

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de doravirina (Pifeltro®) en infección por VIH

IPT, 16/2020. V1

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2020†

Desde el comienzo de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aproximadamente 79 millones de personas han adquirido la infección por VIH. Alrededor de 39 millones de personas en todo el mundo viven con el VIH. 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 (ARV) (1).

Las estrategias terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad del VIH-1 han avanzado de manera significativa por la disponibilidad de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAR). La introducción de esta terapia de alta eficacia se ha asociado a una disminución drástica en la mortalidad y la morbilidad relacionada con el SIDA, tanto principalmente en EEUU como en Europa, pero también en países en vías de desarrollo (2). El objetivo de la terapia antirretroviral es retrasar la progresión de la enfermedad, la mejora de la calidad de vida, la restauración y preservación de la función del sistema inmunológico, la supresión completa y duradera de la replicación del VIH-1 y la prevención de la transmisión del virus.

Las directrices actuales de tratamiento para pacientes sin TAR previo, recomiendan un abordaje terapéutico basado en combinaciones de dos o tres fármacos, y, además, recomiendan valorar la indicación de inicio de tratamiento a todo paciente infectado por el VIH-1 independientemente de la sintomatología y de los niveles de CD4. Este esquema terapéutico debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido o nucleótido (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI) (pauta actualmente recomendada), a un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (ITINN), o a un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/p). La única pauta doble recomendable en el momento actual consiste en la combinación de un ITIAN (lamivudina ó 3TC) y un INI (dolutegravir o DTG). Con estas combinaciones se puede conseguir una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL en más del 85% de los casos a las 48 semanas (3).

El tratamiento antirretroviral no solo 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 las posibles comorbilidades existentes, reducir significativamente el riesgo de transmisión del VIH y de la propagación de la tuberculosis.

A la hora de seleccionar una u otra familia de antirretrovirales, es importante hacer una valoración individualizada en el momento de inicio del TAR y de los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones y valorando el riesgo de mala

adherencia. El paciente debe recibir información adecuada sobre su tratamiento y prevención de transmisión

Las distintas guías hacen hincapié en la influencia de ciertos factores en el balance beneficio/riesgo del TAR como la toxicidad a medio-largo plazo de los antirretrovirales, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida. Debido a que el número de antirretrovirales ha aumentado, lo que permite nuevas combinaciones, se ha mejorado la eficacia y seguridad y ahora existe la posibilidad de simplificar el TAR (4).

Los progresos en el tratamiento antirretroviral no solo incluyen avances en la eficacia de los fármacos para controlar la enfermedad, si no que a lo largo de los años, se han conseguido fármacos menos tóxicos y con mayor tolerabilidad.

Actualmente, además existen combinaciones a dosis fijas en un único comprimido. Esto simplifica considerablemente el régimen antirretroviral, es decir, con una menor carga de comprimidos y menor frecuencia, se logra una suspensión virológica de alto nivel y sostenida.

DORAVIRINA (PIFELTRO®)

Doravirina (DOR) está indicada, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN).

La posología recomendada es un comprimido de 100 mg al día por vía oral, con o sin alimentos.

Se presenta en un frasco de 30 comprimidos recubiertos con película que contienen 100 mg de DOR (4).

Además, existe una combinación a dosis fijas en un único comprimido que contiene 100 mg de DOR, 300 mg de lamivudina (3TC) y 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo (Delstrigo®) (5).

Farmacología (4)

Farmacodinamia

Doravirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no nucleósido derivado de la piridinona e inhibe la replicación del VIH-1 mediante la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1. Doravirina no inhibe las ADN polimerasas celulares de α , β ni la ADN polimerasa γ mitocondrial del ser humano.

Farmacocinética

Se puede administrar con o sin alimentos, ya que apenas aumenta el AUC con una comida rica en grasas y la C_{max} no se ve afectada.

La unión a proteínas plasmáticas, *in vivo*, muestra una unión del 76%.

Doravirina se metaboliza de manera principal por CYP3A4, por lo que no se debe administrar de forma concomitante con medicamentos que sean potentes inductores de esta enzima, ya que produciría un importante descenso de la concentración plasmática de doravirina, lo que podría reducir su eficacia.

