

Lucía Yunquera-Romero<sup>1</sup>  
Rocío Asensi-Díez<sup>1</sup>  
Juan Carlos del Río-  
Valencia<sup>1</sup>  
Isabel Muñoz-Castillo<sup>1</sup>  
Manuel Ángel Castaño-  
Carracedo<sup>2</sup>

# Monoterapia con darunavir/cobicistat. Experiencia en un hospital de tercer nivel

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga.

<sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Regional Universitario de Málaga.

## RESUMEN

**Introducción.** La monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r): darunavir (DRV/r) o lopinavir (LPV/r), sólo está contemplada en las principales guías de tratamiento en pacientes pretratados para evitar toxicidad asociada a inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN), reducir costes y simplificar el tratamiento antirretroviral (TAR). Para iniciar una monoterapia basada en IP/r según las guías GESIDA del año 2016, es necesario que el paciente cumpla los siguientes criterios: ausencia de hepatitis crónica B, carga viral plasmática (CVP) (<50 copias/mL) durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o fracasos virológicos (FV) previos a IP/r. Actualmente no hay estudios que evalúen la eficacia y seguridad de una monoterapia con darunavir/cobicistat (DRV/COBI).

**Material y Métodos.** Se trata de un estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes VIH pretratados con DRV/r en monoterapia que cambiaron a una monoterapia con DRV/COBI. El objetivo de nuestro estudio es describir la efectividad y seguridad de la monoterapia con DRV/COBI.

**Resultados.** Se estudiaron 78 pacientes. Los pacientes tuvieron una mediana de 31,29 (6-74,82) meses de monoterapia con DRV/r previo al cambio a DRV/COBI en monoterapia. Nueve de los 78 pacientes desarrollaron "blips" (CVP: 50-200 copias/ml) y cuatro pacientes tuvieron CVP ≥ 200 copias/mL. Un 83,3% (65/78) se mantuvieron con CVP indetectable. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias importantes en el perfil lipídico, función hepática (transaminasas) y función renal entre DRV/r y DRV/COBI en monoterapia.

**Conclusiones.** DRV/COBI en monoterapia, parece ser

efectivo y seguro (perfil lipídico, hepático y renal). Sin embargo, deberían diseñarse estudios específicos que comparasen DRV/r vs. DRV/COBI en monoterapia para comprobar estos resultados.

**Palabras clave:** Monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat.

## Darunavir/cobicistat monotherapy. Experience in a tertiary hospital

### ABSTRACT

**Introduction.** Ritonavir-boosted protease inhibitor (IP/r) monotherapy: darunavir/ritonavir (DRV/r) or lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy is only provided in the major treatment guidelines in pretreated patients to prevent toxicity associated with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI), reduce costs and simplify antiretroviral treatment. To start IP/r monotherapy, according to GESIDA guidelines 2016, patients need to meet the following criteria: absence of chronic hepatitis B, plasma viral load <50 copies/mL for at least 6 months and absence of protease inhibitors mutations or previous virologic failures to IP/r.

Currently, there are no studies that evaluate the efficacy and safety of darunavir/cobicistat (DRV/COBI) monotherapy.

**Methods.** This prospective study analyzed pretreated HIV patients with DRV/r monotherapy that were switched to DRV/COBI monotherapy. The aim of the study is to describe the effectiveness and safety of the DRV/COBI monotherapy.

**Results.** Seventy-eight patients were evaluated. Patients had a median of 31.29 months of DRV/r monotherapy before DRV/COBI monotherapy. Nine of the 78 patients developed "blips" (plasma viral load: 50-200 copies/ml) and four patients had plasma viral load ≥200 copies/mL. An 83.3% (65/78) of the patients remained with undetectable plasma viral load.

Correspondencia:  
Rocío Asensi-Díez  
Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga.  
Avenida de Carlos Haya s/n. CP.29010. Málaga.  
Tfno.: 951291435.  
Fax: 951291493.  
E-mail: rocio.asensi.sspa@juntadeandalucia.es

As for safety, there were no significant differences in lipid profile, liver function (transaminases) and renal function between DRV/r and DRV/COBI monotherapy.

**Conclusions.** DRV/COBI monotherapy seems to be effective and safe (lipid profile, liver and kidney function). However, it would be necessary to design specific studies comparing DRV/r vs DRV/COBI monotherapy to confirm these results.

**Key words:** Ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy, darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat.

## INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de tratamientos antirretrovirales (TAR) ha permitido considerar en la actualidad la infección por el VIH-1 como una patología crónica. Esto ha supuesto un cambio en los objetivos del TAR, adquiriendo una mayor importancia la mejora de la calidad de vida del paciente y una gestión más eficiente de los recursos, sin comprometer la efectividad de los tratamientos. Tanto en primera línea, en pacientes "naive", como en líneas sucesivas tras fracaso del TAR, los regímenes de tratamiento preferentes siguen siendo la combinación de tres principios activos frente al VIH: dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido (ITIAN) con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir (RTV), un inhibidor de la integrasa (INI) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN)<sup>1-3</sup>.

Actualmente, la monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r): darunavir/ritonavir (DRV/r) o lopinavir/ritonavir (LPV/r) sólo está contemplada en las principales guías de tratamiento en pacientes pretratados para evitar la toxicidad asociada a ITIAN, reducir costes y simplificar el TAR. La monoterapia con atazanavir/ritonavir (ATV/r) no se recomienda debido a los peores resultados obtenidos en ensayos clínicos. Para iniciar una monoterapia basada en IP/r es necesario que el paciente cumpla los siguientes criterios: ausencia de hepatitis crónica B, carga viral plasmática (CVP) <50 copias/mL durante al menos 6 meses y ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o fracasos virológicos (FV) previos a IP/r<sup>1</sup>. Los IP/r son fármacos que poseen una elevada barrera genética y utilizados en monoterapia permiten mantener la supresión virológica en la mayoría de pacientes, pero con tasas inferiores a la triple terapia. El uso de monoterapia con lopinavir/ritonavir (LPV/r) y darunavir/ritonavir (DRV/r) está relacionado con mayor frecuencia de "blips", definidos como valores de CVP aislados y transitorios entre 50 y 200 copias/mL. Los "blips", aunque en la mayoría de los estudios no están relacionados con el aumento de riesgo de FV, sí hacen recomendable la reevaluación del TAR (grado de adherencia y la barrera genética) y en algunos pacientes pueden seleccionar mutantes resistentes<sup>1</sup>. El FV ocurre cuando, en un paciente con adherencia estricta y óptima tolerabilidad al TAR, se dan cualesquiera de las dos situaciones siguientes: a) CVP detectable tras 24 semanas del inicio del TAR; b) si tras alcanzar la indetectabilidad, la CVP vuelve a ser >50 copias/mL en dos terminaciones consecutivas (separadas por 2-4 semanas), si se

excluyen vacunaciones o infecciones intercurrentes (pueden producir elevaciones transitorias de CVP). El FV generalmente se resuelve con la reintroducción de 2 ITIAN. Los factores que predicen el éxito de la monoterapia son: adherencia elevada, supresión virológica prolongada y profunda y cifra nadir de linfocitos CD4+ mayor de 100 células/ $\mu$ L<sup>1-3</sup>. Actualmente no existen ensayos clínicos disponibles que comparen la eficacia de una monoterapia entre los diferentes IP/r<sup>2</sup>.

