



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Darunavir como tratamiento de inicio de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y como estrategia de cambio no motivado por fracaso

José Luis Blanco Arévalo

Servicio de Infecciosas, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Darunavir
Cobicistat
Farmacocinética
Ensayos clínicos

La evolución de los avances en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana ha pasado de ser aritmética en los primeros años a geométrica en estos últimos años. Actualmente se dispone de 6 clases de fármacos antirretrovirales aprobados para el tratamiento de pacientes *naïve* y experimentados. Estas 6 clases son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) —que son la columna vertebral de la terapia—, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), los inhibidores de la proteasa (IP), un inhibidor de la fusión (IF), un antagonista del CCR5 y los inhibidores de la integrasa —inhibidores de la transferencia del ADN proviral— (INSTI).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Darunavir as initial therapy for human immunodeficiency virus infection and as a strategy for switching regimen not motivated by virological failure

ABSTRACT

Keywords:

Darunavir
Cobicistat
Pharmacokinetics
Clinical trials

The trend in treatment advances in human immunodeficiency virus has changed from being arithmetic in the first few years to being geometric in the last few years. There are currently 6 classes of antiretroviral drugs approved for use in treatment-naïve and treatment-experienced patients. These 6 classes are nucleotide/nucleoside reverse transcriptase analogue inhibitors (NRTIs) —which are the backbone of therapy—, non-nucleoside reverse transcriptase analogue inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PI), entry inhibitors (EI), a CCR5 antagonist and integrase strand transfer inhibitors (INSTIs).

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos 5 años, no solo han entrado en el arsenal terapéutico del tratamiento antirretroviral nuevas familias de antirretrovirales —como los inhibidores de la transferencia del ADN proviral (INSTI) y los antagonistas del correceptor R5—, también se ha asistido a nuevas e importantes mejoras en forma de: a) nuevas formulaciones —que combinan tratamientos completos en comprimidos únicos— y b) un nuevo potenciador (o *booster*) de los inhibidores de la proteasa (IP), que han revolucionado en estos últimos años las principales recomendaciones, tanto nacionales como internacionales, del tratamiento antirretroviral, especialmente en pacientes *naïve*^{1,2}. El tratamiento antirretroviral, al menos por ahora, sigue siendo de por vida, por lo que es muy importante que sea cómodo y fácilmente “adapta-

ble” al paciente a lo largo de los años —lo que se debe traducir en que sea bien tolerado a corto plazo, tener poca toxicidad a largo plazo y un buen perfil de interacciones—. Sin embargo, y a pesar de los avances que se acaban de comentar en cuanto a la aparición de nuevos fármacos y estrategias, los regímenes antirretrovirales recomendados siguen siendo, desde finales de los años noventa del pasado siglo, una combinación de 3 fármacos: 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) más un tercer agente, que puede ser un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), un IP o un INSTI.

Algunos fármacos, como los IP y un INSTI (elvitegravir [EVG]), necesitan de un potenciador farmacocinético para, a través de la inhibición de la isoenzima 3A4 del complejo del citocromo P450 vía metabólica principal de dichos fármacos, incrementar sus valores plasmáticos y, de esa manera, mejorar su posología y asegurar su potencia y perfil de seguridad. El ritonavir (RTV), administrado a una dosis de 100 o 200 mg/día, ha sido a lo largo de los últimos 15 años el único fármaco aprobado como potenciador para los IP³. Reciente-

Correo electrónico: jlblanco@clinic.cat

mente (el 27 de agosto de 2012), la Food and Drug Administration (FDA) aprobó, para su administración conjuntamente con EVG, tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC) en forma de Stribild®, el 29 de enero de 2015 para su coformulación con darunavir (DRV) en forma de PrezcoBix® y con atazanavir (ATV) en forma de Evotaz®⁴, un nuevo potenciador, el cobicistat (COBI), que ha demostrado que puede ser usado como una alternativa al RTV con posiblemente menos interacciones medicamentosas, efectos adversos, metabólicos y combinaciones de dosis fijas (FDC), reduciendo la cantidad de píldoras y mejorando así la probabilidad de adherencia^{5,6}.

El objetivo de este artículo es revisar el papel del DRV (potenciado con RTV o COBI) en el paciente *naïve* y sin fracasos previos. Para eso: a) se revisarán los aspectos que confieren al DRV unas características especiales y diferenciales en su grupo; b) se analizarán los estudios realizados en pacientes *naïve* con DRV potenciado con RTV (DRV/r); c) se repararán los datos existentes con DRV/r en monoterapia (MT) en estrategias de simplificación; d) se compararán los 2 potenciadores aprobados en la actualidad en combinación con DRV, y, finalmente, e) se repararán los datos de los estudios con DRV potenciado con COBI (DRV/c).

Inhibidores de la proteasa potenciados: darunavir, un fármaco especial

Tras la identificación en 1998 de la estructura de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como diana potencial del tratamiento antirretroviral⁷, se inició un fructífero camino en el desarrollo de una nueva clase de fármacos, los IP. Con una estructura de anillo formado por 2 subunidades idénticas que conforman un homodímero de 99 aminoácidos, esta enzima cataliza diferentes pasos del ciclo vital del VIH, siendo el de la escisión de la *poliproteína* codificada por *Gag* en el proceso de maduración del nuevo virión, el primero en ser descrito⁸. Más recientemente, la acción de la proteasa (PR) también se ha implicado en otros pasos del ciclo vital del VIH; así, el grupo de Robert Siliciano de la Johns Hopkins University School of Medicine ha demostrado cómo los IP bloquean igualmente los pasos de la entrada, retrotranscripción (RT) y post-RT, lo que podría ayudar a explicar alguna de las características especiales de este grupo de fármacos, como su excelente potencia y barrera a las resistencias⁹.

Otro de los aspectos más característicos de los IP está en relación con su especial farmacocinética. Los IP se metabolizan ampliamente

por el citocromo P450 3A4 (CYP3A) en el hígado e intestinos. La mayoría de los IP tienen una semivida plasmática corta cuando se administran sin un potenciador como el RTV. En el caso del DRV, su coadministración con dosis bajas de RTV permite: a) prolongar su vida media plasmática hasta 15 h —lo que permite su administración en una sola toma al día—¹⁰, y b) alcanzar unos valores plasmáticos unas 35 veces por encima de la concentración eficaz mínima (IC50)¹¹.

