



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-DOLUTEGRAVIR/V1/17032015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de dolutegravir (Tivicay®)

**Fecha de publicación: 17 de marzo de 2015**

Actualmente a nivel mundial, se estima que 35,3 millones de personas viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (1). La infección por el VIH sigue siendo una enfermedad que amenaza la vida de aquellas personas infectadas que no reciben un tratamiento óptimo iniciado lo suficientemente temprano y / o se infectaron con variantes del virus que son resistentes a varias clases de medicamentos antirretrovirales (2).

El tratamiento antirretroviral (TAR) no sólo previene enfermedades y muertes relacionadas con el SIDA, sino que también tiene el potencial de restaurar y preservar la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes, reducir significativamente el riesgo de transmisión del VIH y de la propagación de la tuberculosis. Desde 1996 al 2012, la terapia antirretroviral evitó 6,6 millones de muertes relacionadas con el SIDA en todo el mundo, incluidos 5,5 millones de muertes en países de bajos y medianos ingresos (1-4).

De acuerdo con las guías terapéuticas, el tratamiento de elección de inicio de la infección por el VIH consiste en una combinación de tres medicamentos que incluya dos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleósidos (ITIAN) asociados a un Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Análogo de los Nucleósidos (ITINN), un Inhibidor de la Proteasa, potenciado con Ritonavir (IP/r) o un Inhibidor de la integrasa (InInt). Con estas combinaciones se puede conseguir una carga viral plasmática (VIH RNA) inferior a 50 copias/mL en más del 75% de los casos a las 48 semanas de tratamiento (1-5).

En pacientes con fracaso virológico al tratamiento inicial, el objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) de rescate también es conseguir una reducción de la carga viral de VIH <50 copias/mL. El cambio del TAR en este escenario debe efectuarse precozmente para evitar el acumulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. Idealmente, el nuevo TAR debe contener tres fármacos totalmente activos. Si no es posible, se recomienda la combinación de dos antirretrovirales plenamente activos y otros que conserven actividad virológica parcial, especialmente en caso de rescate avanzado con opciones terapéuticas limitadas. La elección debe basarse en un estudio de resistencia y un test de tropismo viral que permita formar el mejor régimen.

## DOLUTEGRAVIR (TIVICAY®)

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa del VIH indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el VIH.

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg por vía oral una vez al día en pacientes infectados por el VIH-1 sin resistencia a los InInt (documentada o sospecha clínica) y de dolutegravir 50mg dos veces al día en pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los InInt (documentada o con sospecha clínica). Además, requiere

un ajuste de dosis o evitar la combinación con determinados antirretrovirales y otros principios activos [efavirenz (EFV), nevirapina, tipranavir/ritonavir o rifampicina] en casos específicos (6,8,11,12,21).

Dolutegravir es uno de los tres InInt aprobados recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y que se ha estudiado en una amplia gama de poblaciones en tratamiento del VIH, incluyendo pacientes no tratados previamente, y pacientes pretratados con cepas de VIH con mutaciones de resistencia a antirretrovirales distintos de los InInt, y también en pacientes pretratados infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia a InInt.

## Farmacología

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH mediante la unión al sitio activo de la integrasa, bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

La farmacocinética del dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH.

Dolutegravir es de administración oral y puede tomarse con o sin alimentos.

Los estudios farmacocinéticos muestran que se absorbe rápidamente tras su administración, con una mediana de  $T_{max}$  de 2 a 3 horas después de la dosis. La velocidad de absorción se ralentiza en presencia de alimentos aumentando la biodisponibilidad, la  $C_{max}$  y la  $T_{max}$  con alimentos. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa, dolutegravir debe ser tomado preferiblemente con alimentos para mejorar la exposición (particularmente en los pacientes con mutaciones Q148).

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos in vitro. La fracción libre de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), tal y como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el tracto genital femenino y masculino.

Los estudios de interacción in vitro indican que no hay efecto antagónico entre dolutegravir y los siguientes antirretrovirales cuando se administran conjuntamente: estavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir. Además, no se observó ningún efecto antagonista entre dolutegravir y adefovir, y la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir (6, 17, 21).

