

## MONOTERÀPIA ANTIRETROVIRAL EN EL PACIENT ADULT

**Montserrat Gasol Boncompte.** Gerència de Farmàcia i del Medicament, Servei Català de la Salut

**Núria Padullés Zamora.** Servei de Farmàcia, Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL

**Daniel Podzamczar Alter.** Unitat VIH, Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL

### Resum

El tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) ha evolucionat ràpidament i la teràpia antiretroviral de gran activitat (TARGA) ha donat lloc a una disminució significativa de la mortalitat i la morbiditat; no obstant això, aquesta TARGA no està exempta de problemes. La monoteràpia pot ajudar a disminuir la toxicitat associada al tractament, limitar les interaccions, millorar el compliment del tractament i disminuir-ne els costos.

Els estudis realitzats amb inhibidors de la proteasa potenciats amb ritonavir (IP/r) en monoteràpia mostren un lleuger augment del risc del fracàs virològic en comparació amb la triple teràpia, però en la majoria de casos s'assoleix la resupressió vírica amb la reintroducció dels inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids o nucleòtids; la taxa de resistències observada en els estudis va ser baixa o molt baixa i, per tant, es mantenen les opcions terapèutiques.

Els únics fàrmacs que disposen d'evidència suficient per ser usats en monoteràpia són el lopinavir i el darunavir potenciats amb ritonavir. No tots els pacients poden beneficiar-se d'aquesta estratègia; segons les dades disponibles actualment, els candidats per rebre monoteràpia són aquells pacients amb una càrrega viral plasmàtica inferior a 50 còpies/ml durant un mínim de 6 mesos, que no hagin presentat fracàs virològic previ als IP i que hagin demostrat un compliment excel·lent del tractament.

**Paraules clau:** VIH, tractament antiretroviral, monoteràpia, simplificació, inhibidors de la proteasa

### Introducció

L'objectiu del tractament antiretroviral (TAR) és suprimir la replicació vírica i mantenir, a més, una pressió sobre el virus suficientment intensa per evitar el desenvolupament de variants mutants que escapin a l'activitat dels fàrmacs. Actualment, està clarament establert que el TAR d'inici s'ha de basar almenys en la combinació de 3 fàrmacs;<sup>1</sup> així, les guies de tractament actuals<sup>1-3</sup> recomanen per al tractament de primera línia dels pacients adults infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) tipus 1 la combinació de 2 inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids o nucleòtids (ITIAN), més 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsids (ITINAN) o 1 inhibidor de la proteasa (IP) o 1 inhibidor de la integrasa.

El tractament de la infecció pel VIH ha evolucionat ràpidament i la teràpia antiretroviral de gran activitat (TARGA) ha donat lloc a una disminució significativa de la mortalitat i la morbiditat; no obstant això, el TAR no està exempt de la suma dels problemes següents:

- Toxicitat, que s'ha convertit en un dels principals focus d'atenció, cosa que obliga a buscar noves opcions terapèutiques.
- Aparició de resistències a múltiples fàrmacs, que limita la selecció i l'eficàcia del TAR en pacients que fracassen amb un tractament.
- Règims de dosificació complicats, que afecten el compliment del tractament i, en conseqüència, la seva efectivitat.<sup>4</sup>

La possibilitat d'usar monoteràpia per controlar la infecció pel VIH sense perdre els avantatges d'eficàcia i durabilitat associades al TARGA pot tenir conse-

**Taula 1: Característiques dels inhibidors de la proteasa potenciat amb ritonavir**

|  | LOPINAVIR/R                            | DARUNAVIR/R  | ATAZANAVIR/R           | SAQUINAVIR/R           | FOSAMPRENAVIR/R                        |
|--|--|--|------------------------|------------------------|--|
| POSOLOGIA                                    | 400/100 mg c/12 h<br>800/200 mg c/24 h | 800/100 mg c/24 h<br>600/100 mg c/12 h                   | 300/100 mg c/24 h      | 1000/100 mg c/12 h     | 700/100 mg c/12 h                      |
| SEMIVIDA PLASMÀTICA                          | 5-6 hores (LPV)                        | 15 hores (DRV/r 600/100 mg/12h)                          | 12 hores (ATV/r)       | 7 hores (SQV)          | 7,7 hores (FPV)<br>15-23 hores (FPV/r) |
| PENETRACIÓ EN LCR (RÀTIO LCR:PLASMA)         | Grau 3 de penetració**                 | Grau 2 de penetració**<br>LCR/plasma: de 0,0021 a 0,0226 | Grau 3 de penetració** | Grau 1 de penetració** | Grau 2 de penetració**                 |
| POTÈNCIA EN PACIENTS NAÏF I BARRERA GENÈTICA | ++++                                   | ++++   | ++++                   | ++++                   | ++++                                   |
| TOLERÀNCIA                                   | ++                                     | +++  | +++                    | +++                    | ++                                     |
| PERFIL LIPÍDIC*                              | +                                      | +++  | +++                    | ++                     | +                                      |
| PERFIL D'INTERACCIONS                        | +++                                    | ++   | +                      | ++                     | ++                                     |