Finalmente, y como aspecto especialmente diferencial de DRV frente al resto de los IP, hay que destacar su especial farmacodinamia. DRV tiene una alta afinidad por la PR, tanto sin como con resistencias, que claramente lo diferencia frente al resto de IP¹². Esto se traduce en que DRV muestra una rápida asociación a la enzima (constante de adhesión o unión o K_{on}), pero una muy lenta disociación (constante de disociación o K_{off}) de esta una vez se ha unido a ella. Este positivo aspecto de la farmacodinamia común a todos los IP, pero mucho más marcado en el DRV, junto con su gran potencia, buena farmacocinética (ratio concentración mínima [C_{min}]/IC50) y capacidad de acción en múltiples pasos del ciclo vital del VIH, es lo que explicaría uno de los aspectos más interesantes y diferenciadores del resto de familias de antirretrovirales actualmente disponibles, como es su excelente barrera a las resistencias¹³. La barrera a las resistencias, que se define como un concepto mixto de: a) “robusted” o dificultad que tiene un fármaco en generar resistencias a una sustancia en presencia de replicación viral y valores plasmáticos detectables de esta, y b) “barrera genética”, que se definiría como el número de mutaciones a un determinado fármaco que se deben acumular para que exista resistencia fenotípica a este (fig. 1A y B).

Darunavir potenciado con ritonavir en el paciente *naïve*

*Búsqueda de dosis de darunavir potenciado con ritonavir para el paciente *naïve**

Los primeros ensayos clínicos con DRV se realizaron en pacientes pretratados en los estudios POWER-1 y 2^{14,15}, estudios fase IIb que evaluaron eficacia y seguridad de 4 dosis diferentes de DRV (entonces TMC-114) con RTV (400/100 o 800/100 mg 1 vez al día, 400/100 o 600/100 mg 2 veces al día) en pacientes experimentados a varios IP, que compararon con una rama en la que se utilizaba otro IP que no era DRV a juicio del investigador (en todos los casos junto a una terapia optimizada). Los resultados de estos estudios a 24 semanas

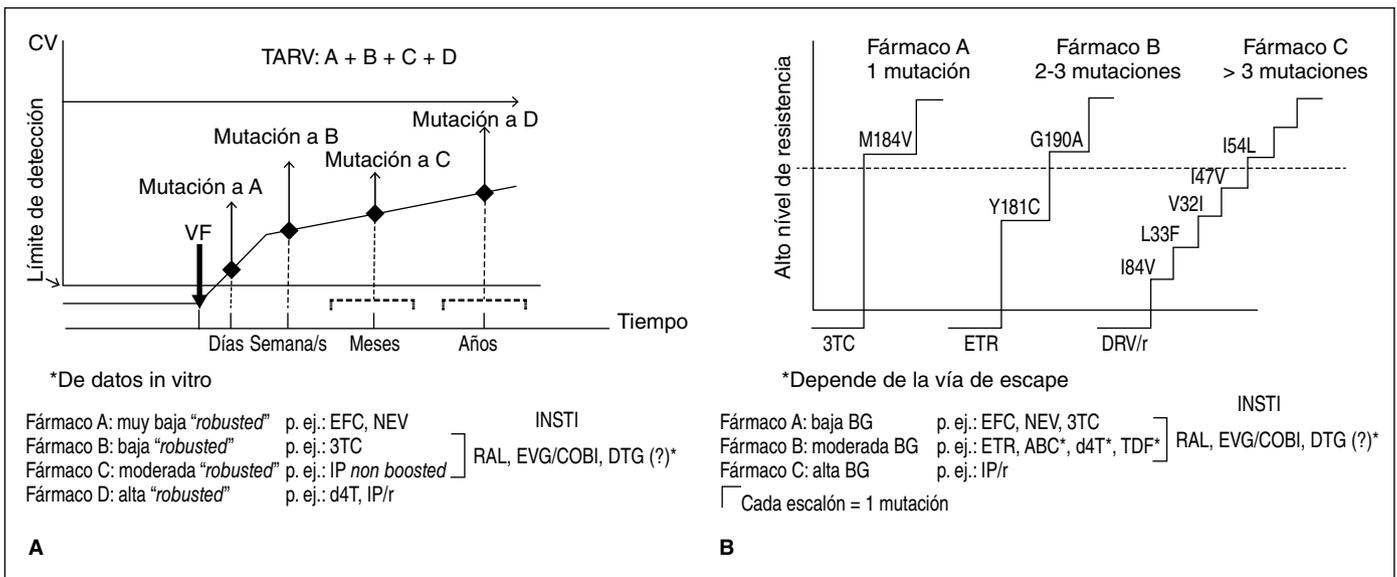


Figura 1. Concepto de barrera a las resistencias y posicionamiento de darunavir (DRV). A) Concepto de “robusted” del fármaco. B) Concepto de barrera genética (BG). 3TC: lamivudina; CV: carga viral; d4T: estavudina; DTG: dolutegravir; EFC: efavirenz; EVG/COBI: elvitegravir/cobicistat; INSTI: inhibidores de la transferencia del ADN proviral; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir; IP: inhibidores de la proteasa; NEV: nevirapina; RAL: raltegravir; TARV: terapia antirretroviral.

marcaron la dosis final a utilizar en los estudios pivotaes fase III para pacientes experimentados (DRV/r 600/100 mg 2 veces al día).

Estos estudios fueron precedidos por otro estudio de búsqueda de dosis (el ensayo clínico fase IIa, TMC114-C207), realizado sobre un número más reducido de pacientes (12-13 por rama), en el que las dosis exploradas de DRV/r fueron de 900/100 mg 1 vez al día y 300/100 y 600/100 mg 2 veces al día, y que al igual que los estudios POWER-1 y 2 se realizó en pacientes experimentados a IP¹⁶.

En el desarrollo clínico de DRV, no hubo ningún estudio de búsqueda de dosis específicamente realizado en pacientes *naïve*, de forma que la dosis final elegida a utilizar en este grupo de pacientes (DRV/r 800/100 mg 1 vez al día) se decidió a partir de los datos generados en los estudios POWER-1 y 2 —en los que una de las dosis exploradas fue la de 800/100 mg 1 vez al día— apoyados por datos farmacocinéticos de esta posología que habían demostrado una larga vida media plasmática, en torno a las 15 h¹⁷. En los estudios POWER-1 y 2, el porcentaje de respuesta virológica (definida como un descenso de la carga viral [CV] plasmática > 1,0 log₁₀ copias/ml en la semana 24 respecto a la basal) en pacientes pretratados con la dosis de 800/100 mg 1 vez al día fue, en el subgrupo de pacientes sin resistencia basal a DRV (pacientes con un incremento de la IC50 para DRV < 4), del 88% (el 85-87% en los grupos en los que se administró TMC114/r 2 veces al día) en el POWER-1¹⁴ y del 53% (el 81 y el 77% en los grupos de 2 veces al día) en el POWER-2¹⁵.

Estudios de darunavir potenciado con ritonavir en pacientes *naïve*

En este segundo apartado analizaremos 3 ensayos clínicos aleatorizados que, aunque diferentes en su diseño y realizados en momentos muy diferentes, han evaluado la eficacia de DRV/r en pacientes *naïve* comparándolo con diferentes fármacos o diferentes familias; son los estudios ARTEMIS¹⁸, ACTG A5257¹⁹ y FLAMINGO²⁰.

