



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Presente y futuro de darunavir para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana

José A. Iribarren

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Donostia/OSI Donostialdea, Instituto BioDonostia, Donostia, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Darunavir  
Rezolsta®  
Revisión  
Futuro  
VIH  
Cobicistat

Darunavir es un fármaco antirretroviral que, desde su comercialización en 2007, ha sido esencial en el tratamiento de los pacientes infectados por VIH. Los primeros ensayos clínicos posicionaron a darunavir 600 mg 2 veces al día potenciado con ritonavir como un fármaco básico, en combinación con otros, en cualquier pauta de rescate avanzado. Posteriormente, los ensayos clínicos en pacientes *naïve* situaron a darunavir como uno de los fármacos preferentes en las combinaciones de inicio de tratamiento con darunavir, posición en la que sigue estando en 2016, a pesar de la llegada de los inhibidores de la integrasa, en la mayoría de guías de práctica clínica. En estos años ha demostrado también su eficacia en la simplificación a monoterapia bajo ciertas condiciones y su utilidad en diferentes escenarios clínicos como uno de los componentes de diferentes biterapias. Dada la necesidad de adaptar el tratamiento antirretroviral a la realidad de cada paciente, hay algunos escenarios (inmunodepresión grave, no disponer de genotipo basal en el momento del inicio del tratamiento, dudas respecto a adherencia, embarazo, toxicidad por nucleósidos y, por supuesto, rescate) en los que darunavir, por su potencia, barrera genética y experiencia de uso, puede aportar un valor añadido. La reciente comercialización de darunavir potenciado con cobicistat en comprimido único y los ensayos clínicos en marcha (simplificación a darunavir + lamivudina, tratamiento en pacientes *naïve* con alafenamida/emtricitabina/darunavir/cobicistat, etc.) se antojan avances considerables que mejorarán la tolerancia y la comodidad de uso del fármaco y sus escenarios potenciales.

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

### Present and future of darunavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection

#### ABSTRACT

**Keywords:**

Darunavir  
Rezolsta®  
Review  
Future  
HIV  
Cobicistat

Darunavir is an antiretroviral agent that, since it was marketed in 2007, has been essential in the treatment of HIV-infected patients. The first clinical trials demonstrated that twice-daily, ritonavir-boosted darunavir 600 mg was an essential drug, in combination with others, in any advanced rescue strategy. Subsequently, clinical trials in treatment-naïve patients revealed darunavir to be a preferred drug in initial combination regimens, which continues to be the case in 2016, despite the arrival of integrase inhibitors, in most clinical practice guidelines. In the last few years, the efficacy of darunavir has also been demonstrated in simplification to monotherapy under certain conditions, as well as its utility in distinct clinical scenarios, such as its use as one of the components of dual therapy. Given the need to adapt antiretroviral therapy to the reality of each patient, there are some scenarios (severe immunodepression, the lack of an available baseline genotype at treatment initiation, doubts about adherence, pregnancy, nucleoside toxicity and, obviously, rescue therapy) in which darunavir, because of its potency, genetic barrier and the wide experience of its use, can provide added value. The recent commercialisation of cobicistat-boosted darunavir in single tablet form and ongoing clinical trials (simplification to darunavir + lamivudina, its use in treatment-naïve patients with alafenamide/emtricitabine/darunavir/cobicistat, etc.) represent considerable advances that will improve the tolerability and ease of use of the drug and increase its potential scenarios.

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

## Introducción

Como ya se ha comentado en los artículos previos de esta monografía, darunavir (DRV) es un inhibidor de la proteasa (IP) que, asociado a ritonavir (RTV) —DRV/r—, fue aprobado por la EMA en 2007 para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes adultos<sup>1</sup>. Posteriormente se ha ampliado su autorización a niños de 3 o más años<sup>2</sup>. Como era habitual en la época en que se comercializó DRV, los primeros ensayos clínicos se realizaron en pacientes en fracaso de tratamiento. En este artículo se revisarán brevemente estos ensayos, para luego examinar los que posicionaron a DRV como una pauta preferente de inicio, antes de detenernos en los estudios que han ubicado a DRV en la situación actual (opción de elección en algunas guías y alternativa en otras). Con esta base, se reflexiona respecto a las situaciones en que el uso de DRV puede suponer, al menos en algunos casos, un valor añadido, y se concluye con el futuro que se vislumbra para este fármaco.

### Ensayos clínicos iniciales que posicionaron a darunavir como fármaco básico en el rescate y como pauta preferente en el inicio de tratamiento

La primera revolución en el tratamiento antirretroviral (TAR) sucedió a mediados de los noventa del pasado siglo, con la demostración de que el uso de una nueva familia de fármacos, los IP, mejoraba de una forma espectacular la supervivencia de nuestros pacientes<sup>3</sup>. Como es bien conocido, los efectos adversos eran comunes y, en algunos casos, importantes, la adherencia complicada y el fracaso virológico (FV) relativamente frecuente<sup>4,5</sup>. Ello comportó la existencia de una “bolsa” significativa de pacientes en fracaso de tratamiento.