Los potenciadores disponibles en la actualidad, RTV y cobicistat (COBI), actúan inhibiendo el metabolismo mediado por CYP3A que aumenta la exposición sistémica de la mayoría de IP y en el caso de COBI también de elvitegravir (EVG), un INI utilizado para el tratamiento del VIH<sup>2</sup>. A pesar de tener una alta barrera genética y un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, RTV está relacionado con la aparición de efectos adversos gastrointestinales, numerosas interacciones con otros fármacos, resistencia a la insulina, lipodistrofia e hiperlipidemia.<sup>4,5</sup> Diferentes estudios han evaluado la eficacia de DRV/r una vez al día en combinación con otros TAR (Estudio ARTEMIS<sup>6</sup>, en pacientes "naive" y estudio ODIN<sup>7</sup>, en pacientes pretratados) o en monoterapia en pacientes pretratados (Estudios MONET, MONOI, Monarch y PROTEA)<sup>8-11</sup>.

COBI ha demostrado en ensayos Fase III la no inferioridad y bioequivalencia con respecto a RTV, así como una buena tolerancia. COBI está relacionado con menores alteraciones lipídicas y menos interacciones con otros fármacos, aunque son imprescindibles más estudios que así lo demuestren. A diferencia de RTV, COBI no tiene actividad antirretroviral por lo que la aparición de resistencias al tratamiento no se presenta como un posible problema<sup>5</sup>. Por otra parte, se ha de considerar que COBI puede disminuir el filtrado glomerular estimado y aumentar los niveles de creatinina, atribuibles a una inhibición de la secreción tubular de la misma, pero sin alterar la función renal<sup>4,5</sup>.

La autorización de la combinación a dosis fijas de darunavir/cobicistat (DRV/COBI) 800/150 mg se basa fundamentalmente en los resultados del ensayo GS-US-216-130<sup>12</sup>, donde se evalúa la eficacia y seguridad de los componentes por separado, principalmente en pacientes "naive" a los que se les administró como TAR de inicio DRV/COBI + 2 ITIAN que resultó equivalente en eficacia virológica respecto a los estudios ARTEMIS<sup>6</sup> y ODIN<sup>7</sup>. En un estudio Fase III en el que se estudió el grado de satisfacción de los pacientes en tratamiento con coformulaciones que contenían COBI en vez de RTV, así como la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales, se observó un aumento de la satisfacción y una disminución de la intolerancia gastrointestinal desde la semana 4 de tratamiento<sup>13</sup>.

Hasta el momento, en los estudios publicados en los que se compara la seguridad y efectividad de DRV/COBI o EVG/COBI, los pacientes fueron tratados con una terapia triple con dos ITIAN<sup>12,14</sup> siguiendo las recomendaciones de las guías de TAR actuales.

Actualmente, no se dispone de estudios que comparen la efectividad de una monoterapia con DRV/COBI (ni por separado, ni en coformulación) con otros TAR, pero su utilización en

pacientes seleccionados se ha planteado como una alternativa para evitar comorbilidades a largo plazo relacionada con el TAR, mejorar la satisfacción de los pacientes y la aumentar la adherencia, repercutiendo de forma directa en la efectividad de los tratamientos y disminución de la aparición de resistencias<sup>6</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es describir la efectividad y seguridad que supone el cambio de DRV/r en monoterapia a DRV/COBI en monoterapia en pacientes VIH pretratados en un hospital de tercer nivel.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Selección de pacientes y búsqueda de datos.** Estudio observacional, prospectivo llevado a cabo en un hospital de tercer nivel. Criterios de inclusión: todos los pacientes VIH adultos ( $\geq 18$  años) pretratados con DRV/r y que cambiaron a un régimen de monoterapia con DRV/COBI. Periodo de inclusión: Septiembre de 2015 a Noviembre de 2015 ambos inclusive. Periodo de seguimiento: septiembre de 2015 a mayo de 2016. Los pacientes debían haber estado al menos 24 semanas en tratamiento con DRV/r en monoterapia. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes de los que no se disponía información clínica y/o analítica suficiente para su posterior análisis y aquellos que no hubieran tenido una línea de tratamiento inmediatamente anterior con DRV/r en monoterapia.

La información se obtuvo de la base de datos AdvanCed HIV 2009 de la UGC de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital, de las historias clínicas electrónicas y de los registros de dispensaciones de los programas informáticos de pacientes externos (Cafydin® y ATHOS-Prisma®) del Servicio de Farmacia.

**Variables empleadas.** Para la recogida de datos se elaboró una base de datos en Excel que incluía:

- 1-. Variables demográficas: edad y sexo.
- 2-. Variables clínicas. A distinguir:

### Tratamiento con DRV/r:

- Semanas de tratamiento con DRV/r previo al cambio.
- Nº de líneas y esquemas de TAR diferentes utilizados previo al cambio con DRV/r
- Respuesta virológica. Valores de CVP (copias/mL) justo antes del cambio.
- Respuesta inmunológica: Valores de linfocitos CD4 (células/ $\mu$ L) calculados por citometría de flujo antes del cambio.
- Perfil lipídico (colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos), hepático (GOT, GPT) y renal (creatinina y filtrado glomerular).

### Tratamiento con DRV/COBI:

- Respuesta virológica. Valores de CVP (copias/mL) tras el cambio.
- Respuesta inmunológica: Valores de linfocitos CD4 (células/ $\mu$ L) calculados por citometría de flujo tras el cambio.
- Perfil lipídico (colesterol, LDL-colesterol, HDL-coles-

terol, triglicéridos), hepático (GOT, GPT) y renal (creatinina y filtrado glomerular).

