

**Protocolo Asistencial para el uso de antirretrovirales en condiciones diferentes a las autorizadas**

**POSIBILIDAD DE SIMPLIFICACIÓN DE LA TERAPIA VIH A:**

- INHIBIDOR DE LA PROTEASA POTENCIADO**
- INHIBIDOR DE LA PROTEASA POTENCIADO MÁS LAMIVUDINA**

Grupo de Trabajo de VIH

Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica  
Consejería de Sanidad y Política Social  
Región de Murcia

23 de enero de 2015

**Código: CRFT/PRO/PST-VIH/1.0/012015**

# Índice

---

<b>1. AUTORES Y SERVICIO HOSPITALARIO.....</b>	<b>3</b>
<b>2. PATOLOGÍA.....</b>	<b>4</b>
<b>3. OBJETIVO .....</b>	<b>4</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</b>
<b>5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES.....</b>	<b>5</b>
<b>6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....</b>	<b>7</b>
<b>7. SEGUIMIENTO CLÍNICO .....</b>	<b>7</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>7</b>
<b>9. ANEXOS: .....</b>	<b>7</b>
<b>A. SOLICITUD ACCESO</b>	
<b>B. CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	

## **1. Autores y Servicio Hospitalario**

---

### **D. Victor José Rausell Rausell**

Jefe de Servicio de Gestión Farmacéutica. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud.

### **D. Josep Pastor Cano**

Farmacéutico. Servicio de Gestión Farmacéutica. Dirección General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud.

### **D. Francisco Javier Espinosa Parra**

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Morales Meseguer.

### **D. Enrique Bernal Morell**

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Reina Sofía.

### **D. Onofre Juan Martínez Madrid**

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Santa Lucía.

### **D. Carlos E. Galera Peñaranda**

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

### **D. Juan José Fernández Ávila**

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario Santa Lucía.

### **Dña. Laura Menéndez Naranjo**

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

## 2. Patología

---

Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## 3. Objetivo

---

1. Utilización de terapias simplificadas basadas en Inhibidores de la Proteasa (IP) potenciados con ritonavir en pacientes en los que se desee evitar la toxicidad de los fármacos análogos de nucleótidos.
2. Servir como Protocolo asistencial en los centros del Servicio Murciano de Salud para el uso de terapias simplificadas conforme al R.D. 1015/2009.

## 3. Justificación

---

En la actualidad el perfil de paciente VIH es muy amplio. Dicha variabilidad lleva asociada la mayor sensibilidad o gravedad en la aparición de ciertas toxicidades asociadas al tratamiento.

En los últimos años la práctica clínica real ha obligado a realizar cambios en las terapias fuera de las condiciones de los ensayos clínicos por características particulares de los pacientes. Pese a que el tratamiento estándar de elección para un paciente VIH positivo es la Terapia Antiretroviral de Alta Eficacia la experiencia acumula casos de éxito fuera de esta. Es el caso de los Inhibidores de la Proteasa, tras observar su potencial uso como núcleo de una terapia simplificada se han realizado estudios para evaluar su uso tanto en monoterapia (IP/r) como en biterapia (IP/r+lamivudina).

### **Monoterapia (IP/r):**

Los estudios que sostienen el uso de la monoterapia con los IP en pacientes pretratados han presentado buenos resultados con los principios activos darunavir<sup>(MONET y MONOI)</sup> y lopinavir<sup>(OK-04)</sup> potenciados con ritonavir, LPV/r y DRV/r.

Según el panel responsable de la redacción de la guía GESIDA 2014<sup>(GESIDA2014)</sup>: "Este panel considera que no existe evidencia suficiente para recomendar el cambio proactivo a monoterapia con DRV/r o LPV/r en aquellos pacientes que cumplan los criterios para el uso de esta estrategia. Sin embargo el panel considera que tampoco existen evidencias para oponerse al uso de monoterapia

con DRV/r o LPV/r si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN. Los factores que predicen el éxito de la monoterapia son: adherencia elevada, supresión virológica prolongada y profunda y cifra nadir de linfocitos CD4+ mayor de 100 células/ $\mu$ L . La monoterapia con ATV/r no se recomienda debido a los peores resultados obtenidos en ensayos clínicos.”

### **Biterapia (IP/r+3TC):**

Los estudios que sostienen el uso de la simplificación de la terapia mediante el uso de un IP/r más lamivudina en pacientes pretratados han presentado buenos resultados con los principios activos atazanavir<sup>(SALT)</sup> y lopinavir<sup>(GARDEL, OLE)</sup> potenciados con RIT a los que se añade lamivudina como único ITIAN.