Estudio ARTEMIS

Una vez decidida la dosis de DRV/r de 800/100 mg 1 vez al día en pacientes *naïve* a partir de los estudios previamente comentados, se pasó a evaluarla en un estudio fase III, abierto y aleatorizado, en el que se comparó con el que era en ese momento el IP de elección, lopinavir (LPV) coadministrado con ritonavir (LPV/r) a la dosis de 800/200 mg al día —administrado en 1 (77%) o 2 tomas dependiendo de la dosis aprobada en el país y/o la decisión del investigador—. El estudio ARTEMIS (de AntiRetroviral Therapy with TMC114 ExaMined In naïve Subjects) valoró la eficacia y seguridad de ambas combinaciones a 192 semanas.

Se incluyeron un total de 689 pacientes (DRV/r n = 343 y LPV/r n = 346) con unas medias de edad, duración de la infección y CV basal de 35-42 años, 2,5 años y 4,8 log₁₀ copias/ml, respectivamente, que se estratificaron en función de: a) CV basal < 100.000 o ≥ 100.000 copias/ml, y b) cifra basal de linfocitos CD4+ de < 200 o ≥ 200 células/μl. Desde el punto de vista de eficacia, la combinación de DRV/r demostró la no inferioridad frente a la de LPV/r en los 3 análisis por protocolo realizados por TLOVR, en las semanas 48 (el 84 frente al 78%; diferencia estimada del 5,6%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -0,1 a 11)¹⁸, 96 (el 79 frente al 71%; diferencia estimada del 8,4%; IC del 95% 1,9-14,8)²¹ y 192 (el 68,8 frente al 57,2%; diferencia estimada del 11,6%; IC del 95%, 4,4-18,8; análisis por intención de tratar [ITT])²², y superioridad —análisis a realizar si se demostraba la no inferioridad y realizado sobre la población que había recibido al menos 1 dosis de medicación de estudio (ITT)— en las semanas 96 y 192 (tabla 1).

Desde el punto de vista de seguridad, los pacientes de la rama de DRV a las 192 semanas experimentaron de forma significativamente inferior: a) al menos un evento adverso, posiblemente relacionado con el tratamiento (el 56,6 frente al 74,9%), o b) un efecto adverso que llevara a la discontinuación del tratamiento (el 7,6 frente al 14,5%). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los

Tabla 1

Resultados de eficacia virológica, evolución de CD4 y resistencias seleccionadas en el estudio ARTEMIS en las semanas 48, 96 y 192

Grupo	Semana	Pacientes con VIH-1 ARN < 50 células/ml		Δ CD4	% pacientes con FV	Número de pacientes con GRM PR/RT ^b
		%	Diferencia (IC del 95%)			
DRV	48	84	5,6 (-0,1 a -11)	+137	10	0/1
LPV		78		+141	14	0/2
DRV	96	nd	8,4 (1,9-14,8) ^a	+171	12	0/2
LPV		nd		+188	17	0/5
DRV	192	69	12,0 (4,8-19,2) ^a	+258	16	0/4
LPV		57		+263	21	0/7

Δ CD4: diferencia de CD4 respecto a las cifras basales; DRV: darunavir; FV: fracaso virológico; GRM: mutaciones de resistencias genotípicas; IC: intervalo de confianza; LPV: lopinavir; nd: no disponible; PR: gen de la proteasa; RT: gen de la transcriptasa reversa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aGrupos en los que se demostró la superioridad.

^bEn todos los casos, la mutación seleccionada en la RT fue una M184V/I, salvo en un paciente en el grupo de LPV, que en la semana 96 seleccionó una K70E que confiere resistencia a tenofovir.

grupos en la incidencia de eventos adversos grado 3/4 (el 30,0 frente al 31,8%), graves (SAES) (el 16,0 frente al 20,8%) o que llevaron a la muerte (el 1,2 frente al 2,0%).

En función de los estratos inicialmente establecidos: a) en los estratos de CV basal, DRV tuvo una respuesta estadísticamente superior a LPV (p < 0,05) en las semanas 48, 96 y 192 en pacientes con > 100.000 copias/ml, y solo a las 192 semanas en el subgrupo de pacientes con < 100.000 copias/ml; b) en los estratos de CD4, en la semana 48 no hubo diferencias significativas entre grupos, mientras que el porcentaje de éxito virológico de DRV fue estadísticamente superior que el de LPV en la semana 96 en el grupo de < 200 células/μl basales, y en la semana 192 en ambos grupos, de < 200 y de ≥ 200 células/μl basales.

El estudio ARTEMIS nos demostró cómo DRV era con el tiempo superior al que en ese momento era el IP de referencia (LPV), por motivos no solo de tolerancia/toxicidad sino también por eficacia virológica en pacientes *naïve*, manteniendo la extraordinaria característica de la no selección de resistencias tras el fracaso virológico y la protección de los acompañantes.

Estudio ACTG A5257

En este segundo estudio se comparó DRV/r a dosis de 800/100 mg 1 vez al día (DRV) con ATV/r a dosis de 30/100 mg 1 vez al día (ATV), el otro IP que en ese momento se mantenía dentro de los regímenes recomendados de las diferentes directrices de tratamiento antirretroviral, y con raltregavir (RAL) a dosis de 400 mg 2 veces al día (RAL), un fármaco que, además de pertenecer a otra familia de anti-retrovirales, tiene una posología de administración de 2 veces al día —frente a ATV y DRV, que se toman en dosis única diaria—.

Este estudio fase III, abierto y aleatorizado, que tuvo como objetivo valorar esquemas de inicio alternativos al que en el momento de inicio del estudio era la pauta más ampliamente recomendada, TDF/FTC/efavirenz (EFV), incluyó 1.809 pacientes *naïve* que recibieron como ITIAN TDF/FTC en FDC (Truvada®), que fueron aleatorizados (1:1:1) y estratificados en función de que la CV basal fuera ≥ 100.000 o < 100.000 copias/ml²³. Un aspecto muy importante a destacar de este estudio fue que se permitió el cambio de tratamiento por problemas de toxicidad/intolerancia. Fue un estudio de equivalencia —demostrada por una diferencia del IC del 97,5% entre -10 y +10%—, en el que su objetivo primario fue un objetivo compuesto de eficacia y

tolerabilidad y un seguimiento de 96 semanas. La mediana de edad fue de 37 años, con un 24% de mujeres y un 42% de afroamericanos. La mediana de CV basal fue de 4,62 log₁₀ copias/ml (el 30,6% con más de 100.000 copias/ml) y de linfocitos CD4 de 308 células/μl.