Font: adaptat de BHIVA treatment guidelines (2008)<sup>5</sup> i Documento de Consenso de GESIDA (gener de 2013)<sup>1</sup>

++++ = excel·lent, +++ = molt bo, ++ = bo, + = pobre

\*comparat amb lopinavir/r

\*\* en LCR, segons classificació de l'estudi CHARTER, d'1 a 4, de més petit a més gran

qüències rellevants pel fet de limitar l'ús de fàrmacs potencialment tòxics, incrementar les opcions terapèutiques disponibles i disminuir els costos del tractament.<sup>4</sup>

L'aparició dels IP potenciat amb ritonavir (IP/r) i les seves característiques (elevada potència i alta barrera genètica<sup>a</sup>) va fer plantejar la hipòtesi que la monoteràpia amb aquests fàrmacs podia ser suficient per mantenir el control de la replicació viral de forma eficaç i segura (vegeu la taula 1). Els IP amb els quals s'ha explorat la monoteràpia en diferents escenaris i amb resultats desiguals han estat: lopinavir/ritonavir (LPV/r), darunavir/ritonavir (DRV/r), atazanavir/ritonavir (ATV/r), fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) i saquinavir/ritonavir (SQV/r). En qualsevol cas, l'ús d'aquests fàrmacs en monoteràpia no està considerat en la fitxa tècnica.

## Evidència disponible

### 1. Monoteràpia en pacient naïf

L'elecció del primer TAR és molt rellevant, ja que ha de ser suficientment potent i capaç de mantenir la supressió de la càrrega viral plasmàtica (CVP) el màxim temps possible. L'únic estudi aleatoritzat en monoteràpia en pacient naïf és l'estudi MONARK,<sup>6</sup> que va comparar l'eficàcia i seguretat de LPV/r en monoteràpia davant de triple teràpia (TT) amb LPV/r combinat amb zidovudina/lamivudina en 136 pacients amb CVP <100.000 còpies/ml i CD4 >100 cèl·lules/ $\mu$ l.

La variable principal de l'estudi va ser la resposta virològica a la setmana 48 (CVP <50 còpies/ml). El percentatge de pacients, en anàlisi per intenció de tractar (ITT), que van assolir resposta virològica va ser menor en el grup de monoteràpia que en el de TT (64% vs. 75% dels pacients, respectivament; p=0,19). A la setmana 96,7 en l'anàlisi per ITT, 39 de 83 pacients (47%) del braç monoteràpia tenien CVP

<50 còpies/ml i 5 de 83 (6%) van desenvolupar mutacions majors.<sup>b</sup> Els resultats d'aquest estudi van ser descoratjadors i no es pot recomanar la monoteràpia amb un IP/r com a tractament d'inici.

### 2. Monoteràpia com a tractament de manteniment: simplificació

S'entén per *simplificació* el canvi d'un esquema terapèutic que ha aconseguit la supressió de la replicació viral per un altre de més senzill que segueix mantenint la supressió. Els objectius d'aquesta estratègia són millorar la qualitat de vida, facilitar el compliment del tractament, prevenir o revertir alguns efectes adversos i reduir o eliminar les interaccions.<sup>1</sup> Es pot simplificar el TAR reduint el nombre de comprimits, el nombre de preses o bé el nombre de fàrmacs, com és el cas de l'estratègia de simplificació a monoteràpia amb IP/r.<sup>1</sup>

#### 2.1. Lopinavir/ritonavir

OK04<sup>8</sup> és un estudi aleatoritzat, obert, de no-inferioritat (marge de no-inferioritat per a l'IC 95% <12%) que compara la TT amb la monoteràpia amb LPV/r, seguit de reinducció amb 2 ITIAN si apareix rebot viral.<sup>8</sup> Aquest estudi va incloure 205 pacients amb CVP indetectable durant un mínim de 6 mesos, que estaven prenent LPV/r associat a 2 ITIAN. La variable principal era la proporció de pacients sense fracàs terapèutic, que exclouïa d'aquest fracàs terapèutic els pacients en monoteràpia amb fracàs virològic que assolien la resupressió (CVP < 50 còpies/ml) amb la reintroducció dels 2 ITIAN.

A la setmana 48, en l'anàlisi per protocol (PP), el percentatge de pacients sense fracàs terapèutic va ser del 94% amb monoteràpia vs. el 90% en TT (IC 95%=11,8-3,4) per als criteris preestablerts de no-inferioritat. El percentatge de pacients amb CVP <50 còpies/ml a les 48 setmanes (ITT) –considerant les reinduccions com a fracàs– va ser inferior en el grup de monoteràpia que en el de TT (85% vs. 90%,

<sup>a</sup> Barrera genètica: quantitat de mutacions en el virus que són necessàries per conferir una modificació rellevant de la sensibilitat fenotípica o clínica enfront d'un fàrmac; és a dir, perquè es produeixi resistència en fàrmacs amb barrera genètica alta cal que s'acumulin diverses mutacions i, per tant, aquesta resistència es desenvolupa lentament.