A mediados de la primera década de este siglo, el descubrimiento de DRV potenciado junto a fármacos de nuevas familias (raltegravir [RAL], maraviroc [MVC], etc.) o mejores versiones de viejas familias (etravirina [ETV]), supuso una segunda revolución, que permitió rescatar a un numeroso grupo de pacientes de una situación de FV<sup>6-12</sup> y transportarnos a la era actual, en la que la incidencia de FV ha disminuido, en una gran cohorte francesa, de un 61,5% en 1997-1998 a un 9,7% en 2009-2011<sup>13</sup>.

DRV/r tuvo un papel capital en esta “segunda revolución”: los ensayos clínicos POWER que, al igual que el resto de estudios de estas características, comparaban de una forma ciega el mejor tratamiento posible (MTP) combinado con el nuevo tratamiento o placebo, demostraron, en pacientes que habían fracasado previamente a al menos 2 familias de fármacos, una disminución de más de 1 log de carga viral plasmática (CVP) en la semana 48 en el 61% de los pacientes en el brazo del fármaco activo, frente al 15% de los pacientes en el brazo MTP + placebo<sup>6</sup>, y una proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 96 del 39% en la rama DRV/r 2 veces al día frente al 9% en la rama MTP + placebo<sup>14</sup>. A partir de estos ensayos clínicos, DRV/r a dosis de 600 mg 2 veces al día se ha convertido en un pilar básico en la construcción de pautas de rescate en la práctica clínica.

Posteriormente, el estudio TITAN demostró, en una población de 595 pacientes infectados por VIH pretratados, pero vírgenes de lopinavir/r (LPV/r), la superioridad de DRV/r respecto a LPV/r en esta población, con el 77 frente al 68% de los pacientes con CVP < 400 copias/ml en la semana 48<sup>15</sup>, y el estudio ODIN confirmó, en 590 pacientes (más de la mitad de ellos había usado previamente un IP) en FV, pero sin mutaciones de resistencia a DRV, la no inferioridad de la dosis de DRV/r 800/100 mg 1 vez al día frente a 600/100 mg 2 veces al día (proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml en la semana 48: el 72,1 frente al 70,9%, respectivamente)<sup>16</sup>. Recientemente se ha publicado un subestudio del ODIN, en el que, en el subgrupo de pacientes con fracaso a ITINN (inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos) y vírgenes a IP, el 82% presentó CVP < 50 copias/ml en la semana 48<sup>17</sup>.

El siguiente estudio importante fue el ARTEMIS, en que, tal y como se diseñan los ensayos clínicos pivotaes de antirretrovirales, se comparaba, en pacientes *naïve*, DRV/r 1 vez al día frente a LPV/r 2 veces al día (en la época del diseño del estudio, pauta de elección), acompañado en ambos casos de tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC) coformulados en 689 pacientes. La proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48 fue del 84 frente al 78%. En pacientes con CVP basal > 100.000 copias/ml, la proporción de pacientes con CVP indetectable fue significativamente superior en la rama DRV/r (79%) frente a LPV/r (67%)<sup>18</sup>. En la semana 192, DRV/r resultó estadísticamente superior (68,8%) frente a LPV/r (57,2%)<sup>19</sup>. Este estudio llevó a posicionar a DRV/r como una pauta preferente de TAR en varias ediciones de las guías de uso de TAR más prestigiosas.

### Ensayos clínicos recientes que han cuestionado el papel de darunavir potenciado con ritonavir como pauta preferente

El descubrimiento de los inhibidores de la integrasa ha supuesto otro avance importante en el tratamiento de nuestros pacientes, dado que, a la potencia intrínseca que ya presentaban fármacos como efavirenz (EFV), atazanavir (ATV)/r o DRV/r, han añadido una excelente tolerancia y un perfil de interacciones en general más “benigno” (aunque con diferencias entre ellos)<sup>20</sup>.

Como ha sucedido históricamente en los ensayos clínicos de antirretrovirales, los nuevos (o al menos algunos de ellos) se han comparado con el “estándar” de tratamiento en el momento, uno de cuyos representantes clave era DRV/r. En este sentido se han realizado 2 ensayos clínicos. La interpretación de sus resultados ha llevado a algunos paneles de recomendaciones de TAR a mantener DRV/r como una opción preferente<sup>21-24</sup> frente a otros que la han considerado como una opción alternativa<sup>25</sup>. Vamos a detenernos brevemente en estos.

#### Estudio FLAMINGO

El estudio FLAMINGO es un ensayo clínico aleatorizado, *abierto*, que compara en 484 pacientes *naïve* con CVP basal > 1.000 copias/ml (estratificados por CVP basal > o < 100.000 copias/ml), sin resistencias basales y sin eventos previos definitivos de sida, DRV/r frente a dolutegravir (DTG), un inhibidor de la integrasa, asociados, en ambos casos, a una combinación de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (ITIAN) coformulados elegidos por el investigador (TDF/FTC o abacavir [ABC]/lamivudina [3TC]).

En la semana 48, en un análisis de datos por *snapshot* (es decir una “foto” estática con los datos disponibles en ese momento), la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml (variable primaria de eficacia) fue del 90% en la rama de DTG frente al 83% en la de DRV/r (diferencia: +7%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,9-13,2). Por tanto, DTG demostró no inferioridad y, además, dado que en el diseño del estudio se especificaba que en caso de cumplirse la no inferioridad se evaluaría también la superioridad, demostró superioridad.