**Variable de adherencia.** El cálculo se realizó con la siguiente fórmula:

**% adherencia:** Número de unidades de medicación ARV total dispensada/Número de unidades de medicación ARV prevista.

Se consideraron unidades previstas las necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera dispensación hasta la última en el periodo de tiempo considerado para el cálculo. Se calculó la adherencia en 2 periodos: 6 meses antes del cambio y posterior al cambio hasta la fecha de corte del estudio.

En el caso de que alguno de los pacientes tuviera un ingreso en nuestro hospital, el Servicio de Farmacia le facilita el TAR durante todo el periodo de hospitalización, por lo que para el cálculo de la adherencia también se tuvo en cuenta el registro de medicación dispensada en dosis unitaria a pacientes hospitalizados.

**Análisis estadístico.** El análisis de los datos fue descriptivo. Los valores de las variables fueron expresados como medias  $\pm$  desviación estándar (DE), medianas, rangos y porcentajes. Se consideró que no existían problemas éticos en la realización del estudio, ya que se trató de un trabajo observacional, en el que la información recopilada se consideró confidencial y se utilizó única y exclusivamente en el ámbito profesional.

## RESULTADOS

Se incluyeron 82 pacientes que iniciaron tratamiento con DRV/COBI en monoterapia durante el periodo de inclusión. Los pacientes con DRV/COBI representaron un 5,25% del total de pacientes VIH activos tratados con TAR en el mismo periodo de tiempo en nuestro hospital (N=1.562). Se excluyó un paciente por no disponer de datos suficientes para su posterior análisis y tres pacientes más por no cumplir los criterios de inclusión.

El 100% de los pacientes tuvo una CVP < 50 copias/mL durante al menos 6 meses antes del cambio a DRV/r y cumplían además criterios según Guías GESIDA<sup>1</sup> para el cambio a una monoterapia. Antes del cambio a DRV/COBI en monoterapia todos los pacientes tenían CVP indetectable.

De los 78 pacientes evaluados, el 73,08 % eran varones y la media de edad fue de  $49,09 \pm 9,58$  años. Los pacientes tuvieron una mediana de 31,29 (6-74,82) meses de monoterapia con DRV/r previo a la monoterapia con DRV/COBI (teniendo en cuenta que nuestros registros informáticos comenzaron en el año 2008).

El 100% de los pacientes (N=78) tuvo al menos un régimen de TAR diferente previo al cambio a la monoterapia con DRV/r, el 55,13% (N=43) dos regímenes de TAR previos y el 14,10% (N=11) tres regímenes de TAR previos diferentes (tabla 1).

El esquema de TAR más utilizado fue 2 ITIAN+IP/r en todas las líneas de tratamiento, en concreto, la triple terapia con tenofovir+emtricitabina (TDF+FTC) y un tercer fármaco

Esquemas de TAR previos a DRV/r	1 TAR previo	2 TAR previos	3 TAR previos
2 ITIAN+ IP/r	44	22	5
2 ITIAN+ ITINN	19	6	1
ITIAN+ IP/r + INI	6	2	1
2 ITIAN + INI	1	1	0
IP/r monoterapia	2	7	1
ICCR5 +INI+ IP/r	2	0	0
INI + IP/r	2	2	1
2 ITIAN+ IP/r + INI	1	0	0
ITIAN+ IP/r	1	2	0
ICCR5+ IP/r	0	0	1
ITINN + INI	0	0	1
ITINN+INI+IP/r		1	
<b>TOTAL PACIENTES</b>	<b>78</b>	<b>43</b>	<b>11</b>

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos/nucleótidos, IP/r: Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir; ITINN: Inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido; INI: Inhibidores de la integrasa; ICCR5: Antagonista del correceptor CCR5;

TDF+FTC+ 3º fármaco	1ª línea TAR	2ª línea TAR	3ª línea TAR
TDF+FTC+RPV	1		1
TDF+FTC+NVP	4		
TDF+FTC+LPV/r	11	4	
TDF+FTC+FPV/r	6		
TDF+FTC+EFV	9	1	
TDF+FTC+DRV/r	7	10	1
TDF+FTC+ATV/r	5		1
TDF+FTC+ETR		2	
TDF+FTC+FPV/r		2	
<b>TOTAL PACIENTES</b>	<b>43</b>	<b>19</b>	<b>3</b>

TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina; RPV: rilpivirina; NVP: nevirapina; LPV/r: lopinavir/ritonavir; FPV/r: fosamprenavir/ritonavir; EFV: efavirenz; ATV/r: atazanavir/ritonavir; ETR: etravirina;

(tabla 2).

Podemos ver los esquemas de TAR inmediatamente anterior al cambio a la monoterapia con DRV/r en la figura 1.

La mediana de tiempo de tratamiento con DRV/COBI fue de 7,93 (6-9,61) meses. La primera analítica de control tras el cambio a DRV/COBI se obtuvo a las 24 semanas del cambio.

Tras el cambio a DRV/COBI, 9 de los 78 pacientes (11,53%) desarrollaron "blips" (figura 2). La mediana de CVP de estos 9 pacientes fue de 101,5 copias/mL (53-151 copias/mL). El 44,44% de los pacientes (N=4) había presentado 1 "blip" anterior durante el tratamiento con otro esquema de TAR previo a la monoterapia con DRV/COBI. No existe un consenso respecto al tratamiento óptimo de los pacientes con CVP detectable, pero con <200 copias/mL. Si el estudio genotípico no muestra MR, se recomienda mantener el mismo TAR, aunque el régimen ha de ser de alta barrera genética, según las Guías actuales de tratamiento de GESIDA<sup>1</sup>. En nuestro estudio, el 33,34% (3/9) de los pacientes tuvo un cambio de tratamiento para asegurar la efectividad del TAR (tabla 3).

Por otro lado, el 5,12% (4/78) de los pacientes tuvo determinaciones de CVP  $\geq$  200 copias/mL. Una CVP de entre 200-1.000 copias/mL, se asocia a un mayor riesgo de FV y de selección de MR. Se aconseja realizar una prueba de resistencia y elaborar una pauta de rescate teniendo en cuenta las MR, los FV previos, los problemas de adherencia, la toxicidad, el riesgo de interacciones y la comodidad de los fármacos, según las Guías GESIDA del año 2016<sup>1</sup> (figura 2). Las CVP de estos pacientes estuvieron comprendidas entre 200-43.210 copias/mL. En nuestro caso el 100% de los pacientes con CVP >200 copias/mL tuvo un cambio de tratamiento, por lo que no podemos asegurar si dichos pacientes hubieran tenido una segunda determinación consecutiva de CVP >50 copias/mL. Los pacientes cambiaron a otro régimen de TAR: 2 pacientes cambiaron a un régimen de triple terapia con TDF+FTC+EVG/COBI, un paciente a lamivudina+abacavir+dolutegravir (3TC+ABC+DTG) y otro a 3TC+ABC+ DRV/COBI (tabla 4).