## Eficacia

La eficacia clínica de dolutegravir se ha estudiado fundamentalmente en cinco ensayos clínicos de fase 3. Tres de ellos, (SPRING 2, SINGLE y FLAMIMGO), incluyó a pacientes no tratados previamente. El cuarto estudio (SAILING) se centró en pacientes con fracaso virológico y resistencia a 2 clases de antirretrovirales excluyendo a los InInt. Finalmente, el quinto estudio (VIKING3) incluyó a pacientes con fracaso virológico y resistencia a los InInt.

Adicionalmente, se presentan los datos del estudio VIKING-4, cuyo objetivo fue evaluar la posibilidad de una monoterapia funcional debido a la resistencia a los InInt en pacientes con fallo al tratamiento y resistencia a la integrasa documentada.

Actualmente en fase de reclutamiento, un estudio fase I/II abierto en población pediátrica (IMPACT P1093), que emplea DTG QD además del tratamiento de base optimizado. El objetivo

principal de este estudio es determinar la seguridad y tolerabilidad de la dosis seleccionada de DTG así como la farmacocinética de este en combinación con otros antirretrovirales en los niños y adolescentes.

Nombre y Diseño del Estudio	Regímenes de Tratamientos
SPRING-2: EC de no inferioridad, doble ciego, controlado y en pacientes no tratados previamente (48 semanas).	Dolutegravir (DTG): 50 mg /24h Raltegravir (RAL): 400 mg/12h Tratamiento de base: abc/3TC o tdf/FTC
SINGLE: EC de no inferioridad, doble ciego, controlado en pacientes no tratados previamente (48 semanas).	DTG/3TC/abc: 50/300/600 mg Efavirenz/emtricitabine/tenofovir EFV/TDF/FTC (Atripla)
FLAMINGO: EC de no inferioridad, <b>abierto</b> , controlado, en pacientes no tratados previamente (48 semanas)	DTG: 50 mg /24h + OBT Darunavir/ritonavir /DRV/rtv) + OBT
SAILING: EC de no inferioridad, doble ciego, controlado en pacientes con fracaso virológico y resistencia a 2 clases de antirretrovirales excluyendo InInt (48 semanas).	DTG: 50 mg /24h + OBT RAL:400 mg/12h + OBT
VIKING-3: estudio de un solo brazo en pacientes con fracaso virológico y resistencia a 2 clases de antirretrovirales incluyendo InInt (24 semanas).	DTG: 50 mg/12h/7d con tratamiento basal anterior que resulta ineficaz Luego DTG: 50 mg/12h/7d+ OBT

### Eficacia de dolutegravir en el Tratamiento de Inicio

Tal y como indica la tabla anterior, la eficacia de dolutegravir en pacientes en el tratamiento de inicio se ha evaluado en tres ensayos clínicos (SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO). El objetivo principal de los tres ensayos clínicos fue determinar el porcentaje de pacientes con carga viral plasmática (ARN VIH) inferior a 50 copias por ml en la semana 48 de tratamiento, según el algoritmo “snapshot” de la FDA y demostrar la no inferioridad de dolutegravir frente a los comparadores (RAL, Atripla o DRV/rtv).

Los criterios de inclusión en los estudios de pacientes no tratados previamente (SPRING-2, FLAMINGO y SINGLE), fueron prácticamente los mismos y se consideraron válidos.

El margen de no inferioridad en los pacientes no tratados previamente fue del 10% (SPRING-2 y SINGLE) y 12% (FLAMINGO) lo cual es consistente con lo recomendado en la guía de la EMA y los estudios realizados para la autorización de RAL.

Los medicamentos que se usaron como control (RAL, DRV/rtv y Atripla) se consideran adecuados. Dolutegravir se administró siempre en combinación con ITIAN considerados en primera línea (abacavir/lamivudina, o tenofovir/emtricitabina).