<sup>b</sup> Mutacions majors: són aquelles que se seleccionen primer en presència del fàrmac i que confereixen una reducció substancial de la sensibilitat al medicament; en canvi, les mutacions menors o secundàries per si soles no tenen un efecte significatiu en el fenotip.

respectivament;  $p=0,31$ ). Els episodis de virèmia de baix nivell (entre 50 i 500 còpies/ml) van ser més freqüents en el grup de monoteràpia, on el compliment del tractament és un factor probable de risc. No es van trobar diferències en el perfil lipídic entre ambdós grups.

Cameron, DW i col·l.<sup>9</sup> van realitzar un estudi amb estratègia inducció-manteniment que va incloure 155 pacients sense TAR previ i es van aleatoritzar per rebre zidovudina/lamivudina amb LPV/r o amb efavirenz (EFV).<sup>9</sup> Després de 24-48 setmanes de tractament, en els pacients del grup LPV/r amb més de 3 controls (12 setmanes) amb CVP <50 còpies/ml, el tractament es va canviar a monoteràpia amb LPV/r. Els resultats a la setmana 96 assenyalen que menys pacients amb LPV/r van presentar resposta virològica (48% vs. 61% del grup EFV,  $p=0,17$ ). Cal destacar que aquesta anàlisi comptabilitzava qualsevol determinació de CVP >50 còpies/ml com a fracàs. Una anàlisi secundària, en què s'inclouen els pacients rescatats amb ITIAN dins el grup de responsius, va mostrar resultats similars per als dos grups (60% vs. 63% del grup EFV,  $p=0,73$ ). Es van observar diferències estadísticament significatives en la proporció de pacients amb lipoatròfia, que va ser menor en el grup LPV/r que en el grup EFV (5% vs. 34%, respectivament;  $p<0,001$ ).

Ambdós estudis tenen certes limitacions:

- En l'estudi OK04, s'exclouen del fracàs virològic aquells pacients en què s'obté la resupressió en reintroduir els ITIAN; a més, en aquesta anàlisi, la monoteràpia no va ser inferior a TT, tanmateix en la subanàlisi per ITT sense considerar les reinduccions, la monoteràpia va mostrar un menor nombre de pacients amb CVP indetectable.
- En l'estudi de Cameron i col·l., el comparador EFV no permet conèixer si les diferències es poden explicar per la TT vs. monoteràpia o per la comparació EFV vs. LPV/r.<sup>10</sup>

Una de les diferències entre aquests dos estudis és el temps amb supressió vírica previ a la simplificació: en l'estudi OK048 era de 6 mesos i en el de Cameron se simplificava el TAR als 3 mesos de supressió; és per aquesta raó que se suggereix que per poder simplificar un tractament a monoteràpia amb LPV/r el període de supressió mínim ha de ser de 6 mesos.

L'estudi KalMo<sup>11</sup>, que va incloure 60 pacients amb supressió vírica durant un mínim de 6 mesos abans de la simplificació, també donaria suport a aquesta conclusió. L'estudi MOST<sup>12</sup> va aturar-se prematurament, ja que 6 pacients (20%) dels primers 30 inclosos en el grup de monoteràpia van presentar fracàs virològic; tots ells tenien un nadir de CD4 <200 cèl·lules/ $\mu$ l, 5 dels pacients va evidenciar replicació en el líquid cefaloraquidí (LCR) i 4 presentaven simptomatologia neurològica. La reintroducció dels ITIAN va bloquejar de nou la replicació vírica.

## 2.2. Darunavir/ritonavir

Hi ha 2 estudis importants de monoteràpia amb DRV/r, el MONET i el MONOI.

- En l'estudi MONET,<sup>13</sup> es van incloure 256 pacients amb CVP indetectable (<50 còpies/ml) durant un mínim de 6 mesos, en TAR amb 2 ITIAN i 1 ITINAN o 1 IP/r. Els pacients eren naïf a DRV i es van aleatoritzar a DRV/r 800/100 mg una vegada al dia, en monoteràpia o bé en combinació amb 2 ITIAN. Es tracta d'un estudi de no-inferioritat (marge de no-inferioritat per a l'IC 95% <12%), obert i controlat, en què l'objectiu primari és el temps fins a la pèrdua de resposta virològica a la setmana 48.

El fracàs terapèutic es va definir com a CVP >50 còpies/ml en 2 determinacions consecutives a la setmana 48 o canvis en el TAR. En l'anàlisi per ITT, el 84,3% dels pacients amb DRV/r enfront del 85,3% de TT presentaven CVP indetectable ( $\delta=-1,0\%$ , IC 95%=-9,9 a 8,8) i l'anàlisi PP també va demostrar la no-inferioritat ( $\delta=-1,6\%$ , IC 95%=-10,1 a 6,8). En una altra anàlisi per ITT de l'estudi MONET, que incloïa com a responsius els canvis de tractament, el 93,5% en monoteràpia i el 95,1% en TT tenien CVP <50 còpies/ml a la setmana 48.

