

# Darunavir en primeras líneas. Estudio TITAN

Adrian Curran y Esteve Ribera Pascuet

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Durante muchos años lopinavir/ritonavir (LPV/r) ha sido el estándar de oro del tratamiento de las primeras líneas de rescate. Ninguno de los otros inhibidores de la proteasa potenciados (IP/r) había logrado demostrar superioridad frente a LPV/r. En este escenario, el estudio TITAN comparó en 595 pacientes la eficacia y seguridad de darunavir (DRV)/r a dosis de 600/100 mg 2 veces al día frente a la dosis habitual de LPV/r, asociados al menos a otros 2 antirretrovirales optimizados. La eficacia del tratamiento a las 48 semanas (carga viral < 400 copias/ml) resultó significativamente superior en el grupo de DRV/r que en el de LPV/r, tanto en el análisis por protocolo (el 77 frente al 68%), demostrándose la no inferioridad de DRV/r (diferencia estimada +9%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2-16%), como por intención de tratamiento (el 77 frente al 67%), demostrándose la superioridad de DRV/r (diferencia estimada del 10%; IC del 95%, 2-17%). La incidencia de diarrea y el aumento de triglicéridos fueron superiores en el grupo de LPV/r. Las diferencias en la eficacia de ambos tratamientos a favor de DRV/r empezaron a observarse a partir de una mutación primaria basal en la proteasa y se incrementaron a medida que aumentó el número de dichas mutaciones. En los pacientes con fallo virológico, DRV/r protegió a la proteasa y a la transcriptasa inversa frente a la aparición de mutaciones, preservando futuras opciones terapéuticas. Se dispone de algunos datos teóricos y clínicos que nos permiten pensar en la posibilidad de administrar DRV/r 1 vez al día en algunos pacientes con pocas mutaciones en la proteasa y en los que se considere importante esta posología. Con los resultados del estudio TITAN, DRV/r debe considerarse el nuevo estándar de oro en las primeras líneas de rescate, al menos en los pacientes con alguna mutación primaria en la proteasa.

**Palabras clave:** Darunavir. Tratamiento de rescate. Estudio TITAN. Mutaciones en la proteasa. Infección por el VIH. Tratamiento antirretroviral.

Darunavir in first-line therapy. The TITAN study

**Lopinavir/ritonavir (LPV/r) has been the gold standard in first line rescue treatment for many years. No other boosted**

protease inhibitor (PI/r) has managed to demonstrate that it is superior to LPV/r. In this regard, the TITAN study compared the efficacy and safety of darunavir (DRV/r) in 595 patients, at a dose of 600/100 mg two times a day against the normal LPV/r dose, combined with at least 2 other optimised antiretroviral drugs. The efficacy of the treatment at 48 weeks (VL<400 copies/mL) was significantly higher in the DRV/r group compared to the LPV/r group, both in the analysis by protocol (77% vs. 68%), the non-inferiority of DRV/r being demonstrated (estimated difference +9%, 95% CI 2-16), and by intention to treat (77% vs. 67%), the superiority of DRV/r being demonstrated (estimated difference 10%, 95% CI 2-17%). The incidence of diarrhoea and increase in triglycerides was higher in the LPV/r group. The differences in efficacy of both treatments in favour of DRV/r started to be seen from a basal primary mutation in the protease, with these differences increasing as the number of these mutations increased. In patients with virological failure, DRV/r protected the protease and reverse transcriptase against mutations, thus preserving future therapeutic options. We have some theoretical and clinical data available that enables us to consider the possibility of administering DRV/r once a day in some patients with a few mutations in the protease and in those where this dosing regime is considered important. With the results of the TITAN study, DRV/r must be considered the new gold standard in first line rescue, at least in those patients with a primary mutation in the protease.

**Key words:** Darunavir. Rescue treatment. TITAN study. Mutations in the protease. HIV infection. Anti-retroviral treatment.

## Introducción

El tratamiento antirretroviral (TAR) que reciben los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) varía radicalmente según el escenario clínico en el que se encuentren. En los pacientes que inician tratamiento por primera vez, el virus suele ser sensible a todos los fármacos antirretrovirales (ARV) y las posibilidades terapéuticas son amplias. Sin embargo, hay numerosos ensayos clínicos aleatorizados que nos han permitido estandarizar adecuadamente el TAR, con unos pocos regímenes recomendables y algunas alternativas cuando por diferentes motivos no pueden elegirse aquellos<sup>1-4</sup>. En los pacientes que han presentado múltiples fracasos virológicos el virus suele ser muy resistente y las posibilidades terapéuticas son muy limitadas. La disponibilidad de nuevos ARV de antiguas y de nuevas familias a lo largo de los

Correspondencia: Dr. Ribera Pascuet E.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Vall d'Hebron.  
Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: eribera@vhebron.net

últimos años ha mejorado espectacularmente el pronóstico de estos pacientes. Los numerosos ensayos clínicos aleatorizados que se han realizado en este escenario clínico han permitido también elaborar la recomendación de administrar 3 ARV plenamente activos, con los cuales se han obtenido elevadas cuotas de éxito terapéutico, que hasta hace poco tiempo eran exclusivas de los pacientes que inician tratamiento<sup>1-4</sup>.

El escenario clínico en el que menos estudios se han realizado es el de las primeras líneas de tratamiento de rescate, con virus que presentan algunas mutaciones a una o varias familias de ARV que confieren resistencia total o parcial a determinados fármacos, pero con un cierto número de opciones terapéuticas diferentes. Hasta hace pocos años el estándar terapéutico en este escenario clínico era la administración de 2 análogos de nucleósidos (AN) nuevos activos y un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con pequeñas dosis de ritonavir (IP/r), principalmente lopinavir/ritonavir (LPV/r). El gran ensayo clínico aleatorizado realizado en los últimos años en este escenario clínico es el estudio TITAN, el cual nos ha aportado claras evidencias de que en el tratamiento de rescate no todos los IP/r son iguales<sup>5</sup>.

En el presente capítulo se revisan los principales datos disponibles del TAR en los pacientes que han presentado algún fracaso terapéutico, con moderada resistencia del VIH a los ARV, destacando fundamentalmente en qué se basa la elección de un IP/r, los estudios en los que se han comparado diferentes IP y, sobre todo, las aportaciones del estudio TITAN.