Si se analizan con mayor detalle los datos del estudio se puede observar que el número de pacientes que presentan FV es del 6% en el brazo de DTG y del 7% en el de DRV/r y que la diferencia viene dada, por tanto, por el número de pacientes de los que no hay datos en la semana 48 (el 4% en DTG frente al 10% en DRV/r), bien por suspensión del tratamiento por efectos adversos (el 1 frente al 4%), pérdida de seguimiento/desviación de protocolo (el 2 frente al 5%) y ausencia de datos en el momento del análisis (< 1 frente a 2%). Curiosamente, la proporción de pacientes con efectos adversos graves (así definidos en el protocolo de estudio) fue del 11% en DTG frente al 5% en DRV/r. No hubo ninguna muerte en el estudio y solo un efecto adverso grave se consideró relacionado con la medicación (un intento de suicidio en la rama DTG) y, sin embargo, la tasa de suspensión por efectos adversos fue mayor en DRV/r (4%) que en DTG (1%). No hubo diferencia en el aumento de linfocitos CD4+ desde la basal (210 células/μl en cada bra-

zo). En cuanto a los lípidos, la proporción de pacientes con un colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) > 159 mg/dl en la semana 48 fue significativamente mayor en la rama DRV/r que en la de DTG (el 16 frente al 5%), aunque no se aportaron datos del cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). La creatinina sérica aumentó en 0,15 (DTG) y en 0,03 mg/dl (DRV/r) para la semana 2, permaneciendo estable desde entonces. En el análisis por subgrupos en función de CVP basal, no hubo diferencias en los pacientes con CVP basal < 100.000 copias/ml (el 88 frente al 87%), a diferencia de los pacientes con CVP basal > 100.000 copias/ml (el 93% DTG; el 70% DRV/r;  $p < 0,05$ ), aunque no se especifica si la diferencia fue en FV real o por efectos adversos<sup>26</sup>.

En la semana 96 (objetivo secundario del estudio), el porcentaje de pacientes con CVP < 50 copias/ml fue del 80 frente al 68% (DTG frente a DRV/r), con la mayor diferencia para el estrato de CVP basal > 100.000 copias/ml (50/61 [82%] frente a 32/61 [52%]). De nuevo, las diferencias en la tasa de FV entre las ramas fueron relativamente pequeñas (el 8 frente al 12%), mientras que la diferencia por no disponer de datos en la semana 96 fue manifiestamente diferente (el 12 frente al 21% para DTG frente a DRV/r). De hecho, es curioso observar que solo 6 pacientes en todo el estudio presentaron FV definido por protocolo, 4 (2%) en la rama de DRV/r y 2 (1%) en la rama de DTG. En cuanto a tolerancia, no hubo diferencias significativas entre las ramas, siendo la diarrea más frecuente en la rama DRV/r (el 31 frente al 18%) y la cefalea en la rama DTG (el 17 frente al 11%). Como en la semana 48, también en la semana 96 los acontecimientos adversos definidos como graves por protocolo fueron más frecuentes en la rama DTG (15%) que en la rama de DRV/r (9%). Cuatro pacientes en la rama de DTG tuvieron intento de suicidio, consumándose en una ocasión (en un paciente con un trastorno bipolar, entendiéndose el investigador que el fármaco no fue responsable del suicidio). Ideas suicidas se observaron en el 7% de los pacientes de la rama DTG frente al 4% en la de DRV/r. En la semana 96, la proporción de pacientes con cLDL > 159 mg/dl fue del 22% en la rama DRV/r frente al 7% en la de DTG. De nuevo, no se presentaron datos del cociente colesterol total/cHDL. Los autores concluyen que DTG es superior a DRV/r en pacientes *naïve* y entienden que el resultado viene dado fundamentalmente por el subgrupo de pacientes con CVP basal elevada<sup>27</sup>.

Aun con la prudencia necesaria, dado que metodológicamente no es posible comparar ensayos clínicos diferentes, llama la atención que en el estudio ARTEMIS, que comparaba DRV/r frente a LPV/r (combinados con TDF/FTC coformulado), con una mediana de linfocitos CD4+ basales netamente inferior a la del estudio FLAMINGO (228 frente a 400/ $\mu$ l), en el grupo de pacientes del brazo DRV/r que basalmente tenían una CVP > 100.000 copias/ml ( $n = 117$ ), la proporción de pacientes con CVP < 50 copias/ml en la semana 48 fue del 79%<sup>18</sup>, numéricamente superior al 70% de la rama DRV/r del estudio FLAMINGO, a pesar de que en este último la proporción de pacientes inmunodeprimidos era netamente inferior. Por otra parte, el 93% de CVP < 50 copias/ml en la semana 48 en el estudio FLAMINGO en los pacientes con CVP basal > 100.000 copias/ml asignados a DTG, contrasta también con la tasa de éxito de esa misma rama en los ensayos clínicos pivotaes en pacientes *naïve* SINGLE (ABC/3TC + DTG frente a TDF/FTC/EFV, con CD4+ basales —mediana— de 338/ $\mu$ l en la rama DTG) y SPRING-2 (DTG frente a RAL, en ambos casos asociado a 2 ITIAN coformulados, con CD4+ basales —mediana— de 359/ $\mu$ l en la rama DTG) del 83%<sup>28</sup> y el 82%<sup>29</sup>, respectivamente. Cabe reseñar, además, que estos 2 ensayos clínicos son, de alguna forma, metodológicamente más consistentes, en el sentido de que su diseño es doble ciego y, además, el número de pacientes incluidos es prácticamente el doble en cada uno de ellos respecto al estudio FLAMINGO.

