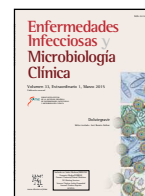




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Eficacia de dolutegravir en pacientes *naïve*. Estudios SPRING-1, SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO

José I. Bernardino^a y Antonio Antela^{b,*}

^aHospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

RESUMEN

Palabras clave:

Dolutegravir
Pacientes *naïve*
Inhibidores de la integrasa
Eficacia

La eficacia de dolutegravir (DTG) en pacientes sin tratamiento previo (*naïve*) se ha analizado en los estudios SPRING 1 y 2, SINGLE y FLAMINGO, en los cuales dolutegravir se ha comparado frente a los terceros fármacos que actualmente figuran como de elección en las principales guías terapéuticas, en pacientes *naïve*: efavirenz, raltegravir y darunavir/ritonavir, y en dichos estudios se ha comprobado la superioridad (SINGLE y FLAMINGO) o la no inferioridad (SPRING-2) de dolutegravir. Más de 2.000 pacientes han sido incluidos en estos 4 estudios, lo que da valor a sus resultados y refuerza la imagen de dolutegravir como fármaco de elección en pacientes *naïve*, acompañado tanto de abacavir/lamivudina (Kivexa®) como de tenofovir/emtricitabina (Truvada®).

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

Efficacy of dolutegravir in treatment-naïve patients. The SPRING-1, SPRING-2, SINGLE and FLAMINGO trials

ABSTRACT

Keywords:

Dolutegravir
Treatment-naïve patients
Integrase inhibitors
Efficacy

The efficacy of dolutegravir (DTG) in treatment-naïve patients has been analyzed in the SPRING 1 and 2, SINGLE and FLAMINGO trials, which compared dolutegravir with the agents currently recommended as the drugs of choice in clinical practice guidelines in treatment-naïve patients: efavirenz, raltegravir and darunavir/ritonavir. These trials confirmed the superiority (SINGLE and FLAMINGO) or the non-inferiority (SPRING-2) of dolutegravir. More than 2,000 patients were included in these 4 studies, lending value to their results and reinforcing the view of dolutegravir as the drug of choice in treatment-naïve patients, accompanied either by abacavir/lamivudine (Kivexa®) or tenofovir/emtricitabine (Truvada®).

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

Estudios SPRING

Los estudios SPRING son los estudios en los que se compara la eficacia y seguridad de dolutegravir (DTG) con una pareja de nucleósidos/nucleótidos elegidos por el investigador frente a efavirenz (EFV) en el SPRING-1 y frente a otro inhibidor de la integrasa, raltegravir (RAL) en el SPRING-2. El SPRING-1 es el estudio fase IIb de búsqueda de dosis y el SPRING-2 es el estudio pivotal confirmatorio. Se pasará a resumir ambos centrándonos en los datos de eficacia,

pues la seguridad y el perfil de resistencias se tratarán en otros capítulos de esta monografía.

Estudio SPRING-1

El estudio SPRING-1 (ING112276)¹ es un estudio fase IIb, aleatorizado, multicéntrico de búsqueda de dosis de 96 semanas de duración, en el que se aleatorizaron pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) *naïve* al tratamiento antirretroviral. Los participantes fueron aleatorizados con un esquema 1:1:1:1 a recibir DTG, a dosis de 10, 25 o 50 mg 1 vez al día (qd), o bien EFV 600 mg qd sin restricciones en cuanto a comida. Se administraron junto con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIAN) en una combinación a dosis fijas, elegidos por el investigador (teno-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonioantela@mundo-r.com (A. Antela).

fovir/emtricitabina [TDF/FTC] o abacavir/lamivudina [ABC/3TC]). Las dosis de DTG se administraron de forma ciega durante el estudio. A partir de la semana 96 del estudio, todos los pacientes asignados en ramas de DTG recibieron la dosis de 50 mg qd en abierto.

Las dosis seleccionadas de DTG provenían de los estudios de monoterapia que demostraban una reducción en la carga viral (CV) > 2 log tras 10 días de monoterapia con la dosis más baja, 10 mg al día².

Se incluyeron pacientes con al menos 1.000 copias/ml de CV, recuento de linfocitos CD4+ > 200/μl y ausencia de mutaciones de resistencia a cualquier antirretroviral. A todos los pacientes se les realizó el genotipo HLA-B*5701 y fueron estratificados en función de la CV inicial (≤ 100.000 copias/ml o > 100.000 copias/ml) y la selección de ITIAN.

La variable principal del estudio fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron una CV < 50 copias/ml en la semana 16 con el algoritmo de tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR).