## Importancia del uso de inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes con fracaso virológico

El tratamiento de rescate en pacientes que presentan un fracaso virológico debe individualizarse cuidadosamente en función de las causas que ocasionaron el fracaso y de las mutaciones de resistencia desarrolladas, resultando difícil realizar ensayos clínicos generalizables, cuyos resultados sean aplicables al perfil concreto de un paciente determinado. La práctica clínica ha cambiado enormemente desde el inicio de los primeros tratamientos denominados de gran eficacia (TARGE, HAART), ya no se van añadiendo secuencialmente nuevos fármacos y ya no se mantiene durante períodos prolongados un tratamiento que fracasa, evitando la acumulación de muchas mutaciones. Por ello, en la mayoría de pacientes que han presentado uno o unos pocos fracasos terapéuticos, sigue siendo posible administrar 2 AN activos, como aconsejan las principales guías terapéuticas<sup>1-4</sup>. Aunque siguen habiendo notables controversias acerca de la elección de los AN, en este capítulo no se insistirá en este aspecto, sino que nos referiremos a la elección del “tercer fármaco”.

En un estudio observacional de cohortes, Maggiolo et al<sup>6</sup> analizaron la eficacia terapéutica en función de la secuenciación del tercer ARV en 436 pacientes con 1 (n = 108) o varios (n = 328) fracasos virológicos. Observaron que la probabilidad de conseguir carga viral (CV) indetectable con un tratamiento de rescate era muy superior cuando se había utilizado inicialmente un régimen con un no análogo de nucleósidos (NN) y se rescataba con un IP poten-

ciado, que cuando se usaba de inicio un IP y se rescataba con un NN (tiempo medio hasta el fracaso virológico: 732 frente a 165 días; p < 0,001), tanto en el primer fracaso (CV < 50 copias/ml: el 71 frente al 27%; p < 0,01), como en pacientes con mayor experiencia farmacológica previa (CV < 50 copias/ml: el 42 frente al 18%; p < 0,05).

En el tratamiento de rescate la barrera genética es fundamental para establecer la eficacia y la durabilidad del TAR. Cuando se administra un fármaco con una barrera genética baja, como es el caso de los NN, para los que una sola mutación suele conferir resistencia total, los otros fármacos deben ser plenamente activos para suprimir al máximo la replicación viral y evitar que se seleccionen mutaciones de resistencia al NN. Esto no sucedía en el estudio comentado y la eficacia del rescate con NN fue baja<sup>6</sup>. Los IP potenciados tienen una barrera genética elevada, de manera que la suma de mutaciones va disminuyendo progresivamente la sensibilidad al fármaco y es necesario un buen número de ellas para que la resistencia sea completa. Así, aunque la actividad de los AN acompañantes no sea del 100%, el tratamiento de rescate con un IP potenciado es mucho más eficaz que con un NN. Debido a su elevada barrera genética, la administración de un IP potenciado ha mostrado una eficacia considerable incluso en monoterapia en pacientes que inician TAR, pero sobre todo en simplificación de tratamiento<sup>7-9</sup>.

Por este motivo se considera que los IP potenciados son fármacos esenciales en los tratamientos de rescate, y los regímenes de rescate sin IP son excepcionales<sup>1-4</sup>.

## Comparación de inhibidores de la proteasa potenciados en primeros fracasos antes del estudio TITAN

LPV/r se ha considerado el “estándar de oro” de los IP, tanto en tratamiento de inicio como en los rescates, desde que demostró mayor eficacia que nelfinavir en los pacientes que iniciaban TAR (CV < 50 copias/ml por intención de tratar (ITT): el 67 frente al 52%; p < 0,001), con menor incidencia de fallo virológico. Además, los pacientes con fracaso virológico que recibieron LPV/r presentaron menos mutaciones en la proteasa y en la transcriptasa inversa que los que recibieron nelfinavir<sup>10</sup>. Los nuevos y los viejos IP, notablemente mejorados con sus nuevas formulaciones y su potenciación con ritonavir (RTV), han tenido que compararse con el “estándar de oro” para demostrar su utilidad clínica, tanto en inicio de tratamiento como en rescate.

Las comparaciones de IP en pacientes *naïve* han sido extensamente comentadas en el capítulo 3 de esta monografía<sup>11</sup>. Cabe destacar que la eficacia clínica es similar con todos los IP potenciados y que las diferencias radican en la tolerabilidad y la simplicidad de los tratamientos. Un punto esencial es que en los pacientes que presentan fracaso virológico no se desarrollan mutaciones de resistencia a los IP.

La situación es muy diferente en los pacientes que ya han presentado algún fracaso virológico previo, especialmente cuando el virus ya presenta mutaciones basales a los IP debido al uso previo de IP no potenciados y/o al mantenimiento del tratamiento durante largos períodos con replicación viral. Los 3 principales estudios aleatori-

zados en los que se comparan IP potenciados en primeras líneas de rescate son el BMS-045, el CONTEXT y el MaxCmin2.

En el estudio BMS-045<sup>12</sup> se comparó atazanavir (ATV)/r 300/100 mg 1 vez al día (qd) con LPV/r 400/100 mg 2 veces al día (bid) asociados a tenofovir y un segundo AN en 358 pacientes pretratados que habían fracasado al menos a 2 HAART, incluyendo las 3 familias de ARV. En el 33 y 38% de casos había 4 o más mutaciones primarias basales a IP, con una mediana de 2 en ambos grupos. La eficacia a las 96 semanas de tratamiento resultó similar con ambos tratamientos, con CV < 400 copias/ml (ITT-TLOVR) en el 44 y 46% de pacientes, demostrándose la no inferioridad de ATV/r respecto a LPV/r.

En el estudio CONTEXT<sup>13</sup> se comparó en 210 pacientes fosamprenavir (FPV)/r 1.400/200 mg qd, FPV/r 700/100 mg bid y LPV/r 400/100 mg bid asociados a 2 AN según sensibilidad genotípica. La rama qd de FPV/r resultó menos eficaz que las otras. En las ramas bid, en el 8 y 11% de casos se detectaron 3 o más mutaciones primarias basales a IP, con una mediana de 1 en ambos grupos. A las 48 semanas de tratamiento el 42 y 48% de pacientes, respectivamente, presentaban CV < 50 copias/ml (ITT), sin diferencias significativas, pero no pudo demostrarse la no inferioridad de FPV/r. Cabe resaltar también que no se observaron diferencias en la tolerabilidad de ambos tratamientos ni en perfil lipídico ni en diarrea.

En el estudio MaxCmin2<sup>14</sup>, se incluyeron 324 pacientes en los que se decidió iniciar tratamiento con un IP potenciado, ya fueran *naïve* a TAR (33%), sólo *naïve* a IP (15%) o con IP previos (52%) que no habían fracasado previamente a saquinavir (SQV) ni a LPV. Se aleatorizaron a recibir una pauta con SQV/r (1.000/100 mg bid, cápsulas duras o blandas) o con LPV/r (400/100 mg bid, cápsulas), asociada a otros 2 ARV. La eficacia de SQV/r fue inferior a la de LPV/r (CV < 50 copias/ml, ITT: el 61 frente al 75%).

En definitiva, antes del estudio TITAN ninguno de los IP potenciados resultó superior a LPV/r en primeras líneas de rescate y únicamente ATV/r demostró su no inferioridad.