Entre los fármacos contraindicados figuran antiandrógenos (enzalutamida), anticonvulsivos (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), algunos antimicrobianos (rifampicina, rifapentina y mitotano), para el tratamiento de la fibrosis quística (lumacaftor) y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Hay datos limitados relativos al uso de doravirina en mujeres embarazadas, por lo que es preferible evitar el uso de doravirina durante el embarazo. Se estableció un registro de embarazos de las

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de septiembre de 2019.

pacientes tratadas con antirretrovirales, para vigilar los resultados materno-fetales en estas pacientes embarazadas expuestas.

Se desconoce si doravirina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles en animales muestran que doravirina se excreta en la leche, por lo tanto, debido a la posibilidad de transmisión de VIH-1 y a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se desaconseja la lactancia si está tomando doravirina. No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de doravirina en la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de doravirina en la fertilidad con niveles de exposición superiores a la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

No es necesario ajustar la dosis de administración conjunta con medicamentos reductores de la acidez como los inhibidores de la bomba de protones o IBPs (pantoprazol, omeprazol) ó antiácidos (aluminio o hidróxido de magnesio en suspensión oral).

Eficacia (4, 6)

La eficacia de doravirina (DOR) se basa principalmente en los resultados de dos ensayos clínicos de fase III (P018 y P021). También hubo un ensayo clínico de fase II (P007) y uno de fase I (P005), ambos exploratorios de dosis. Además se realizó el estudio P024 en pacientes virológicamente suprimidos y el estudio P030.

Estudio P007

El ensayo P007, de fase IIb, doble ciego, aleatorizado, se realizó en dos partes, en adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento antirretroviral previo (n=340). Los pacientes que se incluyeron en ambas partes eran pacientes naïve con recuento de células CD4+ de al menos 100 cél/mm³. Se estratificó según el valor de carga viral basal > o < a 100.000 copias/ml. El estudio se realizó en dos fases en el que se compararon 4 dosis de doravirina (25, 50, 100, 200 mg) vs efavirenz, todos en combinación con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina. En la primera fase se incluyó a 210 pacientes que se aleatorizaron en proporciones iguales (alrededor de 40 por brazo) a tomar las distintas dosis de doravirina o efavirenz. Cuando todos los pacientes llegaron a la semana 24 se eligió la dosis de 100 mg como la más adecuada y a partir de la visita siguiente todos los pacientes tratados con doravirina pasaron a recibir dicha dosis. El estudio siguió ciego hasta la semana 96. La parte 2 se inició una vez elegida la dosis en la parte 1. Aquí se aleatorizaron 132 pacientes más, en proporción 1:1, a doravirina 100 mg al día o efavirenz 600 mg al día junto con tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina, con un seguimiento de 96 semanas y también doble ciego.

El objetivo principal del ensayo fue la respuesta virológica. La variable primaria fue evaluar la eficacia en ambas partes en la semana 24, medida como la proporción de sujetos con niveles de CV inferiores a 40 copias/ml definidos por el método snapshot de la FDA. Se definió fracaso virológico si se detectaban valores mayores a 40 copias/ml en la semana 48 por falta de eficacia o bien, si se había discontinuado por otras causas y la última CV disponible, era superior a 40 copias/ml. Los resultados de eficacia en ambos brazos fueron similares. En cuanto al fracaso virológico, 58 pacientes discontinuaron el estudio de la parte 1 (27,6%), mientras que en la parte 2, discontinuaron 15 (6,4%) pacientes.

Los resultados del estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Respuesta de la eficacia en la semana 24 (método de instantáneas (snapshot) de la FDA)

	Doravirina 25 mg (N=40) n (%)	Doravirina 50 mg (N=43) n (%)	Doravirina 100 mg (N=42) n (%)	Doravirina 200 mg (N=41) n (%)	Efavirenz 600 mg (N=42) n (%)
ARN del VIH-1 < 40 copias/ml	32 (80)	32 (74)	30 (71)	33 (80)	27 (64)
Diferencias entre tratamientos † (IC del 95 %) ††	16 (-4, 34)	10 (-10, 29)	6,6 (-13, 26)	16 (-3, 34)	
Variación media de CD4 con respecto al momento basal (células/mm³)**	154	113	134	141	121

†Un valor positivo favorece a doravirina sobre efavirenz.