En relació amb l'aparició de resistències, es va detectar 1 pacient/grup amb resistència a IP, però cap d'ells amb susceptibilitat disminuïda a DRV. Cal destacar que a la setmana 96,<sup>14</sup> però, no es va poder demostrar la no-inferioritat de la monoteràpia enfront de TT en l'anàlisi primària (78% vs. 82%, respectivament), en què es consideraven els canvis de tractament com a fracassos; sí que es va demostrar la no-inferioritat de la monoteràpia en l'anàlisi en què la reintroducció dels ITIAN no es considerava com a fracàs. Es van trobar resultats en la mateixa línia després de 3 anys de seguiment.<sup>15</sup>

En el braç monoteràpia de l'estudi MONET, el percentatge de pacients coinfectats amb el VHC era superior (18% vs. 12%); una anàlisi multivariant va mostrar que la coinfecció amb VHC era un predictor significatiu de pèrdua de resposta ( $p <0,01$ ). Quant a la seguretat, no es van trobar diferències entre els grups.

- L'estudi MONOI<sup>16</sup> és un estudi prospectiu, obert i de no-inferioritat (marge de no-inferioritat per a l'IC 90% <10%), que avalua l'eficàcia i la seguretat en 225 pacients amb supressió vírica amb TT, aleatoritzats a DRV/r monoteràpia (DRV/r 600/100 mg, 2 vegades/dia) o TT amb DRV/r. La variable principal era la proporció de pacients amb CVP <400 còpies/ml a la setmana 48.

El fracàs terapèutic es va definir com a 2 determinacions consecutives >400 còpies/ml o canvis del tractament. A la setmana 48, en l'anàlisi PP, la proporció de pacients amb èxit terapèutic amb DRV/r

en monoteràpia va ser de 94,1% vs. 99,0% en la TT, fet que demostra la no-inferioritat ( $\delta=-4,9\%$ , IC 90%=-9,1 a -0,8); tanmateix no es va poder concloure la no-inferioritat en el grup ITT (87,5% vs. 92%;  $\delta=-4,9\%$ , IC 90%=-11,2 a 2,1). En cap dels 3 casos de fracàs virològic amb monoteràpia es van presentar mutacions de resistències a DRV/r. Dos pacients del grup de monoteràpia van presentar símptomes neurològics i CV (càrrega viral) detectable en l'LCR, però l'anàlisi citoquímica de l'LCR era normal. En la fase següent de l'estudi (de la setmana 48 a la 96), la dosi de DRV/r es va canviar a 800 mg/100mg 1 vegada/dia; en l'anàlisi ITT a la setmana 96<sup>17</sup> no es van trobar diferències amb la proporció de pacients amb CVP <50 còpies/ml, entre el grup de monoteràpia i el de TT (88% vs. 84%, respectivament,  $p=0,42$ ).

### 2.3. Atazanavir/ritonavir

Es disposa de pocs estudis publicats de simplificació amb ATV/r; es tracta d'estudis pilot i oberts, cap d'ells comparatiu:

- L'estudi ATARITMO<sup>18</sup>, de seguiment de 24 setmanes, va incloure 30 pacients i un 7% va mostrar fracàs virològic; es va obtenir mostra de LCR en 20 pacients i un 15% hi va presentar replicació viral.<sup>18</sup>
- L'estudi de Wilkin i col·l.<sup>19</sup> va incloure 34 pacients i, a la setmana 48, el 88% dels pacients no va presentar fracàs terapèutic; no es van observar mutacions majors en els pacients amb fracàs virològic.

### 2.4. Fosamprenavir/ritonavir

Un estudi pilot, prospectiu no controlat de 48 setmanes (estudi FONT), en pacients amb supressió vírica amb TT, va avaluar la resposta virològica de FPV/r en monoteràpia en plasma i reservoris (LCR i semen).<sup>20</sup> La inclusió va ser suspesa prematurament a causa de l'elevat nombre de pacients amb fracàs virològic (7/20, 35%); es disposava de test de resistència en 5 dels casos: 1 pacient presentava mutació major per FPV i amb el canvi a DRV/r es va assolir la supressió vírica, en els altres 6 pacients la resupressió es va assolir amb la reintroducció dels ITIAN previs. Els autors van concloure que no es pot recomanar la monoteràpia amb FPV/r com a estratègia de simplificació. No s'han realitzat estudis aleatoritzats amb FPV/r en monoteràpia.

### 2.5. Saquinavir/ritonavir

Un petit estudi pilot,<sup>21</sup> obert i controlat, va incloure 28 pacients que es van aleatoritzar per continuar amb la TT o bé amb monoteràpia de SQV/r. Un pacient del grup SQV/r va presentar fracàs virològic a la setmana 48.

