos certeza; Nivel de evidencia I: ensayos clínicos controlados aleatorizados; Nivel de evidencia II-1: ensayos clínicos controlados sin aleatorización.*

- **AASLD 2016: Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. The American Association for the Study of Liver Diseases, 2016⁸:** Recomienda la terapia antiviral en adultos con HBC inmunoactiva (tanto HBeAg negativo como HBeAg positivo) y así reducir el número de complicaciones relacionadas con el hígado (*Calidad / Certidumbre de Evidencia: Moderada, Fuerza de la Recomendación: Fuerte*)*. Para ello sugieren como terapia inicial: interferón pegilado (Peg-IFN), el entecavir o la tenofovir (*Calidad / Certeza de la Evidencia: Baja, Fuerza de Recomendación: Fuerte*)*.

**Fuerza de Recomendación fuerte: La mayoría de los pacientes en esta situación le gustaría que le recomendaran la intervención, según el criterio de los profesionales de la salud los pacientes deberían recibir la intervención y según los decisores la recomendación puede ser adoptada como una política en la mayoría de las situaciones; Calidad de la evidencia moderada/baja: ensayo clínico aleatorizado o estudio observacional que sube o baja en la escala de calidad de la evidencia atendiendo a varios factores.*

- **NICE 2013: Hepatitis B (chronic): Diagnosis and Management. The National Institute for Health and Care Excellence, 2013⁹:** El interferón pegilado alfa-2^a, entecavir y tenofovir disoproxil son opciones recomendadas para el tratamiento inicial de pacientes con hepatitis B crónica (HBeAg-positivo o HBeAg-negativo), dentro de sus indicaciones autorizadas. La telbivudina y adefovir dipivoxil no se recomienda para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de tenofovir alafenamide en el tratamiento de la HBC, se realizó una búsqueda manual en el siguiente orden:

-En primer lugar, se buscó en la página web de la agencia reguladora europea (EMA) para la localización del *European Public Assessment Report* (EPAR), en el caso que ya estuviera publicado.

-Posteriormente, se realizó una búsqueda manual (Mayo 2017) en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOCK), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Adicionalmente, se exploró la base de datos *Planned and Ongoing Projects* (POP database) que permite a las agencias de ETS europeas compartir información en relación a los proyectos planeados, en desarrollo y publicados en los tres últimos meses por cada agencia (el acceso está actualmente restringido a las agencias que colaboran en la red europea EUnetHTA).

-En último lugar y solo en el caso que no se localice ningún informe para su adopción (como ocurre en este caso), se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (*EuroScan International Network*), MEDLINE (a través de Pubmed) y EMBASE. Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: *tenofovir alafenamide*, *hepatitis B*.

-Finalmente, se buscó en el registro de estudios en desarrollo en la base de datos del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>) para la localización de estudios que pudieran responder a las lagunas de conocimiento originadas.

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, la lectura crítica, la extracción de datos y el análisis de los resultados.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar en la evaluación de la eficacia y seguridad.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D)

(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Adultos y niños mayores de 12 años, con un peso de más de 35 kg con infección crónica por el virus de la hepatitis B.
Intervención	Tenofovir alafenamide fumarato.
Comparador (es) más apropiado (s)	<ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir disoproxil fumarato. • Entecavir. • Interferón pegilado.
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta virológica (nivel ADN VHB en sangre). • Seroconversión HBeAg (pérdida de AgHBe, solo en AgHBe positivos). • Seroconversión HBsAg. • Aparición de cirrosis / carcinoma hepatocelular. • Tasa de resistencia. • Supervivencia. • Calidad de vida. • Respuesta histológica. • Respuesta bioquímica (nivel ALT...).
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos asociados al tratamiento.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA.

Justificación sobre la selección de comparadores

Las GPC^{3,6,8,9} localizadas coinciden en la recomendación de la utilización de entecavir, tenofovir disoproxil fumarato e interferón pegilado, por lo que cualquiera de ellos podría ser utilizado como el comparador adecuado. El resto de nucleós(t)idos (lamivudina, adefovir y telbivudina) no están recomendados por las GPC, por lo que no se consideran comparadores óptimos, debido a su alta tasa de resistencia.

Justificación de la selección de las variables

El nivel de replicación del VHB (respuesta virológica) representa el biomarcador predictivo único más fuerte asociado con la progresión de la enfermedad y el resultado a largo plazo de la infección crónica por VHB. Se ha demostrado que la inhibición de la replicación viral mediante el tratamiento antiviral logra la eliminación de la actividad necroinflamatoria inducida por el VHB crónica y los procesos hepáticos fibróticos progresivos en la gran mayoría de los pacientes, reduciendo a su vez el riesgo de HCC. Por lo tanto, esta variable representa la piedra angular de todos los intentos terapéuticos actuales⁶.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

No se han localizado informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen tenofovir alafenamide en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Se identificó un informe que NICE iba a desarrollar: “*Tenofovir alafenamide for treating chronic hepatitis B*”. Finalmente, NICE no elaboró ningún informe y no pudo hacer ninguna recomendación sobre el uso en el NHS de tenofovir alafenamida para el tratamiento de la hepatitis B porque no recibió ninguna información de la evidencia por parte del laboratorio titular. No obstante, esta decisión será revisada si el laboratorio envía dicha información¹¹.

Se localizaron (fecha de la búsqueda: Mayo 2017) un total de 125 artículos (ninguno en *The Cochrane Library* ni en CRD, 14 en MEDLINE y 111 en EMBASE). Sólo dos de ellos cumplieron los criterios de inclusión.

Por tanto, para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los resultados de los ECA pivotales^{12,13} así como los datos de actualización del mismo disponibles en el EPAR¹⁴.

En las tablas 3 y 8 se muestran las características de los estudios y a continuación se describen los resultados de eficacia (tablas 4, 5, 9 y 10). Finalmente, los resultados de seguridad se explicitan en las tablas 6, 7, 11 y 12.