#### Estudio ACTG 5257

El estudio más ambicioso y con un mayor número de pacientes incluidos es el ACTG 5257<sup>30</sup>, que pretende, desde una perspectiva de

práctica clínica real, comparar como tercer fármaco RAL con ATV/r y DRV/r combinados con TDF/FTC coformulado. Para ello se desarrolló un ensayo clínico con un diseño de equivalencia (definiéndose esta como un margen del -10 al +10%) en 1.809 pacientes *naïve*, con CVP basal > 1.000 copias/ml y sin resistencia a los fármacos del ensayo en que, de una forma abierta, se aleatorizaron los pacientes a 1 de los 3 fármacos en estudio (1:1:1).

El objetivo primario fue evaluar la equivalencia de los tratamientos respecto a eficacia virológica (definida por CVP > 1.000 copias/ml entre las semanas 16 y 24, o CVP > 200 copias/ml a partir de la semana 24) y tolerabilidad (definida por suspensión de tratamiento por intolerancia antes de la semana 96). Se definió una variable primaria combinada como lo que antes ocurra: FV o de tolerabilidad. Basalmente, un 69,4% tenía una CVP < 100.000 copias/ml y la mediana de linfocitos CD4 era de 308/ $\mu$ l.

En la semana 96, la probabilidad de FV fue del 12,6% en ATV/r, del 9% en RAL y del 14,9% en DRV/r, confirmándose la equivalencia desde el punto de vista de eficacia virológica de las 3 pautas. La probabilidad de suspensión del fármaco por intolerancia fue del 0,9% en RAL, del 4,7% en DRV/r y del 13,9% en ATV/r, demostrándose equivalencia entre RAL y DRV/r, pero no entre RAL y ATV/r (cola superior del IC del 97,5%, 16,1%; favorece a RAL) ni entre ATV/r y DRV/r (cola superior del IC del 97,5%, 12,9%; favorece a DRV/r). Es importante reseñar que la gran mayoría de suspensiones en la rama ATV/r fue por hiperbilirrubinemia, probablemente favorecidas por el diseño abierto del estudio. En el análisis de la variable compuesta (preespecificada) de medida (primer evento de FV o de suspensión por intolerancia, lo que antes ocurra), ATV/r fue inferior a RAL en un 14,9% (IC del 97,5%, 10,2-19,6) y a DRV/r en un 7,5% (IC del 97,5%, 2,3-12,7). DRV/r fue inferior a RAL en un 7,5% (IC del 97,5%, 3,2-11,8). No hubo diferencia en la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml en la semana 96 por intención de tratar (independientemente del tratamiento activo en la semana 96; variable secundaria): el 88,3, 93,9 y 89,4% para ATV/r, RAL y DRV/r, respectivamente.

En los casos de FV, la aparición de mutaciones de resistencia fue significativamente más frecuente en la rama RAL que en las de IP, tanto en la integrasa (lógicamente) como también en la transcriptasa inversa (tabla 1).

En síntesis, aunque no hay diferencia en la eficacia virológica intrínseca entre ATV/r, RAL y DRV/r, cuando se considera también la tolerabilidad, RAL resultó superior a ATV/r y DRV/r, y DRV/r resultó su-

**Tabla 1**

Ensayo ACTG 5257. Mutaciones de resistencia (MR) en el momento del fracaso virológico<sup>30</sup>

Variable	Grupo de tratamiento, n		
	ATV/r	RAL	DRV/r
Fracaso virológico	95	85	115
Genotipo realizado	75	65	99
Cualquier MR detectada	9	18	4
Detección de MR a IP	0	0	0
MR detectadas solo a transcriptasa inversa	8	7	3
FTC	5	7	3
TDF	2	0	0
TDF + FTC	1	0	0
MR detectadas solo a integrasa	1	1	1
MR detectadas a integrasa y transcriptasa inversa	0	10	0
FTC + RAL	0	7	0
FTC + TDF + RAL	0	3	0

ATV/r: atazanavir potenciado con ritonavir; DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; FTC: emtricitabina; IP: inhibidores de la proteasa; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir.

perior a ATV/r. Sin embargo, en los pocos casos de FV, el desarrollo de mutaciones de resistencia fue significativamente superior en RAL que en las ramas de DRV/r y ATV/r. El diseño abierto del estudio ha podido suponer un cierto hándicap para los IP, especialmente para ATV/r.

Este ensayo clínico tenía varios subestudios previos. En este sentido, cabe destacar:

- Aunque la evolución del perfil lipídico fue peor en las ramas de IP respecto a RAL, es sorprendente observar que la incidencia de síndrome metabólico en la semana 96 es muy similar entre las 3 ramas: el 22% (en las ramas de ATV/r y DRV/r a expensas fundamentalmente de triglicéridos, y en la rama de RAL a expensas de obesidad abdominal)<sup>31</sup>.
- La pérdida de densidad mineral ósea en la semana 96 fue menor en la rama de RAL respecto a las de IP<sup>32</sup>.
- No se observaron diferencias significativas en marcadores de inflamación o de activación inmune entre las ramas<sup>33</sup>.