## Estudio TITAN

### Escenario clínico y diseño

El estudio TITAN es un estudio fase III, aleatorizado, abierto y controlado, de 96 semanas de duración, realizado en 159 centros de 26 países<sup>5</sup>. Entre mayo de 2005 y enero de 2007 se incluyeron 604 pacientes adultos con CV > 1.000 copias/ml y con TAR previo, pero que nunca habían recibido LPV. Así, el escenario clínico del estudio TITAN incluye desde los pacientes que han presentado un único fracaso terapéutico a un régimen con un NN o con un IP hasta los que han presentado varios fracasos previos. Dado que LPV/r era el IP estándar de la época, cabe pensar que los pacientes *naïve* a este fármaco tenían poca experiencia ARV previa y pocas mutaciones de resistencia a los IP. Hasta la primera enmienda del protocolo también fue posible incluir pacientes que estuvieran en una interrupción estructurada del TAR de al menos 4 semanas. La coinfección con virus de la hepatitis B o C no era criterio de exclusión en ausencia de descompensación hepática. Sí eran

criterios de exclusión presentar alguna enfermedad definitoria de sida, alguna enfermedad de base grave o alteraciones hepáticas importantes, ya sea clínicamente o por pruebas de laboratorio, en el momento del cribado. Tampoco podían participar en el estudio pacientes que hubiesen recibido previamente tratamiento con darunavir (DRV), LPV, tipranavir o enfuvirtida.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) a recibir DRV/r 600/100 mg bid o LPV/r 400/100 mg bid (con la formulación de cápsulas de 133,3/33,3 mg, aunque durante el estudio se permitió el paso a la nueva formulación de tabletas de 200/50 mg), estratificándose según la CV (< o ≥ 50.000 copias/ml) y según si en el tratamiento optimizado acompañante se incluía o no un NN (en cuyo caso se aumentaba la dosis de LPV/RTV a 533/133 o 600/150 mg bid según la formulación). El tratamiento acompañante consistía en, al menos, 2 ARV escogidos en función de la historia terapéutica y el estudio de resistencias.

Se consideraron fracasos virológicos los pacientes que no respondieron al tratamiento (CV > 400 copias/ml a la semana 16) o los que tras haber quedado con CV indetectable tras la semana 16 ésta volvía a aumentar por encima de las 400 copias/ml en 2 determinaciones (rebote virológico).

El objetivo primario fue el porcentaje de pacientes con CV < 400 copias/ml a las 48 semanas, determinado según el tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR). Para demostrar la no inferioridad de DRV respecto LPV se requirió que el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% de la diferencia entre la respuesta a DRV/r y a LPV/r no excediera de -12%, incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que iniciaron tratamiento, excluyendo las violaciones del protocolo (población por protocolo). Como objetivos secundarios se establecieron: porcentaje de pacientes con CV < 50 copias/ml, proporción de pacientes con un descenso de al menos 1 log en la CV, cambio medio de la CV (log<sub>10</sub> ARN VIH), cambio medio en la cifras de linfocitos CD4+, y evaluación de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento. En el diseño del estudio se incluía la posibilidad de realizar un estudio de superioridad si se demostraba la no inferioridad, incluyendo a todos los pacientes aleatorizados (ITT). Para definir la resistencia fenotípica se escogieron los puntos de corte de disminución de la sensibilidad con respecto al virus silvestre ("fold change", FC) de 10 y 40, tanto para DRV como para LPV.

Finalmente, 595 pacientes aleatorizados iniciaron el TAR asignado, 298 en el grupo de DRV/r y 297 en el de LPV/r. Las características basales de los pacientes incluidos en ambos grupos en cuanto a factores demográficos, de la enfermedad o del historial terapéutico fueron similares. La media de linfocitos CD4 era de 232 células/μl, y era < 100 CD4/μl en el 18% de pacientes. La CV media resultó de 4,3 log<sub>10</sub> copias/ml. La media de fármacos utilizados previamente era de 5,7 (1,2 IP, 0,9 NN y 3,6 AN). El 31% de pacientes era *naïve* a IP.

Las mutaciones de resistencia y la sensibilidad fenotípica basales fueron similares, con una mediana de 4 mutaciones a IP, de ninguna mutación primaria a IP, de ninguna mutación a DRV, de 1 mutación a LPV y de 2 mutaciones a AN en ambos grupos. Como cabía esperar, teniendo en cuenta que DRV tiene un perfil de resistencias muy diferente del de los otros IP, en la gran

mayoría de pacientes el virus era sensible a este fármaco. Únicamente 5 pacientes (2%) tenían FC basal de DRV > 10 y en ningún caso era > 40. En el grupo de LPV/r 29 pacientes (10%) tenían FC de LPV > 10 y 8 (3%) > 40.

El uso de AN acompañante fue similar en ambos grupos y coherente con la práctica clínica habitual, y los 3 fármacos más utilizados fueron tenofovir, lamivudina y zidovudina.

**Eficacia terapéutica**

A las 48 semanas 447 pacientes (75%) continuaban con el tratamiento asignado y 148 (25%) lo interrumpieron, 62 (21%) en el grupo de DRV/r y 86 (29%) en el de LPV/r. El número de pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos adversos fue similar en ambos grupos (20 [6,7%] y 21 [7,0%]), mientras que el número de pacientes que lo suspendieron por fracaso virológico resultó considerablemente inferior con DRV/r (4 [1,3%]) que con LPV/r (34 [11,4%]).

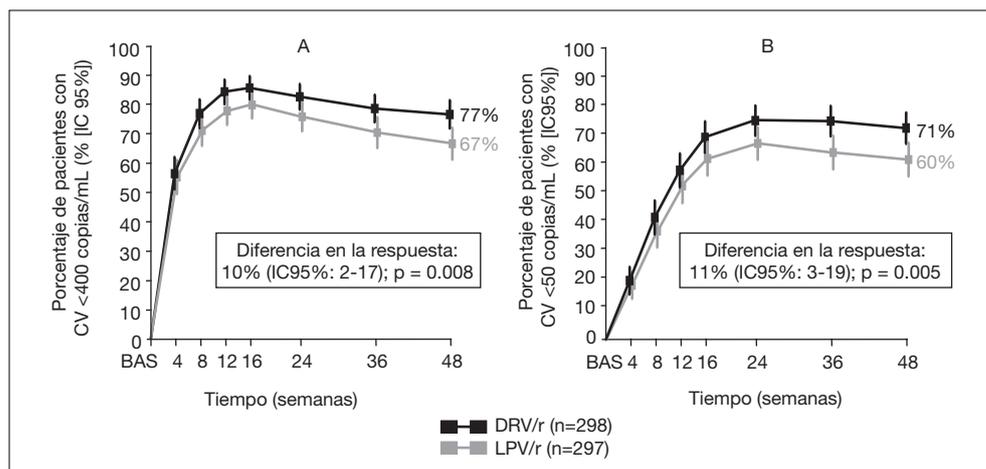
La eficacia del tratamiento a las 48 semanas (CV < 400 copias/ml, objetivo primario) resultó significativa-

mente superior en el grupo de DRV/r que en el de LPV/r, tanto en el análisis por protocolo (el 77 frente al 68%), demostrándose la no inferioridad de DRV/r (diferencia estimada +9%; IC del 95%, +2 a +16%), como por ITT (el 77 frente al 67%), demostrándose la superioridad de DRV/r (diferencia estimada 10%; IC del 95%, +2 a +17%) (fig. 1).