Un total de 205 pacientes recibieron, al menos, 1 dosis del fármaco (53, DTG 10 mg; 51, DTG 25 mg; 51, DTG 50 mg, y 50 EFV 600 mg). Las características basales fueron similares entre los grupos, excepto por una mayor proporción de pacientes con CV > 100.000 copias/ml en la rama de DTG 50 mg (tabla 1). Globalmente, un 69% recibió TDF/FTC como pareja de ITIAN y un 31% ABC/3TC. Con un análisis por intención de tratar en pacientes expuestos (ITT-e), la mayoría de los pacientes asignados a las ramas de DTG alcanzó una CV < 50 copias/ml en la semana 16 (fig. 1). La eficacia fue similar en los 3 grupos de dosis con DTG (96% con 10 mg, 92% con 25 mg y 90% con 50 mg) frente a un 60% en la rama de EFV a las 16 semanas. A las 48 semanas se mantuvo la eficacia en los grupos de DTG (91, 88 y 90%) y aumentó a un 80% en la rama de EFV. Esto es consistente con la mayor rapidez en el descenso de la CV observada con DTG y que parece ser un efecto de clase de los inhibidores de la integrasa.

En este protocolo se definió fracaso virológico como la ausencia de descenso de al menos 1 log en la CV en la semana 4 y una CV > 400 copias/ml en la semana 24 o posterior. La frecuencia de fracaso virológico definido por protocolo fue similar en las 4 ramas (4% con DTG 10 mg, 3% con DTG 25 mg, 3% con DTG 50 mg y 4% con EFV). Es de destacar que no se detectaron mutaciones de resistencia a la integrasa en los fracasos virológicos de las ramas asignadas a DTG.

La mediana de aumento de los linfocitos CD4+ fue mayor en las ramas de DTG en comparación con EFV, si bien no alcanzó la signifi-

cación estadística (231/μl frente a 174/μl; p = 0,076). La mayoría de los pacientes presentó al menos un episodio adverso durante las primeras 48 semanas del estudio, si bien hubo un mayor número de pacientes con episodios adversos grados 3-4 en la rama de EFV (el 12% en las ramas de DTG frente al 14% con EFV). Asimismo, 6 pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos, 2 en las ramas de DTG y 4 en la rama de EFV.

El estudio SPRING-1 estaba diseñado con 96 semanas de seguimiento y demostró que la eficacia de DTG se mantuvo en el tiempo, especialmente en la rama de dosis de 50 mg. En la semana 96, el porcentaje de pacientes con CV < 50 copias/ml se mantuvo en el 79, 78 y 88% en las ramas de DTG 10, 25 y 50 mg, respectivamente, y en el 72% en la rama de EFV, según el algoritmo del TLOVR³. No se encontraron diferencias en cuanto a eficacia en las diferentes dosis de DTG hasta la semana 84. Sin embargo, entre la 84 y la 96 hubo ligeramente más pacientes no respondedores en las ramas de DTG 10 y 25 mg. En un análisis de sensibilidad con datos perdidos o discontinuaciones igual a fracasos, análisis similar al de *snapshot* utilizado en los estudios pivotaes de DTG, las tasas de respuesta fueron del 86, 80 y 87% para las ramas de DTG con 10, 25 y 50 mg, respectivamente, y de 78% en la rama de EFV.

No se presentó ningún paciente más con fallo virológico (CV confirmada > 400 copias/ml) según la definición del protocolo entre las semanas 48 y 96. El incremento en la cifra de linfocitos CD4+ continuó siendo ligeramente superior en las ramas de DTG (338 frente a 301/μl; p = 0,155).

Dada la eficacia similar en todas las dosis de DTG y la excelente tolerancia se eligió la dosis de 50 mg para continuar con el desarrollo de DTG en los estudios fase III.

Estudio SPRING-2

El estudio SPRING-2 (ING113086)⁴ es el único estudio en el que se ha comparado como tercer fármaco 2 inhibidores de la integrasa. Se trata de un estudio fase III de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, doble enmascarado, multicéntrico, con comparador activo de 96 semanas de duración. Los pacientes fueron aleatorizados en un esquema 1:1 a recibir 50 mg de DTG qd frente a RAL 400 mg 2 veces al día. Al igual que en el estudio SPRING-1, la pareja de nucleósidos acompañantes era seleccionada por el investigador entre 2 combinaciones de dosis fija: TDF/FTC o ABC/3TC.