En el objetivo principal del estudio (objetivo combinado de eficacia y toxicidad), ATV se mostró inferior a RAL (diferencia del 14,9%; IC del 97,5%, 10,2-19,6) y a DRV (diferencia del 7,5%; IC del 97,5%, 2,3-12,7); por otro lado, DRV se mostró inferior a RAL (diferencia del 7,5%; IC del 97,5%, 3,2-11,8). Desde el punto de vista de eficacia virológica, las comparaciones entre los 3 esquemas mostraron equivalencia entre ellos (88% ATV, 94% RAL y 89% DRV). Sin embargo, en el objetivo de tolerabilidad, mientras que RAL y DRV demostraron equivalencia, la incidencia de discontinuaciones por tolerabilidad con ATV fue un 12,7% (IC del 97,5%, 9,4-16,1) mayor a la de RAL y un 9,2% (IC del 97,5%, 5,5-12,9) superior a la de DRV. En el grupo de ATV hubo un total de 95 interrupciones, frente a 32 con DRV y solo 8 con RAL. La causa principal de interrupción por toxicidad en el grupo de ATV fue la ictericia/hiperbilirrubinemia, motivo por el que 46 pacientes interrumpieron ATV.

El único aspecto en el que RAL mostró una cierta desventaja frente a los 2 IP fue, como era de esperar, el relacionado con las resistencias: en un total de 18 pacientes que recibieron RAL (3%) se identificaron mutaciones de resistencia, en comparación con un 1,5% de los pacientes que recibieron ATV y un 0,8% de los participantes a los que se administró DRV. Un total de 11 pacientes desarrollaron mutaciones de resistencia a RAL —ninguno de ellos seleccionó la vía de la 148, que compromete más seriamente la sensibilidad a dolutegravir (DTG)— en comparación con solo 3 a ATV y ninguno a DRV. El incremento de CD4 no fue significativamente diferente entre los 3 grupos (DRV: 256 células/μl, ATV: 284 células/μl y RAL: 288 células/μl).

Tal como era de esperar, los participantes que tomaron IP experimentaron incrementos superiores en los valores de colesterol y triglicéridos en comparación con los pacientes que recibieron RAL, aunque no se observaron diferencias en el cociente cLDL/cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad). En la incidencia de síndrome metabólico tampoco hubo diferencia entre los grupos (22%)²⁴.

En el subestudio metabólico A5260s se incluyó un subgrupo de individuos (ATV: 109, RAL: 106 y DRV: 113) que no debían tener ninguna enfermedad cardiovascular conocida, diabetes mellitus o estar tomando hipolipemiantes. Los hallazgos más significativos derivados de este subestudio fueron: *a)* los cambios que se observaron a nivel de distribución de grasa periférica y central fueron similares independientemente de la pauta iniciada; *b)* los pacientes de la rama de ATV tuvieron un discreto, aunque significativo, aumento de masa magra (2%) comparados con los que recibieron DRV (1,2%) —similar cuando se comparó el grupo de IP frente a RAL (2%)—, y *c)* pacientes con marcadores de inflamación basales más elevados tuvieron una mayor ganancia de grasa periférica y masa magra²⁵.

Como resumen de este estudio en lo que respecta a DRV, a pesar de la superioridad de RAL frente a DRV en el objetivo combinado (eficacia + tolerancia), desde el punto de vista de eficacia DRV fue equivalente a RAL. La diferencia se marcó desde el punto de vista de tolerancia y, aunque a nivel de tolerancia/toxicidad es bien conocido el excelente perfil que tiene RAL (superior al de los IP), considero que las características del estudio hacen “menos fiables” los resultados de tolerancia. El hecho de que fuese permitido el cambio de tratamiento sin que el paciente saliese del estudio, unido a la falta de “estandarización” y/o control de los efectos secundarios que motivaron los cambios de tratamiento (que quedaban a criterio subjetivo del médico), y que los pacientes conocían la existencia de los otros fármacos del estudio, hace menos valorable este análisis.

Estudio FLAMINGO

El último estudio que se comentará en este apartado es el estudio FLAMINGO, en el que se comparó DRV con DTG, el último fármaco

que ha entrado en el arsenal de tratamiento del VIH y que pertenece a la familia de los INSTI.

FLAMINGO²⁶ es un estudio multinacional, aleatorizado y abierto, en el que 484 pacientes —el 85% varones, cuyas medianas de edad, CV y CD4 basales fueron de 34 años, 4,5 log₁₀ copias/ml (el 25% con más de 100.000 copias/ml) y 395 células/μl, respectivamente— fueron aleatorizados a recibir DTG 50 mg 1 vez al día (DTG) y DRV/r 800/100 mg, también en toma única diaria (DRV). En el análisis primario de eficacia (proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml en la semana 48 mediante un análisis por *snapshot* de la FDA, en el que pérdidas, cambios o discontinuaciones se consideran fracasos), DTG demostró, primero, la no inferioridad frente a DRV y, posteriormente, la superioridad frente a este: el 90% de pacientes con < 50 copias/ml en la semana 48 frente al 83% en el grupo de DRV (diferencia del 7,1%; IC del 95%, 0,9-13,2). Solo 4 pacientes desarrollaron fracaso virológico (FV) (2 determinaciones de CV > 200 copias/ml en 2 determinaciones consecutivas separadas entre 2 y 4 semanas): 2 en el grupo de DTG y 2 en el de DRV, ninguno de los cuales seleccionó mutaciones de resistencias tras el fracaso. La diferencia en la eficacia —que se centró principalmente en el sustrato de pacientes con más de 100.000 copias/ml— se justificó no por los FV, como se acaba de comentar, sino por otros aspectos como: *a)* las discontinuaciones por efectos adversos o muerte fueron algo superiores en el grupo de DRV, el 4 frente al 1% (9 frente a 3); *b)* las discontinuaciones por otros motivos como desviación de protocolo, pérdida de seguimiento o retirada de consentimiento, el 5 frente al 2% (11 frente a 6), y *c)* los pacientes en los que no había datos virológicos en la ventana de la semana 48, el 5 frente al 2% (11 frente a 6). La frecuencia de efectos secundarios fue comparable en ambos grupos, siendo la diarrea más común en el grupo de DRV (el 29 frente al 17%) y la cefalea en el grupo de DTG (el 15 frente al 10%).

FLAMINGO es un estudio pivotal de DTG que forma parte del desarrollo clínico de DTG, que de forma sucesiva e impecable en su desarrollo clínico se ha ido comparando “cara a cara” con todos los “terceros” fármacos recomendados de las diferentes familias (SINGLE: ITINN, EFV; SAILING: INSTI, RAL, y FLAMINGO: IP, DRV). Aunque es cierto que el estudio, además de mostrar la no inferioridad, demostró la superioridad de DTG sobre DRV, hay que destacar que esto no fue a expensas ni de una mayor eficacia virológica, algo que ya ha ocurrido en otros muchos estudios recientes como el que anteriormente se acaba de revisar (ACTG 5257) con nuevos fármacos, ni incluso tampoco por un mayor número de retiradas por intolerancia/toxicidad de DRV, sino por un conjunto de diversas causas no englobadas ni en eficacia ni en tolerancia. Por otro lado, FLAMINGO es un estudio abierto en el que el paciente sabía lo que tomaba y eso pudo condicionar una serie de retiradas del estudio por diferentes causas, que podrían haber estado condicionadas por la disconformidad del paciente con el tratamiento que le había correspondido. En cualquier caso, la superioridad la demuestra y es a expensas de una menor eficacia en pacientes con > 100.000 copias/ml, algo que aunque no se ve en ARTEMIS, se debe considerar.