ECA (Buti et al., 2016)¹²

Tabla 3. Características del ECA

Estudio	Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Número de registro en <i>clinicaltrials.gov</i> : NCT01940341.
Diseño	Fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, de 2 brazos en los que se compara tenofovir alafenamide frente a tenofovir disoproxil fumarato en la asignación (2:1). Los pacientes se estratificaron según la concentración de ADN VHB y tratamiento antiviral oral previo.
Duración	Periodo de reclutamiento de pacientes: 12 septiembre 2013 – 31 octubre 2014. Estudio doble ciego (hasta 96 semanas). Estudio abierto hasta la semana 144 (3 años) con previsión observacional de 384 semanas (8 años). Todos los pacientes después de la semana 144 pasarían a tomar tenofovir alafenamide en un brazo abierto hasta la semana 384. Análisis primario a las 48 semanas y análisis posterior a las 72 semanas.
Hipótesis	No inferioridad. Tenofovir alafenamide es no inferior en eficacia a tenofovir disoproxil fumarato, en términos de proporción de pacientes con < 29 UI/ml ADN VHB a las 48 semanas (margen de no inferioridad del 10 %).
Grupo tenofovir alafenamide (n = 285)	Tenofovir alafenamide 25 mg/día más placebo.
Grupo tenofovir disoproxil fumarato (n = 141)	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg/día más placebo.
Variables evaluadas	<u>Variable principal:</u> - Proporción de pacientes con menos de 29 UI/ml de ADN VHB a la semana 48 de tratamiento, determinado por el test COBAS taqman HBV con el uso de High Pure System (Roche Molecular Systems, Inc; Pleasanton, CA, USA) con un límite inferior de cuantificación de 29 UI/ml y un límite inferior de detección de 10 UI/ml. <u>Variables secundarias:</u> - Proporción de pacientes con normalización de los niveles de ALT a la semana 48. - Proporción de pacientes con pérdida del HBsAg. - Proporción de pacientes con seroconversión HBsAg. - Cambio en fibrosis respecto al basal. - Incidencia de mutaciones resistentes al fármaco. - Porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea de la cadera. - Porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea de la columna. - Cambio con respecto a los niveles basales de creatinina en suero. - Anormalidades en valores de laboratorio. - Eventos adversos.
Descripción del análisis	Se calculó un tamaño de muestra de 260 pacientes para el brazo tratado con tenofovir alafenamide y de 130 para el de tenofovir disoproxil fumarato para descartar, con una potencia del 90 %, la no inferioridad con un nivel del 10 % y un nivel de significancia unilateral de 0,025. Esto asume que la diferencia en la proporción de pacientes con ADN VHB < 29 UI/ml sea 0 y que la proporción

	<p>de pacientes con ADN VHB < 29 UI/ml en el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato sea 91 %. El margen de no inferioridad utilizado está basado en los resultados de un ECA fase III en los que se compara tenofovir disoproxil fumarato frente a adefovir dipivoxil en pacientes con hepatitis B crónica. En ese ensayo, el 91 % de los pacientes HBeAg negativos que recibieron tenofovir disoproxil fumarato tuvieron niveles de ADN HBV < 29 UI/ml en la semana 48 por el 56 % de los pacientes que recibieron adefovir dipivoxil. Un margen del 10 %, que fue acordado por las autoridades reguladoras (FDA), conserva al menos el 60 % del límite inferior del 95 % IC para la diferencia entre tenofovir alafenamide y tenofovir disoproxil fumarato. Para las variables que se midieron con proporciones, se utilizó un enfoque de los datos perdidos en ambos brazos. Se utilizó la proporción de Mantel-Haenszel ajustada por estratificación atendiendo a si los pacientes tenían experiencia con tratamiento antiviral oral y a los niveles basales de ADN HBV. Para controlar el error tipo I en las variables primarias y secundarias de seguridad, las pruebas de hipótesis se realizaron de manera secuencial. Se hizo análisis por protocolo que estaba preespecificado, además de ITT. Durante el estudio, un comité de monitorización de datos independiente revisó 5 veces (cada 6 meses) los resultados de seguridad.</p>
Criterios de Inclusión	<p>Pacientes de al menos 18 años con infección crónica de hepatitis B HBeAg negativo (con concentraciones plasmáticas de ADN de VHB > 20 000 UI/ml), concentraciones séricas de ALT > 60 U/L en hombres o > 38 U/L en mujeres y no más de 10 veces el límite superior normal y aclaramiento de creatinina estimado de al menos 50 ml/min. Se incluyen tanto pacientes <i>naïve</i> como pacientes previamente tratados con antivirales orales durante 12 semanas o más. Pacientes tratados con interferón deben haber finalizado su tratamiento 6 meses antes del inicio del estudio.</p>
Criterios de Exclusión	<p>Pacientes con recuento plaquetario ≤ 50 000 cel/μl, niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl, albúmina < 3 g/dl, bilirrubina directa > 2,5 veces el límite superior normal (LSN) y niveles 10 veces superior el LSN de AST y ALT. También se excluyeron pacientes con evidencia de descompensación, carcinoma hepatocelular, coinfectados con hepatitis C, hepatitis D o VIH.</p>
Características basales (grupo tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarato)	<p>Edad (años): 45 vs. 48. Sexo (hombres) (%): 61 vs. 61. Raza (asiáticos) (%): 72 vs. 72. IMC (kg/m²): 24,6 vs. 24,9. ADN HBV (log₁₀ UI/ml): 5,7 vs. 5,8. ADN HBV < 7 log₁₀ UI/ml (%): 81 vs. 83. Genotipo VHB (%): A: 5 vs. 4; B: 21 vs. 29; C: 40 vs. 34; D: 32 vs. 30; E: 0 vs. 2; F: 0 vs. 1; desconocido: 0 vs. < 1. Uso previo de nucleot(s)ido (%): 21 vs. 22. Uso previo de interferón (%): 10 vs. 14. ALT (U/L): 67 vs. 67. Concentración ALT > LNS por laboratorio central (%): 83 vs. 86. Concentración ALT > LNS por AASLD (%): 97 vs. 99. Score FibroTest ≥ 0,75 (%): 11 vs. 14. eGFR por Cockcroft-Gault (ml/min): 104,7 vs. 100,3. Proteinuria ≥ grado 1 (%): 5 vs. 4. Densidad mineral ósea (g/cm³): Cadera: 0,95 vs. 0,94. Columna: 1,05 vs. 1,03.</p>
Seguimiento del tratamiento	<p>El estudio está planteado para un seguimiento de 96 semanas, pero se han publicado los primeros resultados a las 48 semanas. La duración media de exposición a los fármacos en ambos grupos fue de 56 semanas (IQR 48 – 64). La duración total que se estimó fue de 3 años. 96 semanas de enmascaramiento y abierto hasta la semana 144 (ensayo), con una idea de seguimiento observacional hasta de 8 años en total. El 96 % y 95 % de los pacientes completaron el estudio. Las causas de discontinuaciones fueron variadas, siendo las más comunes los eventos adversos, la retirada del consentimiento informado y pérdidas en el seguimiento.</p>