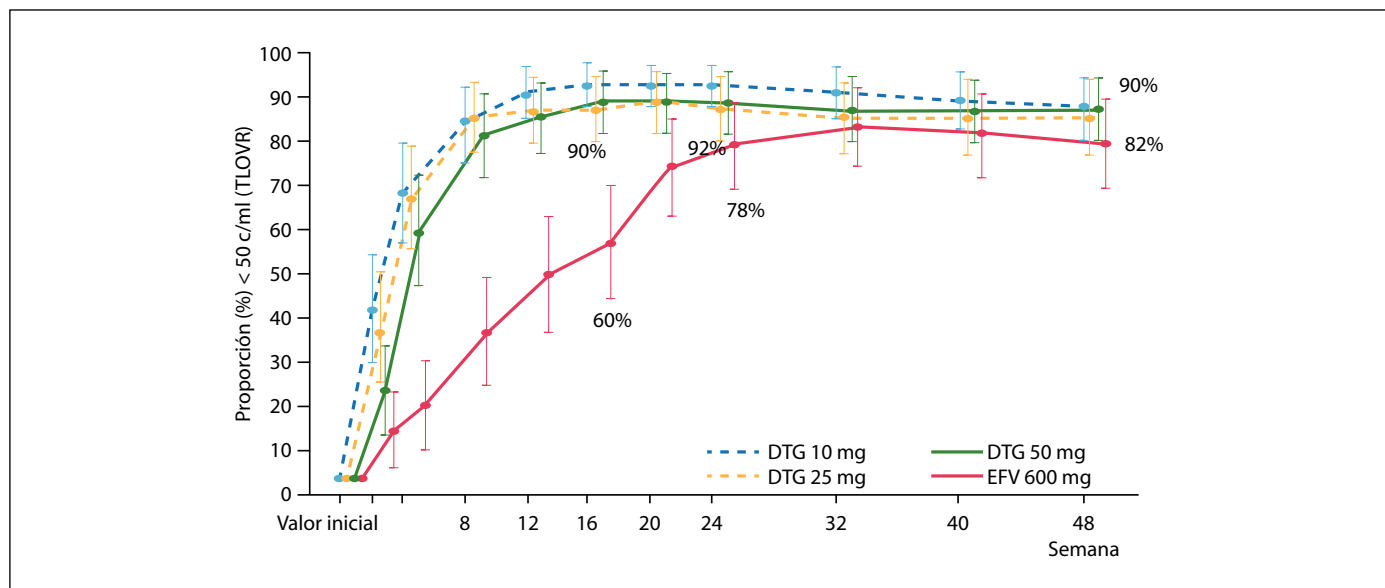


Figura 1. Porcentaje de pacientes con carga viral < 50 copias/ml hasta la semana 48 en el estudio SPRING-1. DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; TLOVR: tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica.

Se seleccionaron pacientes con al menos 1.000 copias/ml de CV y ausencia de mutaciones a cualquier antirretroviral. No hubo restricciones en cuanto a la cifra de linfocitos CD4+ y se excluyeron pacientes con una enfermedad defintoria de sida, excepto sarcoma de Kaposi, y un filtrado glomerular estimado < 50 ml/min. Los pacientes que recibieron ABC tenían genotipo HLA-B*5701 negativo y la aleatorización se estratificó en función de la CV inicial (≤ 100.000 copias/ml o > 100.000 copias/ml) y la selección de ITIAN. Los investigadores conocían la CV inicial, hecho que probablemente condicionara la elección de los ITIAN acompañantes por parte de los investigadores.

La variable principal de evaluación fue el porcentaje de pacientes con CV < 50 copias/ml en la semana 48 según el análisis de *snapshot* de la Food and Drug Administration (FDA) y el margen de no inferioridad se estableció en el 10%.

Un total de 822 pacientes recibieron al menos 1 dosis de fármaco (411, DTG 50 mg qd, y 411, RAL 400 mg 2 veces al día). Las características basales fueron similares entre los grupos (tabla 1), con una cifra de CD4+ en torno a los 360/ μ l y una mediana de CV de 4,5 log₁₀ copias/ml. Un 60% recibió tenofovir más emtricitabina como ITIAN. Con un análisis de ITT-e, el 85% de los pacientes asignados a la rama de DTG alcanzó una CV < 50 copias/ml ya en la semana 8, frente a un 79% en la rama de RAL. En la semana 48, 361 (88%) pacientes en la rama de DTG y 351 (85%) en la rama de RAL tenían una CV < 50 copias/ml, lo que refleja una diferencia entre los grupos del 2,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, -2,2 a 7,1) (tabla 2). Dado que el extremo inferior del intervalo de la diferencia está alejado del límite de -10% prefijado queda demostrada la no inferioridad. Estos resultados son muy robustos pues los análisis de sensibilidad realizados apuntan en la misma dirección. En el análisis por protocolo el 90% de los pacientes en la rama de DTG y el 88% de la rama de RAL alcanzaron el objetivo primario (diferencia entre grupos: 1,6%; IC del 95%, -2,7 a 5,9). Un análisis Kaplan-Meier de proporción de pacientes sin fallo virológico, contando las discontinuaciones por efectos adversos o falta de eficacia como fracasos, ofreció resultados similares.