††Los IC del 95% se calcularon con el método de Miettinen y Nurminen con pesos proporcionales al tamaño de cada estrato

(detección del ARN del VHB-1 > 100.000 copias/ml o ≤ 100.000 copias/ml).

**Método para manejar datos omitidos: Método de fracasos observados (FO). El recuento basal de células CD4 se mantuvo para los pacientes que interrumpieron el tratamiento asignado debido a la falta de eficacia.

Nota: Tanto doravirina como efavirenz se administraron con emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF).

Pacientes adultos no tratados previamente

La eficacia de doravirina se basa en los análisis de los datos de 96 semanas de dos ensayos de fase III aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con tratamiento activo (DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD) en pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente con fármacos antirretrovirales (n=1.494).

Estudio P018 (DRIVE-FORWARD)

Estudio fase III, multicéntrico, doble ciego, donde 766 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de 100 mg de doravirina o 800/100 mg de darunavir/ritonavir una vez al día, cada uno de ellos en combinación con emtricitabina/tenofovir disoproxil (FTC/TDF) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC), a elección del investigador. En el momento basal, la mediana de edad de los pacientes era de 33 años (intervalo de 18 a 69 años); el 86 % tenía un recuento de linfocitos T CD4+ mayor de 200 células/mm³, el 84 % eran varones, el 27 % eran de raza no blanca, el 4 % tenían coinfección por los virus de la hepatitis B o C, el 10 % tenían antecedentes de SIDA, el 20 % tenían un ARN del VIH-1 superior a 100.000 copias/ml, el 13 % recibieron ABC/3TC y el 87 % recibieron FTC/TDF; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento.

Se trata de un estudio de no-inferioridad cuyo objetivo primario fue la proporción de pacientes que alcanzan RNA de VIH < 50 copias/ml en la semana 48 por snapshot de la FDA. Se definió que DOR era no-inferior a DRV/r si el límite inferior del IC95% de la diferencia en la respuesta entre ambos grupos de tratamiento era menor al 10% en la semana 48. De los 383 pacientes que hubo en cada grupo, DOR obtuvo <40 copias/ml en 321 pacientes (83%), frente a DRV/r con 306 pacientes (79%), por lo que DOR alcanzó la no-inferioridad frente a DRV/r. A la semana 96, los resultados siguieron siendo consistentes con respecto a la semana 48, con una estimación a favor en el brazo de la doravirina.

Los resultados de los estudios se muestran en la Tabla 2.

Estudio P021 (DRIVE-AHEAD)

Estudio de fase III, doble ciego, multicéntrico, donde 728 pacientes fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilo 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF, Delstrigo®) o efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (EFV/FTC/TDF, Atripla®) una vez al día en pacientes naïve y sin resistencias a los ITINN. En el momento basal, la media de edad de los pacientes era de 31 años (intervalo de 18 a 70 años), el 85 % eran varones, el 52 % eran de raza no blanca, el 3 % tenían coinfección con hepatitis B o C, el 14 % tenían antecedentes de SIDA, el 21 % tenían una carga de ARN del VIH-1 > 100.000 copias/ml y el 12 % tenían un recuento de linfocitos T CD4+ < 200 células/mm³; estas características fueron similares entre los grupos de tratamiento. Inicialmente se incluyeron 992 pacientes, de los cuales 141 fueron excluidos (15%) por razones de resistencia, principalmente mutaciones en los ITINN. Los resultados del análisis de la variable principal demostraron que DOR/3TC/TDF es no inferior a EFV/FTC/TDF en la semana 48 (84% frente a 80%).

Los resultados a la semana 96 están en línea con los resultados de la semana 48. Los resultados de los estudios se muestran en la Tabla 2.