Las características demográficas en los tres estudios fueron prácticamente similares, y se detallan en la siguiente tabla:

DATOS BASALES	SPRING-2	SINGLE	FLAMINGO
n sujetos	822	833	484
Media edad	36	35	34
Mujeres %	14	16	15
Raza Blanca %	85	68	77
Coinfección Hep C %	11	7	7
CDC categoría C	2	4	3

El análisis principal de los datos para evaluar la eficacia del DTG en sujetos infectados por el VIH se realizó en la semana 48.

#### Resultados

El análisis principal en la semana 48 (usando el algoritmo “snapshot” de la FDA) demostró la no-inferioridad para DTG vs RAL, Atripla o DRV/rtv tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo. En un análisis pre especificado se mostró la superioridad de DTG frente a Atripla y DRV/rtv.

En el estudio SPRING-2 además se observó un mejor resultado en el subgrupo de pacientes con más de 100.000 copias/mL tratados con DTG en comparación con los tratados con RAL: 82 vs. 75%; RAR 7% (1,40-12,60%),  $p < 0,05$ ; si bien la diferencia no sería

significativa para la interacción según el número de copias. En el análisis llevado a cabo en la semana 96 esta diferencia paso a ser estadísticamente significativa a favor de DTG [diferencia de 15,1%; IC95% (3,5 a 26,8)]. En el subgrupo de pacientes con un recuento basal de CD4 menor de 200 células/ $\mu$ L también se observó una mayor respuesta numérica en el grupo de DTG (71%; 39/55) que en el grupo de RAL (56%; 28/50).

Estudio	DTG	Comparador	Diferencia (IC 95%)
SPRING-2	361/411 (88%)	351/411 (85%)	2,5% (-2,2, 7,1%)
SINGLE	364/414 (88%)	338/419 (81%)	7,4% (2,5-12,3%).
FLAMINGO	217/242 (90%)	200/242 (83%)	7,1% (0,9% - 13,2%) (p-value: 0.025)

Resultados de la variable principal de los estudios de eficacia de dolutegravir en el Tratamiento de Inicio (Variable: % de sujetos con ARN viral < 50 copias/mL semana 48)

En el estudio SINGLE, la tasa de respuesta virológica más alta fue confirmada cuando se hizo un análisis estratificado de Cochrane Mantel Haenszel, en pacientes con CVP mayores versus menores a 100000 copias/ml y CD4 mayores versus menores de 200 cel/ml ( $p=0.003$ ). Los resultados fueron consistentes a la semana 96, (supresión viral del 80% vs 72%), diferencia de proporciones 8,0% (2,3; 13,8),  $p=0,006$ . La mediana de tiempo hasta la supresión virológica fue de 28 días para el brazo del dolutegravir + ABC/3TC y 84 días en el del brazo de EFV/TDF/FTC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0001$ ). Todos los análisis fueron previamente especificados y ajustado por multiplicidad.

En el estudio FLAMINGO, también se observó un mejor resultado en el subgrupo de pacientes con más de 100.000 copias/mL tratados con DTG en comparación con los tratados con DRV/rtv: 93 vs. 70%.

A lo largo de las 48 semanas, en los ensayos SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO, no se detectaron cepas de VIH con mutaciones de resistencia a InInt- ni aparecieron mutaciones de resistencia al tratamiento de base en los brazos correspondientes al dolutegravir. En el SPRING-2, cuatro sujetos en el brazo RAL fracasaron con mutaciones en la transcriptasa inversa y uno de los sujetos desarrolló resistencia a raltegravir; en el SINGLE, cuatro sujetos en el brazo EFV/TDF/FTC fracasaron con mutaciones asociadas a resistencia ITINN y uno desarrolló una mutación primaria a ITIAN. En el estudio FLAMINGO, no se detectaron cepas de VIH con mutaciones de resistencia a InInt ni aparecieron mutaciones de resistencia al tratamiento de base en ningún de los brazos de tratamiento.