En el análisis de subgrupos en función de la CV o de la pareja de nucleósidos se mantuvo la no inferioridad (tabla 2).

Se definió fracaso virológico como 2 CV > 50 copias/ml consecutivas a partir de la semana 24. La frecuencia de fracaso virológico definido por protocolo fue similar en las 2 ramas, un 5% en la rama de DTG y un 7% en la rama de RAL. Al igual que en los estudios previos,

no se detectó ninguna mutación de resistencia en la rama de DTG, ni en el gen de la integrasa ni en la transcriptasa inversa.

El aumento de linfocitos CD4+ fue similar en los 2 grupos, 230/ μ l en ambos. La tasa de episodios adversos fue similar en las 2 ramas del estudio y el porcentaje de pacientes que se retiraron del estudio debido a efectos adversos fue muy bajo, 10 pacientes (2%) en la rama de DTG y 7 (2%) en la rama de RAL.

En la semana 96 del estudio se mantuvo la no inferioridad con 332 pacientes (81%) en la rama de DTG con CV < 50 copias/ml frente a 314 (76%) en la rama de RAL (diferencia ajustada: 4,5%; IC del 95%, -1,1 a 10)⁵. La diferencia en la respuesta de la semana 48 y la semana 96 se debió, fundamentalmente, a los abandonos por razones diferentes a los episodios adversos. En el análisis por subgrupos de CV y pareja de ITIAN se mantuvo la no inferioridad excepto en el estrato de CV > 100.000 copias/ml, en el que la rama de DTG se mostró superior (el 78 frente al 63%; diferencia: 15,1%; IC del 95%, 3,5-28,8). En los pacientes más inmunodeprimidos, la repuesta con DTG fue mejor, si bien el número de pacientes con menos de 200 CD4+/ μ l fue escaso. En el estrato de CD4+ < 350/ μ l, 155 pacientes de 199 (78%) obtuvieron CV < 50 copias/ml con DTG en comparación con 131 de 189 (69%) en el grupo de RAL. Esta diferencia se mantuvo en los pacientes con CD4+ < 200/ μ l (39/55 [71%] frente a 28/50 [56%] obtuvieron respuestas virológicas).

Entre la semana 48 y la 96 solo se registraron 3 nuevos casos de fracaso virológico definido por protocolo (2 en la rama de DTG y 1 en la rama de RAL). La mayor parte de los pacientes que cumplían los criterios de fracaso virológico en el grupo de DTG presentó una viremia baja y, de nuevo al igual que en la semana 48, no aparecieron mutaciones de resistencia frente a la integrasa. El incremento en la cifra de linfocitos CD4+ en la semana 96 fue muy similar en ambas ramas de tratamiento, con un aumento de 276/ μ l en la rama de DTG y 264/ μ l en la de RAL.

Estudio SINGLE

El estudio SINGLE⁶ fue un estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y con doble enmascaramiento realizado en 833 sujetos con VIH, sin tratamiento antirretroviral previo y con una CV > 1.000 copias/ml, que comparó 1:1 DTG + ABC/3TC qd, frente a la combinación a dosis fija en un único comprimido de EFV/TDF/FTC (Atripla[®]) qd. El

Tabla 1
Características basales de los pacientes incluidos en los estudios SPRING-1 y SPRING-2

	SPRING-1				SPRING-2	
	10 mg DTG	25 mg DTG	50 mg DTG	600 mg EFV	50 mg DTG	400 mg RAL
Número	53	51	51	50	411	411
Edad (años)	32 (21-61)	38 (20-64)	37 (22-55)	40 (20-79)	37 (18-68)	35 (18-75)
Varones	42 (79)	46 (90)	45 (88)	44 (88)	348 (85)	355 (86)
Caucásicos	41 (77)	42 (82)	38 (75)	43 (86)	346 (84)	352 (86)
CV basal (log ₁₀ copias/ml)	4,4 (3,3-6,2)	4,4 (2,9-5,6)	4,6 (2,9-6,0)	4,5 (3,2-6,0)	4,52 (4,08-5,06)	4,58 (4,12-5,07)
> 100.000 copias/ml	11 (21)	10 (20)	12 (24)	11 (22)	114 (28)	116 (28)
CD4 basal células/ μ l mediana	289	330	305	308	359	362
< 200 células/ μ l					55 (13)	50 (12)
Pareja de ITIAN						
Tenofovir-emtricitabina	36 (68)	34 (67)	34 (67)	34 (68)	242 (59)	247 (60)
Abacavir-lamivudina	17 (32)	17 (33)	17 (33)	16 (32)	169 (41)	164 (40)
Coinfección VHB/VHC*					49 (12)	43 (11)

CV: carga viral; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)ido; RAL: raltegravir; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Los datos se expresan en n (%) y mediana (rango).