Según el panel responsable de la redacción de la guía GESIDA 2015<sup>(GESIDA2015)</sup>: El cambio de 2 ITIAN + ATV/r o LPV/r a terapia dual con 3TC+ATV/r o LPV/r es una opción si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN. Esta opción requiere que el paciente cumpla unos criterios definidos.

## **5. Criterios de inclusión de pacientes**

---

### **Monoterapia (IP/r):**

Características del Paciente candidato a Monoterapia de acuerdo Panel GESIDA 2014<sup>(GESIDA2014)</sup>:

- Ausencia de Hepatitis Crónica B
- Paciente en tratamiento con cargas virales inferiores a 50 copias/ml durante al menos 6 meses.
- Ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o de fracasos virológicos previos a IP.

### **Biterapia (IP/r+3TC):**

Características del Paciente candidato a Biterapia de acuerdo Panel GESIDA 2015<sup>(GESIDA2015)</sup>:

- Ausencia de Hepatitis Crónica B
- Paciente en tratamiento con cargas virales inferiores a 50 copias/ml durante al menos 6 meses.

- Ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o de fracasos virológicos previos a IP.

## 6. Tratamiento farmacológico

---

### **Monoterapia (IP/r)**<sup>(GESIDA2014)</sup>:

LPV/r .- lopinavir 400 MG + ritonavir 100 MG / 12 h

DRV/r.- darunavir 800 MG + ritonavir 100 MG / 24 h

### **Biterapia (IP/r+3TC)**<sup>(GESIDA2015)</sup>:

LPV/r +3TC.- lopinavir 400 MG + ritonavir 100 MG / 12 h

+ lamivudina 300 MG/ 24 h

ATV/r+3TC.- atazanavir 800 MG + ritonavir 100 MG / 24 h

+ lamivudina 300 MG/ 24 h

## 7. Seguimiento clínico

---

Según el panel responsable de la redacción de la guía GESIDA 2014<sup>(GESIDA2014)</sup>:  
"Después de un cambio de TAR en pacientes con carga viral indetectable se debe evaluar en un plazo de 3-6 semanas el mantenimiento de la supresión virológica y las determinaciones de laboratorio pertinentes en función del motivo del cambio (lipidograma, función renal, etc.). Una vez demostrada la continuación de la supresión virológica el paciente puede continuar con las revisiones periódicas cada 4 o 6 meses".

Se seguirá lo dispuesto en el Capítulo III del RD 1015/2009, Acceso a Medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Obligación de:

- a) Consentimiento Informado del Paciente (Anexo II)
- b) Notificar las Reacciones Adversas al Medicamento ocurridas
- c) Respetar las restricciones del Protocolo Terapéutico Asistencial

## 8. Bibliografía

---

- MONET: JR Arribas, N Clumeck, M Nelson, A Hill, Y van Delft and C Moecklinghoff. 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 Medicine* (2012), 13, 398–405.
- MONOI: Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin M-A, Soulie C, Fourati S, et al. (2012) Similar Evolution of Cellular HIV-1 DNA Level in Darunavir/Ritonavir Monotherapy versus Triple Therapy in MONOI –ANRS136 Trial over 96 Weeks. *PLoS ONE* 7(7): e41390. doi:10.1371/journal.pone.0041390.
- OK-04: Jose R. Arribas, MD, Rafael Delgado, MD, Alberto Arranz, MD, Rosa Muñoz, MD, PhD, Joaquin Portilla, MD, Juan Pasquau, MD, María J. Pérez-Elias, MD, Jose A. Iribarren, MD, Rafael Rubio, MD, Antonio Ocampo, MD, Matilde Sánchez-Conde, Hernando Knobel, MD, Piedad Arazo, MD, Jesús Sanz, MD, José López-Aldeguer, MD, María L. Montes, MD, Federico Pulido, MD, Lopinavir–Ritonavir Monotherapy Versus Lopinavir–Ritonavir and 2 Nucleosides for Maintenance Therapy of HIV: 96-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 147–152.
- GESIDA 2014: Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana 2014. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>
- SALT: Perez-Molina J, Rubio R, Rivero A, Pascquau J, Suárez I, Riera M, et al. Switching to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) vs. Standard triple therapy (atazanavir/ritonavir+2 nucleos[t]ides) is safe and effective in virologically suppressed patients: 48-week results of a randomized clinical trial (salt study). . 20th International AIDS Conference, July 20-25, 2014. Melbourne, Australia. Abstract LBPE18.
- GARDEL: Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with hiv-1

infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority gardel trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:572-580.