### Eficacia de DTG en el tratamiento de rescate

#### Ensayo SAILING

El objetivo principal de este ensayo clínico fue determinar la no inferioridad de DTG frente a RAL en el tratamiento de rescate de pacientes con fracaso virológico y resistencia a 2 clases de antirretrovirales (excluyendo InInt). La variable principal del estudio fue el porcentaje de pacientes con carga viral plasmática (HIV RNA) inferior a 50 copias por ml en la semana 48 de tratamiento, según el algoritmo “snapshot” de la FDA. Los criterios de inclusión del estudio, así como el margen de no inferioridad y comparador se consideraron válidos y acordes con lo establecido en la guía de la EMA.

El porcentaje de sujetos con RNA viral < 50 copias/mL semana 48 fue del 71% (251/354) en el brazo de DTG frente al 64% (231/361) en el brazo de RAL. La diferencia entre ambos tratamientos fue 7,4 (IC95% 0,7; 14,2; valor de  $p$ : 0,03), demostrando la no inferioridad. En un análisis pre especificado, se mostró la superioridad de DTG frente a RAL.

En este estudio, un número significativo menor de pacientes (1 % vs 5%) fracasaron con mutaciones asociadas a resistencia a InInt (diferencia -3,7% IC95% -6,1;-1,2; p=0,003) o mutaciones asociadas a resistencia al régimen de fondo optimizado (1% vs 3%).

No hubo diferencias significativas en la frecuencia ni en el tipo de reacciones adversas observadas en ambos brazos de tratamiento.

### VIKING-3

Este ensayo evaluó la eficacia del dolutegravir en pacientes infectados por el VIH-1, tratados previamente (incluyendo un InInt), con fracaso virológico y evidencia actual o histórica de resistencia genotípica a RAL y/o elvitegravir (ELV), así como evidencia de resistencia genotípica o fenotípica a uno de los medicamentos de las otras dos clases de TAR aprobado para el estudio.

Si la evidencia no fue determinada en el reclutamiento, los sujetos fueron seleccionados si tuvieron evidencia de resistencia genotípica o fenotípica documentada históricamente para RAL y/o ELV en el tiempo previo al fallo del régimen de tratamiento con los InInt.

Los objetivos primarios de eficacia fueron evaluar el cambio medio de la carga viral (log<sub>10</sub> c/ml) y el porcentaje de VIH ARN <50 copias / ml en el día 8 después de la monoterapia funcional y a la semana 24 de tratamiento. El ensayo clínico fue de brazo único con administración de dolutegravir 50 mg /12 h durante 7 días y DTG más un tratamiento de fondo optimizado elegido por el investigador a partir del día 8.

El análisis de los datos, se realizó en la población por intención a tratar; siendo 183 sujetos los que recibieron al menos una dosis de DTG, de los cuales 133 presentaban resistencia genotípica documentada a un InInt en el reclutamiento y 50 con evidencia histórica de la misma.

Los pacientes presentaban una edad media de 48 años, el 77% eran hombres, 70% de raza blanca, un 20% presentaban coinfección por hepatitis B y/o C. La media de CD4+ era de 140 células/mm y el 56% eran categoría C (síntomatología grave) según el sistema de clasificación de la infección por VIH del CDC (Center for Disease Control and Prevention). La media de duración del TAR previo fue de 13 años.

Se considera un subgrupo de especial interés aquellos pacientes que fracasan al TAR y que incluían un InInt (RAL/ELV) como parte del régimen en curso (100/183), y dentro de estos a aquellos que presentaban además evidencia genética documentada de resistencia a InInt (90/183). Estos pacientes son de especial interés porque gran parte de la carga viral que tengan consistirá en virus con las mutaciones de interés. De la población expuesta por intención a tratar, el 65% presentó resistencias a 4 o más clases de AR, incluidos los InInt en el momento inicial, 79% tenía  $\geq 2$  ITIAN, 75% ITINN  $\geq 1$  y 71%  $\geq 2$  mutaciones mayores a IP; 62% tenían virus no-R5.

Para evaluar el impacto de la presencia de las distintas mutaciones a InInt a nivel basal, se pre especificó un análisis de subgrupos de acuerdo a una serie de categorías en función del tipo de mutación que estuviera presente basalmente (primaria o secundaria; mutación primaria +  $\geq 2$  secundarias; mutación primaria + 1 secundaria, etcétera).

