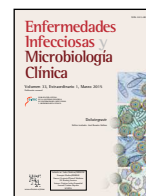




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Posicionamiento de dolutegravir en el tratamiento de la infección por el VIH

Esteban Martínez* y José M. Gatell

Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Dolutegravir
Eficacia
Tolerabilidad
Comodidad
Resistencias
Interacciones

El tratamiento inicial con dolutegravir ofrece una eficacia superior a los tratamientos con efavirenz, darunavir/ritonavir e incluso con raltegravir en pacientes con carga viral alta. De forma similar a los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, es muy probable que dolutegravir tenga una alta barrera genética para la resistencia y no se requiere un test genotípico previo en pacientes nunca expuestos a inhibidores de la integrasa. Es bien tolerado y se asocia a pocas discontinuaciones de tratamiento. Se toma como un solo comprimido diario, de pequeño tamaño, y pronto estará disponible como una combinación a dosis fija que además del dolutegravir contendrá abacavir y lamivudina. Tiene pocas interacciones con fármacos de uso frecuente. No requiere potenciador y no tiene restricciones dietéticas ni horarias. Todas estas características le proporcionan un perfil único y le acercan al fármaco ideal para la mayoría de los pacientes infectados por el VIH.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Position of dolutegravir in the treatment of HIV infection

ABSTRACT

Keywords:

Dolutegravir
Efficacy
Tolerability
Convenience
Resistance
Interactions

Initial treatment with dolutegravir offers higher efficacy than treatment with efavirenz, darunavir/ritonavir and even with raltegravir in patients with a high viral load. Like ritonavir-boosted protease inhibitors, dolutegravir will probably have a high genetic barrier to resistance and prior genetic testing will not be required in integrase inhibitor-naïve patients. The drug is well tolerated and associated with few treatment discontinuations. It can be administered once daily and the tablet size is small. A fixed-dose combination tablet containing dolutegravir, abacavir and lamivudine will soon be available. Dolutegravir has few interactions with commonly-used drugs. It does not require pharmacological boosting and has no food or time of day restrictions. Because of these characteristics, dolutegravir has a unique profile and is the ideal drug for most HIV-infected patients.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha cambiado la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ha permitido que los pacientes no mueran de enfermedades oportunistas y que no transmitan la infección cuando su carga viral (CV) plasmática es indetectable como respuesta al tratamiento. Aunque el TAR no ha logrado erradicar la infección por el VIH y debe mantenerse de forma indefinida se ha ido perfeccionando a lo largo de los años, con el objetivo de proporcionar una supresión de la replicación viral de forma sostenida en la mayoría de pacientes tratados.

Los aspectos principales que debería tener un fármaco antirretroviral ideal son una alta eficacia virológica, un riesgo bajo para seleccionar resistencias, una tolerabilidad óptima, una escasa o nula influencia para agravar o acelerar enfermedades crónicas o comorbilidades, un escaso o nulo riesgo de interacciones y una comodidad tal que facilite la adherencia a todo tipo de pacientes. Las necesidades específicas de algunos pacientes y las deficiencias de los distintos fármacos disponibles han llevado a personalizar el TAR para conseguir los mejores resultados en cada paciente. Dolutegravir (DTG) es un nuevo fármaco antirretroviral que reúne muchas características óptimas como para que se pueda considerar parte del tratamiento de la mayoría de pacientes seropositivos.

El programa clínico de DTG se ha desarrollado con 5 ensayos en fase III, que en total incluyeron más de 3.000 pacientes. En pacientes naïve al TAR se han realizado 3 ensayos clínicos que compararon DTG

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estebanm@clinic.ub.es (E. Martínez).

frente a efavirenz —EFV— (en este caso, DTG junto con abacavir [ABC]/lamivudina [3TC] frente a la combinación EFV/tenofovir [TDF]/emtricitabina [FTC], estudio SINGLE)¹, raltegravir —RAL— (estudio SPRING-2)², y darunavir/ritonavir —DRV/r— (estudio FLAMINGO)³. Así pues, DTG se ha comparado con los principales representantes de cada familia que actúan como tercer fármaco junto a 2 análogos de nucleósidos en lo que hoy en día constituye el paradigma de TAR, que son las pautas triples formadas por 2 análogos de nucleósidos y un tercer fármaco de otra familia. Las pautas con DTG demostraron una eficacia superior a EFV/TDF/FTC y a DRV/r y una eficacia comparable a RAL. RAL ha mostrado no inferioridad frente a EFV (estudio START-MRK)⁴ y equivalencia frente a ATV/r y DRV/r (estudio ACTG 5257)⁵ a las 96 semanas, aunque las discontinuaciones por intolerancia fueron menores con RAL. El tercer inhibidor de la integrasa (INI), elvitegravir, actualmente disponible en combinación a dosis fija junto con cobicistat, TDF y emtricitabina, ha sido no inferior a EFV/TDF/FTC (estudio GS 102)⁶ y a atazanavir (ATV)/r (junto con TDF/FTC) (estudio GS 103)⁷, pero no se ha comparado con DTG. Toda esta información sugiere que las pautas con INI merecen un lugar destacado en el tratamiento inicial de los pacientes seropositivos, pero los resultados obtenidos con DTG son más contundentes que los obtenidos con los otros INI disponibles. La demostración de superioridad frente a los tratamientos estándares era algo desconocido con las terapias actuales y los resultados de superioridad de DTG son congruentes frente a más de un comparador.