Monoterapia con darunavir potenciado con ritonavir

Las excelentes características de los IP como familia, y en especial de DRV, que se han revisado en la primera parte del capítulo (alta potencia, buen perfil farmacocinético y alta barrera a las resistencias), hicieron pensar en su momento que estos fármacos podrían ser excelentes candidatos a ser valorados en una estrategia de simplificación de tratamiento antirretroviral. Tras los primeros y fallidos estudios de inducción y mantenimiento (intentando simular el concepto del tratamiento de la tuberculosis, donde se inicia el tratamiento con 3-4 fármacos para pasar tras una reducción de la carga micobacteriana a 2 fármacos), que se llevaron a cabo a finales de los noventa del pasado siglo en los estudios TRILEGE²⁷ o ACTG 343²⁸, se retomó la exploración de esta estrategia tras ver la eficacia y “robusted” de los

IP de segunda y tercera generaciones —siempre potenciados con RTV— (LPV, ATV, DRV). Los objetivos que perseguía esta estrategia eran: *a*) reducir los efectos adversos —problema importante en ese momento del tratamiento antirretroviral (principios de la década de 2000)—; *b*) reducir las interacciones; *c*) reducir el coste, y *d*) ahorrar fármacos.

Tras los interesantes resultados del estudio OK²⁹ (primer estudio aleatorizado de la “era reciente” llevado a cabo por investigadores españoles), en el que el 85% de los pacientes con viremia suprimida que simplificaron el tratamiento a LPV/r en MT mantuvieron la CV indetectable en la semana 48 (el 95% en el grupo de mantenimiento de la terapia triple [TT]), sin que los pocos pacientes que fracasaron seleccionaran resistencias y fueran resuprimidos con la reintroducción de los análogos, se llevaron a cabo numerosos estudios que exploraban esta estrategia³⁰.

Los 2 ensayos clínicos más importantes que han valorado la estrategia de MT con DRV son los estudios MONET y MONOI.

Estudio MONET

En el estudio MONET se incluyeron 256 pacientes (el 81% varones, con una media de edad de 44 años y de CD4 de 574 células/ml) sin fracasos virológicos previos y que tras más de 6 meses virológicamente suprimidos (mediana de 6,5 años) fueron aleatorizados a seguir con el mismo esquema (TT) que llevaban (podían estar con ITINN o con IP) o a pasar a MT con DRV/r (800/100 mg 1 vez al día)³¹. En los 3 análisis de eficacia que se hicieron: *a*) análisis primario de eficacia (en el que la interrupción de DRV, la reintroducción de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos [ITIAN] o la interrupción de todos los ITIAN en la TT fueron considerados como fracaso), el 86,2% [MT] frente al 87,8% [TT]; *b*) análisis por protocolo (que permitía excluir violaciones del protocolo o aleatorizaciones incorrectas), el 84,3% [MT] frente al 85,3% [TT]), o *c*) análisis por ITT (el 93,5 frente al 95,1%), se demostró la no inferioridad de la MT frente a la TT. En el grupo de MT, 11 pacientes hicieron un FV y 9 interrumpieron el tratamiento por diferentes motivos; de estos 20, 18 estaban con CV < 50 copias/ml en la semana 48 por resupresión espontánea, reintroducción de los ITIAN o cambio de tratamiento. Solo en un paciente que en la visita 12 tenía una CV de 63 copias/ml, el genotipado mostró una L33F; sin embargo las CV se negativizaron posteriormente y así se mantuvieron hasta la semana 48. Estos excelentes resultados virológicos no se mantuvieron en las semanas 96³² y 144³³, en las que en el análisis primario de eficacia por protocolo no se mantuvo la no inferioridad, aunque sí en el ITT.

Hay 3 aspectos interesantes a destacar en este estudio: *a*) el primero es que, a pesar de la interrupción de análogos, no hubo una reducción en el número de efectos adversos graves ni en la frecuencia de efectos gastrointestinales grados 2-4 en el grupo de MT, algo que no sustentaría uno de los principales argumentos que apoyarían esta estrategia; *b*) la asociación de hepatitis C y peor respuesta, que se puede explicar por un mayor número de coinfectados en el grupo de MT y una posible peor adherencia en relación con la vía de infección, y *c*) a pesar de la suspensión de análogos y de, por lo tanto, una menor entrada de fármacos en el sistema nervioso central (SNC), no se observó en el grupo de MT datos clínicos de afectación neurológica que pudiesen apoyar esta posibilidad.

Estudio MONOI

El otro estudio importante de simplificación a MT con DRV es el estudio MONOI³⁴. En este estudio hay 2 aspectos importantes que lo diferencian del estudio MONET: *a*) la rama comparadora de TT incluyó igualmente tanto DRV/r como IP, para lo cual 8 semanas antes del inicio del estudio todos los pacientes que participaron en él sustituyeron el “tercer” fármaco (ITIAN, ITINN o IP) que llevaban por DRV, que además debían tolerar bien 4 semanas después (es decir, 4 antes

de la aleatorización), y *b*) la dosis que se utilizó de DRV/r fue de 600/100 mg 2 veces al día. Dentro de los criterios de inclusión, los pacientes debían llevar más de 18 meses con una CV < 400 copias/ml, no haber fracasado previamente a IP, tener unos CD4 nadir > 50 células/μl y no estar coinfectados por el virus de la hepatitis B. El objetivo primario del estudio fue la proporción de pacientes con éxito virológico (CV < 400 copias/ml) en la semana 48 (definiéndose el VF como 2 determinaciones consecutivas de CV en 2 semanas > 400 copias/ml). Objetivos secundarios fueron la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml, cambios en CD4 y selección de resistencias.