A pesar de los "blips" y FV, un 83,3% (65/78) de los pacientes, se mantuvo con una CVP <37 copias/mL.

Con respecto al nivel de linfocitos CD4, expresados en células/μL, la mediana durante el tratamiento con DRV/r fue de 691 (119-1.722) y de 671 (4-1.492) con DRV/COBI.

Asimismo, analizamos el perfil lipídico, hepático y función renal de los pacientes previo y posterior al cambio. En cuanto al perfil lipídico, no hubo diferencias significativas en los niveles de colesterol, LDL colesterol, HDL colesterol y triglicéridos durante el tratamiento con DRV/r y tras el cambio a DRV/COBI (figura 3 y tabla 5).

En relación a los valores de creatinina de los pacientes los valores fueron de  $0,92 \pm 0,64$  mg/dL durante el tratamiento con DRV/r y de  $1,05 \pm 0,70$  mg/dL durante el tratamiento con DRV/COBI. Con respecto a la función renal, la media del filtrado glomerular estimado según la ecuación CKD-EPI de pacientes tratados con DRV/r y DRV/COBI fue de  $84,75 \pm 13,57$  ml/min y de  $79,65 \pm 16,05$  ml/min respectivamente (figura 4).

Para el estudio de la función hepática analizamos los niveles de transaminasas: GOT y GPT de los pacientes durante el tratamiento con DRV/r y con DRV/COBI. Se obtuvieron los siguientes valores: para GOT:  $30,29 \pm 5,22$  UI/L y  $26,31 \pm 11,47$  UI/L y para GPT de  $34,76 \pm 37,44$  UI/L y  $35,97 \pm 20,26$  respectivamente (figura 5).

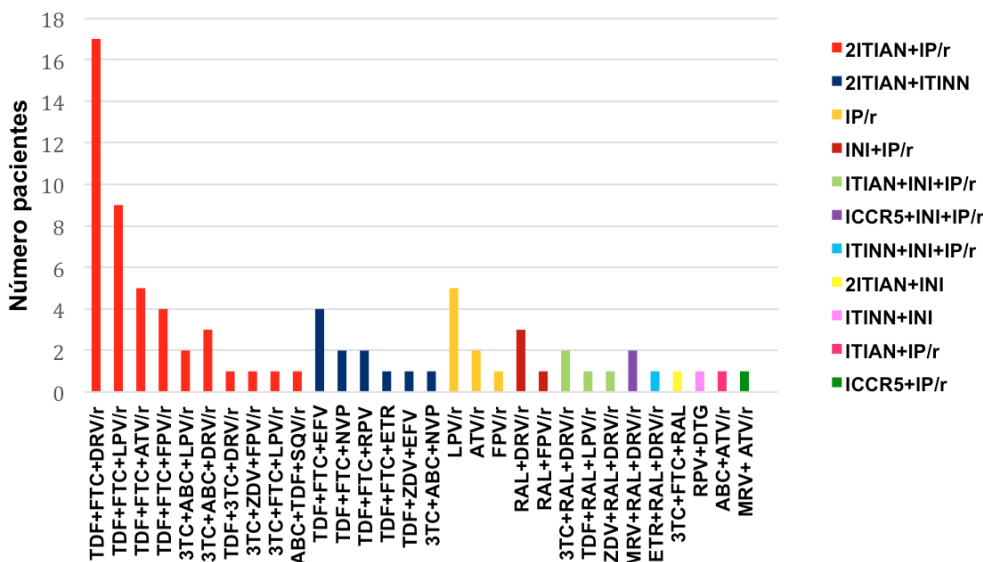


Figura 1 Esquemas de TAR inmediatamente anterior al cambio a la monoterapia con DRV/r.

PACIENTE	Nº de "blips" previos a DRV/COBI	CVP con DRV/r (copias/mL)	CD4 con DRV/r (células/μL)	CV con DRV/COBI (copias/mL)	CD4 con DRV/COBI (células/μL)	CAMBIO DE TAR
1	1	<37	1.204	151,3	1.469	
2	1	<37	1.001	101	1.381	
3	no	<37	469	65	454	
4	no	<37	644	101,5	817	
5	1	<37	386	119,7	4	TDF+FTC+DRV/COBI
6	no	<37	1.100	104	1.120	DTG+DRV/r
7	no	<37	1.145	110,6	963	
8	1	<37	894	80	534	
9	no	<37	691	53,34	562	ABC+3TC+DRV/COBI

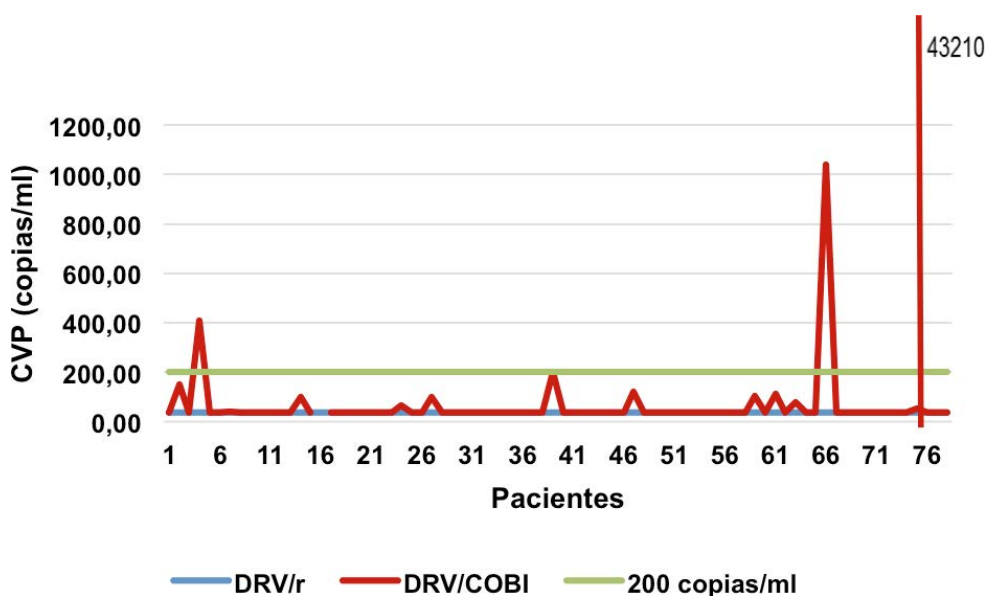
TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina; DRV: darunavir; COBI: cobicistat; DTG: dolutegravir; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina.