Pacientes adultos virológicamente suprimidos

Estudio P024 (DRIVE-SHIFT)

La eficacia del cambio de tratamiento a DOR/3TC/TDF desde una pauta posológica inicial que consiste en dos ITIAN en combinación con un IP potenciado con ritonavir o cobicistat, o elvitegravir (un INI) potenciado con cobicistat, o un ITINN, se evaluó en un ensayo clínico abierto, aleatorizado (DRIVE-SHIFT) en adultos infectados por VIH-1 virológicamente suprimidos. Los pacientes debían haber sido virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 40 copias/ml) con su pauta posológica inicial durante al menos 6 meses antes de la inclusión en el ensayo, no debían tener antecedentes de fracaso virológico ni resistencias a DOR, 3TC, y TDF. Los pacientes fueron aleatorizados para cambiar el tratamiento a DOR/3TC/TDF al inicio del ensayo [N=447, Grupo de Cambio de Tratamiento Inmediato (GCTI)] o permanecer con su pauta posológica inicial hasta la semana 24, momento en el cual se les cambió el tratamiento a DOR/3TC/TDF [N=223, Grupo de Cambio de Tratamiento Retrasado (GCTR)]. Al inicio del ensayo, la mediana de la edad de los pacientes era de 43 años, el 16% eran mujeres y un 24% no eran de raza blanca.

Se vio que un cambio inmediato a DOR/3TC/TDF mostraba no inferioridad en la semana 48 en comparación con la continuación de la pauta posológica inicial en la semana 24, según la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 < 40 copias/ml. Se observaron resultados coherentes para la comparación en la semana 24 del estudio en cada grupo de tratamiento.

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 2: Respuesta de la eficacia (< 40 copias/ml, método de instantáneas (snapshot)) en los estudios fundamentales

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR + 2 ITIANs (383)	DRV/ r + 2 ITIANs (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
Semana 48	83 %	79 %	84 %	80 %
Diferencia (IC del 95 %)	4,2% (-1,4%; 9,7 %)		4,1 % (-1,5 %; 9,7 %)	
Semana 96*	72% (N=379)	64% (N=376)	76 % (N=364)	73 % (N=364)
Diferencia (IC del 95 %)	7,6 % (1,0 %; 14,2 %)		3,3 % (-3,1 %; 9,6 %)	
Resultado de la semana 48 (< 40 copias/ml) según los factores basales				
ARN del VIH-1 copias/ml				
≤ 100.000	256/285 (90 %)	248/282 (88 %)	251/277 (91 %)	234/258 (91 %)
> 100.000	63/79 (80 %)	54/72 (75 %)	54/69 (78 %)	56/73 (77 %)
Recuento de CD4, células/μl				
≤ 200	34/41 (83 %)	43/61 (70 %)	27/42 (64 %)	35/43 (81 %)
> 200	285/323 (88 %)	260/294 (88 %)	278/304 (91 %)	255/288 (89 %)
Tratamiento de base con ITIAN				
TDF/FTC	276/316 (87 %)	267/312 (86 %)	NA	
ABC/3TC	43/48 (90 %)	36/43 (84 %)		
Variación media de CD4 con respecto al momento basal				
Semana 48	193	186	198	188
Semana 96	224	207	238	223

* En la semana 96, algunos pacientes sin datos disponibles de ARN del VIH-1 fueron excluidos del análisis.

Tabla 3: Respuesta de eficacia (método de instantáneas) en el ensayo DRIVE-SHIFT

Resultado	GCTI DOR/3TC/T DF una vez al día semana 48 N=447	GCTR Pauta posológica inicial semana 24 N=223
ARN del VIH-1 < 40 copias/ml	90 %	93 %
GCTI-GCTR, Diferencia (IC del 95 %)*	-3,6 % (-8,0 %; 0,9 %)	
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 40 copias/ml según la pauta posológica inicial recibida		
IP potenciado con ritonavir o cobicistat	280/316 (89 %)	145/156 (93 %)
Elvitegravir potenciado con cobicistat	23/25 (92 %)	11/12 (92 %)
ITINN	98/106 (92 %)	52/55 (95 %)
Proporción (%) de pacientes con ARN del VIH-1 < 40 copias/ml según el recuento basal de linfocitos T CD4+ (células/mm³)		
< 200 células/mm ³	10/13 (77 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 células/mm ³	384/426 (90 %)	202/216 (94 %)
ARN del VIH-1 ≥ 40 copias/ml [†]	3 %	4 %
Sin datos virológicos dentro de la ventana de tiempo	8 %	3 %
Retirados del ensayo debido a AA o Muerte [‡]	3 %	0
Retirados del ensayo por otras razones [§]	4 %	3 %
Permanecen en el ensayo pero con datos omitidos dentro de la ventana	0	0