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA Buti *et al.*^{12,14}

	TAF 25 mg (n = 285) n (%)	TDF 300 mg (n = 140 ^α) n (%)	Diferencias (IC 95 %)	Valor p
Pacientes con ADN VHB < 29 UI/ml (semana 48) n (%)	268 (94)	130 (93)	1,8 % (-3,6 — 7,2)	0,47
Pacientes con ADN VHB < 29 UI/ml* (semana 48)	265 (97,5)	125 (97,7)	0,5 % (-3,3 — 4,4)	0,72
Pacientes con ADN VHB < 29 UI/ml (semana 72)	264 (92,6)	129 (92,1)	0,6 % (-5,3 — 6,4)	0,84
Pacientes con ALT normalizada según laboratorio central†	196/236 (83)	91/121 (75)	8 % (-1,3 — 17,2)	0,076
Pacientes con ALT normalizada según tasa de AASLD‡	137/276 (50)	44/138 (32)	17,9 % (8 — 27,7)	0,0005
Pacientes con pérdida de Ag HBs	0/281	0/138	0 % (-2,6 — 2,6)	-

*: Análisis por protocolo.
†: Definida como ALT por encima de un LSN de ≤ 43 U/L para hombres y ≤ 34 U/L para mujeres menores de 69 años; ≤ 35 U/L para hombres y ≤ 32 U/L para mujeres mayores de 69 años y no más de 10 veces el LSN por un laboratorio central.
‡: 30 U/L para hombres y 19 U/L para mujeres por la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD).
α: Hubo 1 paciente aleatorizado no tratado.

No se registró ninguna pérdida de HBsAg en ningún paciente en ninguno de los 2 brazos del estudio a las 48 semanas de seguimiento.

En la siguiente tabla se recogen los fracasos y los motivos de estos a las 48 y 72 semanas.

Tabla 5. Fracasos del tratamiento del ECA Buti *et al.*^{12,14}

	TAF 25 mg (n = 285) n (%)	TDF 300 mg (n = 140) n (%)	TAF 25 mg (n = 285) n (%)	TDF 300 mg (n = 140) n (%)
	Semana 48		Semana 72	
Pacientes con ADN VHB ≥ 29 UI/ml	7 (2,5)	4 (2,9)	8 (2,8)	2 (1,4)
Pacientes con interrupción debido a la falta de eficacia	0	0	0	0
Pacientes con interrupción debido a los eventos adversos/muertes	3 (1,1)	1 (0,7)	4 (1,4)	2 (1,4)
Pacientes con interrupción debido a otras razones*	6 (2,1)	4 (2,9)	9 (3,2)	7 (5,0)
Pérdidas durante el estudio	0	0	0	0

*: Otras razones: decisión del investigador, retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, no cumplimiento del tratamiento, violación del protocolo, embarazo y terminación del estudio por sponsor.

Tabla 6. Resultados de variables relacionadas con seguridad del ECA Buti *et al.*^{12,14}

	TAF 25 mg (n = 285) (IC 95 %)	TDF 300 mg (n = 140) (IC 95 %)	Diferencias (IC 95 %)	Valor p
Cambio en la creatinina sérica respecto a la basal	0,01 mg/dl (0,00 — 0,02)	0,02 mg/dl (0,00 — 0,04)	-0,01 (-0,03 — 0,01)	0,32
Cambio en la tasa de FG (por Cockcroft-Gault) respecto a la basal	-1,8 ml/min (RIQ -7,8 — 6)	-4,8 ml/min (RIQ -12 — 3)	-	0,004
Porcentaje de disminución de densidad mineral ósea en cadera	-0,29 % (-0,55 — -0,03)	-2,16 % (-2,53 — 1,79)	1,87 % (-1,22 — -0,54)	0,0001
Porcentaje de disminución de densidad mineral ósea en columna vertebral	-0,88 % (-1,22 — -0,54)	-2,51 % (-3,09 — -1,94)	1,64 % (1,01 — 2,27)	< 0,0001

FG: filtración glomerular

Tabla 7. Resultados de seguridad: eventos adversos e incidencias analíticas de laboratorio del ECA Buti *et al.*¹²

	TAF 25 mg (n = 285) n (%)	TDF 300 mg (n = 140) n (%)
Pacientes sin ningún evento adverso	210 (74)	99 (71 %)
Muertes	0	1 (< 1)*
Pacientes con eventos adversos que suspendieron el tratamiento	3 (1)	2 (1)
Pacientes con eventos adversos de grado 3 ó 4	12 (4)	6 (4)
Pacientes con eventos adversos graves	14 (5)	9 (6)
Eventos adversos que se produjeron en ≥ 5 % de pacientes de cualquier grupo		
- Cefaleas	40 (14)	14 (10)
- Nasofaringitis	30 (11)	15 (11)
-Infección respiratoria del tracto superior	35 (12)	10 (7)
- Tos	18 (6)	8 (6)
- Fatiga	16 (6)	9 (6)
- Artralgias	11 (4)	10 (7)
- Náuseas	15 (5)	9 (6)
- Dolor de espalda	14 (5)	7 (5)
Pacientes con incidencias grado 3 ó 4 en valores analíticos de laboratorio†	82/282 (29)	3/140 (21)
Incidencias en valores analíticos de laboratorio grado 3 ó 4 en ≥1% de		

pacientes[‡]:		
- ALT > 5 x LSN	8 (3)	4 (3)
- ASP > 5 x LSN	8 (3)	4 (3)
- amilasa > 2 x LSN	14 (5)	3 (2)
-γ-glutamil transferasas > 5 x LSN	0	3 (2)
-Glucosa en ayunas > 250 mg/dl	4/280 (1)	0
- Colesterol total > 300 mg/dl	3/280 (1)	0
- LDL en ayunas > 300 mg/dl	14/277 (5)	1/135 (1)
- Creatina quinasa ≥10 x LSN	7 (2)	3 (2)
- Glucosa no ayunas > 250 mg/dl	10 (4)	2 (1)
- Sangre oculta heces	17 (6)	7 (5)
- Eritrocitos en orina	17/252 (7)	9/127 (7)
- Glucosa en orina	15 (5)	2 (1)
LSN = límite superior de la normalidad.		
*Un hombre asiático de 51 años con cirrosis murió de carcinoma hepatocelular en la semana 56.		
†Los resultados de laboratorio están basados en 282 pacientes para TAF 25 mg y 140 pacientes para TDF 300 mg, a menos que se indique lo contrario.		
‡Los valores son n (%) de pacientes con cualquier anomalía de laboratorio dada.		

