

Doravirina

en infección por VIH

▼Pifeltro®
(MSD)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Doravirina es un nuevo inhibidor de la enzima transcriptasa inversa del VIH-1 de tipo no nucleosídico (ITINN) que inhibe de forma potente la replicación del virus en la célula hospedadora. Se une específicamente a la enzima viral de forma no competitiva (en una zona cercana pero diferente del centro catalítico de la enzima, usado por los ITIAN) y sin incorporarse a la cadena de ADN viral en formación, pero no inhibe las ADN polimerasas celulares α , β ni la ADN polimerasa γ mitocondrial del ser humano. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento por vía oral de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a otros ITINN.

Su eficacia ha sido adecuadamente contrastada en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) mediante dos amplios estudios pivotales de fase 3, controlados y doblemente ciegos. En el primero de ellos, demostró una no inferioridad frente al IP darunavir (potenciado con ritonavir), ambos en combinación con 2 ITIAN, con tasas de pacientes respondedores (< 40 copias de ARN viral/ml) similares a la semana 48 (83% vs. 79%). El segundo estudio reveló que el tratamiento con doravirina/lamivudina/tenofovir ejerce una eficacia pareja a la de otro régimen a base de ITINN (efavirenz/emtricitabina/tenofovir): las tasas de respuesta a la semana 48 fueron, respectivamente, del 84% y 80%. En ambos estudios, el patrón de eficacia se mantuvo constante hasta la semana 96, y se mostró independiente de los parámetros basales típicamente considerados (viremia, recuento de células CD4+ o subtipo viral). Adicionalmente, un tercer ensayo pivotal demostró que la combinación a dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir es también significativamente eficaz en pacientes virológicamente suprimidos y sin antecedentes de fracaso virológico ni de mutaciones de resistencia a dichos fármacos, con independencia del TAR previo; de manera interesante, ningún paciente desarrolló resistencias al régimen con doravirina.

Fernández Moriano C. Doravirina (Pifeltro®) en infección por VIH. Panorama Actual Med. 2020; 44(437): 1.086-1.099

Por otro lado, el perfil toxicológico de doravirina es aceptable, con buena tolerabilidad, y similar o mejor que el de darunavir potenciado y el de efavirenz, con una baja tasa de interrupción del tratamiento por eventos adversos (~3%, vs. 6% con regímenes con efavirenz). Entre las reacciones adversas relacionadas con doravirina, por lo general escasas y leves, sobresalen las náuseas (4%) y la cefalea (3%). Tiene un perfil lipídico neutro e insignificante efecto sobre los niveles de bilirrubina, asociándose con un menor riesgo de eventos neuropsiquiátricos y rash cutáneo que efavirenz, y con una menor tasa de eventos gastrointestinales que darunavir.

En definitiva, doravirina ha demostrado que, en combinación con 2 ITIAN, aporta un beneficio clínico relevante y similar al del IP darunavir y al del ITINN efavirenz en pacientes naïve sin antecedentes de resistencia viral a fármacos de su clase, presentando, además, una buena tolerabilidad que mejora el perfil de los antirretrovirales usados como comparadores activos. Por superar algunas limitaciones de los ITINN hasta ahora disponibles, puede ser el fármaco de elección dentro de su grupo, en caso de que se decida un TAR de inicio a base de 2 ITIAN más 1 ITINN. Sin embargo, parece que el beneficio clínico que pueda aportar la doravirina no supera, con la evidencia hasta ahora disponible (y a pesar de que no se han realizado comparaciones directas), al de los antirretrovirales preferidos en el TAR de inicio (los INI), ni supone ninguna innovación a nivel mecanístico. A expensas de las consideraciones del IPT de la AEMPS, se puede concluir que doravirina se posicionará en regímenes de TAR alternativos a los de primera línea, sin implicar una innovación sustancial frente a las opciones ya disponibles para pacientes con infección por VIH-1 sin tratamiento previo. No se empleará, por ahora, en regímenes de cambio de TAR tras un fracaso virológico ni en pacientes con virus resistentes a ITINN.

Aspectos fisiopatológicos

El **virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)** es un retrovirus o virus de ARN monocatenario retrotranscrito (ssRNA-RT, *single-stranded RNA virus reverse transcriptase*) que forma parte de los lentivirus (familia *Retroviridae*, género *Lentivirus*), una subfamilia cuyo nombre alude a la forma insidiosa –lenta e inicialmente desapercibida– en que se desarrolla su infección; sin embargo, el VIH tiene una cinética de replicación muy agresiva, y muy diferente a la que suelen presentar los lentivirus. Su genoma se compone de dos copias idénticas de cadenas de ARN que dependen para su replicación en la célula huésped de una enzima denominada *transcriptasa inversa* o *retrotranscriptasa*, que da lugar mediante el proceso de retrotranscripción a un ADN provisional que a menudo se inserta en el genoma del hospedador por la acción de la integrasa viral, una ADN polimerasa dependiente de ARN.