A la taula 2 es mostren els principals resultats i conclusions dels estudis realitzats amb un IP/r en monoteràpia.

## 3. Metanàlisis i revisions disponibles

Una revisió sistemàtica<sup>22</sup> va mostrar –sobretot amb LPV/r– taxes de fracàs significativament majors en la monoteràpia que en la TT. Es van trobar resultats en el mateix sentit en una metanàlisi,<sup>23</sup> que va incloure 8 estudis (6 LPV/r, 1 DRV/r), l'OR del fracàs terapèutic dels estudis combinats va ser d'1,39 (IC 95%, 1,02-1,90) a favor del grup de tractament amb TT; val a dir que en ambdós s'inclouïa l'estudi MONARK en pacients naïf. En una altra metanàlisi<sup>24</sup> que va analitzar 10 assajos clínics (7 amb LPV/r, 2 DRV/r i 1 SQV/r), aleatoritzats en pacients amb supressió vírica mínima durant 6 mesos, es mostrava que la monoteràpia amb IP/r comparada amb la TT està associada a una supressió vírica menor i a un risc augmentat de fracàs virològic; amb el criteri de CVP <50 còpies/ml, el risc relatiu per ITT de supressió vírica a la setmana 48 amb monoteràpia en comparació amb TT va ser de 0,94 (IC 95%, 0,89-1,00). Tanmateix, amb la reintroducció dels ITIAN el 93% dels pacients assolien resupressió vírica.

## 4. Factors de risc associats a la pèrdua de supressió vírica

Els factors de risc associats a fracàs virològic en pacients amb LPV/r en monoteràpia van ser un compliment subòptim del tractament, una hemoglobina basal baixa i un nivell de CD4 <100 cèl·lules/ $\mu$ l.<sup>25</sup> En el cas de DRV/r,<sup>26</sup> els factors de risc van ser la presència d'un *blip*<sup>c</sup> inicial, un temps menor en TAR abans d'iniciar la monoteràpia i un compliment del tractament menor del 100% durant la monoteràpia.

La semivida terminal de LPV/r és curta comparada amb la dels ITIAN –que tenen una semivida intracel·lular llarga–; per tant, en monoteràpia, fallar en una sola presa, comporta més risc que en la TT. Amb DRV/r també s'han observat virèmies de baix nivell en pacients amb compliment subòptim del tractament. L'associació entre un nadir de CD4 baix i l'aparició de fracàs virològic podria explicar-se per l'existència d'un deteriorament irreversible de la resposta immunitària enfront del VIH.<sup>25</sup>

## 5. Llocs santuari o de difícil accés

Ha estat qüestionada la capacitat de la monoteràpia per mantenir la supressió del VIH-1 en el sistema nerviós central (SNC).

- En l'estudi MOST,<sup>12</sup> es va revelar una alta taxa de fracàs amb monoteràpia de LPV/r, probablement relacionada amb la replicació residual en l'SNC.
- En l'estudi MONOI,<sup>16</sup> 2 pacients amb simptomatologia neurològica presentaven CV detectable en l'LCR. Tanmateix, en una revisió de l'evidència disponible,<sup>27</sup> no es va observar un risc augmentat de fracàs virològic en l'SNC o empitjorament neurocognitiu durant el tractament amb IP/r en monoteràpia.

<sup>c</sup>*Blip*: elevacions mínimes i transitòries de la CV sense conseqüències clíniques aparents, que retornen de manera espontània a valors indetectables.