### Posicionamiento de darunavir potenciado con ritonavir en el inicio de tratamiento antirretroviral en las guías de práctica clínica

Algunos paneles que elaboran recomendaciones de TAR (como GESIDA/PNS)<sup>25</sup> han tenido especialmente en cuenta los resultados del objetivo primario de los estudios ACTG 5257 y FLAMINGO y han relegado a DRV/r a una situación de pauta no preferente. Sin embargo, otros paneles (como DHHS<sup>23</sup>, IAS<sup>21</sup>, europeo<sup>24</sup> o británico<sup>22</sup>) han mantenido DRV/r como pauta preferente. Aunque en algunos casos no argumentan la decisión (europeos, DHHS), otros (británicos) lo hacen considerando tanto el diseño abierto de los estudios como el hecho del bajo riesgo de desarrollo de resistencias en caso de fracaso con DRV/r, que supone un valor añadido importante a juicio de algunos expertos.

Estas diferencias entre los diferentes paneles y la delgada línea que en muchos casos separa las pautas “de elección” respecto a las “alternativas” (por usar una terminología simple, pero probablemente poco afortunada, para describir la realidad de lo que se recoge en cada epígrafe) dejan claro que la elección de una pauta de inicio de TAR ha de considerar no solo los datos procedentes de ensayos clínicos, sino especialmente las características concretas del paciente a tratar, por lo que todo TAR ha de ser individualizado.

### Situaciones clínicas en que darunavir puede presentar ventajas respecto a otras alternativas

Desde los datos presentados hasta aquí, y considerando además la elevada barrera genética, hay una serie de situaciones en las que la utilización de DRV/r puede tener alguna ventaja potencial respecto a otras opciones (tabla 2). En este sentido, cabe destacar:

1. El inicio de TAR en pacientes con dudas razonables respecto a la adherencia al tratamiento: como hemos comentado, en caso de fracaso, el desarrollo de resistencias es mucho menos frecuente<sup>30</sup> y, por tanto, también el riesgo de “quemar” opciones terapéuticas.

**Tabla 2**

Algunos escenarios asistenciales en los que el uso de darunavir puede suponer alguna ventaja potencial

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodepresión grave</li> <li>• Desconocimiento del genotipo basal al inicio del tratamiento</li> <li>• Riesgo de mala cumplimentación</li> <li>• Embarazo</li> <li>• Toxicidad (o prevención de esta) por ITIAN</li> <li>• Rescate</li> </ul> |
|--|

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos.

2. En las situaciones en que para iniciar un TAR no se pueda esperar al resultado del genotipo basal. Si bien es cierto que, en el momento actual y en nuestro medio, la tasa de resistencia primaria a inhibidores de la integrasa es baja, no hay que perder de vista que, si el inhibidor de la integrasa elegido es de barrera genética baja y el paciente está infectado por una cepa con mutaciones a transcriptasa inversa (M184V y/o alguna/s TAM [mutaciones asociadas a los análogos de la timidina]), el riesgo de fracaso y, sobre todo, de fracaso con “quemar” de fármacos es mayor.

3. Por otro lado, cada ensayo clínico es “hijo de su tiempo”: así como los ensayos clínicos que analizaron la utilidad de los IP se llevaron a cabo en una época con una excelente representación de pacientes inmunodeprimidos, en los ensayos clínicos realizados con inhibidores de la integrasa (especialmente elvitegravir [EVG]<sup>34-36</sup> y DTG<sup>26,28,37</sup>), los pacientes gravemente inmunodeprimidos (< 200/μl) están infrarrepresentados y, en algunos estudios, como el FLAMINGO, se excluye expresamente a los pacientes con diagnóstico de sida. Aunque probablemente no haya razones para pensar que vayan a funcionar peor en pacientes inmunodeprimidos, algunos clínicos prefieren utilizar, en un terreno complicado, fármacos que han demostrado de una forma contrastada su eficacia, como DRV/r.

4. En algunas situaciones como el embarazo, la experiencia con los inhibidores de la integrasa es muy limitada, por lo que sería más lógico, en el momento actual, elegir un IP<sup>38</sup>, si bien hay que tener en cuenta que, por las características farmacocinéticas asociadas a esta situación, debe dosificarse en una pauta de 2 veces al día<sup>39</sup>.