Los VIH son virus de geometría esférica, con un diámetro medio aproximado de 100 nm (**Figura 1**). La capa más externa o cubierta está formada por una membrana lipídica derivada de la célula hospedadora, con un alto contenido en lipoproteínas. En dicha membrana se insertan antígenos de histocompatibilidad (HLA) del hospedador, que le permitirán una primera unión a la célula hospedadora y multitud de complejos heterodiméricos de glicoproteínas, compuestos por trómeros de la glicoproteína de superficie gp120 y de la glicoproteína transmembrana gp41. Por debajo de la membrana lipídica se encuentra la matriz proteica, formada por la proteína p17, que recubre a la cápsula o cápside propiamente dicha, constituida por la proteína p24. En el interior de la cápside se encuentran el material genético –dos hebras idénticas de ARN monocatenario–, la nucleoproteína y algunas enzimas (entre otras, la transcriptasa inversa y la integrasa). El tamaño del genoma del VIH es inferior a 10.000 nucleótidos y contiene varios genes: 3 genes prin-

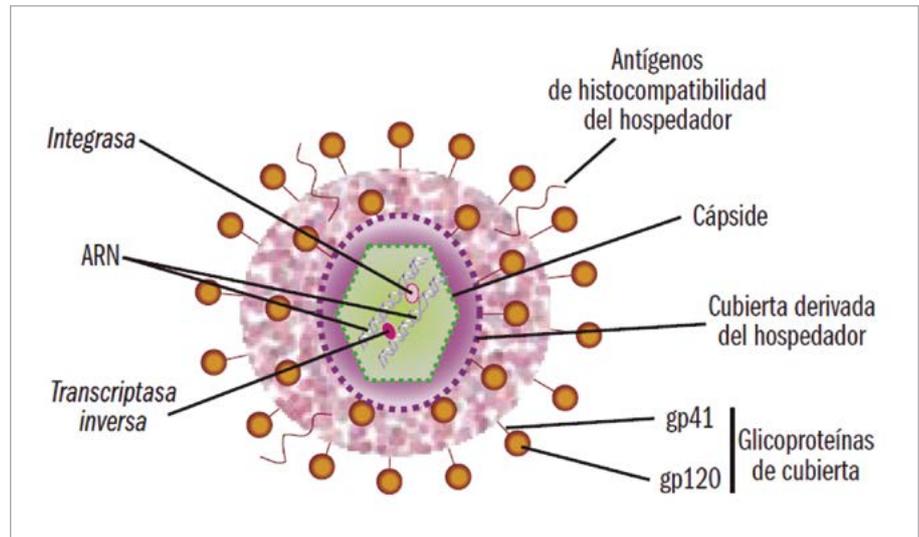


Figura 1. Estructura del VIH-1.

cipales (*gag*, *pol* y *env*) que codifican, cada uno, varias proteínas (estructurales, enzimas y glicoproteínas de la cubierta viral, respectivamente) y varios genes que codifican proteínas reguladoras (*tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *nef* y *vpx*). Con la participación de todos esos elementos, el virus se apodera de la maquinaria celular y silencia la replicación de numerosos genes celulares en favor de la replicación de los propios.

Hasta ahora se han descrito 2 tipos de VIH: **VIH-1**, derivado del virus de la inmunodeficiencia de los simios de los chimpancés, y el **VIH-2**, que se originó a partir del retrovirus que infecta a los primates denominados *mangabeys grises*. La muestra de suero más antigua en la que se comprobó la presencia del VIH-1 data de 1959, aunque el estudio de la evolución de la epidemia desde su introducción en Tailandia (1986-1987) lleva a los investigadores a estimar que la infección en humanos se inició entre 1910 y 1950, probablemente alrededor de 1930. En 1983 se identificó el primer tipo de VIH (VIH-1) y, en 1986, el segundo tipo (VIH-2).

Los virus VIH se encuentran mayoritariamente localizados en individuos de diversos países de África Occidental, donde se distribuyen principalmente los primates portadores, y áreas con

lazos históricos como Portugal y la India. Tanto el VIH-1, el más prevalente y distribuido a nivel mundial, como el VIH-2 son capaces de evolucionar a **SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)** sin tratamiento. Dentro de cada uno de esos dos grandes grupos de VIH, se han descrito numerosos subtipos, algunos de los cuales han evolucionado mayoritariamente de forma pandémica (**Figura 2**). La gran variabilidad que presenta el virus VIH es uno de los mayores inconvenientes para conseguir un tratamiento eficaz.

De hecho, la tipificación del VIH resulta muy relevante en cuanto al pronóstico y al tratamiento de la infección, ya que los diferentes subtipos presentan características biológicas diferentes que pueden condicionar su patogenicidad, su capacidad de transmisión y su resistencia o sensibilidad a los antirretrovirales. Así, las cepas del grupo O del VIH-1 son naturalmente resistentes a inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; en los distintos subgrupos del grupo M, algunas cepas del subtipo G son menos sensibles *in vitro* a inhibidores de la proteasa; y algunas mutaciones que condicionan la resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son más frecuentes, por ejemplo, en el subgrupo C que en el B.

El VIH-2, por su parte, no es sensible a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) y, para algunos subtipos, la determinación de carga viral (criterio fundamental en el manejo actual de la infección por el VIH) puede dar resultados falsamente negativos.