Al igual que el estudio MONET, MONOI es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto de no inferioridad, aunque a diferencia de este, el margen definitorio de no inferioridad fue del -10% (en lugar del -12% del estudio MONET). Se reclutaron 242 pacientes, de los que se aleatorizaron 225 y 204 se incluyeron en el análisis por protocolo (102 por rama). En el análisis por protocolo se demostró la no inferioridad de la MT (el 94% de éxito virológico) frente a la TT (el 99%), con una diferencia entre los 2 grupos del -4,9% (IC del 90%, -9,1 a -0,8). Esta no inferioridad no se demostró en el análisis por ITT (el 87,5% en MT frente al 92% en TT), pues a pesar de haber una diferencia similar a la del análisis por protocolo, -4,5%, tuvo un intervalo de -11,2 a 2,1 (inferior al -10%). En el grupo de MT hubo 3 FV, ninguno de los cuales seleccionó resistencias. Es interesante el dato de que no hubo diferencias entre grupos en los pacientes que olvidaron alguna dosis de medicación (33%). Sin embargo, una adherencia del 100% (lo mismo que el cenit de CV del paciente) fue predictiva de CV < 50 copias/ml y de menos “blips”. Desde el punto de vista de efectos adversos: *a*) no hubo diferencias entre grupos en el número de abandonos de tratamiento por toxicidad; *b*) no hubo diferencias de efectos adversos 3-4, y *c*) 2 pacientes del grupo de MT tuvieron síntomas neurológicos transitorios leves (ambos pacientes tenían una CV < 50 copias/ml en plasma y detectable -330 y 580 copias/ml— en líquido cefalorraquídeo [LCR]), que desaparecieron tras intensificación del tratamiento y supresión de la CV en LCR por debajo de 200 copias/ml.

Por lo que respecta a la MT con DRV, se podría decir que, si bien es el que mejor se ha comportado de todos los IP, no ha acabado de demostrar la no inferioridad frente a la TT en una estrategia de simplificación. Sin embargo, respecto a las 2 grandes preocupaciones que ha suscitado esta estrategia, comportamientos y resistencias: *a*) no se ha demostrado que en el SNC tenga un peor comportamiento que la TT (los datos de los 2 pacientes del MONOI se han visto igualmente en esquemas con TT)³⁵, y *b*) los pacientes con fracaso pueden ser fácilmente rescatados reintroduciendo los ITIAN y sin selección de resistencias ni pérdida de opciones terapéuticas frente a la TT, como recientemente se ha demostrado en el estudio PIVOT³⁶.

Datos de darunavir potenciado con cobicistat

Cobicistat: un nuevo potenciador farmacocinético (booster)

COBI es un nuevo inhibidor del citocromo P450 3 (CYP3A), sin actividad antirretroviral y con un potencial de menor número de interacciones farmacológicas y efectos metabólicos adversos. Desarrollado por Laboratorios Gilead (GS9350), fue aprobado en 2012 para su uso en forma de tratamiento en comprimido único (STR) junto con EVG, TDF disoproxil fumarato y FTC (Stribild®).

COBI ha mostrado: *a*) una potencia de inhibición sobre CYP3A similar a la de RTV (en estudios in vitro realizados sobre midazolam, el sustrato modelo de CYP3A)³⁷, aunque con una inhibición mucho más selectiva que la de RTV (demostrando una mucho menor inhibición sobre CYP2D6, CYP2C8 y CYP2C9), y *b*) carecer del efecto inductor de RTV sobre varias proteínas (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A4)³⁸. Desde el punto de vista de su mejor perfil a nivel metabólico, COBI ha demostrado también tener un efecto menor que RTV en estudios in vitro que monitorizan el nivel de acumulo de lípidos

en un cultivo de adipocitos humanos y en la inhibición de la entrada de insulina en adipocitos de ratón, por una ausencia de inhibición de GLUT4³⁷. Tras una rápida absorción (concentración máxima [C_{max}] de 4 h) tiene una vida media plasmática de 3-4 h, comparable a la de RTV³⁹. Por ser sustrato, aparte de inhibidor, del CYP3A (lo es también en menor medida del CYP2D6), el incremento de la dosis de COBI no es lineal con el de la dosis administrada. Con una eliminación en un 86% por las heces y en un 8% por vía urinaria, COBI tiene como especial peculiaridad inhibir a nivel renal transportadores de cationes orgánicos tubulares MATE 1 (*multidrug and toxin extrusion protein 1*) y, en este caso lo mismo que el RTV, de aniones orgánicos OATP1B1B3 (*organic anion-transporting polypeptide 1 B1 and B3*), 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 (sin que eso se traduzca en una alteración del filtrado glomerular).

Datos de darunavir potenciado con cobicistat

La combinación de DRV/c (Prezcobix®) se ha aprobado recientemente por la FDA (29 de enero de 2015). La aprobación se ha basado en 2 estudios: a) un estudio de bioequivalencia, el TMC114IFD1003, y b) un estudio de una sola rama de seguridad y eficacia en pacientes, el GS-US-216-013.

Estudios farmacocinéticos de exploración de bioequivalencia/biodisponibilidad

Tres estudios –todos ellos fase I realizados en individuos sanos– comprenden este desarrollo.

En un primer estudio, GS-US-216-0115⁴⁰, se comparó DRV/c (administrados a dosis de 800 y 150 mg en comprimidos separados) con DRV/r (800/100 mg, respectivamente) en 33 individuos que cruzaron las 2 pautas tras un período de lavado. En este estudio se demostró la bioequivalencia/biodisponibilidad entre las 2 pautas, lo que se define en base a las normas regulatorias de la FDA⁴¹ como una diferencia en el intervalo de confianza del 90% de la media geométrica (GMR) para los parámetros de la C_{max} y AUC entre 80 y 120%. En este estudio no se demostró esta equivalencia en el parámetro de la C_{valle}, al observarse una diferencia del 69,4% (IC90%, 59,0-81,7); sin embargo, la equivalencia en este parámetro no es requerida en los estudios de bioequivalencia solicitados por la FDA, pues únicamente se requiere que se cumpla en los parámetros de absorción C_{max} y AUC.

En un segundo estudio de biodisponibilidad, TMC114IFD1001⁴², realizado en 36 individuos sanos, se compararon 2 candidatos de DRV/c 800/150 mg coformulados en un comprimido único (FDC, del inglés *fixed-dose combination*), el G003 y el G004, con la combinación de DRV/r 800/100 mg tras 10 días de tratamiento. Los valores de ambas FDC de DRV/c fueron comparables a los de DRV/r en los parámetros

de C_{max} (GMR: G003: 0,97 [0,92, 1,01] y G004: 1,00 [0,96, 1,04]) y AUC (G003: 0,96 [0,90, 1,02] y G004: 0,98 [0,93, 1,03]), pero discretamente inferiores en C_{min} (G003: 1,504 y G004: 1,478 ng/ml frente a DRV/r: 2,015 ng/ml; GMR: 0,69 [0,60, 0,81] y 0,74 [0,63, 0,86]).

Finalmente, en un tercer estudio, TMC114IFD1003⁴³, en el que se utilizó la que sería la formulación finalmente escogida para su manufacturación por mejor estabilidad y fácil producción, la G006 (la G004 con una cubierta rosa diferente), se valoró la bioequivalencia de esta formulación de FDC de DRV/c (800/150 mg) con DRV/c (800 + 150 mg, administrados separadamente) en condiciones de ayuno y con comida. En este estudio se demostró: 1) la bioequivalencia de DRV/c 800/150 mg en FDC frente a la administración de ambos fármacos de forma separada, y 2) que las concentraciones de DRV, que no las de COBI, que no se modificaron, fueron significativamente superiores cuando se administraron con comida rica en grasa –un incremento de la C_{max} de 2,27 veces y del AUC entre 1,63 y 1,70 veces–, lo que llevó a la recomendación de su administración con comida.