**Taula 2: Principals conclusions dels estudis amb monoteràpia**

| ESTUDI  | NOMBRE DE PACIENTS | VARIABLE PRINCIPAL   | RESULTATS   | COMENTARIS   |
|---|--------------------|--|---|--|
| <b>NAÏF</b>   |                    |  |   |  |
| MONARK6<br>(LPV/r vs. TT)                               | 136<br>(n=83 MTP)  | Resposta virològica a la setmana 48:<br>CVP <50 còpies/ml  | El percentatge de pacients amb resposta virològica va ser menor en el grup de monoteràpia tar (p=0,19)                          | A la setmana 96, 7 5 pacients del grup de monoteràpia van presentar mutació major a LPV/r  |
| <b>SIMPLIFICACIÓ</b>                                    |                    |  |   |  |
| OK04 <sup>8</sup><br>(LPV/r vs. TT)                     | 205<br>(n=103 MTP) | Proporció de pacients sense fracàs terapèutic (excloent resupressió amb la reintroducció dels ITIAN) | Es va demostrar la no-inferioritat de la monoteràpia vs. TT, en la 2 setmana 48 (PP)  | En l'anàlisi (ITT) en què la reinducció es va considerar fracàs, el percentatge de pacients amb CVP <50 còpies/ml va ser inferior en MTP, 48 setmanes (ITT) (p=0,31)<br>Els episodis de virèmia de baix nivell van ser més freqüents en MTP, i el compliment del tractament un factor probable de risc Menor lipoatròfia MTP (p<0,001) |
| Cameron i col.l. <sup>9</sup><br>(LPV/r vs. TT amb EFV) | 155<br>(n=104 MTP) | Proporció de pacients (ITT) amb resposta virològica a la setmana 96:<br>CVP <50 còpies/ml            | Menys pacients en el grup LPV/r van presentar resposta virològica (p=0,17) a la setmana 96                                      |  |
| KaIMO <sup>11</sup><br>(LPV/r vs. TT)                   | 60<br>(n=30 MTP)   | Resposta virològica a la setmana 96:<br>CVP <80 còpies/ml  | Menys pacients del grup de monoteràpia van presentar resposta virològica a la setmana 96 (ITT)                                  |  |
| MONET <sup>13</sup><br>(DRV/r vs. TT)                   | 256<br>(n=127 MTP) | Temps fins a pèrdua de resposta virològica   | Es va demostrar la no-inferioritat en les anàlisis ITT i PP a la setmana 48   | No es va demostrar la no-inferioritat en el grup MTP a la setmana 96 i 144,15 incloent els canvis de tractament com a fracàs   |
| MONO <sup>16</sup><br>(DRV/r vs. TT)                    | 225<br>(n=112 MTP) | Proporció de pacients amb CVP <400 còpies/ml a la setmana 48 o canvi de tractament                   | En l'anàlisi PP, a la setmana 48 es va demostrar la no-inferioritat de la monoteràpia; però no es va demostrar en l'anàlisi ITT | Dos pacients amb simptomatologia neurològica presentaven CV detectable en l'LCR<br>A la setmana 96 <sup>17</sup> no es van trobar diferències en la proporció de pacients amb CVP <50 còpies/ml amb el canvi de posologia  |
| ATARITMO <sup>18</sup><br>(ATV/r)                       | 30                 | Proporció de pacients amb fracàs virològic a la setmana 24   | 7% van presentar fracàs virològic   | 15% dels pacients presentaven replicació viral en LCR  |
| Wilkin i col.l. <sup>19</sup><br>(ATV/r)                | 34                 | Temps fins a pèrdua de resposta virològica a la setmana 48 (CVP >200 còpies/ml)                      | 88% no van presentar fracàs virològic   | No es van desenvolupar mutacions majors de resistència   |
| Echevarría i col.l. <sup>21</sup><br>(SQV/r vs. TT)     | 28 (n=17 MTP)      | Fracàs virològic a la setmana 48   | 3,6% de fracàs virològic en el grup de monoteràpia  | 17,6 % de la branca SQV/r van interrompre prematurament el tractament per altres motius  |

Font: els estudis MOST (LPV/r)<sup>12</sup> i FONT (FPV/r)<sup>20</sup> es van aturar prematurament per una taxa alta de fracàs virològic i no s'inclouen a la taula  
LPV: lopinavir; /r: potenciat amb ritonavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; TT: triple teràpia; SQV: saquinavir; FPV: fosamprenavir; EFV: efavirenz; MTP: monoteràpia, ITT: anàlisi per intenció de tractar, PP: anàlisi per protocol, CVP: càrrega viral plasmàtica

S'espera que dos estudis en curs (PIVOT i PROTEA) proporcionin dades que correlacionin la CV en plasma i LCR i la funció neurocognitiva.

## 6. Recomanacions de guies de pràctica clínica

Segons la Secretaria del Pla Nacional sobre la Sida/ Grup d'Estudi de Sida (PNS/GeSIDA),<sup>1</sup> la monoteràpia amb DRV/r (1 vegada/dia) o LPV/r (2 vegades/dia) s'ha d'usar de manera excepcional i sempre que el pacient presenti toxicitat o intolerància als ITIAN. A més, restringeix la indicació en aquells pacients que compleixin tots els criteris següents:

- absència de fracàs previ a IP
- CVP <50 còpies/ml durant almenys 6 mesos
- haver mostrat un compliment del tractament excel·lent.

Cal valorar cas per cas els pacients que presenten un CD4 <100 cèl·lules/μl ja que poden presentar un risc més alt de fracàs i, en cap cas, no recomanen la monoteràpia amb LPV/r en pacients naïf. Així:

- Segons la Guia de la Societat Clínica Europea del SIDA (EACS),<sup>2</sup> la monoteràpia amb LPV/r o DRV/r

podria ser una opció en pacients intolerants als ITIAN o com a estratègia de simplificació, però només en aquells pacients sense fracàs previ a IP i amb CVP <50 còpies/ml durant almenys 6 mesos.

- Segons la Guia de l'Associació Britànica del Sida (BHIVA),<sup>28</sup> no es recomana l'ús de monoteràpia a causa d'informació insuficient.
- Segons la Guia del Departament de Salut i Serveis Socials (DHHS) dels EUA, no es recomana la monoteràpia amb IP/r fora de l'entorn dels assajos clínics.<sup>3</sup>

La monoteràpia no s'ha d'usar en pacients coinfectats amb hepatitis crònica B, ja que el tractament sempre ha d'incloure fàrmacs eficaços enfront del VHB.<sup>28</sup>

## 7. Cost tractament

A Catalunya l'any 2012 es van tractar 22.007 pacients amb fàrmacs antiretrovirals, la despesa dels quals va ser de 146.840.907 €, amb un cost mitjà per pacient i any de 6.672 € (dades facilitades pel CatSalut).