El VIH es un microorganismo extraordinariamente sensible al medio, no puede sobrevivir fuera del torrente sanguíneo o del tejido linfático y es muy sensible a las altas temperaturas y a la desecación (aunque el ARN es detectable en sangre seca durante 4-5

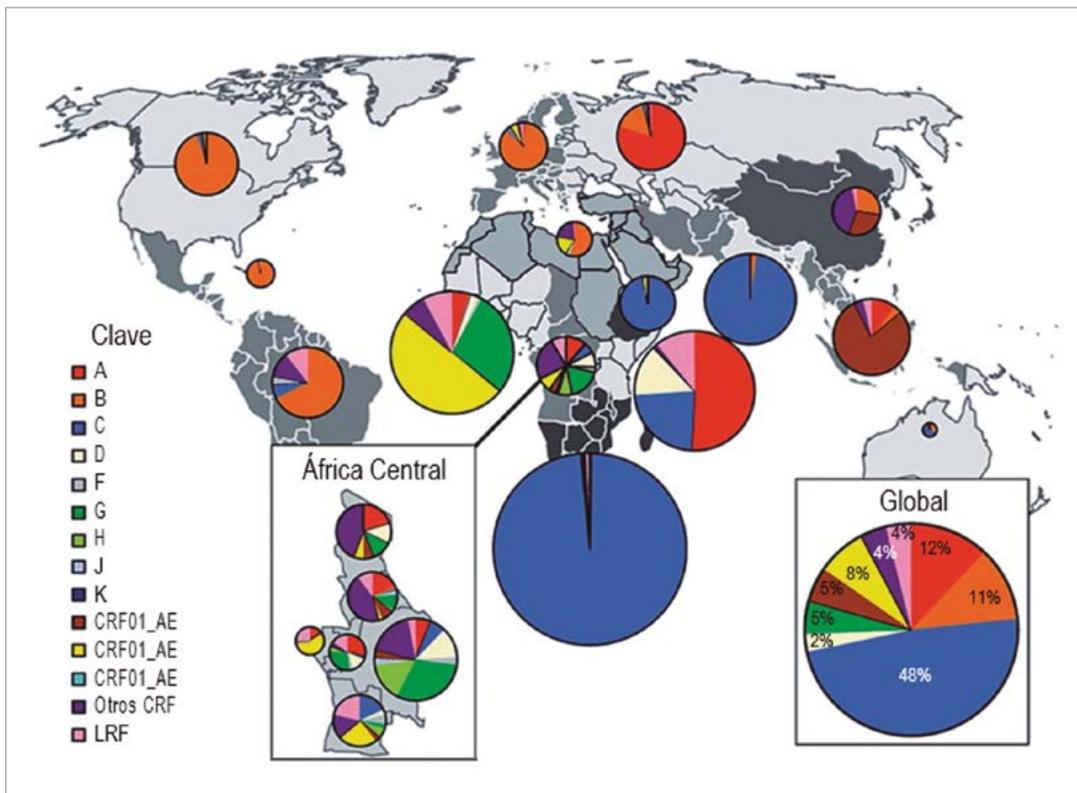
días, no es infeccioso), y a pH alcalinos o ácidos. Por ello, la transmisión del VIH entre personas ha de producirse a través de algún fluido biológico en el que pueda sobrevivir el VIH, fundamentalmente la sangre y algunas secreciones (vaginal, espermática, etc.), que entre en íntimo contacto con estructuras potencialmente receptoras, como los vasos sanguíneos, o pequeñas erosiones en la piel o las mucosas. Las principales **vías de transmisión** del VIH son la sexual, la parenteral y la vertical (madre-hijo), siendo la **vía sexual** la que origina más del 80% de los contagios a nivel mundial.

El VIH presenta tropismo por los macrófagos y los linfocitos T CD4+. Las células infectadas por el VIH pueden transferir el virus a las células del sistema inmune local, presentes en el epitelio vaginal o en la mucosa anorrectal. En el caso de las relaciones heterosexuales, el primer tejido en ser infectado es la mucosa cervical, donde pueden infectarse las células dendríticas y los linfocitos T CD4+. La proporción de linfocitos T CD4+ infectados en sangre periférica es mínima (1-10%), pero su capacidad de producir viriones es muy alta y, a partir

de éstos, la infección puede difundirse hacia los nódulos linfáticos regionales y, posteriormente, ser distribuida por todo el organismo a través del torrente circulatorio. Una vez en los nódulos linfáticos se produce una intensa replicación del VIH, que en unos casos provoca la lisis de las células infectadas, pero en otros queda como una infección latente en los macrófagos y los linfocitos T en reposo. Estos últimos actúan como "reservorios naturales" del VIH y dificultan notablemente la respuesta inmunológica del organismo y, en la misma medida, la adopción de medidas terapéuticas eficaces desde el mismo inicio de la infección. Solo una pequeña proporción de los linfocitos infectados (1%) replica activamente el VIH en un determinado momento, permaneciendo latente en la inmensa mayoría de ellos. Aún no se conoce bien de qué forma estas células con infección latente pasan a la replicación activa, pero los factores implicados en este proceso podrían constituir nuevas dianas terapéuticas, ya que el virus latente carece de efectos patológicos.

La **primoinfección** por el VIH-1 es sintomática en más de la mitad de los casos, pero generalmente puede pasar

Figura 2. Distribución mundial de los subtipos de VIH-1.



desapercibida ya que sus síntomas son los de una virosis común, como un resfriado o una gripe. Los síntomas y signos más comunes son fiebre, odinofagia, adenopatías de predominio laterocervical, mialgias, exantema, sudoración nocturna y artralgias; algunos pacientes pueden tener un cuadro similar al de la mononucleosis infecciosa. Apenas 10-12 días después del contagio ya se puede detectar el ARN viral en la sangre, lo que implica que el paciente está en condiciones de contagiar a otra persona. Tras la primera replicación después de la infección, la carga viral puede llegar a alcanzar valores de hasta 100 millones de copias por ml de sangre. Esta elevada viremia provoca una rápida reacción del sistema inmunitario.