*En el SPRING-1, 18 pacientes (9%) tenían serología positiva frente a hepatitis C.

Tabla 2

Eficacia terapéutica en el ensayo clínico SPRING-2. Pacientes con carga viral < 50 copias/ml en las semanas 48 y 96 según los análisis de sensibilidad y estratos

	48 semanas			96 semanas		
	50 mg DTG n = 411	400 mg RAL n = 411	Diferencia (IC del 95%)	50 mg DTG n = 411	400 mg RAL n = 411	Diferencia (IC del 95%)
Eficacia virológica (ITT-e)	361/411 (88%)	351/411 (85%)	2,5 (-2,2 a 7,1)	332/411 (81%)	314/411 (76%)	4,5 (-1,1 a 10)
Eficacia virológica por protocolo	348/387 (90%)	342/387 (88%)	1,6 (-2,7 a 5,9)	328/393 (83%)	311/387 (80%)	3,2 (-2,1 a 8,6)
Proporción sin fallo virológico Kaplan-Meier						
Abandono en relación con el fármaco = fallo %	93,1 (89,8 a 95,3)	91,8 (88,6 a 94,1)	1,2 (-2,6 a 5,1)	92,9 (89,9 a 95)	90,6 (87,2 a 93,1)	2,3 (-1,5 a 6,2)
Abandono en relación con la eficacia = fallo %	94,2 (91,1 a 96,3)	92,7 (89,6 a 94,9)	1,5 (-2,1 a 5,1)	94,1 (91,2 a 96)	92,3 (89,1 a 94,5)	1,8 (-1,7 a 5,4)
Eficacia en función CV basal						
≤ 100.000 copias/ml	267/297 (90%)	264/295 (89%)	0,4 (-4,5 a 5,3)	243/297 (82%)	241/295 (82%)	0,1 (-6,1 a 6,3)
> 100.000 copias/ml	94/114 (82%)	87/116 (75%)	7,5 (-3,1 a 18)	89/114 (78%)	73/116 (63%)	15,1 (3,5-26,8)
Eficacia en función de ITIAN inicial						
Abacavir-lamivudina	145/169 (86%)	142/164 (87%)	-0,8 (-8,2 a 6,6)	125/169 (74%)	124/164 (76%)	-1,6 (-11 a 7,7)
Tenofovir-emtricitabina	216/242 (89%)	209/247 (85%)	4,6 (-1,3 a 10,6)	207/242 (86%)	190/247 (77%)	8,6 (1,7-15,5)
Fracaso virológico definido por protocolo	20 (5%)	31 (8%)		22 (5%)	43 (10%)	

CV: carga viral; DTG: dolutegravir; IC: intervalo de confianza; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)ido; ITT-e: análisis por intención de tratar en pacientes expuestos; RAL: raltegravir.
Los datos se expresan en n (%) e IC del 95%.

endpoint primario fue la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml a las 48 semanas. Como *endpoints* secundarios se incluyeron el tiempo hasta la supresión viral, el cambio en la cifra de linfocitos CD4+ desde la cifra basal, la seguridad y la aparición de resistencias. Además del análisis primario a las 48 semanas se hicieron otros 2 análisis a las 96 y a las 14 semanas. No hubo diferencias significativas entre los 2 brazos en cuanto a las características basales de los pacientes, que presentaban una mediana de edad de 35 años, siendo el 16% mujeres, el 24% de raza negra y el 4% de categoría clínica C (CDC [Centers for Disease Control], 1993).