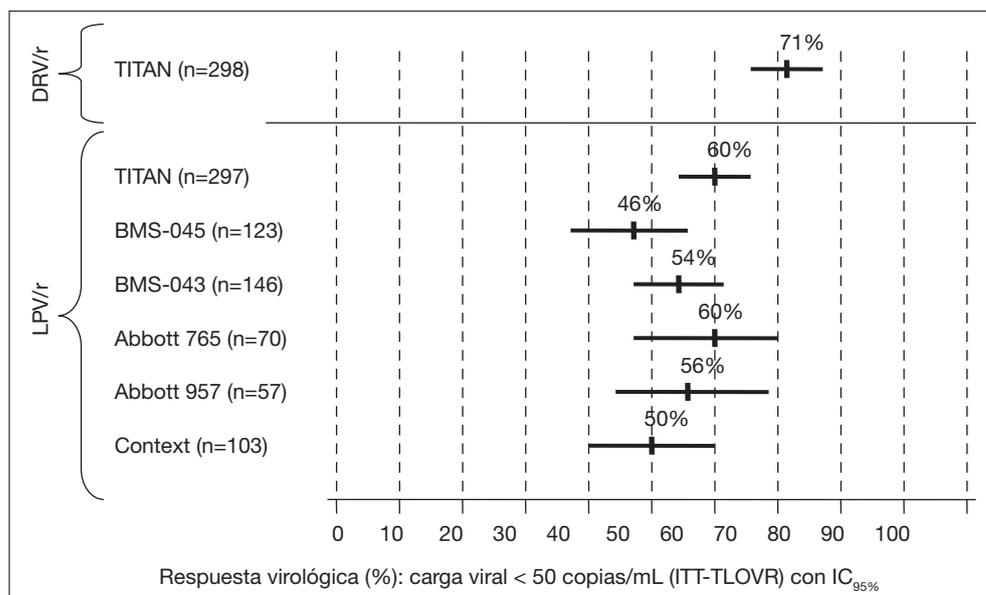
La proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml por ITT-TLOVR a las 48 semanas también resultó significativamente superior con DRV/r que con LPV/r (el 71 frente al 60%), con una diferencia estimada de +11% (IC del 95%, +3 a +19%) (fig. 1). Incluso en los pacientes con sensibilidad fenotípica a LPV (FC ≤ 10) la eficacia fue superior con DRV/r que con LPV/r (el 70 frente al 63%), resultando la diferencia más acusada en los pacientes con FC basal de LPV > 10 (el 72 frente al 28%). La mayor eficacia de DRV/r se observó tanto en pacientes con FC basal a DRV ≤ 10 (el 70 frente al 59%) como en pacientes con FC >10 (el 60 frente al 50%).

Como se muestra en la figura 2, la superioridad de DRV/r frente a LPV/r demostrada en el estudio TITAN se debe a la elevada eficacia de DRV/r y no a que en este es-

**Figura 1.** Eficacia terapéutica por intención de tratar (ITT-TLOVR) en el estudio TITAN. A) Pacientes con carga viral inferior a 400 copias/ml, B) Pacientes con carga viral < 50 copias/ml.



**Figura 2.** Estudios en primeras líneas de rescate en pacientes con infección por el VIH que recibieron regímenes con DRV/r o LPV/r. Porcentaje de pacientes con carga viral < 50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento (ITT-TLOVR).



tudio la respuesta terapéutica de LPV/r fuera anormalmente baja, pues la eficacia de LPV/r es comparable a la observada en los otros estudios realizados en este escenario clínico. En el estudio BMS-045 la eficacia de LPV/r parece algo inferior que en los otros, pero se incluyeron pacientes con más fracasos previos y más resistencias basales que en los restantes.

En el grupo de LPV/r presentaron fracaso virológico propiamente dicho aproximadamente el doble de pacientes que en el de DRV/r, tanto en el global de pacientes como en los que presentaban susceptibilidad basal a LPV/r, como en los que habían recibido previamente como máximo un IP (fig. 3).

El descenso medio de la carga viral hasta la semana 48 resultó de 1,95 log con DRV/r y de 1,72 log con LPV/r (p = 0,046). El incremento medio de linfocitos CD4 (NC = f) fue similar en ambos grupos (88 y 81 células/ $\mu$ l).

**Tolerabilidad**

La tolerabilidad fue relativamente buena en ambos grupos. La mayoría de efectos adversos fue grado 1-2 y únicamente el 7% de pacientes interrumpió el tratamiento por los efectos adversos. Aunque el número de pacientes en los que se suspendió el tratamiento fue el mismo en ambos brazos, la naturaleza de estos efectos adversos fue diferente. La diarrea (2%) y las alteraciones del perfil lipídico (1%) y de las transaminasas (1%) fueron las causas principales en el grupo de LPV/r, mientras que con DRV/r todos los efectos adversos que obligaron a suspender el tratamiento tuvieron una incidencia inferior al 1%. Cinco pacientes murieron (2 con DRV/r y 3 con LPV/r), pero ninguno de los fallecimientos se consideró relacionado con el fármaco en estudio.

Los efectos secundarios más frecuentemente relevantes (grado 2-4), posiblemente relacionados con la medicación, fueron la diarrea (un 8% con DRV/r y un 15% con LPV/r) y las náuseas (un 4% en ambos grupos).

Entre las alteraciones de laboratorio (grados 2-4) las mayores diferencias se observaron en el incremento medio de los triglicéridos (46 mg/dl [47%] frente a 91 mg/dl [81%]) y el porcentaje de pacientes con elevaciones grados

2-4 (el 19 frente al 25%) de triglicéridos fue mayor con LPV/r que con DRV/r. Los 2 grupos presentaron incidencias similares de elevación de las transaminasas grado 2-4 (GOT, el 7 frente al 9%, y GPT, el 9 frente al 9%, para DRV/r y LPV/r, respectivamente).