La **respuesta inmunitaria** frente al VIH-1 se produce tanto en la vertiente **humoral** (con una intensa producción de anticuerpos contra las proteínas reguladoras y estructurales, así como producción de complemento e interferones) como en la **celular** (activación de poblaciones linfocitarias T colaboradoras, citotóxicas y de estirpe NK o *natural killer*). Inicialmente, se produce una intensa expansión clonal de lin-

focitos CD8+ con actividad citotóxica, dirigida frente a diversas proteínas del VIH-1, y que originan una cierta supresión de la replicación del VIH y una drástica disminución de la viremia, pudiendo incluso hacerse indetectable en la sangre (generalmente, < 50 copias de ARN/ml de sangre). Entre 3 y 5 semanas después de la infección (media de 28 días), aparecen anticuerpos, lo que determina la **seroconversión**, ya que a partir de ese momento el paciente se transforma en seropositivo. Aunque la potente respuesta antiviral llega a contener la replicación vírica, es incapaz de erradicar el virus del organismo.

A la fase aguda de la infección le sigue una fase asintomática (**fase crónica** no SIDA) de duración variable pero raramente inferior a 18 meses, durante la que el virus continúa replicándose masivamente en diferentes compartimentos orgánicos, siendo solo parcialmente controlado por la activación constante de la respuesta inmunitaria natural del organismo; esto provoca un estado inflamatorio de carácter crónico que puede mantenerse por largos periodos de tiempo (**Figura 3**). El pronóstico y la evolución de la infección dependerán del equilibrio entre la virulencia del virus y la respuesta inmunológica del huésped.

En la gran mayoría de pacientes infectados¹, a lo largo del periodo asintomático se produce un deterioro progresivo del tejido linfóide, con reducción del recuento de linfocitos T CD4+, fruto de la replicación viral y del estado inflamatorio crónico. Al ocupar un lugar preeminente en la organización y la activación del sistema inmunitario, la caída brusca de las células CD4+ origina un deterioro funcional de otras poblaciones celulares y se reduce la eficacia de dicho sistema: disminuyen los niveles de anticuerpos anti-VIH y se vuelve a elevar significativamente la

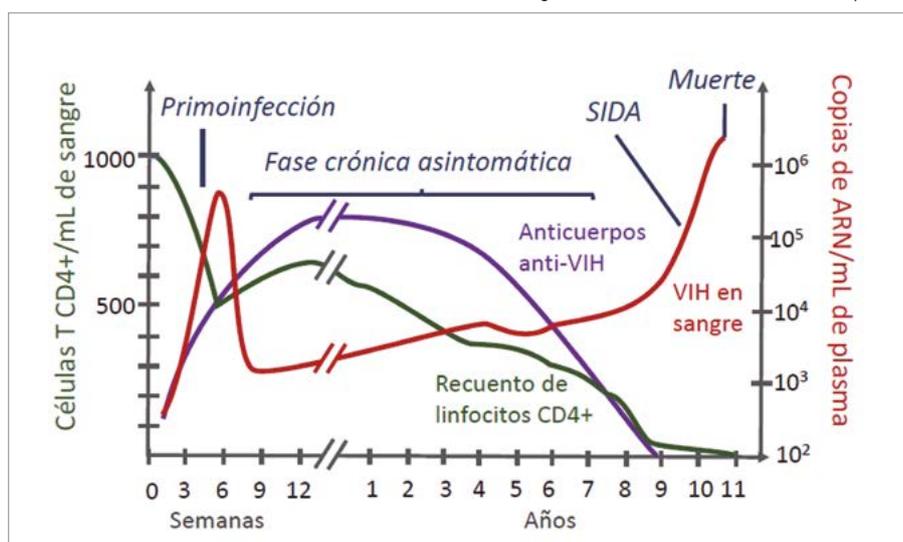
carga viral, cuya difusión se generaliza por todo el organismo. En estos estadios finales de la enfermedad, **la fase de SIDA** propiamente dicha viene definida a partir de un conteo del número de linfocitos T CD4+ < 200 células/ml de sangre o por la asociación de cualquier manifestación grave independientemente del recuento celular.

En esta fase, se magnifica el riesgo de nuevas infecciones o la reactivación de infecciones latentes, siendo frecuentes las **infecciones oportunistas** y también ciertas **patologías malignas**, como ciertos tumores, asociados todos a la inmunodeficiencia provocada por el VIH. Los microorganismos oportunistas más frecuentemente causantes de infecciones son varias especies de *Mycobacterium* (*M. tuberculosis*, complejo *avium-intracellulare*, etc.), *Pneumocystis jiroveci* (antes *P. carinii*), *Candida albicans*, Herpes simple y zóster, Citomegalovirus, *Cryptosporidium*, *Giardia*, *Isospora*, etc. A día de hoy, la tuberculosis continúa siendo la principal causa de muerte entre las personas que viven con el VIH (responsable de 1 de cada 3 muertes relacionadas con el SIDA), seguida de neumonía y candidiasis. En cuanto a las neoplasias emergen-

tes como consecuencia del fracaso inmunológico, las más comunes son el sarcoma de Kaposi y ciertos linfomas. No es infrecuente el desarrollo de una encefalopatía progresiva inducida por el VIH, que consigue infectar células de la microglía.