Estudio GS-US-216-0130

El objetivo de este estudio fase IIIb fue evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de la combinación de DRV/c 800/150 mg en FDC administrado en combinación con 2 ITIAN con actividad genotípica plena decididos por cada investigador⁴⁴. Se incluyeron un total de 313 pacientes (de los que 295 eran *naïve*) en el análisis por ITT –el 89% varones, el 60% caucásicos, con unas medianas de edad, CV basal y CD4+ basales de 35 años (rangos, 18-72), 4,8 log₁₀ VIH-1 RNA copias/ml (2,6-7,0) y 361 (5-1.473) células/μl–, de los que el 86% completó las 48 semanas de seguimiento (el 14%, 45 individuos, de discontinuaciones, principalmente por efectos adversos, 15 pacientes, y pérdidas de seguimiento, 13 pacientes). La respuesta virológica (CV < 50 copias/ml por el análisis *snapshot* de la FDA), que fue del 82% (258/313; IC del 95%, 78-87) en la semana 24, se mantuvo estable en la semana 48, 81% (IC del 95%, 76-85), con respuestas similares independientemente del estrato de CV de 100.000 copias/ml. Un total de 36 pacientes (11%) desarrollaron un FV en la semana 48, en 15 de ellos se pudo secuenciar el virus identificándose en 1 una mutación de *score* de DRV (I84I/V), que por sí sola confiere solo bajo nivel de resistencia a DRV, y en otros 2 una mutación de resistencia al 3FTC (M184V). La mediana de recuperación de linfocitos CD4+ fue 167 células/μl (de 169 en el grupo de *naïve*) en la semana 48. Desde el punto de vista de efectos adversos atribuidos a la medicación de estudio, los más frecuentes fueron: diarrea (15%), náuseas (14%), cefalea (4%) y flatulencias (4%). El incremento de la creatinina sérica, respecto a los valores basales, en la semana 48 fue de 0,09 mg/dl (estable al observado en la semana 2, que fue de 0,1 mg/dl), con solo 1 paciente que abandonó el estudio por una afectación tubular leve. En el análisis farmacocinético a 48 semanas realizado en 60 pacientes, las medias (desviación estándar) de la C_{max}, C_{min} y AUC 24 h de DRV fueron

Tabla 2
Resumen de los principales parámetros farmacocinéticos de las combinaciones DRV/c^a y DRV/r^b

Estudio	Estudio PK: TMC114IFD1001 ⁴²			Fase IIIb ⁴⁴	ARTEMIS ¹⁸	Estudio PK ⁴⁰	
	DRV/c G003	DRV/c G004	DRV/r			DRV/c	DRV/r
Pauta	DRV/c G003	DRV/c G004	DRV/r	DRV/c	DRV/r	DRV/c	DRV/r
C _{max} (ng/ml)	6.666	6.917	6.973	7.663		7.740	7.460
C _{min} (ng/ml)	1.167	1.228	1.540	1.310	2.000	1.330	1.870
C _{min} /IC50 (55 ng/l)	21	22	28	24	36	24	34
C _{0h} (ng/ml)	1.504	1.478	2.015	1.560		2.400	2.480
AUC ₂₄ (ng·h/ml)	74.780	76.490	78.410	81.646	87.900	81.100	80.000

AUC₂₄: área bajo la curva de 24 h; C_{0h}: concentración valle; C_{max}: concentración máxima; C_{min}: concentración mínima; DRV/c: darunavir potenciado con cobicistat; DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; IC50: 50% de la concentración eficaz máxima. DRV/c: dosis 800/150 mg una vez al día en FDC (combinaciones en dosis fijas). DRV/r: dosis de 800/100 mg en comprimidos separados.

de 7.663 (1.920) ng/ml, 1.310 (969) ng/ml y 81,646 (26,322) ng-h/ml. Estos datos fueron similares a los obtenidos en el estudio fase I⁴³ de DRV/c anteriormente comentado y a los observados con DRV/r en los estudios ARTEMIS⁴⁵ y ODIN⁴⁶.

En resumen, los estudios farmacocinéticos de DRV/c han demostrado que: a) hay una clara y repetida bioequivalencia demostrada en la C_{max} y el AUC entre DRV/c, tanto administrados de forma separada como en FDC, y DRV/r; b) la administración de DRV/c con comida se traduce en un incremento significativo de los valores de DRV, y c) el parámetro de la C_{min}/C_{0h} no ha llegado a demostrar la bioequivalencia, según los criterios predefinidos por los investigadores en los estudios, entre DRV/c y DRV/r. A pesar de eso hay que comentar que: a) los parámetros de la C_{min} y el ratio $C_{min}/IC50$ (también conocido como cociente inhibitorio) para DRV en la combinación DRV/c, además de no ser, sorprendentemente, siempre valorados en los estudios farmacocinéticos, en los que se ha hecho disminuyen de forma clara (un 30% en el caso de la C_{min} , no cumpliendo los criterios de bioequivalencia planteados inicialmente en los estudios, y unos 15 puntos para el IC50) frente al de DRV/r (ver resumen de parámetros farmacocinéticos de ambas combinaciones en diferentes estudios, incluida una valoración del IC50), y b) no se ha establecido una correlación, en el caso de DRV/r en los estudios ARTEMIS y ODIN, entre la C_{min} y la respuesta virológica^{45,46}. Otro aspecto a comentar es que, aunque los resultados virológicos, lo mismo que los de tolerancia y toxicidad, de la combinación de DRV/c son muy buenos, no se dispone de un estudio clínico en pacientes que lo compare con DRV/r o cualquier otro esquema de tratamiento.

Combinación de darunavir potenciado con cobicistat con alafenamida/emtricitabina en régimen de 1 comprimido al día

Finalmente, comentar que recientemente se han publicado los primeros datos de la combinación del futuro de DRV/c, que será en un régimen de 1 comprimido al día (STR), junto con TDF (en forma de su profármaco de alafenamida (TAF) y FTC (D/C/F/TAF). En un estudio fase II, multicéntrico, doble ciego y controlado con DRV/c (800/150 mg) más TDF/FTC (en forma de Truvada®) (D/C/F/TDF), en 102 pacientes con TAF frente a 50 pacientes con TDF, a las 48 semanas TAF ha demostrado tener una eficacia similar (el 76,7 frente al 84,0%), con mejores parámetros renales y óseos, como era de esperar⁴⁷.