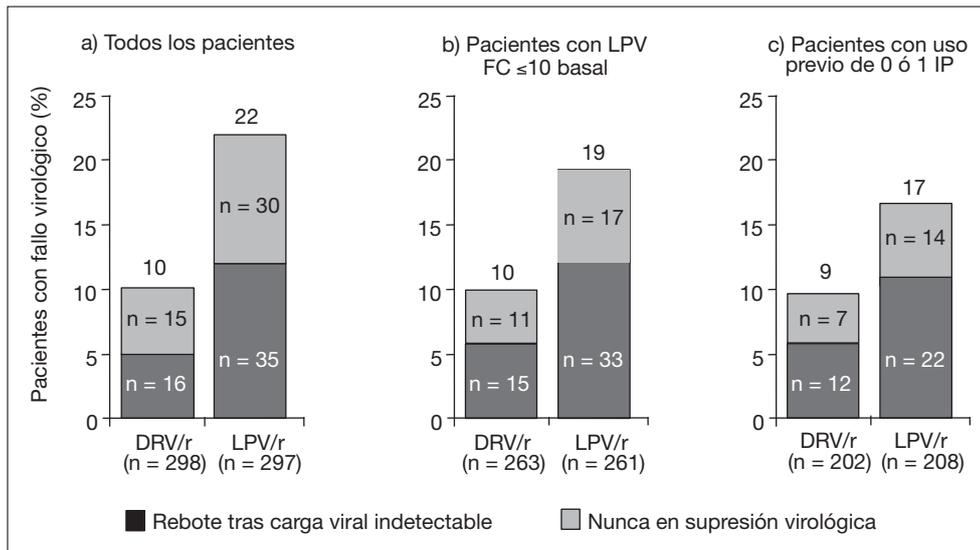
**Factores pronósticos basales**

La respuesta terapéutica en función de diferentes parámetros basales fue superior con DRV/r que con LPV/r en la mayoría de subgrupos estudiados, incluso en los pacientes con una buena situación inmunológica (CD4 > 350 células/ $\mu$ l) y en pacientes con una carga viral < 100.000 copias/ml<sup>15</sup>.

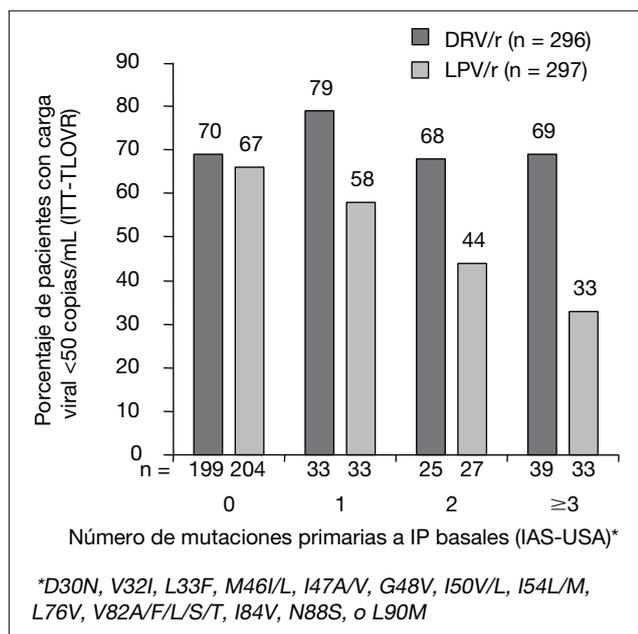
En un subestudio en el que se analiza la respuesta virológica en función del número de mutaciones primarias a IP basales (*D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S* y *L90M*)<sup>16</sup>, se observó que la eficacia de DRV/r se mantenía prácticamente constante en los pacientes con ninguna, 1, 2 y 3 o más mutaciones, mientras que en el grupo de LPV/r se produjo un descenso progresivo de la respuesta virológica en función del número de mutaciones. Así, cuando no había ninguna mutación la eficacia resultó similar en ambos grupos, pero a medida que aumentaron el número de mutaciones las diferencias entre ellos se incrementaron progresivamente (fig. 4). Estas diferencias a favor de DRV/r a partir de una mutación primaria a IP se observan incluso en los pacientes con plena sensibilidad fenotípica basal a ambos fármacos (FC  $\leq$  10)<sup>17</sup>.

**Desarrollo de resistencias. Posibilidades de rescate**

Además de una mayor frecuencia de fallo virológico en los pacientes que recibieron LPV/r, los pacientes con fracaso virológico del grupo de LPV/r desarrollaron más mutaciones de resistencia a los IP y también a los AN que los pacientes que recibieron DRV/r<sup>18</sup>. En los pacientes con fallo virológico a LPV/r el virus desarrolló nuevas mutaciones primarias de resistencia en la proteasa en el 36% de casos y en la transcriptasa inversa en el 27%, mien-



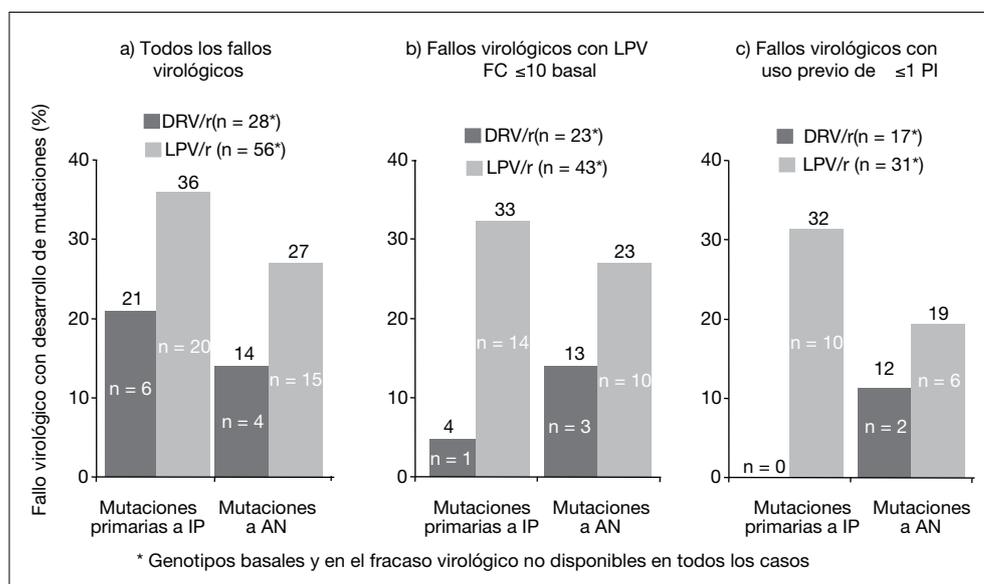
**Figura 3.** Porcentaje de pacientes con fallo virológico en el estudio TITAN. a) Incluyendo todos los pacientes. b) Incluyendo únicamente a los pacientes con sensibilidad fenotípica basal (FC $\leq$ 10) a lopinavir. c) Incluyendo únicamente a los pacientes que previamente habían recibido como máximo un inhibidor de la proteasa (IP).