La progresión de la infección a SIDA es más rápida en los pacientes inicialmente sintomáticos y se asocia a diversos factores, como la gravedad de la sintomatología en la infección aguda (mayor riesgo a mayor número de síntomas), grado del descenso inicial del número de linfocitos CD4+ (mayor riesgo si el conteo es < a 500 células/ μ l), nivel de la carga viral plasmática basal o a partir del 4º mes (mayor progresión si es > 100.000 copias/ml), la cuantía de ADN proviral inicial, la infección por más de un virus VIH-1 y el perfil genético de los individuos infectados. En ausencia de tratamiento, se estima que la mediana de supervivencia de los pacientes con infección por VIH avanzada (recuento de linfocitos CD4+ < 50 células/ μ l) es de 12 a 18 meses, y el tiempo medio de evolución natural transcurrido entre la primoinfección y la muerte del paciente se sitúa sobre los 11 años.

Figura 3. Historia natural de la infección por VIH.



1. Especial atención ha atraído un pequeño grupo de pacientes (5-10 %) con infección por el VIH-1 que presentan una progresión lenta o una ausencia de progresión hacia estas fases finales. En ausencia de terapia específica, estos pacientes mantienen una carga viral basal reducida y cifras de linfocitos CD4+ mantenidas > 500/ μ l. Probablemente, este grupo de población es un colectivo heterogéneo, en cuya evolución benigna de la infección están implicados diversos factores inmunológicos (potentes y variadas respuestas citotóxicas), virológicos (cepas virales con defectos estructurales) y genéticos (defectos en correceptores del VIH; por ejemplo, CCR5, CXCR4).

EPIDEMIOLOGÍA

Según los datos publicados por la OMS en 2018, referentes a las cifras epidemiológicas del año 2017, en todo el mundo **viven infectadas con el virus VIH un total de 36,9 millones de personas** de todos los rangos de edades (incluyendo 1,8 millones de niños menores de 15 años). De todos ellos, casi tres cuartas partes de los casos se ubican en el continente africano (25,7 millones), especialmente en África Subsahariana, región en que la tasa media de prevalencia del VIH se aproxima al 4,7% y alcanza el 25% en algunos países, mientras que en Europa viven “solo” 2,3 millones de infectados, lo que evidencia la desigualdad en la prevalencia de la infección por zonas geográficas. El Caribe tiene la segunda tasa de prevalencia de VIH más alta del mundo, donde más del 50% de población infectada se encuentra en Haití. La prevalencia general en Asia es baja (con una tasa cercana al 0,6%), aunque en el Sudeste Asiático se estiman unos 3,5 millones de personas infectadas, de los que más de la mitad de casos (2,1 millones) se localizan en la India. El total de personas en el mundo que han contraído el virus desde el inicio de la epidemia se sitúa en 77,3 millones.

Sin embargo, la epidemia se ha estabilizado o está mostrando signos de recesión. Así, la incidencia de la infección continúa en descenso, habiéndose reportado un significativo descenso desde los 3,4 millones de nuevos casos a nivel global en 1996 hasta las 1,8 millones de nuevas infecciones en 2017. La mayoría de nuevos casos se concentraron en las poblaciones de riesgo, esto es, mujeres en el continente africano, hombres homosexuales, prostitutas o drogadictos. Es también importante destacar que el número de muertes anuales debidas a enfermedades relacionadas con el SIDA en personas infectadas también se ha reducido en más de la mitad, desde el pico de 1,9 millones en 2004 hasta las 940.000

defunciones en 2017. En el registro histórico, este dato eleva a 35,4 millones las muertes producidas por enfermedades relacionadas con el SIDA desde el comienzo de la epidemia.

El informe de *Vigilancia Epidemiológica del VIH y SIDA* publicado en 2019² (referente a datos epidemiológicos correspondientes al año 2018) indica que, **en España, viven entre 140/145.000 personas con VIH**, de las cuales alrededor del 18% desconocen que están infectadas por el virus. En 2018, se diagnosticaron 3.244 nuevos casos (tasa final de 8,65 por 100.000 habitantes); el 37,6% de los nuevos diagnósticos se realizó en personas nacidas fuera de España. De los nuevos casos, el 85,3% de nuevos casos eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años, el 47,6% presentaba diagnóstico tardío (que se considera cuando hay presencia de una cifra < 350 células CD4+/ μ l); la vía de transmisión más frecuente fue la sexual en hombres homosexuales. Desde el inicio de la epidemia en España en 1981, se han notificado un total de 88.135 casos de SIDA. Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados ha experimentado un progresivo declive desde 1996 hasta 2018, por la generalización de la terapia antirretroviral. Sin embargo, la proporción de casos de SIDA en personas cuyo país de origen no es España ha ido subiendo progresivamente, afectando principalmente a personas originarias de Latinoamérica y África Subsahariana.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)

Mientras no se disponga de fármacos con capacidad para erradicar definitivamente el VIH (como ha ocurrido ya con el virus de la hepatitis C), el **objetivo fundamental del TAR es suprimir la replicación del VIH para mantener la carga viral plasmática (CVP) en niveles indetectables** –el estándar

terapéutico es una CVP < 50 copias de ARN por mililitro de sangre– durante el máximo tiempo posible. Esto persigue restaurar la función inmunitaria y limitar el desarrollo de resistencias virales, que revierta en la reducción de la morbi-mortalidad asociada, mejorando la calidad de vida del paciente para que su esperanza de vida se aproxime a la de la población general (lo cual actualmente se consigue), así como en la prevención de la transmisión del VIH.