En cuanto al coste, el cambio de DRV/r a DRV/COBI, no supuso un incremento del gasto por paciente, puesto que ambos eran equiparables en cuanto a coste en nuestro hospital. El estudio no reveló diferencias en la adherencia al tratamiento: 94 ± 7,96% para el tratamiento DRV/r antes del cambio y 94 ± 7,40% para DRV/COBI.

**DISCUSIÓN**

La monoterapia con IP/r no representa el *gold estándar* del TAR actual, pero está incluido en algunas guías de tratamiento como la *European AIDS Clinical Society (EACS)*<sup>3</sup>, como

opción de tratamiento en pacientes con CV suprimida durante al menos los 6 últimos meses, sin mutaciones de resistencia a IP/r y ausencia de infección crónica por VHB. La monoterapia con DRV/r o LPV/r puede representar una opción de tratamiento en personas con intolerancia a los ITIAN, como simplificación de tratamiento o en pacientes consumidores de drogas ilícitas y con frecuentes interrupciones del TAR. Ésta, se asocia con mayores rebotes virológicos que la terapia triple, sin embargo, las resistencias rara vez ocurren y la re-supresión se puede volver a conseguir con la reintroducción de ITIAN. En las recomendaciones de las guías GESIDA<sup>1</sup> del año 2016 consideran que no existe evidencia suficiente para recomendar el cambio proactivo a monoterapia con DRV/r o LPV/r en los pa-



**Figura 2** Valores de carga viral (copias/mL) previo y posteriores al cambio con DRV/COBI.

En el eje de ordenadas se representa la carga viral plasmática (CVP) y en el eje de abscisas el número de pacientes analizados. La línea azul representa la carga viral plasmática de los pacientes durante el tratamiento con DRV/r y la línea naranja la carga viral plasmática de los mismos pacientes una vez que modificaron tratamiento a DRV/COBI

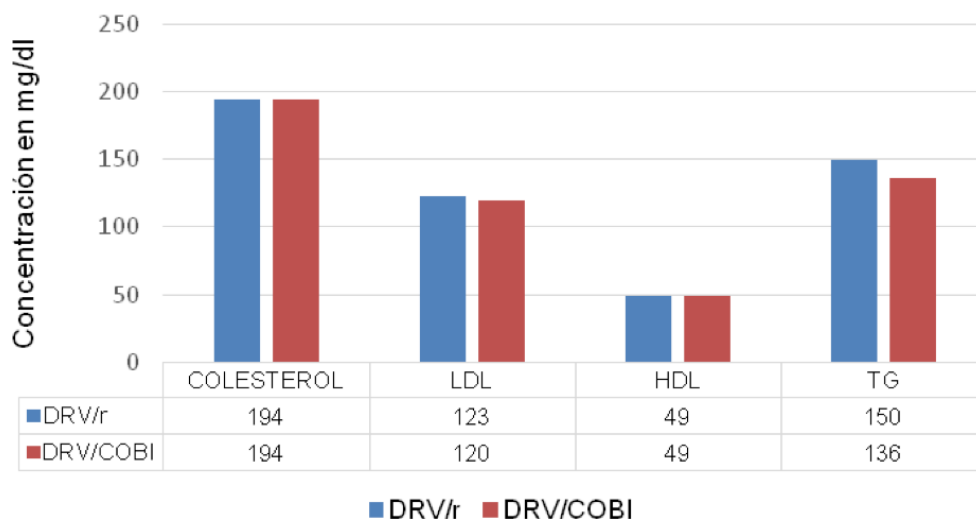
PACIENTE	Nº de "blips" previos a DRV/COBI	CVP con DRV/r (copias/mL)	CD4 con DRV/R (células/ $\mu$ L)	CV con DRV/COBI (copias/mL)	CD4 con DRV/COBI (células/ $\mu$ L)	CAMBIO DE TRATAMIENTO
1	1	<37	784	43.210	479	3TC+ABC+DTG
2	no	<37	364	200	224	3TC+ABC+DRV/COBI
3	no	<37	897	1.039	710	TDF+FTC+EVG/COBI
4	1	<37	846	410,2	889	TDF+FTC+EVG/COBI

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; DTG: dolutegravir; DRV: darunavir; COBI: cobicistat; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina; EVG: elvitegravir, COBI: cobicistat.

cientes que cumplan los criterios para el uso de esta estrategia. Sin embargo, el panel considera que tampoco existen evidencias para oponerse al uso de monoterapia con DRV/r o LPV/r si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN. Los factores que predicen el éxito de la monoterapia son: adherencia elevada, supresión virológica prolongada y profunda y cifra nadir de linfocitos CD4>100 células/ $\mu$ L. Sitúan a la monoterapia en categoría B-I (DRV/r o LPV/r). La monoterapia con IP/r, sin embargo, no está recomendada en otras guías de tratamiento<sup>2,15,16</sup>.

Recientemente se ha publicado un meta-análisis<sup>17</sup> acerca de la eficacia de los IP/r en monoterapia vs. terapia triple en donde se incluyeron 2.303 pacientes de 13 ensayos clínicos aleatorizados diferentes; de DRV/r: MONET<sup>8</sup>, MONOI<sup>9,18</sup>, Mo-

narch<sup>10</sup> y PROTEA<sup>11</sup>; de LPV/r: OK Pilot, OK-04, KalMo, KALE-SOLO, KRETA, MOST y DREAM; de ATV/r: MODAT o de los tres: PIVOT. Los autores concluyen que en pacientes con CV suprimida basal, la monoterapia con IP/r estuvo asociada con mayores elevaciones de RNA del VIH vs terapia triple. A pesar de esto, la mayoría de pacientes con elevaciones del RNA del VIH en las ramas de monoterapia con IP/r mostraron re-supresión tras la intensificación con ITIAN y en el análisis "switch included" (intercambio incluido), siendo la eficacia de la monoterapia comparable a la de la terapia triple. Destacan, sin embargo, importantes limitaciones al tratarse de estudios abiertos y sin rama de placebo. Los análisis puros por intención de tratar (ITT) o "switch included" fueron interpretados de manera diferente en los distintos estudios. El seguimiento a largo plazo tras el cambio de medicación es importante en este punto. Los resul-



**Figura 3** Perfil lipídico previo y posteriores al cambio con DRV/COBI.

En el eje de ordenadas se representa concentración plasmática en mg/dl. Las columnas azules corresponden a los pacientes tratados con DRV/r antes del cambio de tratamiento y las columnas marrones representan los perfiles lípidos posterior al cambio de tratamiento.

