



6th IAS CONFERENCE
ON HIV PATHOGENESIS,
TREATMENT AND PREVENTION

17-20 JULY 2011 - ROME, ITALY



International
AIDS Society
Design Partner

NUEVOS FÁRMACOS PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO

Los resultados presentados sobre lersivirina y dolutegravir avalan que prosiga su desarrollo

Xavier Franquet y Juanse Hernández, desde Roma (Italia) - 20/07/2011

A pesar de la variedad de fármacos para tratar el VIH, todavía son necesarios nuevos antirretrovirales, ya que la toxicidad a medio y largo plazo y la aparición de virus resistentes limitan su uso en el tiempo. En una sesión oral, ayer se dieron a conocer los resultados de dos estudios de fase IIb sobre dos fármacos experimentales en desarrollo: lersivirina y dolutegravir. Los datos sobre ambos avalan que estos candidatos sean evaluados en grandes ensayos de fase III.

Dolutegravir es un inhibidor de la integrasa experimental que desarrolla Viiv Healthcare junto con la compañía japonesa Shionogi. Los resultados hechos públicos ayer corresponden a un estudio prospectivo de reparto aleatorio llamado SPRING-1, que comparó durante 48 semanas tres dosis distintas de dolutegravir (10,25 o 50mg, una vez al día) con efavirenz (600mg, también una vez al día) en pacientes sin experiencia previa en la toma de antirretrovirales. Los 205 participantes, distribuidos en cuatro grupos, tomaron además una de las siguientes combinaciones: emtricitabina/tenofovir (Truvada[®]) o abacavir/lamivudina (Kivexa[®]).

La edad media de los voluntarios fue de 37 años (rango: 29-79), siendo el 86% hombres y el 80% de etnia blanco. La carga viral basal media fue de 4,46log y en un 21% de los casos era alta (superior a 100.000 copias/mL). El recuento medio de CD4 fue de 324 células/mm³ y un 63% de los participantes tenía un nivel por debajo de 350 células/mm³.

Según los datos presentados, los descensos de carga viral fueron mayores entre quienes tomaban dolutegravir. Estos también mostraron una tendencia a experimentar un mayor incremento de linfocitos CD4, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (+231 frente a +174 células/mm³; p= 0,076).

Los resultados de eficacia, según un análisis por intención de tratamiento del tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (ITT TLOVR, en sus siglas en inglés), se muestran en la siguiente tabla.

Porcentaje de personas con carga viral indetectable (<50 copias/mL)

Tabla.- Porcentaje de personas con carga viral indetectable (<50 copias/mL)				
	Dolutegravir 10mg (n=53 personas)	Dolutegravir 25mg (n=51)	Dolutegravir 50mg (n=51)	Efavirenz 600mg (n=50)
Semana 16	96%	90%	92%	58%
Semana 24	96%	90%	92%	82%
Semana 48	91%	88%	90%	82%

La dosis seleccionada para los ensayos de fase III es la de 50mg, puesto que ninguna de las personas de este brazo experimentó fracaso virológico de acuerdo con la definición del estudio (carga viral >400 copias/mL confirmada). Entre los que sí mostraron fracaso con dolutegravir, no se observó ninguna mutación de resistencia en la integrasa.

Cuando se utilizó una prueba ultrasensible capaz de detectar cargas virales de 2 copias/mL, el resultado fue que a la semana 48 el 53% de los participantes que tomaron 50mg de dolutegravir una vez al día y el 60% de los que recibieron efavirenz, también una vez al día, tenían cargas virales inferiores a dicha cantidad.

No se registró ningún caso grave de toxicidad al cabo de 48 semanas. Se produjeron más efectos adversos de grado 2-4 entre los participantes que tomaron efavirenz (20%) que entre los del brazo con dolutegravir (8%). Un total de 6 participantes abandonaron el estudio por esta razón (4 con efavirenz y 2 con dolutegravir). Los efectos secundarios más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal (4% y 2%, respectivamente), metabólico

(0% y 3%), psiquiátrico (6% y 0%) y dermatológico [erupciones cutáneas] (4% y 0%). Se observó un aumento medio de la concentración de colesterol LDL de +0,55 mg/dL entre los pacientes que tomaron dolutegravir y de +15,88 mg/dL entre los que recibieron efavirenz.

En estudios anteriores se apreció que dolutegravir inhibe el transportador renal responsable de la secreción tubular de la creatinina. En este estudio, sin embargo, los cambios en la creatinina fueron pequeños (de +0,1 a +0,15 mg/dL), a pesar de que dos terceras partes de los pacientes estaban tomando tenofovir.

Estos resultados avalan que prosiga el desarrollo y comiencen los estudios de fase III con dolutegravir, que también se está evaluando en personas con experiencia previa en el uso de antirretrovirales.

Por otro lado y en la misma sesión, se presentaron los resultados de un estudio con lersivirina, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) desarrollado por Pfizer en colaboración con Viiv Healthcare. Ensayos anteriores llevados a cabo en el laboratorio encontraron que lersivirina era capaz de inhibir más del 60% de los virus con mutaciones importantes en la transcriptasa inversa. En concreto, mantenía actividad frente a VIH con mutaciones en la posición Y181 que confieren resistencia a otros ITINN como efavirenz (Sustiva[®], y coformulado en Atripla[®]), etravirina (Intelence[®]) y nevirapina (Viramune[®]).