**Figura 4.** Influencia del número de mutaciones primarias a IP basales\* en la eficacia del tratamiento

tras que en los fallos virológicos del grupo de DRV/r estos hechos sólo acontecieron en el 21 y el 14% de casos, respectivamente. Esta ventaja de DRV/r frente a LPV/r en cuanto al desarrollo de nuevas mutaciones primarias de resistencia a los IP todavía es más acusada en los pacientes con sensibilidad fenotípica basal a LPV y en los que sólo habían recibido como máximo un IP anteriormente (fig. 5). Cuando se analizaron los cambios de sensibilidad fenotípica basales y en el momento del fallo virológico, las diferencias fueron todavía más evidentes, con una pérdida de sensibilidad tanto a los IP como a los AN mucho menor en el grupo de DRV/r que en el de LPV/r<sup>18</sup>.

**Figura 5.** Desarrollo de mutaciones de resistencia a los IP y a los AN en los pacientes del estudio TITAN que presentaron fallo virológico. a) Incluyendo todos los fallos virológicos. b) Incluyendo únicamente a los pacientes con sensibilidad fenotípica basal (FC≤10) a lopinavir. c) Incluyendo únicamente a los pacientes que previamente habían recibido como máximo un inhibidor de la proteasa (IP).

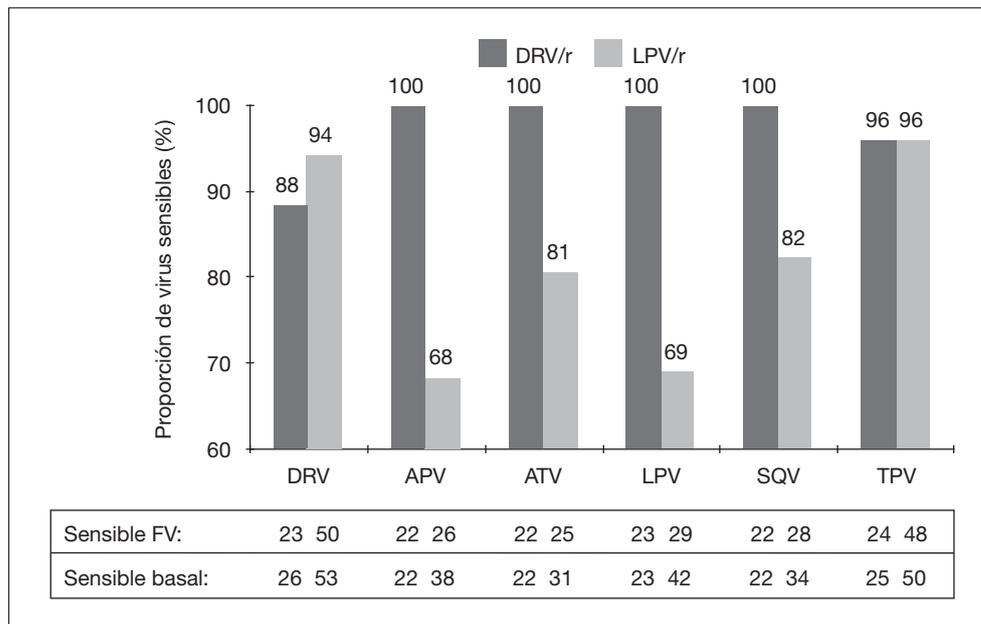


Otro subanálisis del estudio TITAN profundizó más en las características de los fracasos virológicos para conocer mejor las posibilidades de rescate de estos pacientes<sup>19</sup>. Seis pacientes (el 21% de los que presentaron fallo virológico y el 2% de todos los que iniciaron tratamiento) en el grupo de DRV/r y 20 (el 36% de los que fallaron y el 7% de los tratados) en el grupo de LPV/r seleccionaron mutaciones primarias a IP. Las mutaciones primarias a IP seleccionadas con DRV fueron las siguientes: *L90M* (detectada en el cribado y al final, pero no en el basal (n = 1), *V32I* (n = 3), *I47V* (n = 2), *L76V* (n = 2) y *I54L* (n = 1). En 4 (14%) pacientes tratados con DRV/r y en 15 (27%) con LPV/r apareció alguna mutación de resistencia a los AN. Al analizar la sensibilidad fenotípica, se vio que la mayoría de pacientes que habían fracasado con DRV/r mantenía la sensibilidad a prácticamente todos los IP, incluido el propio DRV, mientras que en los fallos a LPV/r más pacientes habían perdido sensibilidad frente a LPV y a los otros IP (fig. 6).

En definitiva, los pacientes del estudio TITAN que se trataron con DRV/r tuvieron mejores opciones presentes de indetectabilidad de la CV y mejores opciones futuras de posibilidades de rescate en caso de fracaso terapéutico que los que recibieron LPV/r.

## ¿Es posible administrar darunavir/r una vez al día en algunos pacientes en primeras líneas de tratamiento tras un fracaso terapéutico?

DRV es el primer y único ARV hasta la fecha con evidencia científica suficiente para utilizar diferentes dosis e intervalos según el escenario clínico del paciente. El estudio ARTEMIS, extensamente analizado en el capítulo 3 de esta monografía, demuestra la eficacia de DRV/r a dosis de 800/100 mg qd en pacientes *naïve* (sin mutaciones en la proteasa) que inician tratamiento. Los estudios POWER, DUET y otros ampliamente tratados en el capítulo 5 de esta monografía demuestran la eficacia de DRV/r a dosis



**Figura 6.** Rescatabilidad de los pacientes del estudio TITAN que presentan fallo virológico (FV). Porcentaje de virus aislados que mantienen la sensibilidad (determinada por fenotipo [Antivirogram®] a los diferentes inhibidores de la proteasa.

de 600/100 mg bid en el rescate avanzado de pacientes con múltiples fracasos previos (con muchas mutaciones en la proteasa). Los pacientes del estudio TITAN se sitúan en una posición intermedia, con uno o unos pocos fracasos previos y pocas mutaciones en la proteasa. La dosis de DRV/r administrada en este estudio es 600/100 mg bid, la misma que la de los pacientes con mucha resistencia basal a los IP de los estudios citados y, por lo tanto, ésta es la dosis recomendable en los pacientes que han presentado algún fracaso virológico.

La posología 800/100 qd tiene notables ventajas frente a 600/100 bid, tanto en cuanto a simplicidad (menos pastillas, menos tomas, más fácilmente adaptable al estilo de vida de muchos pacientes), como a precio (disminuye un 33% la dosis diaria de DRV y un 50% la de RTV), como a determinados efectos adversos (perfil lipídico, etc.). Sin duda alguna, la mayoría de clínicos se plantea si algunos de los pacientes del perfil del estudio TITAN podrían beneficiarse de una mejor posología de DRV/r que la recomendada, particularmente los pacientes en los que el virus no presenta ninguna mutación que disminuya la sensibilidad a DRV.