Ambos tratamientos fueron bien tolerados y tienen perfiles de seguridad muy similares. La mayoría de los eventos adversos fueron de leves a moderados. Los más comunes fueron cefalea, nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior. La supresión del tratamiento debido a los eventos adversos no fue común (3 pacientes (1 %) en el brazo TAF y 2 (1 %) en el brazo TDF). Ninguno de los eventos adversos graves que sufrieron pacientes de ambos grupos fue relacionado con el tratamiento del estudio según los investigadores.

Los eventos adversos graves que ocurrieron en más de un paciente fueron carcinoma hepatocelular, que ocurrió en un paciente que recibió TAF y tres pacientes que recibieron TDF, cálculo uretral en dos pacientes que recibieron TAF y celulitis en dos pacientes tratados con TDF.

Ningún paciente falleció durante el tratamiento, pero un paciente asiático de 51 años con genotipo C del VHB y cirrosis que recibió TDF suspendió después de 54 semanas de tratamiento tras ser diagnosticado de carcinoma hepatocelular y embolia pulmonar falleciendo 9 días después. El carcinoma hepatocelular se enumeró como la causa de la muerte.

La incidencia de anomalías de parámetros bioquímicos de grado 3 ó 4 fue un poco mayor en los pacientes que recibieron TAF pero no fueron importantes.

A las 72 semanas de seguimiento los resultados de seguridad fueron muy similares a los de las 48 semanas.

Evaluación de la calidad del estudio:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el ECA de Buti *et al.*¹² presenta **riesgo de sesgo bajo** para la todos los dominios propuestos excepto en el dominio “otras fuentes de sesgo” y “notificación selectiva de resultados”. Ver Anexo I.

ECA (Chan *et al.*, 2016)¹³

Tabla 8. Principales características del estudio Chan *et al.*¹³

Estudio	Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Número de registro en <i>clinicaltrials.gov</i> : NCT01940471.
Diseño	Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad, con 2 brazos en los que se compara tenofovir alafenamide frente a tenofovir disoproxil fumarato en la asignación (2:1). Los pacientes se estratificaron según la concentración de ADN VHB y experiencia

	con tratamiento previo.
Duración	Estudio doble ciego (hasta 96 semanas). Con estudio de extensión de 8 años en total. Análisis primario a las 48 semanas.
Hipótesis	No inferioridad. Tenofovir alafenamide es no inferior en eficacia a tenofovir disoproxil fumarato, en términos de proporción de pacientes con < 29 UI/ml ADN VHB a las 48 semanas (margen de no inferioridad del 10 %).
Grupo tratamiento (n = 582)	TAF 25 mg/día vía oral, más placebo.
Grupo control (n = 293)	TDF 300 mg/día vía oral, más placebo.
Variables evaluadas	<p><u>Variable principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Proporción de pacientes con ADN del VHB inferior a 29 UI/ml a la semana 48 determinado por PCR (COBAS TaqMan HBV Test for use with the High Pure System; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) con un límite inferior de cuantificación de 29 UI/ml y un límite inferior de detección de 10 UI/ml. <p><u>Variables secundarias:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Proporción de pacientes con pérdida de AgHBe y con seroconversión de AgHBe frente a anti-HBe. -Porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea de la cadera. -Porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea de la columna. -Cambio con respecto a los niveles basales de creatinina en suero. -Proporción de pacientes con normalización de ALT (definida como ALT por encima de un LSN de 43 U/L para los hombres y 34 U/L para las mujeres menores de 68 años, 35 U/L para los hombres y 32 U/L para las mujeres mayores de 68 años y no más de diez veces la LSN por el rango normal del laboratorio central, o por AASLD: 30 U/L para los hombres y 19 U/L para las mujeres). -Vigilancia de la resistencia; incidencia de mutaciones resistentes a fármacos en pacientes con ADN de VHB de 69 UI/ml o superior. -Proporción de pacientes con pérdida de AgHBs y de seroconversión de AgHBs a anti-HB. -Cambio en la fibrosis hepática respecto al basal. -Eventos adversos. -Anormalidades en valores de laboratorio: análisis hematológico, pruebas de química sérica, parámetros de lípidos y glucosa en ayunas, análisis de orina y heces.
Descripción del tipo de análisis	<p>Los tamaños de muestra de cada brazo se calcularon para tener un poder del 84% para establecer la no inferioridad con un margen de 10 % con un nivel de signo unilateral de 0,025. El margen de no inferioridad se basó en los resultados de un ensayo de fase 3 que comparaba TDF con adefovir dipivoxil en pacientes con infección crónica por VHB. En ese ensayo, el 69 % de los pacientes con AgHBe positivo VHB que recibía tenofovir disoproxil fumarato tuvieron menos de 29 UI/ml a la semana 48 frente al 9 % de los pacientes que recibieron adefovir dipivoxil. Un margen de no inferioridad del 10 % conserva al menos el 80 % del límite inferior del IC del 95 % para la diferencia entre el tenofovir disoproxil fumarato y el adefovir dipivoxil</p> <p>La seguridad y la eficacia se evaluaron en el conjunto de análisis completo, que se definió como todos los pacientes que fueron asignados al azar y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. También se evaluó la variable primaria en un análisis por protocolo preespecificado.</p> <p>Se utilizó la proporción de Mantel-Haenszel ajustada por estratificación utilizando como criterios de estratificación el tratamiento antiviral oral previo y las concentraciones de ADN basal del VHB ($\geq 8 \log_{10}$ UI/ml vs. $< 8 \log_{10}$ UI/ml).</p> <p>Para controlar el error tipo I en las variables primarias y secundarias de seguridad, las pruebas de hipótesis se realizaron de manera secuencial.</p> <p>Durante el estudio, un comité independiente de monitorización de datos revisó los resultados de seguridad cinco veces (cada 6 meses aprox.) Se utilizó la versión 9.2 de SAS para todos los análisis.</p>
Criterios de inclusión	Pacientes ≥ 18 años de edad con infección crónica por VHB con AgHBe positivo (con concentraciones plasmáticas de VHB de ADN $> 20\,000$ UI/ml), concentraciones séricas de ALT > 60 U/L en hombres o > 38 U/L en mujeres y en no más de 10 veces el límite superior de normalidad [LSN], un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min (por el método de Cockcroft-Gault).