5. En aquellas situaciones en que sea importante prescindir del ITIAN (TDF o ABC) por toxicidad.

- En este escenario, la simplificación a monoterapia con DRV/r ha demostrado su utilidad en pacientes con CVP suprimida, sin historia de fracaso previo<sup>40-42</sup>, aunque se ha cuestionado su eficacia en algunos santuarios<sup>43,44</sup>. En un reciente metaanálisis que incluye 13 ensayos clínicos que comparan la simplificación a monoterapia con un IP potenciado respecto a triple terapia en pacientes sin fracaso previo<sup>45</sup> se concluyó que: a) el mantenimiento de la supresión de la CVP es más bajo (-8,3%; IC del 95%, -11,9 a -4,8) en la rama de monoterapia en un análisis de cambio = fallo, pero no cuando la intensificación no se considera fracaso (+0,5%; IC del 95%, -2,5 a +3,6); b) no hay diferencias en el desarrollo de mutaciones de resistencia, y c) no hay diferencias en variables de medida neurocognitivas. Estos datos se han confirmado en la práctica clínica en nuestro país<sup>46</sup>. Además, en un ensayo clínico recién publicado se ha demostrado que, en pacientes con CVP suprimida con TDF/FTC/EFV, el cambio a monoterapia con DRV/r mejora la densidad mineral ósea (2-3%) y los valores de vitamina D, manteniendo la supresión virológica<sup>47</sup>. Los mismos efectos sobre la densidad mineral ósea se observaron cuando DRV/r se combinaba con RAL en lugar de con TDF/FTC en los ensayos clínicos NEAT001/ANRS143<sup>48</sup> y RADAR<sup>49</sup>, aunque la eficacia virológica de la rama doble fue inferior en estos pacientes *naïve*, especialmente en los gravemente inmunodeprimidos.
- Hay varios estudios (la mayoría de cohortes) de dobles terapias que incluyen DRV/r asociado a RAL, MVC, ETV o 3TC u otros fármacos en diferentes escenarios clínicos<sup>50-56</sup>. En el contexto en que estamos desarrollando ahora, los más interesantes y eficientes desde un punto de vista económico son los que, en pacientes sin fracaso previo, simplifican a una pauta doble con DRV/r + 3TC, demostrando altas tasas de mantenimiento de eficacia<sup>54,55</sup>. En este mismo escenario hay 2 ensayos clínicos aleatorizados de doble terapia con IP + 3TC (OLE -LPV/r + 3TC<sup>57</sup> y SALT -ATV/r + 3TC<sup>58</sup>), como simplificación en pacientes sin historia de fracaso previo, que han demostrado su no inferioridad. Está finalizándose un ensayo clínico de las mismas características (estudio DUAL) que, en pacientes con CVP suprimida

con triple terapia que incluye DRV/r y sin fracaso previo, para seguir con la pauta triple o pasar a DRV/r + 3TC. Si se demuestra (como es esperable) su no inferioridad, supondrá una alternativa más en esta situación. Ello supone además un ahorro significativo en la factura farmacéutica. Por último, y en este mismo sentido, estudios piloto que no deben ser incorporados en la práctica clínica hasta que sus resultados se confirmen en estudios adecuadamente diseñados, sugieren que la dosis de DRV/r de 600 mg 1 vez al día es suficiente en pacientes sin fracaso previo<sup>59</sup>.

6. DRV/r sigue siendo un fármaco capital en el fracaso. Además, recientemente se ha comunicado su utilidad como “simplificación” en el contexto de pautas de rescate. En un ensayo clínico se ha demostrado que, en pacientes en una pauta de rescate con DRV/r, con fracaso previo a 2 o más familias, sin resistencia a DRV/r y sin la mutación Q151M ni la inserción en posición 69, la simplificación a una pauta de 2 comprimidos/día (TDF/FTC/EVG/cobicistat [COBI] coformulado + DRV/r 800 mg) es tan efectiva como continuar en el tratamiento previo con varios comprimidos al día<sup>60</sup>.

### Perspectivas futuras

Las mejoras que se han producido y que se van a suceder en un próximo futuro en la formulación de DRV van a suponer una indudable ventaja en la comodidad de uso y una cierta mejora en el perfil de interacciones.

En este sentido, la combinación de DRV con COBI (DRV/c)<sup>61</sup> en un único comprimido ha demostrado su equivalencia a DRV/r<sup>62-64</sup> y ha sido aprobada por las agencias reguladoras. Como ya se recoge en el capítulo correspondiente, DRV/c, además de alguna ventaja en cuanto a interacciones que pueda presentar respecto a DRV/r<sup>65,66</sup>, evitará el fenómeno de la “adherencia selectiva” a solo 1 de los componentes.

Además, está en fase de desarrollo clínico una formulación en pastilla única de DRV/c/FTC/TAF (TDF alafenamida), cuya comercialización permitirá utilizar un tratamiento triple basado en DRV en pastilla única —imposible hasta la actualidad cuando hablamos de IP— y además coformulado con TAF (profármaco de TDF), que ha demostrado una menor toxicidad ósea y renal que TDF<sup>36</sup>, lo que la convertirá en una presentación muy atractiva para la práctica clínica diaria.

Por tanto, en el futuro, DRV seguirá siendo un fármaco importante en el paciente *naïve*, particularmente formando parte del régimen de comprimido único DRV/c/FTC/TAF. También será una excelente alternativa para confeccionar biterapias con 3TC en situaciones concretas, y continuará siendo un fármaco esencial en la construcción de una pauta de rescate en pacientes que fracasan en otros tratamientos.

### Conclusiones

Los IP potenciados, en general, y DRV, en particular, han demostrado combinar una elevada barrera genética con una excelente eficacia, muy bien probada además en pacientes gravemente inmunodeprimidos. En los pocos pacientes que fracasan, la selección de resistencias es muy poco frecuente. Además pueden utilizarse en monoterapia y posiblemente (pendientes de su demostración en el ensayo clínico en marcha) en pautas dobles (con 3TC), que ahorran la potencial toxicidad de los ITIAN. DRV es un fármaco clave cuando es necesario construir una pauta de rescate. La coformulación actualmente disponible de DRV con COBI puede prevenir la falta de adherencia selectiva y, aunque también presenta interacciones, tiene un perfil algo más favorable que cuando el potenciador es RTV. En algunos pacientes en pautas de rescate suprimidas, combinado con TAF/FTC/EVG/COBI puede ser una alternativa cómoda y segura. Sigue

siendo un fármaco absolutamente clave en las situaciones, afortunadamente cada vez menos frecuentes pero muy complejas, en que es necesario construir una pauta de rescate. En un futuro se dispondrá de una coformulación en pastilla única de DRV/c/FTC/TAF, que va a suponer el único IP utilizable como comprimido único coformulado, lo que lo convertirá en una atractiva opción en la práctica clínica diaria.