### Resultados

El cambio medio en la carga viral desde el inicio hasta el día 8 fue -1,4 log<sub>10</sub> copias/ml (IC 95% -1,3 – -1,5log<sub>10</sub>, p<0,001). En el subgrupo de pacientes con fracaso a tratamiento incluyendo un InInt y presencia de mutación primaria a InInt al inicio, la respuesta en este subgrupo se asoció con un patrón de mutación InInt basal. La reducción media de la carga viral en el día 8 del estudio (alrededor de 1,59 log<sub>10</sub>), fue bastante similar en los subgrupos de pacientes con mutaciones primarias no Q148 (N155,Y143), en comparación de

los subgrupos sin mutaciones primarias detectadas al inicio (es decir, cuando RAL/EVG no formó parte del tratamiento actual en fracaso).

PARÁMETROS BASEALES	DTG 50 mg BID N=88		
	N	Media (SD) log <sub>10</sub> c/ml Plasmático	Mediana
Sin Q148 <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ $\geq 2$ <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45

a Incluye mutaciones de resistencia InInt primaria N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q; b Mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

En la tabla anterior se observa una posible asociación negativa entre la respuesta y la mutación Q148, especialmente cuando se acompaña de 2 o más mutaciones secundarias.

En base a los datos analizados en la semana 24 para los 183 pacientes, 126 (69%) tuvieron <50 copias/ml de ARN (algoritmo Snapshot). La respuesta correspondiente para la población del análisis virológico fue un 75% (120/161 semana 24) y del 69% (111/160, semana 48).

Los resultados en la semana 24 son consistentes con la respuesta al día 8; resultado consistente con la posible asociación negativa de la mutación Q148 con la respuesta clínica, siendo menor la respuesta cuando la mutación Q148 se acompaña de  $\geq 2$  mutaciones secundarias.

En los pacientes con la mutación Q148 (en particular, aquellas que además presentaban 2 mutaciones secundarias) el fracaso del tratamiento se debe principalmente a la falta de respuesta (en lugar de la recaída) hasta la semana 24. Por el contrario, en aquellos sin mutaciones primarias detectadas al inicio del estudio, el fracaso del tratamiento se debió principalmente al rebote virológico (como consecuencia de la falta de un inhibidor de la integrasa en el régimen actual).

Dado que se cuestionó el diseño abierto y no controlado del estudio, para confirmar que la respuesta observada en los pacientes del VIKING-3 era debida a DTG la compañía llevó a cabo un estudio adicional (VIKING-4), doble ciego, controlado con placebo en un número limitado de pacientes (30), donde comparaban la eficacia de dolutegravir versus placebo en pacientes que han fracasado a un TAR que incluye un InInt. Este estudio presentaba idéntico diseño que el estudio VIKING-3, salvo por estar aleatorizado y controlado con placebo en la primera semana. La variable principal en el día 8 mostró que dolutegravir fue superior al placebo. Los resultados en el subgrupo de interés anteriormente mencionado muestran descensos en la carga viral a la semana 8 similares a los observados en el estudio VIKING-3.

### Población Pediátrica:

Para demostrar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del dolutegravir en la población pediátrica, se está llevando a cabo un ensayo multicéntrico Fase I/II de 48 semanas, abierto (P1093/ING112578), en tratamientos de combinación en adolescentes infectados por el VIH-1.

El número de adolescentes incluidos en el análisis a las 24 semanas fue de 23. La dosis administrada fue dolutegravir/24h (35 mg n=4, 50 mg n=19) más un TAR de base optimizado. En este número limitado de pacientes, el 70% lograron una VIH ARN <50 copias/ml y el 82,6% una VIH ARN <400 copias/ml.

Cuatro sujetos presentaron fracaso virológico, ninguno de los cuales tenía resistencia a InInt en el momento de dicho fracaso virológico.

## Seguridad

Los datos de seguridad para el dolutegravir están basados en 30 ensayos clínicos de fase I, 4 fase II, 7 fase III, además de un programa de acceso precoz de uso compasivo. Un total de 1843 sujetos han recibido la dosis de dolutegravir 50mg/24h y dolutegravir 50mg/12h VO.

El porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento por acontecimientos adversos (2%) en los principales estudios (SPRING-2, SINGLE, SAILING, FLAMINGO y VIKING-3), fue bajo y similar al observado con RAL.

Las reacciones adversas más frecuentes y que se asociaron a dolutegravir, fueron: diarrea (18%), náuseas (13%) y dolor de cabeza (13%). En total se notificaron 12 muertes, 7 de las cuales ocurrieron en pacientes tratados con el DTG, pero ninguna se consideró asociada con el tratamiento.

Debido a los datos de toxicidad hepática observada en los estudios preclínicos en monos, se consideraron criterios de suspensión del tratamiento muy estrictos en los principales estudios aleatorizados de fase 3, en función del perfil hepático. El porcentaje de abandonos debido a alteración de la función hepática fue similar para los brazos con dolutegravir y los brazos controles. En los pacientes expuestos a dolutegravir (2800), sólo se notificó un caso grave de hipersensibilidad que incluía una reacción grave relacionada con la función hepática. Este caso se resolvió después de suspender la terapia y no es posible descartar una asociación con dolutegravir. Los datos disponibles se han destacado en la Ficha Técnica, que además contiene una advertencia específica relacionada con los efectos adversos hepáticos y se ha incluido en el plan de gestión de riesgos.

En los ensayos de fase 3 se notificaron un total de 3 pacientes con fallo renal en los brazos de tratamiento con dolutegravir. Sin embargo todos ellos presentaban insuficiencia renal basal. En el resto de los sujetos tratados no se observaron discrepancias entre los brazos de dolutegravir y los controles, en relación con la función renal. A lo largo del desarrollo clínico no ha habido ninguna interrupción del tratamiento de causa renal directamente relacionada con dolutegravir.

En relación al perfil lipídico, dolutegravir no ha mostrado efecto perjudicial en los estudios pivotales, en línea con lo observado con antirretrovirales de la misma clase.

## DISCUSIÓN

La eficacia de dolutegravir se ha estudiado en 5 ensayos clínicos pivotales. Como comentario general cabe resaltar que todos los ensayos clínicos de fase III presentan un número total suficiente de pacientes incluidos para poder evaluar correctamente la eficacia y verificar una seguridad aceptable para su comercialización (6,8,11,12,21,22).

Los estudios que comparaban la eficacia de dolutegravir frente a RAL en pacientes no pretratados, muestran que DTG tiene una eficacia comparable a éste. Los análisis secundarios y por subgrupos apoyan esta conclusión de una eficacia comparable entre DTG vs RAL. Frente a TDF/FTC/EFV y DRV/rtv, dolutegravir presentó superioridad estadísticamente significativa (7%). En cuanto a la eficacia de DTG en el tratamiento de rescate, dolutegravir demostró ser estadísticamente superior a RAL (7,4%). En general, en base a los resultados obtenidos, DTG presenta una eficacia comparable, dado que no es posible concluir la relevancia clínica de este efecto observado.

Los datos virológicos, incluyendo los datos del análisis de resistencia, muestran que dolutegravir presenta una mayor barrera

genética que RAL, es decir, está asociado con un menor riesgo de selección de mutaciones a los InInt en comparación con RAL. Asimismo, en la terapia de rescate, el tratamiento con DTG se asoció también a un menor riesgo de selección de mutaciones frente al TAR de fondo. Esta conclusión se basa también en el hecho de que en los ensayos clínicos SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO y SAILING no se detectó una mutación resistente de novo relevante en pacientes tratados con dolutegravir y que en el estudio VIKING-3, 4 pacientes en dolutegravir vs 17 con RAL fracasaron al tratamiento por aparición de mutaciones resistentes. A pesar de que ya se han descrito datos in vitro de resistencia cruzada entre dolutegravir, ELV y RAL para mutaciones a InInt (G118R y F121Y), la eficacia clínica de dolutegravir se mantiene en presencia de estas mutaciones cuando el régimen de tratamiento de fondo es optimizado (14,16).