	Los pacientes que recibieron tratamiento con cualquier agente antiviral para la infección por VHB, fueron elegibles si cumplían con los criterios de ingreso preestablecidos.
Criterios de exclusión	Pacientes con recuento plaquetario de $\leq 50\ 000$ células/ μ l, niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl, albúmina < 3 g/dl, bilirrubina directa $> 2,5$ veces el LSN, AST o ALT > 10 veces el LSN. Los pacientes con evidencia de descompensación (ascitis clínica, encefalopatía o hemorragia digestiva) y aquellos con carcinoma hepatocelular.
Características basales (grupo tratamiento vs. control)	<p>-Edad (años): 38 vs. 38. -Mujeres (%): 36 vs. 35. -Raza (%): asiáticos 83 vs. 79. -IMC (kg/m²): 23,8 vs. 24,1. -ADN VHB (log₁₀ UI/ml): 7,6 vs. 7,6. -AgHBe positivo* (%): 98 vs. 99. -Genotipos VHB (%): A: 7 vs. 9; B: 17 vs. 16; C: 52 vs. 52; D: 23 vs. 22; E: < 1 vs. < 1; F: 1 vs. 1; desconocido: 0 vs. < 1. -ALT (U/L): 117 vs. 125. -Concentración ALT $>$ LSN por criterio de laboratorio central (%): 92 vs. 92. -Concentración ALT $>$ LSN por criterio de AASLD (%): 98 vs. 99. -Creatinina sérica (mg/L): 0,81 vs. 0,82. -Estimación de tasa de FG por Cockcroft-Gault (mL/min): 113,7 vs. 112,5. -FibroTest score: 0,34 vs. 0,32. -Cirrosis (%): SI = 7 vs. 8; NO = 65 vs. 65; desconocido = 28 vs. 27 -Densidad mineral ósea por absorciometría de rayos X de energía dual (g/cm²): cadera = 0,96 vs. 0,96; columna vertebral = 1,06 vs. 1,06.</p> <p><i>*18 pacientes que fueron positivos para AgHBe en el cribado pero fueron negativos para AgHBe al inicio; La pérdida de AgHBe fue confirmada en 14 de los 18 pacientes.</i></p>
Seguimiento del tratamiento	<p>Los resultados que se aportan en el análisis primario corresponden a 48 semanas de tratamiento. La duración que se estimó fue de 96 semanas de enmascaramiento. Con estudio de extensión hasta de 8 años en total. La duración media de la exposición al fármaco del estudio enmascarado en el momento del presente análisis fue de 57 semanas (IQR 48-72) en ambos grupos. Los pacientes fueron reclutados desde el 11 de septiembre de 2013 hasta el 20 de diciembre de 2014.</p> <p>El 94 % y 95 % de los pacientes completaron el estudio. Las causas de discontinuaciones fueron variadas, siendo las más comunes la retirada del consentimiento informado, los eventos adversos y pérdidas en el seguimiento.</p>

Tabla 9. Resultados de eficacia del ECA de Chan *et al.*^{13,14}

	TAF 25 mg (n = 581 ^a) n (%)	TDF 300 mg (n = 292 ^b) n (%)	Diferencias (IC 95 %)	Valor p
Pacientes con ADN VHB < 29 UI/ml (semana 48)	371 (64)	195 (67)	-3,6 % (-9,8 — 2,6)	0,25
Pacientes con ADN VHB < 29 UI/ml* (semana 48)	364 (66,9)	189 (69,0)	-2,6 % (-8,9 — 3,6)	0,41
Pacientes con ADN VHB < 29 UI/ml (semana 72)	416 (71,6)	210 (71,9)	-0,9 % (-7,0 — 5,2)	0,78
Pacientes con pérdida de AgHBe†	78/565 (14)	34/285 (12)	1,8 % (-3,0 — 6,5)	0,47
Pacientes con seroconversión AgHBe†	58/565 (10)	23/285 (8)	2,1 % (-2,0 — 6,3)	0,32
Pacientes con pérdida de AgHBs‡	4/576 (1)	1/288 (< 1)	0,4 % (-1,1 — 1,8)	0,52

Pacientes con seroconversión AgHBs \ddagger	3/576 (1)	0	0,5 % (-0,7 — 1,7)	0,22
Pacientes con ALT normalizada según laboratorio central \S	384/537 (72)	179/268 (67)	4,6 % (-2,3 — 11,4)	0,18
Pacientes con ALT normalizada según tasa normal de AASLD $\#$	257/572 (45)	105/290 (36)	8,7 % (1,8 — 15,6)	0,014

*: Análisis por protocolo.
 \ddagger : Entre los pacientes que eran seropositivos para HBeAg y negativos para anti-Hbe al inicio.
 \ddagger : Entre los pacientes que eran seropositivos para HBsAg y negativos para anti-Hbs al inicio.
 \S : Entre los pacientes con ALT basal por encima del rango normal del laboratorio central.
 $\#$: Entre los pacientes con ALT basal por encima del rango normal definido por la AASLD.
 α : Hubo un paciente aleatorizado no tratado.
 β : Hubo un paciente aleatorizado no tratado.

En la siguiente tabla se recogen los fracasos y los motivos de estos a las 48 y 72 semanas.

Tabla 10. Fracasos del tratamiento del ECA Chan *et al.*^{13,14}

	TAF 25 mg (n = 581) n (%)	TDF 300 mg (n = 292) n (%)	TAF 25 mg (n = 581) n (%)	TDF 300 mg (n = 292) n (%)
	Semana 48		Semana 72	
Pacientes con ADN VHB \geq 29 UI/ml	183 (31,5)	88 (30,1)	131 (22,5)	59 (20,2)
Pacientes con interrupción debido a la falta de eficacia	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0
Pacientes con interrupción debido a los eventos adversos/muertes	6 (1,0)	3 (1,0)	8 (1,4)	4 (1,4)
Pacientes con interrupción debido a otras razones*	19 (3,3)	6 (2,1)	25 (4,3)	16 (5,5)
Pérdidas durante el estudio	1 (0,2)	0	0	3 (1,0)

*: Otras razones: decisión del investigador, retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento, no cumplimiento del tratamiento, violación del protocolo, embarazo y terminación del estudio por sponsor.