PERFIL LIPÍDICO	DRV/r	DRV/COBI
Colesterol (mg/dL)	194 ± 13	194 ± 14
LDL (mg/dL)	123 ± 6	120 ± 1,5
HDL (mg/dL)	49 ± 14	49 ± 19
Triglicéridos (mg/dL)	150 ± 77	136 ± 68

tados del estudio PIVOT<sup>19,20</sup> no se incluyeron en el análisis de eficacia debido a que los datos se presentaron en curvas de Kaplan-Meier, lo cual no era compatible con los análisis del resto de estudios. Según este estudio, la monoterapia con IP/r con monitorización regular de la CV y rápida reintroducción de triple terapia si hay rebrote viral, preserva futuras opciones de tratamiento sin cambiar variables clínicas finales o frecuencia de aparición de efectos adversos, considerando la monoterapia con IP/r una alternativa aceptable para el manejo clínico de VIH a largo plazo.

Centrándonos en los ensayos clínicos llevados a cabo con DRV/r, se evaluaron 4 estudios que englobaban 784 pacientes: MONET, MONOI, Monarch y PROTEA. En todos ellos se estudió la monoterapia con DRV/r vs. 2 ITIAN+DRV/r. Para la variable principal de eficacia que fue la CV indetectable a la semana 48 se llevó a cabo un seguimiento de 144, 96, 48 y 96 semanas respectivamente en cada uno de los estudios. El último de los

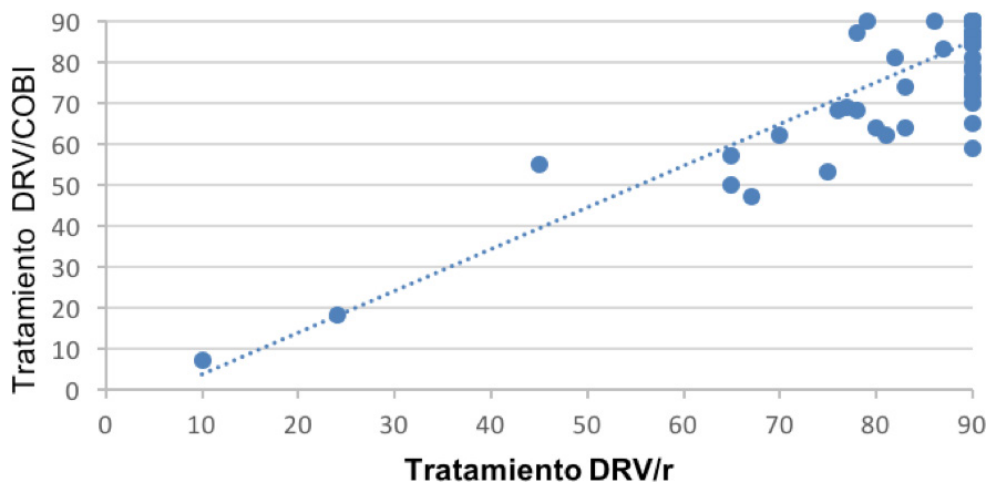
estudios, publicado en 2016, el PROTEA<sup>11</sup>, se trata de un estudio fase 3b, aleatorizado abierto y controlado para evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia con DRV/r como alternativa a la terapia triple. El porcentaje de pacientes con RNA-VIH <50 copias/mL fue inferior en la rama de DRV/r en monoterapia vs. terapia triple 75,2% vs 85,3% (RAR 10,1% IC95% -19,5%-0,7%). Sin embargo, en el análisis de los datos "switch included" en el que la reintroducción de los ITIAN estaba permitida se demostró que DRV/r era no inferior a la terapia triple. Estos hallazgos, están en consonancia con el meta-análisis de Arribas et al<sup>17</sup>, en el que se constataba que

había repuntes virológicos en las ramas de monoterapia con IP/r, sin embargo este rebrote desaparecía cuando se introducía la intensificación con ITIAN.

La monoterapia con DRV/r o con LPV/r no ha demostrado a largo plazo la no-inferioridad frente a la terapia triple en los análisis por ITT si se considera el cambio de terapia aleatorizada igual a fracaso<sup>1</sup>. La no-inferioridad sí se ha demostrado en los análisis por ITT puros o "switch included" (ignorando los cambios de tratamiento, fundamentalmente las reinducciones con ITIAN). No existe acuerdo sobre cuál de estos análisis es más relevante clínicamente<sup>1</sup>.

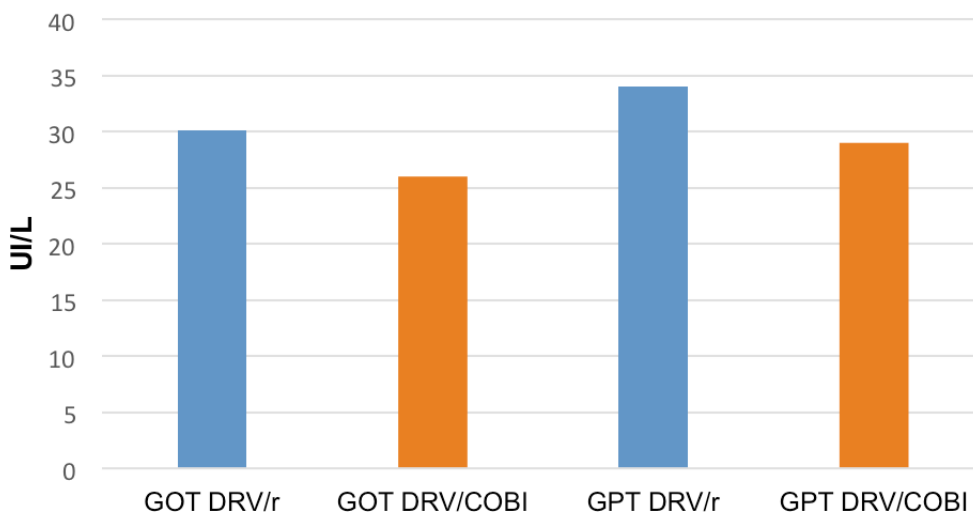
En pacientes tratados con monoterapia con DRV/r o LPV/r con seguimiento virológico adecuado no se ha demostrado un incremento en el riesgo de selección de MR a la proteasa. Comparada con la TAR triple, la monoterapia con DRV/r o LPV/r no ha demostrado beneficios a largo plazo aparte del ahorro económico. Sin embargo, tampoco hay datos empíricos que justifiquen que si un paciente es capaz de mantener la supresión virológica con DRV/r o LPV/r en monoterapia sea necesario utilizar además dos ITIAN<sup>1</sup>.