* El IC del 95% para la diferencia de tratamiento se calculó utilizando el método de Mantel-Haenszel ajustado al estrato.

[†]Incluye pacientes que suspendieron el medicamento del ensayo o se retiraron del ensayo antes de la semana 48 para GCTI o antes de la semana 24 para GCTR por falta o pérdida de eficacia y pacientes con ARN del VIH-1 ≥ 40 copias/ml en la ventana de la semana 48 para GCTI y en la ventana de la semana 24 para GCTR.

[‡]Incluye pacientes que se retiraron debido a un acontecimiento adverso (AA) o a muerte, si esto no dio como resultado datos virológicos durante el tratamiento en la ventana especificada.

[§]Otras razones incluyen: pérdida de seguimiento, incumplimiento del tratamiento con el medicamento del estudio, decisión del médico, desviación del protocolo, retirada por decisión del paciente.

Pauta posológica inicial = IP potenciado con ritonavir o cobicistat (de forma específica atazanavir, darunavir o lopinavir), o elvitegravir potenciado con cobicistat o ITINN (de forma específica efavirenz, nevirapina o rilpivirina), cada uno administrado con dos ITIAN.

Resistencias

Se realizó un pequeño estudio (P030) en pacientes en los que se detectó resistencia a ITINN antes del tratamiento. Sin embargo, el estudio estuvo limitado a 10 pacientes, 2 de los cuales interrumpieron el tratamiento antes de la semana 48. Por lo tanto, hubo un seguimiento disponible para 7 pacientes con un virus de línea base que porta la mutación K103N y la mutación G190A en el caso restante. Los 7 pacientes respondieron en la semana 48, con una carga viral indetectable (<40 copias/ml). Además en el estudio P024 (DRIVE-SHIFT), 24 participantes presentaban mutaciones de resistencia basales a los ITINN. Todos ellos mantuvieron la supresión virológica tras el cambio a DOR/3TC/TDF.

Sin embargo, este conjunto de datos es demasiado limitado para obtener una conclusión definitiva.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Los estudios de farmacocinética en pacientes con VIH-1, con insuficiencia renal grave e/o insuficiencia hepática moderada dieron resultados que no requieren ajustes de dosis en pacientes con esta disfunción:

-No es necesario ajustar la dosis en pacientes con IR, si bien se debe tener en cuenta que no se ha estudiado el uso de doravirina en pacientes con enfermedad renal terminal ni en pacientes en diálisis.

-No es necesario ajustar la dosis de doravirina en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). No se ha estudiado el uso de doravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Se desconoce si la exposición a doravirina aumentará en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, se aconseja tener precaución cuando se administre doravirina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Seguridad (4, 6)

Los datos de seguridad se basan en los datos obtenidos de los 1.657 sujetos de los estudios fase I, II y III que recibieron DOR o DOR/3TC/TDF.

En el estudio P017, de dosis única para evaluar el efecto de DOR en el intervalo QT, los sujetos recibieron una dosis supra-terapéutica de 1.200 mg, y 400 mg de moxifloxacino. Se concluyó que DOR no prolonga el intervalo QT.

En total, 747 sujetos participaron en dos ensayos fase III, P018 y P021.

En el estudio P018, los resultados muestran una proporción similar de sujetos con efectos adversos (EAs) tanto en el grupo de DOR (80,2%) como en el grupo de DRV/r (78,3%). La mayoría de estos EAs fueron de leves a moderados. Para el grupo de DOR, los EAs más frecuentes fueron dolor de espalda (5,5%), tos (5%), trastornos del sueño (2,6%), y congestión nasal (1,3%). Para el grupo de DRV/r, el efecto adverso más frecuente fue la diarrea (22,5%). Este EA es ya esperado en los inhibidores de la proteasa.