Tabla 11. Resultados de variables relacionadas con seguridad del ECA Chan *et al.*^{13,14}

	TAF 25 mg (n = 581) (IC 95 %)	TDF 300 mg (n = 292) (IC 95 %)	Diferencias (IC 95 %)	Valor p
Cambio en la creatinina sérica respecto a la basal	0,01 mg/dl (0,00 — 0,02)	0,03 mg/dl (0,02 — 0,04)	-	0,02
Cambio en la tasa de FG (por Cockcroft-Gault) respecto a la	-0,6 ml/min (RIQ -8,4 — 7,8)	-5,4 ml/min (RIQ -12,6 — 3,0)	-	< 0,0001

basal				
Porcentaje de disminución de densidad mineral ósea en cadera	-0,10 % (-0,29 — 0,09)	-1,72 % (-2,02 — -1,41)	1,62 % (1,27 — 1,96)	< 0,0001
Porcentaje de disminución de densidad mineral ósea en columna vertebral	-0,42 % (-0,66 — -0,17)	-2,29 % (-2,67 — -1,92)	1,88 % (1,44 — 2,31)	< 0,0001

FG: filtración glomerular

Tabla 12. Resultados de seguridad: eventos adversos e incidencias analíticas de laboratorio del ECA Chan *et al.*¹³

	TAF 25 mg (n = 581) n (%)	TDF 300 mg (n = 292) n (%)
Pacientes sin ningún evento adverso	398 (69)	192 (66)
Muertes	1 (< 1)	0
Pacientes con eventos adversos que suspendieron el tratamiento	6 (1)	3 (1)
Pacientes con eventos adversos de grado 3 ó 4	27 (5)	11 (4)
Pacientes con eventos adversos graves	22 (4)	12 (4)
Eventos adversos que se produjeron en ≥ 5 % de pacientes de cualquier grupo		
- Infección respiratoria del tracto superior	51 (9)	22 (8)
- Nasofaringitis	56 (10)	16 (5)
- Cefaleas	42 (7)	22 (8)
- Tos	37 (6)	19 (7)
- Fatiga	33 (6)	14 (5)
- Diarrea	27 (5)	15 (5)
- Dolor abdominal	19 (3)	15 (5)
Pacientes con incidencias grado 3 ó 4 en valores analíticos de laboratorio*	187 (32)	96 (33)
Anormalidades en valores analíticos de laboratorio grado 3 o 4 en un porcentaje de pacientes mayor o igual al 1% [†] :		
-Neutrófilos absolutos < 750 cél/μl	7 (1)	1/286 (< 1)
- ALT > 5 x LSN	62 (11)	36 (13)
- ASP > 5 x LSN	20 (3)	19 (7)
- Amilasa > 2 x LSN	9 (2)	7/287 (2)
- Creatina quinasa ≥ 10 x LSN	18 (3)	10 (3)
- LDL en ayunas > 300 mg/dl	23/560 (4)	0 /282 (0)
-γ-glutamyl transferasas > 5 x LSN	3 (1)	3 (1)
- Glucosa no ayunas > 250 mg/dl	16/574 (3)	5/287 (2)
- Sangre oculta heces	49 (8)	23/286 (8)
- Eritrocitos en orina	42/516 (8)	26/259 (10)
- Glucosa en orina	26 (5)	3/286 (1)

LSN = límite superior de la normalidad.
[†]Los resultados de laboratorio están basados en 577 pacientes para TAF 25 mg y 288 pacientes para TDF 300 mg, a menos que se indique lo contrario. Los valores son n (%) de pacientes con cualquier anomalía de laboratorio dada.

Ambos tratamientos fueron bien tolerados. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Los más comunes fueron infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefaleas. Ninguno de los eventos adversos graves que sufrieron los pacientes de ambos grupos fue relacionado con el tratamiento del estudio según los investigadores.

Los eventos adversos graves que ocurrieron en más de un paciente fueron carcinoma hepatocelular (dos pacientes que recibieron TDF) y mareos (dos pacientes recibieron TAF).

Ningún paciente falleció durante el tratamiento, pero un paciente con cirrosis que recibió TAF entró en coma el día 98 (semana 14) y detuvo el tratamiento. Murió dos días después; La causa de la muerte fue una parada cardiorrespiratoria por complicaciones de la gripe H1N1.

La incidencia de anomalías de laboratorio de grado 3 ó 4 fue similar en ambos grupos de tratamiento.

Evaluación de la calidad del estudio:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane, el ECA de Chang *et al.*¹³ presenta **riesgo de sesgo bajo** para la todos los dominios propuestos excepto en el dominio "otras fuentes de sesgo". Ver Anexo I.

Análisis conjunto de los resultados de los ECA de Buti *et al.*^{12, 14} y Chan *et al.*^{13, 14}

Además de los principales resultados recogidos en las tablas anteriores, estos estudios nos muestran resultados de otras variables que se han utilizado, que tienen menos relevancia clínica pero aportan información adicional para un conocimiento más amplio del fármaco.

El genotipo vírico D fue el que obtuvo una menor respuesta viral en ambos brazos de tratamiento en los 2 estudios. En relación con las mutaciones basales del VHB, los pacientes con mutaciones primarias (resistencia a entecavir, lamivudina o adefovir) obtuvieron una menor respuesta viral (ADN VHB < 29 UI/ml) en el brazo tratado con TAF que en el brazo tratado con TDF (46,3 % vs. 62,1 %). Por otro lado, los pacientes con cirrosis obtuvieron una menor respuesta viral a TAF frente a TDF en ambos estudios (Buti *et al.*¹²: 87 % vs. 95 %; Chan *et al.*¹³: 69 % vs. 77 %), siendo la respuesta menor en los pacientes AgHBe positivos que en los pacientes AgHBe negativos.

La mediana de la disminución en relación a los valores basales de los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos fue mayor en el brazo tratado con TDF que en el brazo TAF.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Tenofovir alafenamide es un profármaco que se ha ensayado en pacientes con hepatitis B crónica tanto con HBeAg-negativos como positivos mediante 2 ensayos fase III aleatorizados de no inferioridad, doble ciego, obteniendo la autorización positiva de la EMA al mostrar no inferioridad en eficacia frente a tenofovir disoproxil fumarato.