La proporción de pacientes que alcanzó el éxito virológico a la semana 48 fue superior en el grupo de DTG que en el grupo de EFV (el 88 frente al 81%; $p = 0,003$), así como también fue mayor la rapidez en conseguir la respuesta virológica (mediana de tiempo a supresión virológica de DTG + ABC/3TC, 28 frente a 84 días en el grupo de Atripla®; $p < 0,001$). El grupo de DTG también tuvo un incremento significativamente mayor en el recuento de linfocitos CD4+ (267 frente a 208/μl; $p < 0,001$). Las diferencias observadas en eficacia fueron debidas al mayor número de discontinuaciones por efectos adversos en el grupo de Atripla® (el 10 frente al 2%). La aparición de exantema y de episodios neuropsiquiátricos (incluyendo sueños anormales, ansiedad, mareos y somnolencia) fue significativamente más frecuente en el grupo de Atripla®, mientras que en el grupo de DTG se comunicó con mayor frecuencia insomnio. Ningún participante desarrolló resistencia en el grupo de DTG + ABC/3TC, mientras que en el grupo de Atripla® 1 paciente desarrolló resistencia a TDF y 4 desarrollaron resistencia a EFV.

A la semana 96⁷, los resultados fueron consistentes con los observados en la semana 48, confirmándose la superioridad de DTG + ABC/3TC frente a Atripla® (el 80 frente al 72%; diferencia: 8,0%; IC del 95%, 2,3-13,8; $p = 0,006$) y el mayor aumento en el recuento de linfocitos CD4+ (325 frente a 281/μl; $p = 0,004$). Ningún paciente desarrolló resistencia en el grupo de DTG y 2 pacientes en el grupo de Atripla® desarrollaron nueva resistencia entre las semanas 48 y 96.

Recientemente se han comunicados los resultados del análisis a las 144 semanas⁸, en los que nuevamente se comprueba la superioridad de DTG + ABC/3TC frente a Atripla® (el 71 frente al 63%; diferencia: 8,3%; IC del 95%, 2,0-14,6; $p = 0,010$). En este punto temporal, también se comprueba superioridad de DTG + ABC/3TC en la respuesta inmunológica, con una media de ascenso de CD4+ de 378,5/μl

con DTG + ABC/3TC frente a 331,6/μl (diferencia: 46,9/μl; IC del 95%, 15,6-78,1/μl; $p = 0,003$) (fig. 2).

En definitiva, en el estudio SINGLE, DTG + ABC/3TC se ha mostrado superior virológicamente a Atripla®, fundamentalmente debido a su mejor tolerabilidad, ya que hubo menos suspensiones debidas a episodios adversos, aunque también mostró superioridad en la respuesta inmunológica y en la rapidez en conseguir la supresión virológica.

Estudio FLAMINGO

El estudio FLAMINGO⁹ es un ensayo clínico en fase IIIb, abierto, de no inferioridad, en el que fueron incluidos 484 sujetos con infección VIH y *naïve* al tratamiento antirretroviral, y en el que se comparó DTG qd frente a darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r) qd, cada uno en combinación con una pareja de análogos de nucleósidos seleccionada por el investigador entre ABC/3TC y TDF/FTC. El estudio se realizó en Alemania, España, Francia, Italia, Rumanía, Rusia, Suiza, Puerto Rico y Estados Unidos. No hubo diferencias significativas entre los 2 brazos en cuanto a las características basales de los pacientes, que tenían una mediana de edad de 34 años, el 87% eran varones, predominantemente de raza blanca (71%), con una mediana de CV de 4,49 log₁₀ copias/ml (el 25% con más de 100.000 copias/ml), una mediana de linfocitos CD4+ de 390/μl (el 10% por debajo de 200/μl) y coinfección por virus B y/o C de la hepatitis en el 11%. El 67% de los pacientes tomó TDF/FTC como base de análogos de nucleósidos y el 33% ABC/3TC. El *endpoint* primario fue la proporción de pacientes con CV < 50 copias/ml en la semana 48, según el algoritmo de *snapshot* de la FDA, con un margen de no inferioridad del 12%.

El análisis del *endpoint* primario de eficacia en la semana 48 mostró, en primer lugar, la no inferioridad de DTG frente a DRV/r y, a continuación, la superioridad del grupo de DTG (el 90 frente al 83%), acorde con el test de superioridad predefinido en el protocolo (diferencia ajustada: 7,1%; IC del 95%, 0,9-13,2; test de superioridad: 0,025) (fig. 3). La superioridad fue principalmente debida a la diferencia que se observó en el estrato de pacientes con CV basal ≥ 100.000 copias/ml (el 93 frente al 70%). Esta diferencia se obtuvo debido al menor número de discontinuaciones por efectos adversos y por el menor número de no respondedores virológicos en el grupo de DTG con respecto al de DRV/r. Las tasas de respuesta observadas