La última versión del *Documento de Consenso GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana* (Martínez et al., 2019) establece, en base a diversos estudios observacionales y a dos grandes ensayos clínicos, que **el TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH-1 confirmada, con o sin sintomatología, independientemente del número de linfocitos T CD4+ y del valor de la CVP**, si bien estos parámetros sí deben determinarse previamente. El inicio precoz del TAR se relaciona con una menor frecuencia de transmisión del VIH y de nuevas infecciones, y con una menor incidencia de manifestaciones clínicas debidas a infecciones o procesos tumorales. Es fundamental recordar que, una vez iniciado, **el TAR debe administrarse por tiempo indefinido**, reevaluando periódicamente (dependiendo de comorbilidades, riesgo de interacciones y resistencias, mala adherencia, etc.) la pauta farmacológica administrada a partir de los 6 meses, cuando la infección pasa a ser crónica.

Los **fármacos antirretrovirales** disponibles actualmente se enmarcan en 5 clases:

- **1. Inhibidores de la transcriptasa inversa**
 - a. **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (ITIAN):** fue el primer grupo disponible de fármacos activos contra VIH. Los primeros eran análogos de los

2 Accesible en: www.msobs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf.

nucleótidos naturales (ITIAN, *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos*), con capacidad de impedir la síntesis de ADN viral a partir de la cadena de ARN infectante. Actúan como finalizadores de cadena: la transcriptasa inversa los incorpora como eslabones en la cadena de ADN en formación, pero es incapaz de unir a ellos el eslabón siguiente. Obstaculizan así la incorporación del ADN viral a la dotación genética de la célula infectada. La zidovudina fue el primer medicamento antirretroviral, es el más experimentado y se considera la base del tratamiento. Como consideración muy general, hay dos perfiles distintos de efectos adversos dentro del grupo: a) la **zidovudina** y (con menor intensidad) la **lamivudina** tienen toxicidad hematológica (anemia y neutropenia) y gastrointestinal (náuseas); la **emtricitabina** presenta un marcado parecido con la lamivudina, estructural, farmacológico y clínico; b) por su parte, **didanosina** y **estavudina** presentan, en grados diferentes, riesgo de neuropatía periférica y pancreatitis. Además, **abacavir** produce reacciones hipersensibilidad potencialmente fatales en un 3% de los pacientes, asociados con la presencia del alelo HLA-B*5701. El **tenofovir** fue el primero de una subclase de los ITIAN, los **derivados nucleotídicos** (a diferencia de los nucleosídicos), que presenta la peculiaridad de acortar el proceso bioquímico intracelular de fosforilación (un paso imprescindible para la activación farmacológica de estos principios activos), además de facilitar su paso a través de las membranas celulares. Tenofovir está comercializado en 2 formulaciones diferentes: **tenofovir disoproxilo** y **tenofovir alafenamida**.

b. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN): Su estructura química está muy alejada a la de los ITIAN. Los fármacos de este grupo que están actualmente disponibles son **nevirapina**, **efavirenz**, **etravirina** y **rilpivirina**. No parecen presentar resistencia cruzada con los derivados nucleosídicos (zidovudina, especialmente), aunque la resistencia frente a la nevirapina aparece de forma relativamente rápida, salvo que se utilice asociada con otros antirretrovirales (2 es el número mínimo recomendado). Los ITINN se unen al enzima en

una zona relacionada aunque diferente de la utilizada por los ITIAN, por lo que son capaces de evitar la aparición de resistencias asociadas a mutaciones de esa zona de fijación.

- **2. Inhibidores de la proteasa (IP):** interfieren en una etapa vital en el ensamblaje de nuevos viriones y la diseminación del virus. Al inhibir la aspartil proteasa viral, impiden su acción catalítica sobre las cadenas precursoras de muchas proteínas esenciales para el VIH (incluyendo la transcriptasa inversa, la propia proteasa y varias proteínas estructurales), de manera que el virus no es capaz de producir las proteínas funcionales y se liberarán partículas víricas no infectantes. Los inhibidores de la proteasa imitan la estructura química de los puntos de la cadena peptídica donde el enzima produce los cortes, bloqueando así su acción. Su potencia antiviral es, *grosso modo*, superior a la de los inhibidores de la transcriptasa inversa, siendo también muy susceptibles a las resistencias debidas a mutaciones, pero con las ventajas de no precisar activación del fármaco en el interior de la célula infectada y de presentar actividad frente a la mayoría de cepas de VIH-1 y también de VIH-2. A día de hoy, están disponibles en España: **atazanavir**, **darunavir**, **indinavir**, **lopinavir**, **fosamprenavir**, **ritonavir**, **saquinavir** y **tipranavir**. Salvo indinavir (prácticamente en desuso) y ritonavir, todos ellos se emplean en clínica potenciados con ritonavir o cobicistat.
- **3. Inhibidores de la integrasa (INI):** la integrasa es un enzima codificado por el virus que facilita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped (linfocitos T), en un proceso que es indispensable para la replicación viral: una vez integrado el ADN viral, la maquinaria celular llevará a cabo la duplicación del ADN. Estos fármacos inhiben el tercero de los cuatro pasos del proceso de integración catalizados por el enzima (la transferencia de hebras). Hasta hace poco, los INI comerciali-

zados en España eran 3: **raltegravir**, **elvitegravir** y **dolutegravir**. En julio de 2018, tras completar los ensayos confirmatorios, se ha autorizado el **bictegravir** en formulación conjunta con emtricitabina y tenofovir alafenamida, de muy reciente comercialización. Todos ellos presentan una estructura pseudo-peptídica que emula químicamente una fracción proteica y así son capaces de actuar de señuelo bioquímico para bloquear la integrasa del VIH.