Las características basales de ambos grupos en los 2 ensayos fueron muy similares. Cabe destacar que en el estudio de Buti *et al.*¹² los pacientes incluidos en el brazo TAF fueron ligeramente más jóvenes que los pacientes incluidos en el brazo tratado con TDF.

La mayoría de la población fue de origen asiático donde predomina el genotipo C. El comparador utilizado se considera adecuado y de referencia, ya que es recomendado, junto a entecavir, por las diferentes GPC localizadas.

Se utilizaron diferentes variables de medidas de resultados destacando la respuesta virológica (nivel ADN VHB en sangre < 29 UI/ml) como variable principal en los estudios a las 48 y 72 semanas, considerándose como adecuada. Los 2 estudios demostraron la no inferioridad, con un margen de 10 %, de tenofovir alafenamide frente a tenofovir disoproxil fumarato tanto en la variable principal como en el resto de variables secundarias (normalización de la ALT, pérdida antígeno superficie...) utilizadas relacionadas con la eficacia. No obstante, este margen de no inferioridad del 10 % podría ser cuestionable en los pacientes AgHBe-

positivos debido a que la respuesta de estos pacientes al tratamiento es notablemente inferior respecto a los pacientes AgHBe-negativos. Los resultados fueron coincidentes entre el análisis por ITT y por protocolo. No obstante, lo relevante para la comunidad científica y para la población general hubiera sido que el nuevo tratamiento fuera superior al control y no que sea no inferior. Solo en un porcentaje ínfimo de pacientes en ambos brazos se produjo la pérdida del anticuerpo de superficie y solo en casos con AgHBe positivo. Además, el porcentaje de pacientes con pérdida o seroconversión del AgHBe fueron bajos. Por otro lado, TAF mostró en ambos estudios una mayor normalización de los valores de ALT, aunque hoy en día no se conoce bien la relevancia clínica de este hecho. Finalmente, no se utilizaron como medidas de resultados variables clínicamente relevantes como la aparición de cirrosis y carcinoma hepatocelular, y calidad de vida.

Ambos tratamientos fueron seguros y bien tolerados. Sin embargo, habría que destacar que tenofovir alafenamide sí obtiene mejores resultados de seguridad en variables secundarias subrogadas relacionadas con la función renal y ósea (cambio respecto al basal de la creatinina sérica y filtración glomerular, disminución densidad mineral ósea de cadera y columna), lo que podría sugerir que daña menos a estos órganos. No obstante, se necesitan resultados a largo plazo (los estudios se extenderán hasta 8 años) que confirmen las datos de seguridad y puedan ser corroborados con la utilización de variables duras como número de fracturas óseas. Por otro lado, tenofovir alafenamide se podría asociar con ligeros aumentos en parámetros lipídicos.

Actualmente, y que aunque se haya autorizado para esta población, no existen datos de eficacia y seguridad de tenofovir alafenamide en adolescentes con hepatitis B crónica. Estos datos se obtendrán con el estudio planeado NCT02932150¹⁵.

No se ha mostrado que haya diferencias en los dos tratamientos entre los distintos subgrupos analizados. La respuesta antiviral sostenida se dio en pacientes con y sin tratamiento previo.

En relación a la validez interna, la calidad de los ensayos es adecuada presentando un riesgo de sesgo poco claro en el apartado de otras fuentes de sesgo debido a que los estudios fueron financiados por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que muchos de los autores de las publicaciones donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con dicho laboratorio fabricante.

En cuanto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés, y es por tanto, aceptable.

A continuación, en la Tabla 13 se indica la aplicabilidad de la evidencia.

Tabla 13. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	<p>Pacientes adultos con hepatitis B crónica (concentraciones plasmáticas ADN de VHB > 20 000 UI/ml).</p> <p>Se incluyeron pacientes con concentraciones séricas de ALT > 60 U/L en hombres o > 38 U/L en mujeres y no más de 10 veces el límite superior normal y aclaramiento de creatinina estimado de al menos 50 ml/min. También se incluyen tanto pacientes naive como pacientes previamente tratados con antivirales orales durante 12 semanas o más.</p> <p>Se excluyeron pacientes con evidencia de descompensación, carcinoma hepatocelular, coinfectados con hepatitis C, hepatitis D o VIH.</p>
Intervención	<p>La dosis y régimen empleados de tenofovir alafenamide (25 mg / día) coinciden con las indicaciones autorizadas en ficha técnica.</p>

Comparadores	El comparador utilizado se consideró adecuado (tenofovir disoproxil fumarato 300 mg / día).
Resultados	Los resultados medidos reflejan beneficios clínicos y riesgos relevantes. Aunque no se han utilizados variables importantes como la aparición de cirrosis y carcinoma hepatocelular, y calidad de vida. Se está pendiente de la confirmación de estos resultados a medio y largo plazo (96, 144 y 384 semanas).
Entorno	El entorno geográfico y clínico de los estudios pivotaes refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la Tabla 14 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo **PICO (D)** (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Desing*), para la evaluación de la eficacia y seguridad de tenofovir alafenamide en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable de resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia de alguno de los elementos de la pregunta PICO (D) indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 14. Perfil y *gaps* de evidencia.

Pregunta de investigación					
Justificación para el uso del fármaco.					
Tenofovir alafenamide es un fármaco que se ha aprobado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos y adolescentes (de 12 años y con un peso corporal de al menos 35 kg) (EMA,10/11/16) ¹ . Para esta indicación ya existe tratamiento (tenofovir disoproxil fumarato, entecavir e interferón pegilado) y tenofovir alafenamide se añadiría a la terapia existente aportando una posible mejora en la seguridad del tratamiento.					
Pacientes Pacientes adultos con hepatitis B crónica (concentraciones plasmáticas ADN de VHB > 20 000 UI/ml).	Intervención Tenofovir alafenamide 25 mg / día.			Comparador/es - Tenofovir disoproxil fumarato. - Entecavir. - Interferón pegilado.	
Diseños de los estudios Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.					
Variable Resultado- 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado - 6
Respuesta virológica	Seroconversión HBsAg	Calidad de vida	Aparición de cirrosis / carcinoma hepatocelular	Eventos adversos	Parámetros función renal y ósea
Estado actual de la evidencia disponible					
Variable Resultado- 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado - 6

2 ECA	2 ECA	-	-	2 ECA	2 ECA
Gaps de evidencia					
Población	Intervención	Comparador	Resultados	Diseño	
Pacientes adolescentes (de 12 años y con un peso corporal de al menos 35 kg). Pacientes con carga viral ADN-VHB < 20 000 UI/ml. Pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min. Pacientes coinfectados con hepatitis C o hepatitis D Pacientes con carcinoma hepatocelular. Pacientes con evidencia de descompensación.	-----	Entecavir Interferón pegilado.	Datos de aparición de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Datos de calidad de vida.	ECA fase III de superioridad.	