Por último, en el ensayo clínico en pacientes que han fracasado a un TAR que incluía un InInt y que han desarrollado resistencia a los mismos, las tasas de respuesta obtenidas indican que dolutegravir es eficaz también en esta población, aunque la tasa fue inferior a la observada en los estudios en naïve y pretratados. Esto se debió fundamentalmente a la presencia de la mutación Q148 (en particular, aquellas que además presentaban 2 mutaciones secundarias) a nivel basal. Se cuestionó durante la evaluación el diseño abierto y no controlado del estudio pivotal. Sin embargo, los resultados a corto plazo observados en los estudios VIKING-4 y VIKING-3 fueron similares.

Por tanto, en las poblaciones que no presentan la mutación Q148, dolutegravir podría usarse como rescate en los pacientes que fallen a RAL o EVG.

DTG no se ha comparado en un ensayo clínico con EVG. Ambos muestran eficacia similar a RAL en pacientes no pretratados, según los estudios. No existen, por tanto, resultados de comparación directa de eficacia que muestren una superioridad relevante de un InInt sobre otro en estos pacientes. Sin embargo, un meta-análisis reciente sugiere que DTG tiene una mayor probabilidad de supresión virológica que EVG/cobicistat en el tratamiento de inicio de pacientes que no habían recibido tratamiento previo (Odds de supresión virológica ajustada por backbone: 1,68 (1,03 a 2,61)). Dolutegravir presenta la ventaja frente a EVG de un menor riesgo de interacciones, dado que dolutegravir no tiene que administrarse potenciado con RTV y por el contrario EVG sólo puede utilizarse junto con cobicistat o RTV. Ambos inhibidores requieren un ajuste de dosis en función de los demás AR con los que se combinen, con lo que en ambos casos se complica el manejo terapéutico del paciente respecto a RAL.

En cuanto a la población pediátrica, el número de pacientes estudiado es muy limitado, por lo tanto es difícil concluir si tiene algún beneficio frente a RAL. En base a los resultados presentados la exposición en adolescentes fue similar a la observada en los adultos, con lo que es de esperar que DTG actúe de forma similar en ambas poblaciones. Esto supone una ventaja frente a EVG el cual sólo está autorizado para su uso en adultos.

En relación a la seguridad, el número de pacientes estudiado es muy amplio y el perfil de seguridad es similar a raltegravir tanto en las frecuencias como en el perfil de los efectos adversos, así como en los abandonos del tratamiento.

## CONCLUSIÓN

En consonancia con las consideraciones anteriores, se puede concluir que, de acuerdo con la respuesta clínica observada, dolutegravir es una opción terapéutica similar en eficacia a EVG y RAL para el TAR de inicio. En seguridad tampoco existen diferencias que condicionen la selección de un fármaco u otro en la

mayoría de los pacientes. Sí presenta algunas ventajas respecto a los otros ININT existentes en el mercado: frente a RAL presenta una mayor barrera genética y una pauta posológica más cómoda. Frente a EVG, presenta un menor riesgo de interacciones.

Estas ventajas hacen que dolutegravir sea una opción con valor terapéutico añadido frente a otros inhibidores de la integrasa, por su menor riesgo de selección de mutaciones, en el TAR de rescate de pacientes con fracaso virológico nunca expuestos a ININT, e infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia al menos a dos clases de antirretrovirales. Por otra parte, DTG puede formar parte de pautas de TAR de rescate de pacientes pretratados infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en pacientes naïve, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

*Una vez analizado el impacto presupuestario y el coste-eficacia incremental, se recomienda la utilización de dolutegravir frente a las alternativas, en el TAR de rescate de pacientes con fracaso virológico nunca expuestos a ININT, e infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia al menos a dos clases de antirretrovirales.*

*El uso de dolutegravir en pacientes pretratados infectados por cepas de VIH con mutaciones de resistencia a raltegravir y/o elvitegravir, se recomienda únicamente si es necesaria la administración de un ININT debido a las características del paciente.*