Los estudios de DTG en pacientes *naïve* han permitido ascender a la pareja de análogos ABC/3TC a las opciones recomendadas. En el estudio 5202⁸, ABC/3TC había resultado inferior a TDF/FTC en pacientes con CV < 100.000 copias/ml. En el estudio SINGLE¹, la combinación de DTG más ABC/3TC fue superior a la de EFV/TDF/FTC, independientemente de la viremia basal, y los resultados se han mantenido durante 144 semanas. En el estudio SPRING-2², donde se podía usar tanto ABC/3TC como TDF/FTC junto con RAL o DTG, se confirmó que DTG era eficaz independientemente de la CV y de la pareja de nucleósidos, mientras que en las CV > 100.000 copias/ml RAL fue inferior a DTG. Por tanto, DTG no solo es superior a otros competidores, sino que es una opción óptima en cargas virales altas y su eficacia está garantizada igualmente tanto con TDF/FTC como con ABC/3TC⁹⁻¹². La alta eficacia de DTG en pacientes *naïve* puede influir favorablemente evitando cambios de tratamiento, conservando opciones de futuro y manteniendo la confianza del paciente en el tratamiento.

En pacientes con fracaso virológico se han realizado 2 estudios, uno en pacientes *naïve* a los INI (estudio SAILING)¹³ y otro en pacientes con resistencias a esta familia (estudio VIKING-3)¹⁴. En pacientes con fracaso virológico, pero sin exposición previa a INI, DTG fue superior a RAL. En pacientes con resistencias a INI, DTG a dosis doble de la habitual (es decir, 50 mg cada 12 h) optimizado con al menos un fármaco activo obtuvo una respuesta de pacientes con CV < 50 copias/ml superior al 60% al cabo de 1 año de seguimiento. Por tanto, DTG es el fármaco de elección en pacientes con fracaso virológico, tanto si han tenido como si no experiencia previa con INI.

Además de su eficacia excepcional, DTG se caracteriza por su mayor barrera genética y su robustez para el desarrollo de resistencias. En los ensayos clínicos SINGLE¹, SPRING-2² y FLAMINGO³ en pacientes previamente no expuestos a TAR, los participantes tratados con DTG que tuvieron fracaso virológico no mostraron mutaciones de resistencia a DTG y tampoco mutaciones de resistencia a análogos de nucleósidos. Esta característica, propia de los inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, no se había conocido en fármacos de otras familias. Esta es una característica propia de DTG, no compartida por RAL o elvitegravir. Estos datos vienen avalados por los datos del estudio SAILING¹³, donde DTG no solo tuvo menos fracasos virológicos que RAL, sino que en los pacientes que fracasaron la detección de mutaciones de resistencia a inhibidores de proteasa fue del 1% en la rama de DTG comparado con un 5% en la rama de RAL. Además, estudios de pases seriados in vitro han confirmado que la selección de

mutaciones de resistencia a partir de un virus salvaje ocurre más tarde y con menos frecuencia con DTG que con los otros INI¹⁵. Por tanto, el uso de DTG puede preservar opciones de tratamiento a pesar de un eventual fracaso virológico.

DTG es bien tolerado. En pacientes *naïve*, las discontinuaciones por efectos secundarios con DTG fueron menores que con EFV o con DRV/r, aunque similares a RAL. No hay un perfil de toxicidad característico para DTG. DTG apenas modifica parámetros de laboratorio como lípidos o enzimas hepáticas. DTG puede incrementar la concentración plasmática de creatinina por bloqueo de la secreción tubular de esta. Esta elevación es predecible (alrededor de 0,1 mg/dl), temprana (primeras 2 semanas), estable y no tiene connotación de toxicidad, ya que el filtrado glomerular real no se ve afectado y no se producen alteraciones de otros parámetros de la función renal. No obstante, la estimación del filtrado glomerular puede verse reducida ligeramente y es preciso tenerlo en consideración para evitar un diagnóstico erróneo de enfermedad renal. No hay restricciones para el uso de DTG en pacientes con disminución del filtrado glomerular y no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, cualquiera que sea su gravedad. No se dispone de datos en sujetos en hemodiálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población. Por tanto, la tolerabilidad de DTG es buena, no existe un perfil de toxicidad característico y no hay limitaciones para su uso.