Se ha consultado la página web <https://clinicaltrials.gov/>, y actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con tenofovir alafenamide en HBC, y que resultan de mayor interés son:

- NCT02932150: *A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection*¹⁵: Ensayo clínico fase II frente a placebo para evaluar eficacia y seguridad, además de la obtención de información farmacocinética en pacientes adolescentes. Las variables primarias del estudio son la respuesta virológica y los eventos adversos. Resultados esperados para junio de 2019.
- NCT02995252: *The Hope Study: Characterizing patients with Hepatitis B and C*¹⁶: Estudio observacional para evaluar la terapia y progresión de la enfermedad en pacientes con hepatitis B y C crónicas. La variable primaria del estudio es fibrosis hepática. Resultados esperados para enero de 2020.
- NCT02862548: *A Phase 2, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Containing Regimens in Subjects With Chronic HBV Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant*¹⁷: Estudio fase II para evaluar seguridad y

eficacia de TAF frente a TDF en pacientes con HBC con insuficiencia renal crónica estadio 2 o superior que han sido trasplantados de hígado. Las variables primarias fueron la respuesta virológica y cambio en la filtración glomerular basal. Resultados esperados para febrero de 2018.

- NCT02979613: *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD to Tenofovir Alafenamide (TAF) 25mg QD in Subjects With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed*¹⁸: Estudio fase III para evaluar la eficacia y seguridad del cambio de TDF a TAF en pacientes adultos con HBC virológicamente suprimidos. La variable principal fue la respuesta virológica. Resultados esperados para septiembre de 2018.

5. Puntos clave

Tenofovir alafenamide ha demostrado ser no inferior a tenofovir disoproxil fumarato en el tratamiento de la hepatitis B crónica, tanto en pacientes adultos con AgHBe negativo como positivo, en términos de respuesta viral (ADN VHB < 29 UI/ml) a las 48 y 72 semanas de tratamiento.

Actualmente, no existen datos de eficacia y seguridad de tenofovir alafenamide en adolescentes con hepatitis B crónica.

En cuanto a la seguridad, ambos fármacos son bien tolerados y presentan un perfil de seguridad similar. Sin embargo, tenofovir alafenamide reduce menos la densidad mineral ósea de cadera y columna, y la filtración glomerular que tenofovir disoproxil fumarato. Estos resultados en variables subrogadas podrían indicar un menor daño en hueso y riñón por parte de tenofovir alafenamide. No obstante, para contrastar estos resultados son necesarios estudios a largo plazo con variables de relevancia clínica. Los eventos adversos más frecuentes de tenofovir alafenamide fueron cefaleas, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Vemlidy® (tenofovir alafenamide) [Internet]. Londres: EMA; Nov. 2016. Procedure number: EMA/704543/2016. [consultado 8.5.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/004169/WC500216072.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Vemlidy®. Annex I. Summary of product characteristics [Internet]. Londres: EMA; 2017. [consultado 8.5.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004169/WC500223213.pdf
3. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. [Internet]. Ginebra: WHO; 2015 [consultado 10.5.2017]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf
4. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. [Internet]. Madrid: ISCIII: 2013 [consultado 10.5.2017]. URL: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf
5. Boix R, Amillategui R, Martínez EV, Villarrubia S, Cano R. Una visión general de la hepatitis B. Boletín Epidemiológico Semanal. 2016;24(4).
6. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guideline on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.
7. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, Rodríguez M, Sánchez-Tapias M, Suárez E, et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Gastroenterol Hepatol. 2012;35:512-28.
8. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63(1):261-83.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hepatitis B (chronic): diagnosis and management [CG165] [Internet]. Londres: NICE; [consultado 17.5.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165>
10. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: www.cochrane-handbook.org
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tenofovir alafenamide for treating chronic B [TA435] [Internet]. Londres: NICE; [consultado 2.8.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta435>
12. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang WL, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1(3):196-206.

13. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang WL, Chen CY, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):185-95.
14. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Vemlidy® [Internet]. Procedure number: EMA/793580/2016. Londres: EMA; Mar 2017. [consultado 20.6.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004169/WC500223216.pdf
15. Gilead Sciences. A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2.8.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02932150?term=NCT02932150&rank=1> NLM Identifier: NCT02932150
16. University of Maryland. The Hope Study: Characterizing patients with Hepatitis B and C. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2.8.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02995252?term=NCT02995252&rank=1> NLM Identifier: NCT02995252
17. Gilead Sciences. A Phase 2, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Containing Regimens in Subjects With Chronic HBV Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2.8.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02862548?term=NCT02862548&rank=1> NLM Identifier: NCT02862548
18. Gilead Sciences. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Switching From Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD to Tenofovir Alafenamide (TAF) 25mg QD in Subjects With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2.8.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02979613?term=NCT02979613&rank=1> NLM Identifier: NCT02979613

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰.

Dominios	Referencia: Buti <i>et al.</i> ¹²
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo de sesgo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Bajo riesgo de sesgo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Bajo riesgo de sesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo de sesgo
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo de sesgo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo poco claro*
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro†

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁰.

*Los autores no muestran los resultados de una de las variables secundaria seleccionada, como fue cambio en fibrosis.

†El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por los laboratorios fabricantes del fármaco, y a que muchos de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con el laboratorio.

Dominios	Referencia: Chan <i>et al.</i> ¹³
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo de sesgo
Ocultamiento adecuado de la asignación	Bajo riesgo de sesgo
Cegamiento de los pacientes y del personal	Bajo riesgo de sesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo de sesgo
Datos de resultado incompletos	Bajo riesgo de sesgo
Notificación selectiva de los resultados	Bajo riesgo de sesgo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro*

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁰.

*El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por los laboratorios fabricantes del fármaco, y a que mucho de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con el laboratorio.