- OLE: Gatell J, Arribas J, Girard P, Landman R, Pich J, Mallolas J, et al. Non-inferiority of dual-therapy (dt) with lopinavir/ritonavir (lpv/r) plus lamivudine (3tc) vs triple-therapy (tt) with lpv/r plus two nucleos(t)ides (nrtis) for maintenance of hiv-1 viral suppression: 48-week results of the ole study. 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australia, July 20-25, 2014. Abstract LBPE17.

- GESIDA 2015: Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana 2015. Disponible en:

<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/borrador/2014/gesida-guiasclinicas-2014-BR-tar.pdf>

## **9. Anexos**

---

**SOLICITUD ACCESO:  
Inhibidores de la Proteasa Potenciados en Mono [] /Bi [] – Terapia  
(CONDICIONES DE USO DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS)\***

El paciente D ..... de .....  
años de edad, con Nº Afiliación a la Seguridad Social .....y/o, en su  
caso, su representante D..... ha  
sido informado de que se le ha prescrito Inhibidores de la Proteasa Potenciados  
en Mono [] /Bi [] – Terapia con los medicamentos: .....  
para el tratamiento de la infección por “Virus de la Inmunodeficiencia Humana”.  
No figurando este esquema terapéutico entre las indicaciones autorizadas por la  
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el medicamento.  
Se adjunta informe de especialista hospitalario acreditativo de la situación clínica  
del paciente como candidato a esta terapia.

El uso de este tratamiento esta justificado en disminuir la toxicidad  
asociada a los Medicamentos Análogos de Nucleósidos.

Se ha obtenido el consentimiento informado del paciente o, en su caso, de  
su representante después de haberle informado de las consecuencias relevantes  
del tratamiento, de los riesgos probables relacionados con su uso, de los  
relacionados con las circunstancias personales y profesionales del paciente, de  
las contraindicaciones del tratamiento y de que puede revocar libremente por  
escrito dicho consentimiento en cualquier momento.

**DATOS DE LA PRESCRIPCIÓN:**

**Medicamento: Dosis/Unidad:**

**Pauta de tratamiento:** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ horas

**Duración estimada tratamiento:**

**DATOS DEL FACULTATIVO:**

**Nombre y apellidos:**

**Nº colegiado:**

**CIAS:**

**Centro de Trabajo:**

**Fecha:**

**FIRMA DEL PACIENTE O DE SU REPRESENTANTE**

Sello:

Firma

CONSENTIMIENTO INFORMADO de PACIENTE para TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL en MONOTERAPIA /BITERAPIA

Yo D./D<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_ como paciente en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, declaro que he comprendido adecuadamente la información que me ha sido facilitada, en virtud de los derechos que marca la ley de autonomía del paciente y en consecuencia, autorizo a Dr. \_\_\_\_\_ para que me sea prescrita Monoterapia / Biterapia antirretroviral basada en Inhibidores de la proteasa potenciados, con la siguiente pauta:

Medicamento: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_, Posología: \_\_\_\_\_

Medicamento: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_, Posología: \_\_\_\_\_

Medicamento: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_, Posología: \_\_\_\_\_

Esta combinación de antirretrovirales difiere de las condiciones establecidas en su ficha técnica.

He aclarado todas mis dudas en entrevista personal con el D<sup>r</sup>/D<sup>ra</sup> \_\_\_\_\_, N° Col. \_\_\_\_\_.

Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado (beneficios, riesgos, alternativas) y entiendo que este documento puede ser revocado por mí en cualquier momento. Se me entrega copia de este documento.

Para que así conste firmo el presente documento después de leído:

EL PACIENTE

EN CASO DE INCAPACIDAD,  
SU REPRESENTANTE LEGAL,

EL MEDICO

Fdo.

Fdo.

Fdo

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Revocación Consentimiento:**

El paciente abajo firmante revoca el consentimiento otorgado al Dr \_\_\_\_\_, N° Col. \_\_\_\_\_ Para la Mono/Biterapia Antiretroviral en \_\_\_\_\_, a \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

EL PACIENTE

EN CASO DE INCAPACIDAD,  
SU REPRESENTANTE LEGAL

EL MEDICO

Fdo.

Fdo.

Fdo

**RECOMENDACIONES ADICIONALES:**

.....  
.....