En junio de 2015 se comercializa en España DRV/COBI co-formulado. Es una combinación de dosis fijas de DRV y COBI que actúa como potenciador farmacocinético. Hasta la fecha de aparición de COBI, DRV se utilizaba en combinación con RTV, utilizado como potenciador, a dosis bajas. Cuando RTV se utiliza a estas dosis, existe el riesgo potencial de que el virus VIH-1 desarrolle mecanismos de resistencia al ser un fármaco con actividad antirretroviral<sup>5</sup>. Por lo general, las mutaciones acumuladas asociadas con la resistencia a RTV, pueden disminuir la susceptibilidad a otros inhibidores de proteasa debido a la resistencia cruzada. COBI, por el contrario, no tiene actividad antiviral<sup>12</sup>.



**Figura 4** Valores de filtrado glomerular (ml/min) previo y posteriores al cambio con DRV/COBI.

En el eje de abscisas se representa el filtrado glomerular estimado de pacientes tratados con DRV/r y en el de ordenadas se representa el filtrado glomerular una vez que se tratan con DRV/COBI



**Figura 5** Niveles de transaminasas antes y después del cambio a DRV/COBI.

En el eje de ordenadas se representan los niveles de las transaminasas en UI/L y en el eje de abscisas las transaminasas (GOT y GPT) analizadas de los pacientes durante los tratamientos con DRV/r y DRV/COBI.

La eficacia de DRV/COBI se basa en el análisis de los datos a las 48 semanas obtenidas a partir del estudio GS-US-216-130<sup>12</sup> y los ensayos ARTEMIS<sup>6</sup> y ODIN<sup>7</sup> dos ensayos fase III de soporte. El primero, es un estudio de fase III, multicéntrico realizado con un único brazo y en régimen abierto para evaluar la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y eficacia de DRV/COBI más 2 ITIAN en 313 pacientes adultos infectados por el VIH-1. La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaron una carga de ARN del VIH-1 <50 copias/mL en la semana 24 y 48, y el objetivo primario de seguridad

fueron los acontecimientos adversos y las pruebas de laboratorio clínico a las 24 semanas de tratamiento. Se exploró la farmacocinética poblacional de DVR y COBI y el análisis del desarrollo de resistencia genotípica y fenotípica en sujetos que experimentan fracaso virológico. La respuesta virológica a la semana 24 y 48 se logró en el 83% y 82,7% de los sujetos sin tratamiento previo respectivamente y en el 50% de los sujetos con TAR previo.

El estudio ARTEMIS es un estudio aleatorizado, controlado y abierto, para comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de DVR/r en comparación con LPV/r, en pacientes "naive" con CV $\geq$  5.000 copias/mL. En los dos grupos se administró un régimen de dosis fija de TDF/FTC una vez al día.

Los resultados de eficacia obtenidos en los ensayos GS-US-216-130 y ARTEMIS a la semana 48 son similares: 82,7 % vs 83,7% respectivamente. Entre los pacientes pretratados, con fracaso previo, no resulta adecuado hacer esta comparación debido al escaso número de pacientes del ensayo GS-US-216-130 (N=18).

El estudio GS-US-216-130 es el único ensayo pivotal empleado para la aprobación de un fármaco con una metodología de ensayo clínico abierto

de una sola rama de tratamiento. Esta metodología presenta muchas limitaciones para realizar una valoración y posicionamiento con los fármacos empleados para la misma patología. No se dispone de estudios clínicos que comparen DRV/COBI con DRV/r o cualquier otro esquema de tratamiento.

Por todo esto, a pesar de que el tratamiento con DRV/COBI en monoterapia no aparece reflejado en las principales guías de tratamiento, en nuestro estudio todos los pacientes que se encontraban en tratamiento con DRV/r en monoterapia



cambiaron a DRV/COBI en monoterapia, simplificándose así la pauta posológica de dos comprimidos a uno lo que podría estar relacionado con una mejora de la calidad de vida en estos pacientes y un aumento de la adherencia con la consiguiente mejora del control del VIH.

En nuestro estudio, todos los pacientes habían sido previamente tratados con DRV/r en monoterapia, tenían CV<37 copias/mL y no presentaban mutaciones de resistencia a IP.

No obstante, no todos los pacientes mantuvieron CV indetectables tras el cambio a DRV/COBI: 9 pacientes presentaron "blips" y 4 pacientes FV. Los "blips" aislados no tienen repercusión clínica. Sin embargo, los "blips" frecuentes se han asociado a mayor riesgo de FV y aparición de MR. En presencia de "blips", se recomienda evaluar la adherencia y la barrera genética del TAR. De los pacientes con "blips", en un 55,5% (5/9) observamos que tenían una adherencia al tratamiento <90%, pero igual a la que tenían cuando se trataban con DRV/r y tenían CV <37 copias/mL, por lo que este hecho no explicaría este repunte virológico. No disponemos de los estudios de resistencias de los pacientes con FV, pero si sabemos que cuando estaban con DRV/r no presentaban MR a IP/r.

A pesar de ello, un 83,3% (65/78) de los pacientes, se mantienen con CV<37 copias/mL, lo que ha permitido simplificar su tratamiento antirretroviral a un único comprimido diario con la comodidad que esto representa para el paciente sin perder efectividad. Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en otros estudios donde se ha estudiado la monoterapia con IP/r.

COBI tiene como especial peculiaridad inhibir a nivel renal transportadores de cationes orgánicos tubulares MATE 1 y en este caso, lo mismo que RTV, aniones orgánicos, lo que se traduce en una reducción de la secreción tubular de creatinina y por lo tanto en un incremento en torno al 15% de los valores de creatinina plasmática. Esto, sin embargo, no tiene por qué traducirse en una alteración del FG<sup>20</sup>. En nuestro estudio, sin embargo, se observó un ligero descenso en ml/min del filtrado glomerular estimado durante el tratamiento con DRV/COBI. En el resto de parámetros de seguridad (perfil lipídico y hepático) DRV/COBI resulta ser similar a DRV/r.