La vida media de DRV es relativamente prolongada (15 h), y en el estudio farmacocinético realizado en un subgrupo de pacientes del estudio ARTEMIS se observó que con 800/100 mg qd de DRV/r la concentración valle mediana de DRV resultó muy superior a CE<sub>50</sub> del fármaco para virus silvestres (55 ng/ml, corregido por unión a proteínas) e incluso el límite inferior del rango de concentraciones resultó superior a esta cifra<sup>20</sup>.

Se dispone de algunos datos de eficacia de la dosis de 800/100 mg qd de DRV/r en tratamiento de rescate. En los estudios POWER (fase II) se aleatorizaron a recibir diferentes dosis de DRV/r o un IP/r comparador. En estos estudios la eficacia con la dosis de 800/100 mg qd fue similar a la de 600/100 mg bid en los pacientes menos pretratados, con menos resistencia a los IP<sup>21,22</sup>. En un subanálisis de estos estudios se incluyeron los 177 pacientes sin resistencia basal a DRV (máximo con una mutación a DRV) que recibieron DRV/r a dosis de 600/100 mg

bid (n = 62) u 800/100 mg qd (n = 59) o el IP/r comparador (n = 56). Aunque el VIH era sensible a DRV, tenía muchas más mutaciones de resistencia en la proteasa y en la transcriptasa inversa que los del estudio TITAN. La mediana de mutaciones a IP era de 7 y la mediana de mutaciones primarias a IP era de 2 en cada grupo, mientras que en el TITAN estas cifras eran 4 y 0, respectivamente. Además, sólo aproximadamente la mitad de los pacientes tenía más de un fármaco activo en el tratamiento optimizado. En esta situación más comprometida que en el estudio TITAN, la respuesta virológica con 600/100 mg BD y con 800/100 mg qd a las 24 semanas fue similar (CV < 50 copias/ml: el 53 y el 49%; p > 0,1) y muy superior a la del comparador (el 28%; p < 0,001 en ambos casos)<sup>23</sup>. Se ha iniciado un estudio aleatorizado en primera línea de rescate con la dosis DRV/r de 800/100 mg qd (estudio Odin), pero todavía se tardará un tiempo en conocer los resultados.

En todo caso, la dosis de 800 mg de DRV todavía no está disponible, pues sólo hay comprimidos de 300 mg. Los datos farmacocinéticos de los estudios POWER y datos de Tibotec muestran que las concentraciones plasmáticas de DRV con las dosis de 800/100 y 900/100 mg qd son muy similares, ligeramente superiores con 900/100 (fig. 7).

La experiencia clínica con dosis de 900/100 mg qd es muy limitada. Únicamente se dispone de los datos de un estudio fase IIa en el que se administraron 3 pautas distintas de DRV/r (300/100 y 600/100 mg bid, y 900/100 mg qd) durante 14 días en pacientes que estaban fracasando con un régimen con IP y se compararon los descensos de carga viral con el grupo que mantuvo el IP. Las 3 pautas con DRV, incluida la qd, demostraron eficacia parecida, significativamente superior a la del grupo control, aunque el número de pacientes incluidos es muy reducido (50 en total, 13 con DRV/r 900/100)<sup>24</sup>.

Así pues, hay una cierta experiencia clínica y una base teórica para administrar dosis qd (900/100 mg ante la imposibilidad práctica de administrar 800/100 mg) en determinados pacientes sin mutaciones en la proteasa y en los que se considere que es muy importante la pauta qd para

conseguir una adecuada adherencia al tratamiento o en los que se considere esencial no administrar más de 100 mg al día de RTV.

## Aportaciones del estudio TITAN y conclusiones

Basándose en todos los datos expuestos, se pueden hacer las siguientes reflexiones con respecto a las primeras líneas de tratamiento de rescate en los pacientes con infección por el VIH:

- El tratamiento debe individualizarse cuidadosamente en función de las causas que ocasionaron el fracaso del tratamiento previo (mala adherencia y sus causas, efectos adversos de los fármacos, mutaciones previas demostradas o sospechadas) y las mutaciones de resistencia del VIH.

- En el estudio TITAN, DRV/r ha demostrado superioridad con respecto a LPV/r en cuanto a eficacia virológica, siendo éste el primer fármaco que consigue demostrar que es más eficaz que el IP estándar en este escenario clínico. ATV/r había demostrado no inferioridad respecto a LPV/r; FPV/r y SQV/r no pudieron demostrar la no inferioridad.

- DRV/r ha mostrado una excelente tolerabilidad en rescate no avanzado, como también se observó en pacientes *naïve*, y en rescate avanzado. La incidencia de diarrea y el incremento de triglicéridos fueron inferiores con DRV/r que con LPV/r.

- En los pacientes *naïve* que fracasan con IP potenciados no se seleccionan mutaciones de resistencia en la proteasa. Por el contrario, cuando ya hay alguna mutación en la proteasa debido a fracasos previos y se produce un fallo virológico con IP potenciados, pueden aparecer nuevas mutaciones de resistencia en la proteasa, como sucedía en los pacientes *naïve* que fracasaban a IP no potenciados.

- La administración de DRV/r en líneas iniciales de rescate preserva las futuras opciones terapéuticas de los pa-

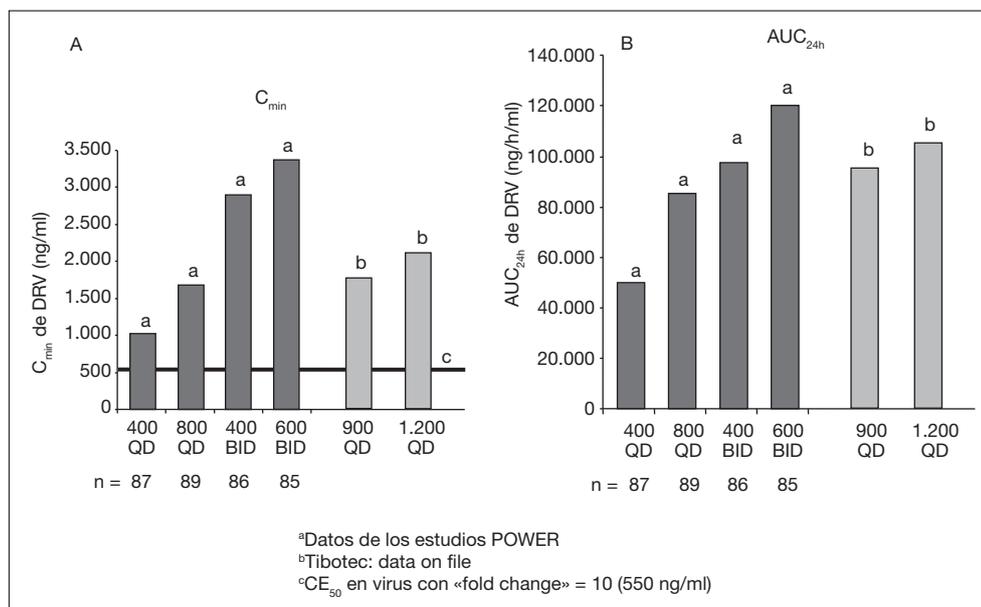
cientes. En el estudio TITAN los pacientes tratados con LPV/r presentaron más fallos virológicos y en los pacientes que fracasaron se seleccionaron más mutaciones de resistencia, tanto en la proteasa como en la transcriptasa inversa.