## REFERENCIAS

1. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf)
2. Global Update On HIV Treatment 2013:Results, Impact And Opportunities. WHO report. June 2013. Disponible en: [http://www.unaids.org/es/resources/documents/2013/20130630\\_treatment\\_report](http://www.unaids.org/es/resources/documents/2013/20130630_treatment_report)
3. March 2014 supplement to the 2013. On The Use Of Antiretroviral Drugs For Treating And Preventing Hiv Infection Recommendations For A Public Health Approach. World Health Organization 2014. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf)
4. 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 enero 2014). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>
5. 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. Last updated February 12, 2013. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-ary-guidelines/2/introduction>
6. European Public Assessment Report Tivicay. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002753/WC500160683.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002753/WC500160683.pdf)
7. Messiaen P, Wensing AMJ, Fun A, et al. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2013 8(1).
8. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, 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 Nov;13(11):927-35.
9. Instituto de Microbiología Médica, Inmunología y Parasitología, Departamento de Microbiología Farmacéutica de la Universidad de Bonn. Integrase inhibitors - new challenges for the treatment of HIV-1 infections. Med Monatsschr Pharm. 2013 Dec;36(12):448-59
10. Blanco Arévalo JL, Whitlock GG, et al. Dolutegravir: an exciting new kid on the block. Expert Opin Pharmacother. 2014 Mar;15(4):573-82.
11. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. 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 Feb 23. [Epub ahead of print]
12. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Subjects With Raltegravir-Resistant HIV Type 1 Infection: 24-Week Results of the VIKING Study. JID 2013:207
13. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2010;28(1):31e1-31e31
14. Malet I, Wirden M, Fourati S, et al. Prevalence of resistance mutations related to integrase inhibitor S/GSK1349572 in HIV-1 subtype B raltegravir-naïve and -treated patients. J Antimicrob Chemotherapy 2011; 66: 1481-1483.
15. Walmsley S, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV- 1 Infection. N Engl J Med 2013;369:1807-1818.
16. Oliveira M1, Mesplède T, Quashie PK, et al. Resistance mutations against dolutegravir in HIV integrase impair the emergence of resistance against reverse transcriptase inhibitors. AIDS. 2014 Mar 27;28(6):813-9.
17. Adams JL, Greener BN, Kashuba ADM. Pharmacology of HIV Integrase Inhibitors. Curr Opin HIV AIDS. 2012 Sept; 7(5):390-400.
18. Li L, Sun T, Yang K, et al. Monoclonal CCR5 antibody for treatment of people with HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12. Art. No.: CD008439.
19. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Infección por VIH. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/campanas/categorias/Paginas/prevencionriesgosida.aspx#23>
20. Wynberg E, Cooke G, Shroufi A, et al. Impacto of point-of-care CD4 testing on linkage to HIV care: a systematic review. Journal of the International AIDS Society 2014, 17:18809
21. Cada D, Levien T, Baker D. Formulary Drug Reviews, Dolutegravir. Hosp Pharm 2014;49(2):184-195



22. Stellbrink H, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. AIDS 2013, 27:1771-1778.

23. Guía de Resistencias a los Antirretrovirales 2013. Red de Investigación en Sida. Disponible en: [http://retic-ris.net/Portals/0/web2012/Plataformas/Resistencias/Guia de Resistencias/DEFINITIVO\\_Guia\\_R\\_a\\_ARV\\_201302.pdf](http://retic-ris.net/Portals/0/web2012/Plataformas/Resistencias/Guia de Resistencias/DEFINITIVO_Guia_R_a_ARV_201302.pdf)

24. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIV-Infected Individuals from the HHS AIDSinfo :October 30, 2013. Disponible en: [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/upload/adultarv\\_instirecommendations.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/upload/adultarv_instirecommendations.pdf)

25. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. WHO June 2013. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf)

26. European AIDS Clinical Society. EACS European Guidelines for treatment of HIV infected adults in Europe. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalsociety.2013>

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA y ACTUA-Asociación de personas que vivimos con VIH/SIDA han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.