**Taula 3: Comparació dels costos amb teràpies combinades i monoteràpia amb DRV/r o LPV/r\***

| Nom genèric     | Nom comercial               | Posologia                      | Cost (€/dia) | Cost (€) anual (365 dies)* |
|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|--------------|----------------------------|
| TDF/FTC + RAL   | Truvada + Isentress         | 1 c/24 h + 1 c/12 h            | 36,00        | 13.140,00                  |
| ABC/3TC + RAL   | Kivexa + Isentress          | 1 c/24 h + 1 c/12 h            | 33,53        | 12.238,45                  |
| TDF/FTC + ATV/r | Truvada + Reyataz + Norvir  | 1 c/24 h + 1 c/24 h + 1 c/24 h | 28,60        | 10.439,00                  |
| TDF/FTC + DRV/r | Truvada + Prezista + Norvir | 1 c/24 h + 2 c/24 h + 1 c/24 h | 28,30        | 10.329,50                  |
| TDF/FTC + ETR   | Truvada + Intelence         | 1 c/24 h + 1 c/12 h            | 27,34        | 9.979,10                   |
| TDF/FTC + LPV/r | Truvada + Kaletra           | 1 c/24 h + 2 c/12 h            | 26,72        | 9.752,80                   |
| ABC/3TC + ATV/r | Kivexa + Reyataz + Norvir   | 1 c/24 h + 1 c/24 h + 1 c/24 h | 26,13        | 9.537,45                   |
| ABC/3TC + LPV/r | Kivexa + Kaletra            | 1 c/24 h + 2 c/12 h            | 24,25        | 8.851,25                   |
| TDF/FTC/EFV     | Atripla                     | 1 c/24 h                       | 22,48        | 8.205,20                   |
| TDF/FTC/RPV     | Eviplera                    | 1 c/24 h                       | 20,14        | 7.351,10                   |
| ABC/3TC + EFV   | Kivexa + Sustiva            | 1 c/24 h + 1 c/24 h            | 19,91        | 7.267,15                   |
| TDF/FTC + NVP   | Truvada + Viramune          | 1 c/24 h + 1 c/24 h            | 19,81        | 7.230,65                   |
| DRV/r           | Prezista + Norvir           | 2 c/ 24 h + 1 c/24 h           | 14,42        | 5.263,30                   |
| LPV/r           | Kaletra                     | 2 c/12 h                       | 12,84        | 4.686,60                   |

Font: TDF: tenofovir, FTC: emtricitabina, ABC: abacavir, 3TC: lamivudina, NVP: nevirapina, EFV: efavirenz, ATV/r: atazanavir/ritonavir, DRV/r: darunavir/ritonavir, LPV/r: lopinavir/ritonavir, RAL: raltegravir, ETR: etravirina, RPV: rilpivirina

\* Ordenat de cost del tractament per any de més alt a més baix: PVL(€) -7,5% RDL + 4% IVA, consultat al *Catàleg de productes farmacèutics* del CatSalut, abril 2013: Atripla (245/200/600 mg), 30 comp: 674,44; Kivexa (600/300 mg), 30 comp: 342,03; Truvada (245/200 mg), 30 comp: 416,29; Sustiva (600 mg), 30 comp: 254,96; Viramune (400 mg, d'alliberació prolongada),

Un recent estudi d'avaluació econòmica va estimar l'impacte econòmic potencial d'usar DRV/r en monoteràpia a Espanya<sup>29</sup> i va assumir que un 15% dels pacients tractats a Espanya serien tributaris de monoteràpia. L'estalvi per pacient/any que suposaria tractar amb DRV/r en monoteràpia seria del 20% en pacients prèviament tractats amb ITINAN i del 33% en pacients tractats amb combinacions d'IP/r. Aquesta estimació podria canviar amb l'aparició pròximament a Espanya de medicaments genèrics.

A Catalunya, l'any 2012, un 4,8% dels pacients estava tractat amb LPV/r en monoteràpia i un 9,1% amb DRV/r en monoteràpia (dades facilitades pel CatSalut).

En la taula 3 es mostra el cost del tractament amb les teràpies combinades i la monoteràpia amb LPV/r o DRV/r.

## Conclusions

La monoteràpia amb IP/r no ha estat aprovada per les autoritats sanitàries; tanmateix hi ha una expectativa justificada per poder simplificar el TAR, ja que encara que els estudis mostren un lleuger augment del risc del fracàs virològic amb monoteràpia, en la majoria de casos s'assoleix la resupressió quan es reintrodueixen els ITIAN, amb la qual cosa la taxa de resistències és baixa o molt baixa.