- **4. Inhibidores de la fusión (IF).** La **enfuvirtida** es el único fármaco autorizado de este grupo, y actúa inhibiendo el proceso en que la cubierta viral se funde con la membrana de los linfocitos, bloqueando así la penetración del VIH-1 en los linfocitos T CD4+. El mecanismo específico transcurre a través de la asociación con la subunidad glicoprotéica *gp41* del VIH-1, de forma que impide el cambio conformacional requerido en ésta para fusionarse con la membrana de los linfocitos. Como consecuencia de su mecanismo de acción, enfuvirtida no es activa frente al VIH-2. Su relativamente frecuente toxicidad (evidenciada, sobre todo, por pérdida de peso y neuropatía periférica) y su complejidad de administración –al tratarse de un péptido, no es absorbible por vía oral y debe administrarse por vía subcutánea– restringen su empleo al TAR de rescate avanzado a pacientes sin otras posibilidades terapéuticas.
- **5. Inhibidores del co-receptor CCR5.** **Maraviroc** es el único fármaco comercializado en España que actúa inhibiendo el co-receptor humano de quimiocinas CCR5, impidiendo con ello la penetración del VIH con tropismo CCR5 (virus R5). Maraviroc carece de actividad frente a VIH con tropismo CXCR4 (virus X4) o con tropismo dual CCR5/CXCR4. Estos co-receptores son requeridos, junto con el CD4, para facilitar la unión de la membrana celular con la cápside del VIH y, en consecuencia, la penetración del contenido del virus en el citoplasma de la célula infectada.

Las cepas que infectan a monocitos y macrófagos, que son las primeras seleccionadas por el VIH, son R5 o monocitotropas; después el virus evoluciona cambiando su tropismo hacia un tropismo CXCR4 (X4), que son las que infectan preferentemente a los linfocitos. Maraviroc se une a la región proteica del co-receptor CCR5 exterior a la membrana, provocando un cambio estable de su conformación y haciéndola inasequible para las quimiocinas del VIH: se trata de una forma de inhibición alostérica no competitiva. Así, el VIH con tropismo CCR5 no es capaz de actuar sobre tal co-receptor, impidiendo la unión del VIH a la célula y, consecuentemente, la infección por el virus. Su principal ventaja es que no presenta resistencia cruzada con otros antirretrovirales, por lo que se recomienda limitar la administración maraviroc exclusivamente en TAR de rescate en pacientes con cepas multirresistentes de VIH-1 que sean R5-tropicas.

A día de hoy, la elección preferente para el TAR de inicio se basa en **combinaciones de, al menos, 3 fármacos (Tabla 1)**. El uso combinado de fármacos limita la supervivencia de cepas resistente, pero su uso inadecuado puede limitar el uso de algunas alternativas. Aunque se han estudiado combinaciones eficaces con menor número de fármacos, las autoridades sanitarias no las han autorizado aún como TAR de inicio.

Para seleccionar una u otra familia de fármacos se valorarán las ventajas que aportan: el potencial de interacciones farmacológicas (menor en los INI, seguido de ITINN y mayor en los IP), la mayor barrera genética frente a resistencias (en los IP), y el menor coste (de los ITINN). Una pauta con dos ITIAN

Tabla 1. Combinaciones de fármacos recomendadas en el tar de inicio.

Pautas Preferentes	
2 ITIAN + 1 INI	BIC/FTC/TAF DTG/ABC/3TC DTG+FTC/TAF RAL+FTC/TAF DTG/3TC
Pautas Alternativas	
2 ITIAN + 1 INI	EVG(COBI)/FTC/TAF
2 ITIAN + 1 IP (potenciado)*	DRV(COBI o RTV)+FTC/TAF
2 ITIAN + 1 ITINN ³	RPV/FTC/TAF DOR+FTC/TAF
Otras Pautas Posibles	
2 ITIAN + 1 INI	RAL+ABC/3TC
2 ITIAN + 1 IP (potenciado)*	ATV(COBI o RTV)+FTC/TAF DRV(COBI o RTV)+ABC/3TC
2 ITIAN + 1 ITINN	EFV+FTC/TAF

* Entre paréntesis se indica los fármacos que se emplean para potenciar a los IP. Abreviaturas. 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; BID: bictegravir; COBI: cobicistat; DOR: doravirina; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; RTV: ritonavir; TAF: tenofovir alafenamida; TDx: tenofovir disoproxil; ZDV: zidovudina.