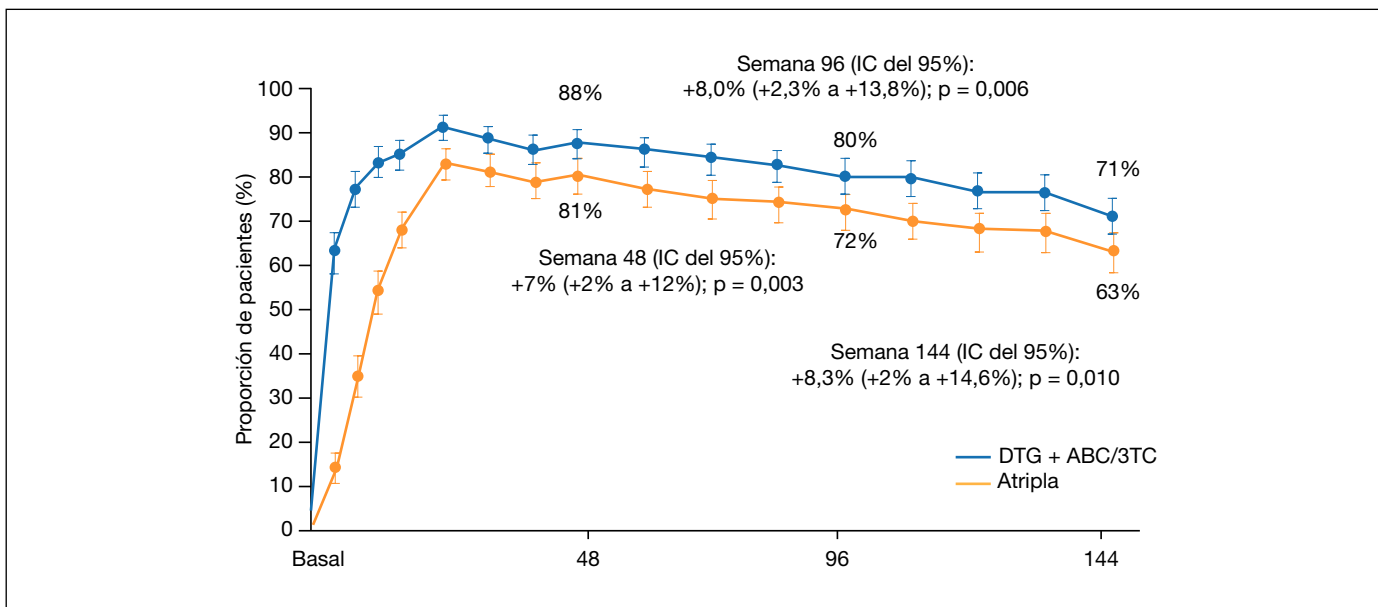


Figura 2. Porcentaje de pacientes con carga viral < 50 copias/ml hasta las semanas 48, 96 y 144 en el estudio SINGLE. ABC/3TC: abacavir/lamivudina; DTG: dolutegravir; IC: intervalo de confianza.