El LPV/r i el DRV/r són els únics fàrmacs que disposen d'evidència científica suficient per ser utilitzats en monoteràpia. Tot i la falta de consens en les diferents guies, les dades disponibles actualment indiquen que els pacients candidats per rebre monoteràpia són els que compten amb una CVP <50 còpies/ml durant com a mínim 6 mesos, que no hagin presentat fracàs virològic previ a IP i que hagin demostrat un compliment del tractament excel·lent. En cap cas

no es recomana la monoteràpia com a tractament d'inici.

Les dades disponibles indiquen, doncs, que la monoteràpia amb IP/r podria representar una opció de tractament en pacients seleccionats; tot i això, resten algunes qüestions per contestar i calen estudis amb un nombre més gran de pacients i amb un seguiment a més llarg termini perquè es puguin confirmar les dades observades en relació amb l'eficàcia i la tolerància a llarg termini, que permetin demostrar l'efecte positiu de la monoteràpia sobre les funcions cognitives.

*Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.*

## Bibliografia

- Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización de gener de 2013). Disponible a: <http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013-TAR-adulto.pdf>
- European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines. Version 6.1. November 2011. Disponible a: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (10 January 2011). Disponible a: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- Arribas JR, Doroana M, Turner D, Vandekerckhove L, Streinu-Cercel A. Boosted protease inhibitor monotherapy in HIV-infected adults: outputs from a pan-European expert panel meeting. *AIDS Res Ther.* 2013;10:3
- Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G et al; BHIVA treatment guidelines writing group. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med.* 2008;9(8):563-608
- Delfraissy JF, Flandre P, Delauger C, Ghosn J, Horban A, Girard P-M et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïf HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22:385-393
- Ghosn J, Flandre P, Cohen-Codar L, Girard P-M, Chaix M-L, Dellamonica P et al. Long-term (96-week) follow-up of antiretroviral-naïf HIV-infected patients treated with first-line lopinavir/ritonavir monotherapy in the MONARK trial. *HIV Medicine* 2010;11:137-142
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Ellias MJ et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; 22(2):F1-F9
- Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis* 2008;198:234-240
- Pulido F, Matarranz M, Rodríguez-Rivera V, Fiorante S, Hernando A. Boosted protease inhibitor monotherapy. What have we learnt after seven years of research? *AIDS Rev.* 2012;12:127-134

11. Nunes EP, Santini de OM, Merçon M, Zajdenverg R, Faulhaber JC, Pilotto JH et al. Monotherapy with lopinavir/ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KalMo study). *HIV Clin Trials*. 2009;10(6):368-374
12. Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir. *AIDS* 2010;24(15):2347-2354
13. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010;24(2):223-230
14. 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;66:1878-1885
15. 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
16. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS* 2010;24:1365-2374
17. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabiè A, Meynard JL. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:691-695
18. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, Decosterd L, Fierz W, Klimkait T et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the atazanavir-ritonavir monomaintenance (ATARITMO) trial. *AIDS* 2007;21:1309-1315
19. Wilkin TH, McKinnon JE, DiRienzo AG, Mollan K, Fletcher CV, Margolis DM. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis* 2009; 199(6):866-871
20. Saumoy M, Tiraboschi JM, Gutierrez M, Niubó J, Domingo P, Vila A. Viral response in stable patients switching to fosamprenavir/ritonavir monotherapy (the FONT study). *HIV Med* 2011;12:438-441
21. Echevarría P, Domingo P, Gutierrez M, Gracia M, Fuster M, Molto J. Saquinavir/ritonavir monotherapy as a new nucleoside-sparing maintenance strategy in long-term virologically suppressed HIV-infected patients. *Curr HIV Res* 2010;8(6):467-470
22. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009;23:279-291
23. De la Fuente JS, Such Díaz A, Sánchez Gil C, Esteban Alba C, Escobar Rodríguez I. Metanálisis sobre la eficacia de la estrategia de monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes VIH+. *Farm Hosp*. 2010;34(5):251-258
24. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negro E, Nelson M et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(7):e22003
25. Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther* 2009;14(2):195-201
26. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukoba S et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011;204(8):1211-1216
27. Perez-Valero I, Bayon C, Cambon I, Gonzalez A, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy and the CNS: peace of mind? *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1954-1962
28. British HIV Association guidelines for treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med* 2012; 13 (Suppl 2):1-85
29. Pasquau J, Gostkorzewicz J, Ledesma F, Anceau A, Hill A, Moecklinghoff C. Budget impact analysis of switching to darunavir/ritonavir monotherapy for HIV-infected people in Spain. *Appl Health Econ Health Policy* 2012; 10(2):139-141

Data de redacció: **Juliol 2013**

En el proper número: **Teràpia de substitució amb metadona: Interaccions farmacològiques i no farmacològiques**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Direcció:** Roser Vallés Navarro

**Subdirecció:** Neus Rams Pla

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M<sup>re</sup> José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

**Secretaria Tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**Support tècnic:** CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCD&vgnnextfmt=default>

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