En el estudio P021, el 31% los de sujetos experimentaron EAs en el grupo de DOR/3TC/TDF (Delstrigo[®]), frente al brazo comparador (62,9%).

Esto se debe a la diferencia observada en los EAs notificados en uno y otro brazo de DOR/3TC/TDF frente a EFV/FTC/TDF: mareos (8,8% frente a un 37,1%), erupción (4,7% frente a un 12,1%), alteraciones del sueño (4,7% frente a 11,5%), somnolencia (3,3% frente a 7,4%), hipertensión (2,5% frente a 0,8%) y dermatitis alérgica (0,3% frente a 1,9%).

Eventos adversos graves (EAG) y muertes

En los estudios P018 y P021 se notificaron 3 muertes, pero según la opinión de los investigadores, no se relacionaron con la medicación del estudio.

En el estudio P018, a la semana 48, 42 de los 766 pacientes (5,5%) notificaron EAG, pero solo dos pacientes suspendieron el tratamiento en estudio por efectos adversos relacionados con el fármaco a criterio del investigador. Un sujeto manifestó náuseas y vómitos y tuvo que interrumpir el estudio por un dolor agudo de riñón.

En el estudio P021, a la semana 48, 34 de los 728 sujetos (4,7%), experimentaron un EAG. 5 sujetos (1 del grupo DOR/3TC/TDF y 4 del grupo EFV/FTC/TDF), experimentaron EAG relacionadas con el tratamiento del estudio. Un sujeto del grupo DOR/3TC/TDF experimentó 3EAG: astenia, insomnio y pesadillas; y fue retirado del estudio el día 272. Los sujetos que recibieron EFV/FTC/TDF experimentaron EAG de hipertrigliceridemia, erupción generalizada, erupción macular y erupción maculopapular.

Eventos adversos de especial interés

Erupción

La erupción es un evento comúnmente asociado con el uso de EFV y otros antirretrovirales de los ITINN (donde está clasificado también DOR). Para este evento, se hizo un análisis de todos los tipos de erupción que hay: dermatitis exfoliativa, eritematosa, foliculitis, genital, generalizada, macular, maculopapular, papular, pruriginosa, pustulosa, vesicular y viral.

En el grupo combinado de DOR, el 7,1% de los sujetos experimentaron EA con algún tipo de erupción. En el grupo combinado con DRV/r, el 8,4% de los sujetos experimentaron EAs relacionados con este evento y en el grupo de EFV, el 15,7% presentaron este AE.

Eventos neuropsiquiátricos

La proporción de participantes con EAs en las categorías neuropsiquiátricas preespecificadas en la semana 48 fueron criterios de seguridad predefinidos en P021. El ratio de eventos neuropsiquiátricos es más bajo en el grupo DOR/3TC/TDF comparado con EFV/FTC/TDF, en las tres categorías preespecificadas: mareos (8,8% vs 37,1%), trastornos del sueño (12,1% vs 25,2%) y alteraciones sensoriales (4,4% vs 25,2%). Hay que resaltar que esa prevalencia va disminuyendo a lo largo de las semanas, pero alrededor del 10% de los pacientes tratados con EFV/FTC/TDF continúan teniendo efectos secundarios neuropsiquiátricos.

Elevación de la bilirrubina

El 6% de los sujetos tratados con DOR tuvieron algún grado de toxicidad con bilirrubina frente al 1,5% tratados con DRV/r (en el estudio P018) o el 0% tratados con EFV (en el estudio P021). La mayoría de los casos fueron grado 1 e intermitentes. Pero en resumen, la diferencia en la toxicidad de bilirrubina entre DOR y los comparadores es más reducido en estos últimos, con más incidencia en las terapias con DOR.