El ensayo multinacional, prospectivo y de reparto aleatorio cuyos resultados se hicieron públicos ayer comparó dos dosis distintas de lersivirina tomadas una vez al día (500 y 750mg QD) con efavirenz (600mg QD) [Sustiva[®]]. En los tres casos, estos fármacos fueron administrados junto a emtricitabina/tenofovir (Truvada[®]). El principal criterio de medición fue el porcentaje de pacientes que conseguían alcanzar una carga viral indetectable (<50copias/mL) a la semana 48. Los criterios de medición secundarios fueron el cambio en el recuento de CD4 y en los niveles de lípidos, en el mismo período de tiempo.

Un total de 193 personas fueron distribuidas de forma aleatoria en los tres brazos del ensayo y empezaron a tomar el tratamiento. La carga viral basal media fue de 4,7log copias/mL

y el recuento medio de CD4, de 320 células/mm³. El 33% de los participantes eran sudafricanos y tenían VIH-1 subtipo C.

Tras 48 semanas de tratamiento y mediante un análisis por intención de tratamiento en el cual los abandonos se contaron como fracasos (ITT, abandono = fracaso), el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable a la semana 48 fue del 79% en los dos brazos con lersivirina y del 86% en el de efavirenz. Cuando se estratificó la respuesta según la viremia basal de cada paciente, los resultados fueron similares entre aquellos que empezaron el tratamiento con cargas virales por debajo de las 100.000 copias/mL, mientras que entre los participantes que tenían viremias por encima de esa cifra, usando el mismo tipo de análisis (ITT abandono = fracaso), los porcentajes de éxito fueron del 75% y 62%, respectivamente, con las dosis de 500mg y 750mg de lersivirina, y del 82% con efavirenz. De acuerdo con los investigadores, estos peores resultados de lersivirina podrían explicarse debido a la pobre respuesta entre los sudafricanos con cargas virales altas (50% y 38% con 500mg y 750mg de lersivirina, de manera respectiva, y 78% con efavirenz). Para arrojar más luz sobre las posibles causas, se están analizando las concentraciones plasmáticas de los fármacos, así como la adhesión al tratamiento por parte de estos pacientes.

La respuesta inmunitaria fue semejante en los tres grupos, con un aumento mediano de algo más de 190 células/mm³. Los efectos adversos más frecuentes con efavirenz fueron los sueños anómalos (19%) y la sensación de mareo (21%). Aunque en menor medida, entre los que tomaron lersivirina también se dieron sueños anómalos (8%) y sensación de mareo (8% con la dosis de 500mg y 6% con la de 750mg).

Con lersivirina, el efecto secundario más común fueron las náuseas (23% en el brazo con 500mg y 42% en el de 750mg, en comparación con el 13% entre quienes tomaron efavirenz). También se observaron más casos de dolor de cabeza en los grupos con lersivirina (23% en el de 500mg, 17% en el de 750mg, y 14% en el grupo con efavirenz). La erupción cutánea, un efecto asociado con esta clase de fármacos, fue menos habitual en las personas que tomaron lersivirina (5% [500mg] y 2% [750mg]; y 11% con efavirenz).

Los efectos adversos más graves, de grados 3 y 4, se produjeron con más frecuencia entre quienes tomaban efavirenz (6% y 14% con lersivirina en dosis de 500mg y 750mg, respectivamente; y 22% con efavirenz). En general, no se refirieron anomalías clínicas significativas. Lersivirina no se asoció con incrementos de colesterol total, colesterol LDL, ni de triglicéridos (+0,9; -1,7; -1,5 mg/dL con 500mg de lersivirina; -4,2; -4,6; -3,1 mg/dL con 750mg de lersivirina; +15,5; +4,0; +10,6 mg/dL con efavirenz). De los 193 participantes que empezaron a tomar la medicación del ensayo, un total de 110 lo completaron hasta la semana 48. Se registraron 10 casos de abandono por insuficiente respuesta clínica: 5 en el brazo con 500mg de lersivirina, 4 en el grupo con 750mg del mismo fármaco y 1 en el de aquellos que tomaban efavirenz. Hubo 3, 3 y 5 abandonos, respectivamente, en los tres grupos, a causa de acontecimientos adversos.

En cuanto a las resistencias observadas entre los pacientes que experimentaron fracaso del tratamiento y pudieron obtener resultados de una prueba genotípica, se encontró la mutación K103N entre los que tomaron efavirenz pero no entre los que recibieron lersivirina. Las mutaciones relacionadas con la resistencia a ITINN que aparecieron en cuatro personas con fracaso de lersivirina fueron: (1) K101E, V108I, H221H/Y, (2) Y188Y/H, F227F/L, L234L/I, (3) F227C y (4) V106M, F227L.

El estudio continuará hasta que los pacientes alcancen la semana 96 de tratamiento.

Fuente: *Elaboración propia.*

Referencias: *Van Lunzen J, Maggiolo F, Phung B, et al. Rapid, robust and sustained antiviral response with once-daily (QD) dolutegravir (DTG, S/GSK1349572), a next generation integrase inhibitor (INI) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults: 48 week results from SPRING-1 (ING112276). 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 17-20, 2011. Rome. Abstract TUAB0102.*

Vernazza P, Wang C, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of lersivirine (UK-453,061) vs. efavirenz in antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected patients: week 48 primary analysis results from an ongoing, multicentre, randomised, double-blind, phase IIb trial (study A5271015). 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 17-20, 2011. Rome. Abstract TUAB0101.