### Puntos clave

- DRV es un fármaco esencial en la construcción de una pauta de rescate.
- En pacientes *naïve* es un fármaco potente y razonablemente tolerado, lo que le ha permitido seguir como pauta preferente en la mayoría de guías de práctica clínica.
- Su potencia, barrera genética y experiencia de uso lo hacen especialmente atractivo en algunos escenarios como la inmunosupresión grave, la ausencia de genotipo al inicio del tratamiento, el riesgo de no adherencia, el embarazo o la toxicidad por uso de nucleósidos.
- Ha mostrado ser eficaz en diferentes escenarios (rescate, *naïve*, simplificación a biterapia y monoterapia), lo que lo convierte en un fármaco versátil.
- Las nuevas coformulaciones como DRV/c (y en un futuro DRV/c/FTC/TAF) permiten una mayor comodidad en su uso.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. (EMA) EMA. Darunavir (Prezista®) [consultado 4-1-2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000707/human\\_med\\_000988.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000707/human_med_000988.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
2. Keating GM. Darunavir: A review in pediatric HIV-1 Infection. *Paediatr Drugs*. 2015;17:411-21.
3. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*. 1998;351:543-9.
4. Fatkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS*. 1997;11:F113-6.
5. D'Arminio Monforte A, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscattelli GC, et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS*. 1998;12:1631-7.
6. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007;369:1169-78.
7. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:339-54.
8. Gathe J, Cooper DA, Farthing C, Jayaweera D, Norris D, Pierone G Jr, et al. Efficacy of the protease inhibitors tipranavir plus ritonavir in treatment-experienced patients: 24-week analysis from the RESIST-1 trial. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1337-46.
9. Cahn P, Villacian J, Lazzarin A, Katlama C, Grinsztejn B, Arasteh K, et al. Ritonavir-boosted tipranavir demonstrates superior efficacy to ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: 24-week results of the RESIST-2 trial. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1347-56.
10. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1429-41.
11. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther*. 2010;15:1045-52.
12. Clumeck N, Cahn P, Molina JM, Mills A, Nijs S, Vingerhoets J, et al. Virological response with fully active etravirine: pooled results from the DUET-1 and DUET-2 trials. *Int J STD AIDS*. 2010;21:738-40.
13. Delaugerre C, Ghosn J, Lacombe JM, Pialoux G, Cuzin L, Launay O, et al. Significant reduction in HIV virologic failure during a 15-year period in a setting with free healthcare access. *Clin Infect Dis*. 2015;60:463-72.