Los FV podrían estar relacionados con las características farmacocinéticas de los fármacos potenciadores cobicistat y ritonavir. Los estudios farmacocinéticos de DRV/COBI han demostrado que hay una clara y repetida bioequivalencia demostrada en  $C_{max}$  y el AUC entre DRV/COBI y DRV/r, pero el parámetro de  $C_{min}/C_{0h}$  no ha llegado a demostrar la bioequivalencia según los criterios predefinidos por los investigadores en los estudios entre DRV/COBI y DRV/r<sup>21</sup>.

Lambert-Niclot et al<sup>22</sup> intentan explicar los factores asociados con el fallo a la monoterapia con DRV/r. Concluyen diciendo que el riesgo de FV es mayor con la monoterapia con DRV/r que con la triple terapia, por lo que los pacientes han de ser seleccionados cuidadosamente. Los mejores candidatos a recibir monoterapia con DRV/r serían: pacientes con excelente adherencia y niveles de RNA-VIH <50 copias/mL. El riesgo de fracaso virológico resultaría menor entre los pacientes con regímenes de TAR

largos que hayan logrado la supresión virológica antes de pasar a un régimen de monoterapia. Los TAR de larga duración en los pacientes podrían resultar en niveles de viremia residual menores y menores niveles de DNA-VIH pro viral.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo por López-Cortés et al<sup>23</sup>. Analizaron el cambio de tratamiento de triple terapia a monoterapia con DRV/r o LPV/r en 1.060 pacientes VIH adultos con CV indetectable, incluyendo 205 pacientes con FV previo en regímenes con monoterapia con IP. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes con CV suprimida después de 96 semanas en un análisis por intención de tratar (datos no completos/perdidas=fallos). A la semana 96 la variable principal de eficacia fue 79,3% (IC95% 76,8-81,8). No hubo relación entre los FV previos y FV tempranos en regímenes basados en IP, la presencia de mutaciones a IP mayores o menores, tiempo previo con supresión viral, recuento de CD4 nadir y coinfección con VHC. El cambio a monoterapia con IP/r logró un control virológico de manera sostenida en la mayoría de pacientes, incluso en aquellos con FV previo en regímenes con IP siempre y cuando no hubiera presentes mutaciones mayores de resistencia para el fármaco administrado.

Por todo ello, a la vista de nuestros resultados, DRV/COBI en monoterapia, parece ser efectivo y seguro (perfil lipídico, hepático y renal). La principales limitaciones de nuestro estudio son, por un lado, el pequeño tamaño muestral, como para poder extraer conclusiones fiables en cuanto a qué régimen de monoterapia es el más eficaz y por otra, que se trata de un estudio observacional, por lo que deberían diseñarse estudios más específicos que comparasen DRV/r vs. DRV/COBI en monoterapia para comprobar estos resultados.

## AGRADECIMIENTOS

Al servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Regional Universitario de Málaga por la cesión de parte de los datos clínicos para la realización de este estudio.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. AIDS Study Group (GESIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Clinical Microbiology, the National AIDS Plan. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on Antiretroviral Therapy in Adults Infected by the Human Immunodeficiency Virus (Updated January 2016). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(7):439-51-

2. US Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (2016). [Acceso Junio 2016]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
3. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe, version 8.0 (2015). [Acceso Junio 2016]. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
4. Kakuda TN, Brochot A, Tomaka FL, Vangeneugden T, Van De Casteele T, Hoetelmans RM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of boosted once-daily darunavir. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2591-605.
5. Puthachoen O, Do T, Avhingsanon A, Ruxrungtham K. Rationale and clinical utility of the darunavir-cobicistat combination in the treatment of HIV/AIDS. *Drug Des, Devel Ther* 2015; 23(9): 5763-9.
6. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoeckl A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013; 14(1):49-59.
7. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K, et al. Week 48 analysis of once-daily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2011; 25(7):929-39.
8. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012; 13(7):398-405.
9. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabié A, Meynard JL, et al. MONOI ANRS 136 Study Group. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(3):691-5.
10. Guaraldi G, Zona S, Cossarizza A, Vernacotola L, Carli F, Lattanzi A et al. Switching to darunavir/ritonavir monotherapy vs. triple-therapy on body fat redistribution and bone mass in HIV-infected adults: the Monarch randomized controlled trial. *Int J STD AIDS*. 2014; 25(3):207-12.
11. Girard PM, Antinori A, Arribas JR, Ripamonti D, Bicer C, Netzle-Sveine B et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs. darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. *HIV Med*. 2016. *In press*.
12. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, Van de Casteele T, et al. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS Res Ther*. 2014; 11:39.
13. Gathe J, Arribas JR, Van Lunzen J, Garner W, Speck RM, Bender R, et al. Patient-Reported Symptoms over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase 3b Non-inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Coformulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF Versus Continuation of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *Patient*. 2015; 8(5):445-54.
14. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(7):581-9.
15. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015. (acceso 19/06/2016). Disponible en: <http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines.aspx>.
16. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2014 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2014; 312 (4): 410-25.
17. Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs triple therapy: meta-analysis of data from 2303 in 13 randomized trials. *HIV Medicine* 2016; 17(5): 358-67.
18. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, non inferiority trial. *MONOI ARS 136. AIDS* 2010; 24(15): 2365-74.
19. Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2015; 2(10):e417-26.
20. Paton NI, Stöhr W, Oddershede L, Arenas-Pinto A, Walker S, Sculpher M, et al. The Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) trial: a randomised controlled trial of a protease inhibitor monotherapy strategy for long-term management of human immunodeficiency virus infection. *Health Technol Assess* 2016; 20 (21).
21. Blanco JL. Darunavir como tratamiento de inicio de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y como estrategia de cambio no motivado por fracaso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34 (Extraordinario 1): 3-11.
22. Lambert-Niclot S, Fladre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-Infected patients receiving Darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011; 204: 1211-6.
23. López-Cortés LF, Castaño MA, López-Ruz M, Rios-Villegas MJ, Hernández-Quero M, Merino D et al. Effectiveness of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor Monotherapy in Clinical Practice Even with Previous Virological Failures to Protease Inhibitor-Based Regimens. *PLoS ONE* 2016; 11(2):e0148924. doi:10.1371/journal.pone.0148924.