DTG se administra generalmente como una pastilla de 50 mg una vez al día (dos veces al día en pacientes seleccionados con mutaciones de resistencia), la cual tiene un tamaño equivalente a la mitad de una aspirina de 500 mg. No precisa conservación especial, ni tiene restricciones dietéticas u horarias. Su tolerabilidad inmediata es excelente. DTG no necesita de un potenciador para mejorar su farmacocinética. Los valores plasmáticos al cabo de 24 h están 19 veces por encima del valor de la concentración inhibitoria 90 (IC90)¹⁶.

DTG no tiene interacciones farmacológicas clínicamente significativas^{10,17}. Con la excepción de los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, esta característica solo es compartida por RAL y, en menor medida, por rilpivirina. Esta situación supone una cortapisa para muchos de los fármacos que se combinan con los nucleósidos para formar una pauta triple estándar. La diferencia es notable con los inhibidores de la proteasa potenciados, ya sea con ritonavir o con cobicistat, con elvitegravir que se usa junto con cobicistat y con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, particularmente nevirapina y EFV. Todos estos fármacos se metabolizan a través del citocromo P450 y pueden interaccionar con otros fármacos o sustancias que metabolizan por esta vía. DTG se metaboliza principalmente por glucuronidación y, en menor medida, a través del citocromo P450 (menos de un 10% de la dosis total administrada). Sin embargo, DTG no induce ni inhibe el citocromo P450 y, por tanto, su potencial para interacciones asociadas a esta vía es muy bajo. Esta característica tiene una importancia capital para pacientes que presentan enfermedades crónicas o comorbilidades que precisan de tratamientos indefinidos y que son más frecuentes a medida que se envejece o para las situaciones clínicas especiales como el trasplante de órganos, donde es necesario el uso de determinados fármacos (p. ej., inmunosupresores) que pueden correr el riesgo de interaccionar con la medicación antirretroviral y producir de esta manera toxicidad o rechazo. Como ejemplos, DTG no necesita ajustar la dosis con anticonceptivos orales, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂, metadona, antidepresivos o estatinas. Con rifampicina, la ficha técnica de DTG recomienda aumentar la dosis a 50 mg cada 12 h, para mantener los valores plasmáticos, aunque no hay estudios farmacodinámicos.

En resumen, el tratamiento con DTG ofrece una eficacia superior a EFV/TDF/FTC, al tratamiento con DRV/r y al tratamiento con RAL en pacientes con CV alta. De forma similar a los inhibidores de proteasa potenciados, DTG tiene una alta barrera para resistencia y no requiere de test genotípico en pacientes *naïve* a INI. Es bien tolerado y se asocia a pocas discontinuaciones de tratamiento. Se toma como un

comprimido diario, de pequeño tamaño. Tiene pocas interacciones con fármacos de uso frecuente. No requiere potenciador y no tiene restricciones dietéticas ni horarias. Todas estas características le diferencian del resto de los antirretrovirales y le acercan al fármaco ideal para la mayoría de los pacientes infectados por VIH.

Conflicto de intereses

E. Martínez y J.M. Gatell han recibido ayudas para investigación, honorarios por consultoría o conferencias, y han participado en Advisory Boards con Abbott/AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec y ViiV Healthcare.

Bibliografía

- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:1807-18.
- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:927-35.
- Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al; ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet*. 2014;383:2222-31.
- Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al; STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:796-806.
- Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, Oforokun I, Na LH, Godfrey C, et al; ACTG A5257 Team. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:461-71.
- Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al; GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379:2439-48.
- DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al; GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:2429-38.
- Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*. 2011;204:1191-201.
- Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [consultado 10-2014]. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/20_14/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf
- EACS Guidelines. June 2014 [consultado 15-10-2014]. Disponible en: http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf
- Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al; International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014;312:410-25.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [consultado 15-10-2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al; extended SAILING Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013;382:700-8.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R, et al; VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir-and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis*. 2014;210:354-62.
- Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, Wakasa-Morimoto C, Brown KW, Ferris R, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:813-21.
- Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:111-8.
- Dolutegravir [consultado 15-10-2014]. Disponible en: <http://www.hiv-druginteractions.org>