Perfil lipídico

Se observaron diferencias respecto de DOR frente a sus comparadores, con respecto a los resultados de la prueba de lípidos en ayunas. Las diferencias en los niveles de LDL-C, no-HDL-C, colesterol total y triglicéridos, favorecieron a los grupos combinados con DOR, tanto en el ensayo P018 y P021.

En el ensayo P018, el cambio en los niveles de LDL-C desde el momento basal a la semana 48 fue de -4,51 mg/dl en el grupo de DOR y de 9,92 en el grupo DAR/r, con una diferencia entre ambos de -14,61 mg/dl (IC95% -18,15; -11,06, $p < 0,0001$).

En el ensayo P021, el cambio en los niveles de LDL-C desde el momento basal a la semana 48 fue de -1,58 mg/dl en el grupo de DOR/3TC/TDF y de 8,74 en el grupo EFV/FTC/TDF, con una diferencia entre ambos de -10,01 mg/dl (IC95% -13,53; -6,49, $p < 0,0001$).

Las comparaciones LDL y no HDL fueron preespecificadas y las diferencias fueron estadísticamente significativas, mostrando superioridad para DOR para ambos parámetros.

Interrupción debido a eventos adversos

Hubo una proporción más baja de sujetos que interrumpieron el estudio debido a un EA relacionado con el tratamiento en el grupo de DOR/3TC/TDF (8 sujetos y 10 eventos), que en el grupo control EFV/FTC/TDF (21 sujetos y 23 eventos).

DISCUSIÓN

Este medicamento es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no nucleósido derivado de la piridinona. La autorización de doravirina por parte de la EMA se basó principalmente en los resultados de los estudios P018 y P021, donde se demostró la no-inferioridad a la semana 48 en alcanzar una concentración

plasmática de ARN del VIH-1 < 40 copias/ml. El estudio fase III P018 (DRIVE-FORWARD) mostró la no-inferioridad de DOR frente DRV/r ambos en combinación con TDF/FTC y ABC/3TC en respuesta viral en pacientes naïve y sin resistencias a los ITINN a las 48 semanas.

El estudio fase III P021 (DRIVE-AHEAD), mostró igualmente no-inferioridad de DOR/3TC/TDF frente a EFV/FTC/TDF, en cuanto a respuesta de carga viral y recuento de células CD4. Sin embargo, de los 992 sujetos seleccionados para la inclusión del ensayo, 241 fueron excluidos, de los cuales 141 (15%) fueron excluidos por razones de resistencia a ITINN.

La resistencia a los ITINN está aumentando a un ritmo que requiere otras opciones de primera línea, en particular, si carecen de los medios para la detección de resistencia antes de la terapia. Doravirina es un nuevo ITINN que se desarrolló para abordar estas deficiencias, tanto en lo que respecta a la seguridad como a la eficacia. Los estudios *in vitro* muestran un potencial de la doravirina (7), con una barrera mejorada a la resistencia, pero el conjunto de datos clínicos es limitado, con un tamaño de muestra bajo, por lo tanto, la posibilidad de que DOR también se utilice en el establecimiento de cierta resistencia al ITINN no se ha evaluado de manera consistente. Existe una falta de conocimiento de qué resistencia y qué puntos de ruptura para la resistencia fenotípica se asocian con una eficacia reducida. Por lo tanto, los datos disponibles respaldan una indicación en pacientes con virus que carecen de resistencia a la clase ITINN.

El estudio clínico P024 (DRIVE-SHIFT), evaluó los resultados en la semana 48 de pacientes virológicamente suprimidos que habían cambiado su tratamiento de forma inmediata a DOR/3TC/TDF. Estos pacientes debían haber sido virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 < 40 copias/ml), con su tratamiento anterior durante al menos 6 meses antes, no debían tener antecedentes de fracaso virológico ni indicios de resistencia a DOR, 3TC y TDF. Se vió que un cambio de tratamiento inmediato a DOR/3TC/TDF mostraba no inferioridad en la semana 48, en comparación con el cambio de tratamiento retrasado en la semana 24.