Puntos clave

- Los IP tienen como característica común de familia una elevada potencia y una alta barrera a las resistencias.
- Dentro de los IP, DRV ha demostrado tener una mayor barrera a las resistencias que el resto, debido a un excelente perfil farmacocinético y a una constante de disociación (K_{off}) a la enzima (proteasa) superior al resto.
- En los ensayos clínicos realizados en pacientes *naïve*, DRV ha demostrado un excelente perfil de seguridad y eficacia y ha superado al resto de los IP (LPV en el estudio ARTEMIS a 96 semanas, ATV en el estudio ACTG 5257 en análisis combinado de eficacia y tolerancia).
- En la estrategia de simplificación de TT a MT con un IP/RTV, DRV/r 800/100 mg 1 vez al día ha demostrado ser el IP con mejores resultados y, a pesar de no demostrar la no inferioridad frente a la TT, el FV se rescata con la reintroducción de los ITIAN y es excepcional la selección de mutaciones de resistencias tras el fracaso.
- La combinación DRV/c 800/150 mg 1 vez al día —recientemente aprobada por la FDA— ha demostrado: a) ser bioequivalente a la de DRV/r 800/100 mg en varios, aunque no todos, los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , AUC), y b) en un estudio clínico no comparativo, resultados de eficacia y tolerancia similares a los de los estudios con DRV/r en pacientes *naïve*.

Conflicto de intereses

JLBA ha participado en *advisory boards* y ha dado conferencias para Janssen.

Bibliografía

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [consultado 12-4-2015]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
2. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. GESIDA/National AIDS Plan: Consensus document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2015). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:543.e1-43.
3. Mallolas J, Blanco JL, Sarasa M, Giner V, Martínez E, García-Viejo M, et al. Dose-finding study of once-daily indinavir/ritonavir plus zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25:229-35.
4. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm317004.htm>
5. Deeks ED. Cobicistat: a review of its use as a pharmacokinetic enhancer of atazanavir and darunavir in patients with HIV-1 infection. *Drugs.* 2014;74:195-206.
6. Xu L, Liu H, Murray BP, Callebaut C, Lee MS, Hong A, et al. Cobicistat (GS-9350): a potent and selective inhibitor of human CYP3A as a novel pharmacoenhancer. *ACS Med Chem Lett.* 2010;1:209-13.
7. Seelmeier S, Schmidt H, Turk V, Von der Helm K. Human immunodeficiency virus has an aspartic-type protease that can be inhibited by pepstatin A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:6612-6.
8. Kohl NE, Emimi EA, Schleif WA, Davis LJ, Heimbach JC, Dixon RA, et al. Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988;85:4686-90.
9. Rabi SA, Laird GM, Durand CM, Laskey S, Shan L, Bailey JR, et al. Multi-step inhibition explains HIV-1 protease inhibitor pharmacodynamics and resistance. *J Clin Invest.* 2013;123:3848-60.
10. Boffito M, Jackson A, Amara A, Back D, Khoo S, Higgs C, et al. Pharmacokinetics of oncedaily darunavir-ritonavir and atazanavir-ritonavir over 72 hours following drug cessation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4218-23.
11. Boffito M, Miralles D, Hill A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients. *HIV Clin Trials.* 2008;9:418-27.
12. Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, et al. Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *J Virol.* 2007;81:13845-51.
13. Siliciano JD, Siliciano RF. Recent trends in HIV-1 drug resistance. *Curr Opin Virol.* 2013;3:487-94.
14. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard J-C, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS.* 2007;21:395-402.
15. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS.* 2007;21:F11-8.
16. Araste HK, Clumeck N, Pozniak A, Lazzarin A, De Meyer S, Muller H, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS.* 2005;19:943-7.
17. Sekar V, Spinosa-Guzmán S, Lefebvre E, Hoetelmans R. Clinical pharmacology of TMC114 – a new HIV protease inhibitor. 16th International AIDS Conference. Toronto, Canada, 2006; Abstract TUPE0083.
18. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22:1389-97.
19. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:461-71.
20. Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josse MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383:2222-31.
21. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS.* 2009;23:1679-88.
22. Orkin C, Dejesus E, Khanlou H, Stoehr 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;14:49-59.
23. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161(7):461-71.
24. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1842-51.

25. McComsey GA, Moser C, Currier J, Ribaudo HJ, Paczuski P, Dubé MP, et al. Body composition changes after initiation of raltegravir or protease inhibitor: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis.* 2016;62:853-62.
26. Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383:2222-31
27. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, Meiffredy V, Flandre P, Gastaut JA, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *N Engl J Med.* 1998;339:1269-76.
28. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med.* 1998;339:1261-8.
29. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:280-7.
30. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6:e22003.
31. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS.* 2010;24:223-30.
32. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, Hill A, Van Delft Y, et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1878-85.
33. 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;13:398-405.
34. 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, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS.* 2010;24:2365-74.
35. Canestri A, Lesure FX, Jaureguierry S, Moulignier A, Amiel C, Marcelin AG, et al. Discordance between CSF and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms and suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:773-8.
36. Paton N, 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:e417-26
37. Xu L, Liu H, Murray BP, Callebaut C, Lee MS, Hong A, et al. Cobicistat (GS-9350): a potent and selective inhibitor of human CYP3A as a novel pharmacoenhancer. *ACS Med Chem Lett.* 2010;1:209-13.
38. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction effects of ritonavir: Implications for drug interactions. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1048-59.
39. Sherman EM, Worley MV, Unger NR, Gauthier TP, Schafer JJ. Cobicistat: review of a pharmacokinetic enhancer for HIV infection. *Clin Ther.* 2015;37:1876-93.
40. Mathias AA, Liu HC, Warren D, Sekar V, Kearney BP. Relative bioavailability and pharmacokinetics of darunavir when boosted with the pharmacoenhancer GS-9350 versus ritonavir. 11th International Workshop on Clinical Pharmacology and HIV Therapy. Sorrento, Italy; 7-9 April 2010. Abstract 28.
41. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm389370.pdf>
42. Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Itebeke K, Van de Castele T, Hillewaert V, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:949-57.
43. Kakuda TN, Van de Castele T, Petrovic R, Neujens M, Salih H, Opsomer M, et al. Bioequivalence of a darunavir/cobicistat fixed-dose combination tablet versus single agents and food effect in healthy volunteers. *Antivir Ther.* 2014;19:597-606.
44. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, Van de Castele 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.
45. Sekar V, Vanden Abeele C, Van Baelen B, Vis P, Lavreys L, De Pauw M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of once-daily darunavir-ritonavir in the ARTEMIS Study. Fifteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA; 2008. Abstract 769.
46. Sekar V, De la Rosa G, Van de Castele T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of once- and twice-daily darunavir/ritonavir in the ODIN trial. *J Int AIDS Soc.* 2010;13 Suppl 4:185.
47. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in the first protease inhibitor-based single-tablet regimen for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69:439-45.