- Del estudio TITAN se desprende con evidencia nivel A que en las primeras líneas de tratamiento en los pacientes que han presentado algún fracaso virológico, al menos en los pacientes que presentan alguna mutación primaria a los IP, debe administrarse DRV/r.

- También hay que pensar en DRV/r en pacientes sin ninguna mutación primaria en la proteasa y con sensibilidad a otros IP. Si bien la eficacia no sería un factor tan diferencial, sí será interesante valorar las expectativas de durabilidad y rescatabilidad de las pautas y la tolerabilidad futura con diferentes opciones (especialmente en pacientes que cambian por problemas de tolerancia y en pacientes *naïve*). Igualmente las pautas qd representarían un factor a favor del cumplimiento terapéutico. Atendiendo a estos factores, DRV/r ha de ser una opción también en estos pacientes sin mutaciones en la proteasa.

- Especulando un poco sobre otras posibles indicaciones de DRV/r en primeras líneas de tratamiento, creemos que su administración debe considerarse en pacientes que años atrás habían recibido IP con mal cumplimiento y abandono final del tratamiento y que ahora acuden nuevamente a la consulta con una mejor situación personal o social y reinician el TAR. Muy posiblemente en estos pacientes el VIH presenta mutaciones de resistencia a los IP que pueden estar ocultas tras tiempo sin TAR. DRV/r también puede ser útil por su tolerabilidad en determinados casos de toxicidades con otros fármacos, tenga el paciente CV detectable o indetectable.

- Finalmente, creemos que en algunas circunstancias puede plantearse la posibilidad de administrar DRV/r en una dosis diaria (900/100 mg mientras no se disponga de comprimidos de 400 mg para administrar 800/100 mg), particularmente en los pacientes con virus completamente



**Figura 7.** A) Concentración valle ( $C_{min}$ ) y B) Área bajo la curva concentración-tiempo 0-24 h ( $AUC_{24h}$ ) de DRV con las diferencias posológicas de DRV/r.

sensibles a DRV en los que se considere necesaria esta posología.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado tener los siguientes conflictos de intereses:

Esteban Ribera ha realizado consultorías o ha recibido ayudas para investigación o docencia en relación con la infección por el VIH de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bistol-Myers-Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Merck, Pfizer, Roche Farma y Schering Plough.

Adrian Curran ha realizado consultorías o ha recibido ayudas para investigación o docencia en relación con la infección por el VIH de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Abbott, Bristol-Myers-Squibb, Glaxo-SmithKline, Janssen-Cilag, Pfizer y Roche Farma.

### Bibliografía

- Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización, Ene 2008) (accedido, 12 Mar 2008). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>
- European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe (accedido, 10 Abr 2008). Disponible en: [www.eacs.eu/guide/index.htm](http://www.eacs.eu/guide/index.htm)
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128 (accedido, 12 Mar 2008). Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. British HIV Association. April 2008;1-46 (accedido, 10 Abr 2008). Disponible en: <http://www.bhiva.org/cms1222194.asp>
- Madruga JV, Berger D, McMurchie M, 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.
- Maggiolo F, Ripamonti D, Airoldi M, et al. Resistance costs and future drug options of antiretroviral therapies: analysis of the role of NRTIs, NNRTIs, and PIs in a large clinical cohort. *HIV Clin Trials*. 2007;8:9-18.
- Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:385-93.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22:F1-9.
- Moltó J, Santos JR, Negro E, Miranda C, Videla S, Clotet B. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:436-9.
- Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002;346:2039-46.
- Estrada V, Fuster M. Darunavir en pacientes *naïve*: estudio ARTEMIS. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26 Supl:10-3.
- Johnson M, Grinsztejn B, Rodríguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006;20:711-8.
- Elston RC, Yates P, Tisdale M, Richards N, White S, DeJesus E. GW433908 (908)/ritonavir (r): 48 week results in PI-experienced subjects: a retrospective analysis of virological response based on baseline genotype and phenotype. Program and abstracts of the XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand, July 11-16, 2004 [abstract MoOrB1055].
- Dragsted UB, Gerstoft J, Youle M, et al. A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial. *Antivir Ther*. 2005;10:735-43.
- Berger DS, Northland R, Scribner A, et al. Effect of baseline factors on virological response to darunavir/r and lopinavir/r at Week 48 in TITAN. *European AIDS Conference*. Madrid, 24-27 Octubre 2007 (poster P7.3/27).
- Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: 2007. *Top in HIV Med*. 2007;15:119-25.
- Hardy WD, Berger D, De Paepe E, et al. Influence of baseline factors on virologic response to Darunavir/ritonavir vs Lopinavir/ritonavir: Week 48 outcome in TITAN. *IDS*, San Diego, Oct 7, 2007 (poster H-1020).
- De Meyer S, De Paepe E, Vangeneugden T, et al. Development of resistance in patients with virologic failure (VF) on darunavir/ritonavir (DRV/r) or lopinavir/ritonavir (LPV/r): results of a randomized, controlled, Phase III trial in treatment-experienced patients (TITAN). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, USA, September 17-20 2007 (poster H-1020).
- De Meyer S, Lathouwers E, Dierynck I, et al. Characterization of virologic failures on darunavir/ritonavir in the randomized, controlled, Phase III TITAN trial in treatment-experienced patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, February 3-6 2008 (poster 874).
- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Van lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS*. 2008; 22: 1389-97.
- Katlama C, Esposito R, Gatell JM, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007;21:395-402.
- Haubrich R, Berger D, Chiliade P, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS*. 2007;21: F11-8.
- De Meyer S, Spinoso-Guzman S, Vangeneugden T, de Béthune MP, Miralles D. Efficacy of darunavir (DRV)/r 800/100 mg qd in patients with low DRV resistance. 5th European HIV Drug Resistance Workshop. Cascais, Portugal, Marzo 28-30, 2007 (poster 48).
- Arastéh K, Clumeck N, Pozniak A, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitors in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS*. 2005;19:943-7.