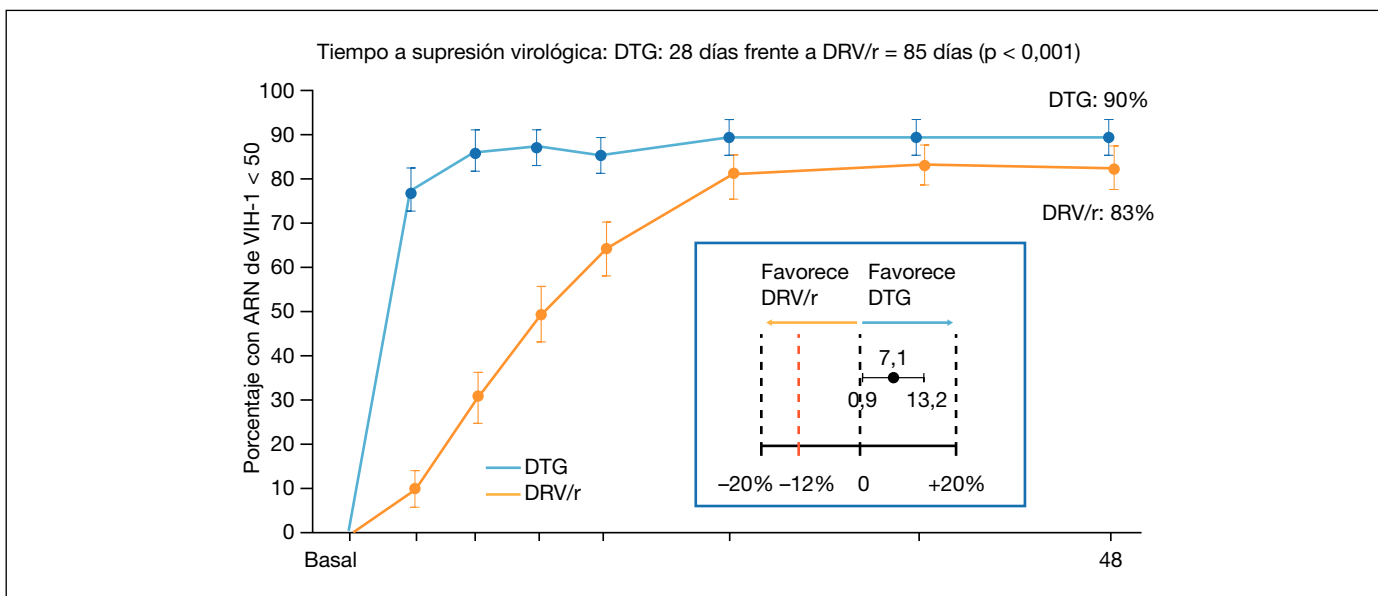


Figura 3. Porcentaje de pacientes con carga viral < 50 copias/ml hasta la semana 48 en el estudio FLAMINGO. DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; DTG: dolutegravir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

fueron similares, independientemente de la pareja de análogos utilizada en el estudio. También hubo una mayor rapidez en alcanzar la supresión de la replicación virológica en el grupo de DTG (28 frente a 85 días; $p < 0,001$). En el grupo de DTG hubo menos pacientes con diarrea y menos pacientes con alteraciones grado 2 en los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Globalmente, la mediana de ascenso durante el estudio en los valores de cLDL fue significativamente menor con DTG que con DRV/r (3,1 frente a 14,1 mg/dl; $p < 0,001$).

Entre los pacientes en los que hubo fracaso virológico, no hubo desarrollo de resistencias en ninguno de los 2 grupos.

En resumen, en este estudio en pacientes *naïve*, DTG se muestra superior a DRV/r, independientemente de los análogos de nucleósidos acompañantes, sobre todo en pacientes con CV > 100.000 copias/ml. Las diferencias se deben tanto a una mayor tasa de fracaso virológico

en el grupo de DRV/r como a un mayor porcentaje de abandonos por episodios adversos en este mismo grupo. Una ventaja adicional de DTG sobre DRV/r en este estudio fue su mejor perfil lipídico.

Conclusiones

En los estudios de desarrollo en pacientes *naïve*, DTG ha demostrado superioridad frente a EFV y DRV/r y no inferioridad frente a RAL (con superioridad a las 96 semanas en pacientes con más de 100.000 copias/ml). A su probada eficacia, DTG añade una mayor rapidez en alcanzar la supresión virológica, unas excelentes tolerabilidad y seguridad, interacciones farmacológicas muy limitadas, comodidad de administración y ausencia de desarrollo de resistencia en el fracaso hasta el momento. Con todos estos ingredientes, muchos expertos están de acuerdo en que DTG tendrá un protagonismo im-

portante en la terapia antirretroviral de los próximos años, en plena era de los inhibidores de la integrasa como fármacos de referencia¹⁰.

Conflicto de intereses

J.I. Bernardino ha recibido pagos por consultoría y/o charlas en reuniones financiadas por las siguientes compañías en relación con el manejo y tratamiento de la infección VIH: Gilead Sciences, Bristol-Myers-Squibb, MSD, ViiV Healthcare y Janssen-Cilag.

A. Antela ha recibido pagos por consultoría y/o charlas en reuniones financiadas por las siguientes compañías en relación con el manejo y tratamiento de la infección VIH: AbbVie, Bristol-Myers-Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp Dohme y ViiV Healthcare.

Bibliografía

1. 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 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:111-8.
2. Min S, Sloan I, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2011;25:1737-45.
3. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS.* 2013;27:1771-8.
4. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381:735-43.
5. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. 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.
6. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807-18.
7. Walmsley S, Berenguer J, Khuong-Josses M, Kilby JM, Lutz T, Podzamczar D, et al. Dolutegravir regimen statistically superior to efavirenz/tenofovir/emtricitabine: 96-week results from the SINGLE Study (ING114467). 21st CROI 2014. Boston, MA. 3-6 March 2014. Poster 337.
8. Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, Florence E, Portilla J, Walmsley S, et al. Once-daily dolutegravir + abacavir/lamivudine is superior to efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV Subjects: 144-Week Results—SINGLE (ING114467). 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC. 5-9 September 2014.
9. Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383:2222-31.
10. Pozniak AL, Arribas JR. FLAMINGO: how much rosier can antiretroviral therapy get? *Lancet.* 2014;383:2191-2.