Se consideró que el perfil de seguridad de DOR (con o sin TDF y 3TC) es favorable, con una tolerabilidad comparable con DRV/r y una tolerabilidad superior en comparación con EFV, con un tiempo más prologado para la discontinuación en los brazos de DOR en ambos estudios pivotaes. En comparación con EFV o con DRV/r, los sujetos tratados con DOR presentan menos eventos adversos neuropsiquiátricos, menor riesgo de erupción y un perfil lipídico más favorable.

En los estudios P018 y P021, el perfil lipídico de DOR es significativamente más favorable que el de DRV/r y el de EFV respectivamente, pero esto no significa necesariamente que las diferencias favorables entre los perfiles lipídicos de antirretrovirales, se traduzcan en beneficio clínico.

La frecuencia de erupción entre los sujetos de estudio es similar en los grupos de DOR y DRV/r, claramente menor que en el grupo de EFV.

No se ha evaluado la administración de doravirina junto con otros inductores moderados de CYP3A, pero se esperan disminuciones en las concentraciones de doravirina.

En cuanto a las elevaciones de la bilirrubina, en los brazos de tratamiento con DOR fueron ligeramente más frecuentes (6%) que con el control (DRV/r 1,5% o EFV 0%). El efecto no es dependiente de la dosis y son mas elevaciones intermitentes de grado 1, aisladas y esporádicas. La diferencia probablemente es por la muy baja frecuencia de aumentos de bilirrubina con los agentes control, donde existe evidencia de un efecto reductor de la bilirrubina por EFV y DRV/r, por inducción enzimática. En resumen, el CHMP consideró

que no se necesitan investigaciones adicionales específicas sobre este tema.

CONCLUSIÓN

Doravirina (Pifeltro®) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, o en su presentación a dosis fijas (Delstrigo®) está indicada para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia previa o actual de resistencia a la clase ITINN.

Como pauta para el tratamiento inicial de la infección por VIH-1, en el caso de que el TAR de inicio no incluya una combinación basada en un inhibidor de la integrasa (recomendación actual), doravirina, tanto en combinación con otros medicamentos antirretrovirales como en su presentación a dosis fijas, supone una alternativa frente a una combinación con otros ITINN ó con IP/potenciados.

En pacientes con carga viral suprimida en los que se plantee el cambio de tratamiento antirretroviral, doravirina, tanto en combinación con otros medicamentos antirretrovirales como en su presentación a dosis fijas, constituye una alternativa terapéutica frente a otros regímenes basados en un inhibidor de la proteasa, inhibidores de la integrasa o de un ITINN.

Los datos de seguridad sugieren que DOR presenta un perfil general de seguridad favorable induciendo menos eventos de erupción y neuropsiquiátricos. También presenta una menor afectación del perfil lipídico, aunque esto no significa necesariamente que se traduzca en un beneficio clínico a más largo plazo.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de doravirina en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave y está contraindicada la administración junto con medicamentos inductores potentes de las enzimas del citocromo P450 (CYP)3A.

No se ha evaluado el uso de doravirina en pacientes con fracaso virológico previo a cualquier otro tratamiento antirretroviral.

No hay suficiente evidencia clínica para confirmar el uso de doravirina en pacientes infectados por el VIH-1 con evidencia de resistencia a ITINNs.

Se debe tener en cuenta que no se dispone de datos de DOR en combinación con otros medicamentos antirretrovirales por periodos superiores a 96 semanas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Pifeltro® ha sido financiado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN).

En la elección entre doravirina y las alternativas se tendrán en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Noviembre de 2017.
2. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq 500/\text{mm}^3$ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. Int J Epidemiol. 2012 Apr; 41(2):433-45.
3. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2019. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf
4. Ficha técnica de Pifeltro®. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181332001/FT_1181332001.html

5. Ficha técnica de Delstrigo®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delstrigo-epar-product-information_es.pdf

6. EPAR de Pifeltro®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pifeltro-epar-product-information_en.pdf

7. Feng M., Wang D., Grobler JA, Hazuda DJ, Miller MD, Lai MT. In vitro resistance selection with doravirine (MK-1439), a novel non nucleoside reverse transcriptase inhibitor with distinct mutation development pathways.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Extremadura

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida, el Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH, el Foro Español de Pacientes y Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.