14. Arasteh K, Yeni P, Pozniak A, Grinsztejn B, Jayaweera D, Roberts A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. *Antivir Ther.* 2009;14:859-64.
15. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370:49-58.
16. 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;25:929-39.
17. Geretti AM, Moeketsi M, Demasi R, Van Delft Y, Mohammed P. Efficacy of Once daily darunavir/ritonavir in PI-naive, NNRTI-experienced patients in the ODIN Trial. *AIDS Res Treat.* 2015;2015:962574.
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-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22:1389-97.
19. 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-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14:49-59.
20. Blanco JL, Whitlock G, Milinkovic A, Moyle G. HIV integrase inhibitors: a new era in the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1313-24.
21. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2014;312:410-25.
22. Writing G, Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV Med.* 2014;15 Suppl 1:1-85.
23. Adolescents PoAGfAa. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [consultado 4-1-2016]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
24. Ryom L, Boesecke C, Gislér V, Manzardo C, Rockstroh JK, Puoti M, et al. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *HIV Med.* 2016;17:83-8.
25. Expert Panel of GESIDA and the National AIDS Plan, Berenguer J, Polo R, Aldegier JL, Lozano F, Aguirrebengoa K, Arribas JR, et al. Executive summary of the GESIDA/National AIDS Plan Consensus Document on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (updated January 2015). *Enf Infect Microbiol Clin.* 2015;33:544-56.
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-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383:2222-31.
27. Molina JM, Clotet B, Van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV.* 2015;2:e127-36.
28. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807-18.
29. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381:735-43.
30. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:461-71.
31. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus dolutegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1842-51.
32. Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaudo HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or raltegravir. *J Infect Dis.* 2015;212:1241-9.
33. Kelesidis T, Tran TT, Stein JH, Brown TT, Moser C, Ribaudo HJ, et al. Changes in inflammation and immune activation with atazanavir-, raltegravir-, darunavir-based initial antiviral therapy: ACTG 5260s. *Clin Infect Dis.* 2015;61:651-60.
34. Sax PE, Dejesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet.* 2012;379:2439-48.
35. Dejesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379:2429-38.
36. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, Dejesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2015;385:2606-15.
37. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:927-35.
38. Expert Panel Secretariat of the National AIDS Plan (PNS); Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO); AIDS Study Group (GESIDA); Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP); Polo Rodríguez R, Muñoz Galligo E, Iribarren JA, Domingo Pedrol P, Leyes García M, Maigues Montesinos V, et al. Executive summary of the Consensus Statement on monitoring HIV: pregnancy, birth, and prevention of mother-to-child transmission. *Enf Infect Microbiol Clin.* 2014;32:311-9.
39. Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, Kreitchmann R, et al. Pharmacokinetics of once versus twice daily darunavir in pregnant HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70:33-41.
40. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fatkenheuer 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.
41. 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.
42. 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.
43. Antinori A, Clarke A, Svedhem-Johansson V, Arribas JR, Arenas-Pinto A, Fehr J, et al. Week 48 efficacy and central nervous system analysis of darunavir/ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir with two nucleoside analogues. *AIDS.* 2015;29:1811-20.
44. Di Yacovo MS, Molto J, Ferrer E, Curran A, Else L, Gisslen M, et al. Antiviral activity and CSF concentrations of 600/100 mg of darunavir/ritonavir once daily in HIV-1 patients with plasma viral suppression. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1513-6.
45. Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcellin AG, Elbirt D, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs. triple therapy: meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med.* 2015; doi: 10.1111/hiv.12348. [Epub ahead of print].
46. Pasquau J, López-Cortés L, Mayorga MI, Viciano P, Del Mar Arenas M, Ríos MJ, et al. Monotherapy with darunavir/ritonavir is effective and safe in clinical practice. *J Int AIDS Soc.* 2014;17 Suppl 3:19813.
47. Hamzah L, Tiraboschi JM, Iveson H, Toby M, Mant C, Cason J, et al. Effects on vitamin D, bone and the kidney of switching from fixed-dose tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine/efavirenz to darunavir/ritonavir monotherapy: a randomized, controlled trial (MIDAS). *Antivir Ther.* 2015; doi: 10.3851/IMP3000. [Epub ahead of print].
48. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, Wallet C, Gerstoft J, Russell C, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *Lancet HIV.* 2015;2:e464-73.
49. Bedimo RJ, Drechsler H, Jain M, Cutrell J, Zhang S, Li X, et al. The RADAR study: week 48 safety and efficacy of Raltegravir combined with boosted Darunavir compared to tenofovir/emtricitabine combined with boosted darunavir in antiretroviral-naive patients. Impact on bone health. *PLoS One.* 2014;9:e106221.
50. Gagliardini R, Rossetti B, Bianco C, Rusconi S, Colafigli M, Prinapori R, et al. Safety and therapeutic efficacy of the switch to maraviroc+darunavir/ritonavir in HIV/HCV coinfecting patients: initial results from GUSTA study. *J Int AIDS Soc.* 2014;17 Suppl 3:19818.
51. Ruane PJ, Brinson C, Ramgopal M, Ryan R, Coate B, Cho M, et al. The Intelence aNd pRezista Once A Day Study (INROADS): a multicentre, single-arm, open-label study of etravirine and darunavir/ritonavir as dual therapy in HIV-1-infected early treatment-experienced subjects. *HIV Med.* 2015;16:288-96.
52. Sterrantino G, Zaccarelli M, Di Biagio A, Biondi ML, Antinori A, Penco G, et al. Darunavir-based dual therapy of treatment-experienced HIV-infected patients: analysis from a national multicenter database. *Infection.* 2015;43:339-43.
53. Portilla J, Arazo P, Crusells J, Pérez-Martínez L, Martínez-Madrid O, Boix V, et al. Dual therapy with darunavir/r plus etravirine is safe and effective as switching therapy in antiretroviral experienced HIV-patients. The BITER Study. *J Int AIDS Soc.* 2014;17 Suppl 3:19803.
54. Borghetti A, Mondì A, Piccoli B, Gagliardini R, Lamonica S, Ciccarelli N, et al. Switching to lamivudine plus darunavir/r dual therapy in a cohort of treatment-experienced HIV-positive patients: the experience of an Italian centre. *J Int AIDS Soc.* 2014;17 Suppl 3:19817.
55. Casado JL, Banon S, Moreno A, De Santiago AD, Gómez C, Pérez-Eliás MJ, et al. Lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir as simplification dual regimen in HIV-infected patients. *J Int AIDS Soc.* 2014;17 Suppl 3:19801.
56. Calza L, Danese I, Magistrelli E, Colanelli V, Manfredi R, Boni I, et al. Dual raltegravir-darunavir/ritonavir combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor plus two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *HIV Clin Trials.* 2016;1-10. [Epub ahead of print].
57. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:785-92.
58. Pérez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:775-84.

59. Molto J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR, et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1139-45.
60. Huhn G TP, Gallant J, Wilkin T, Cheng A, Yan M, Callebaut C, et al. Strategic Simplification: The efficacy and safety of switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) plus darunavir (DRV) in treatment-experienced HIV-1 infected adults (NCT01968551). IDweek 2015. San Diego, CA. Abstract 726. Disponible en: <https://idsa.confex.com/idsa/2015/webprogram/Paper51158.html>
61. 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.
62. 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.
63. Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, Van de Casteele 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.
64. Kakuda TN, Van de Casteele 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.
65. Renjifo B, Van Wyk J, Salem AH, Bow D, Ng J, Norton M. Pharmacokinetic enhancement in HIV antiretroviral therapy: a comparison of ritonavir and cobicistat. *AIDS Rev.* 2015;17:37-46.
66. Capetti A, Cossu MV, Rizzardini G. Darunavir/cobicistat for the treatment of HIV-1: a new era for compact drugs with high genetic barrier to resistance. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:2689-702.