(preferentemente tenofovir/emtricitabina) y un INI (raltegravir) puede tener la ventaja de una mayor concentración en las secreciones genitales para reducir más rápidamente la CVP durante las primeras 4-8 semanas en comparación con los IP o ITINN, facilitando la reducción de los contagios por vía sexual. Si no se dispone del resultado del estudio de mutaciones de resistencia es preferible comenzar con una pauta basada en un IP potenciado (que presentan actividad frente a la mayoría de cepas VIH-1) hasta tener los resultados. No se recomiendan como tratamientos de inicio pautas libres de ITIAN ni monoterapia con IP potenciados.

Las combinaciones de tres fármacos (2 ITIAN + 1 INI o 1 ITINN o 1 IP potenciado) previamente indicadas constituyen también el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por VIH, referida al periodo de más de 6

meses tras la primoinfección. En este periodo de la infección, rige igualmente la recomendación principal de iniciar el tratamiento en todos los pacientes diagnosticados de VIH-1, presenten o no sintomatología, e independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ y la determinación de CVP.

Debe tenerse presente que la aparición de resistencias es un fenómeno inevitable y su detección por métodos genotípicos es muy útil en casos de fracaso virológico, orientando a la prescripción de terapias de rescate. Diversas circunstancias, incluyendo el fracaso virológico (motivado en muchos casos por la acumulación de resistencias virales), obligan a un cambio proactivo del TAR, si bien no se recomienda suspender el TAR en pacientes con fracaso virológico avanzado y sin opciones terapéuticas de rescate (Fernández-Moriano, 2018).

³ Cabe destacar que los regímenes basados en ITINN han sido clásicamente considerados por la OMS como tratamientos de 1ª línea, especialmente desde que se iniciara en torno al año 2004 la cobertura de tratamiento en países de bajos y medios ingresos; el motivo de ello era el bajo coste de esos fármacos y que fueron los primeros en estar disponibles en medicamentos combinados de dosis fija. No obstante, la alta tasa de resistencias a los ITINN en los casos de infección por VIH de nuevo diagnóstico (> 10% en algunas regiones) ha motivado que los regímenes preferenciales incluyan el INI de 2ª generación dolutegravir, de mayor barrera genética.

Acción y mecanismo

Doravirina es un potente inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 de tipo no nucleosídico (ITINN) que inhibe la replicación del virus en la célula hospedadora. Se unirá a la enzima en una zona relacionada pero diferente de las usadas por los ITIAN, actuando por unión no competitiva en un lugar cercano al centro catalítico de la enzima, pero sin incorporarse a la cadena de ADN viral en formación (a partir del ARN infectante) y sin necesidad de ser fosforilado para su activación. En cambio, no inhibe las ADN polimerasas celulares α , β ni la ADN polimerasa γ mitocondrial del ser humano. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a otros ITINN.

En los ensayos preclínicos, el fármaco ha mostrado un valor de CE_{50} (concentración eficaz que inhibe la replicación viral en un 50%) de $12,0 \pm 4,4$ nM frente a cepas de laboratorio naturales (o *wild type*) del VIH 1, exhibiendo una menor actividad inhibitoria frente a cepas mutantes del virus (CE_{50} en el rango de 21-55 nM para mutantes como K103N, Y181C, G190A, y K103N/Y181C). En otros cultivos celulares, se

ha mostrado activo frente a una amplia variedad de subtipos virales (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) con valores de CE_{50} comprendidos entre 1,2 y 10,0 nM, siendo además esta actividad sinérgica –o, al menos, no antagonista– en combinación con los demás ITINN (efavirenz, etravirina, nevirapina o rilpivirina), los ITIAN (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir disoproxil o zidovudina), los IP darunavir o indinavir, el inhibidor de la fusión enfuvirtida, el antagonista del correceptor CCR5 maraviroc o el INI raltegravir.

No obstante, se identificaron algunas de las cepas de VIH-1 resistentes –*in vitro*– a doravirina, las cuales pertenecen a distintos subtipos y tienen mutaciones en la transcriptasa inversa parcialmente diferentes a las observadas en el fracaso virológico a otros ITINN. Las mutaciones emergentes relacionadas con la resistencia al efecto del nuevo fármaco implicaban sustituciones aminoacídicas en posición 106 (V106A, V106M, V106I) –siendo éstas las que más frecuentemente aparecían como mutaciones iniciales–, en posición 227 (F227L, F227C, F227V) y en otras posiciones (V108I, H221Y, M230I, L234I, P236L e Y318F); sin embargo, no se seleccionaron otras mutaciones de

resistencia a ITINN frecuentes (K103N, Y181C), lo que indica que la reducción de la susceptibilidad de la enzima no es muy pronunciada con esas mutaciones.

Hay que subrayar que la eficacia clínica de doravirina en pacientes *naïve* (no tratados previamente) solo se ha evaluado en ausencia de resistencias a otros ITINN, habida cuenta de que pacientes cuyo VIH presentaba una mutación de las incluidas en el listado oficial de la IAS (*International Antiviral Society*) estadounidense eran excluidos. Por ello, no se ha establecido definitivamente una resistencia cruzada a doravirina que se asocie con una menor eficacia clínica, si bien se han identificado cepas clínicas del VIH-1 con una disminución notable de la sensibilidad a doravirina de > 100 veces, específicamente las que contenían la sustitución Y188L o sustituciones de V106 en combinación con A98G, H221Y, P225H, F227C o Y318F. Las evidencias clínicas sugieren, además, que las sustituciones emergentes relacionadas con resistencia a doravirina pueden conferir resistencia cruzada a efavirenz, rilpivirina, nevirapina y etravirina.

Aspectos moleculares

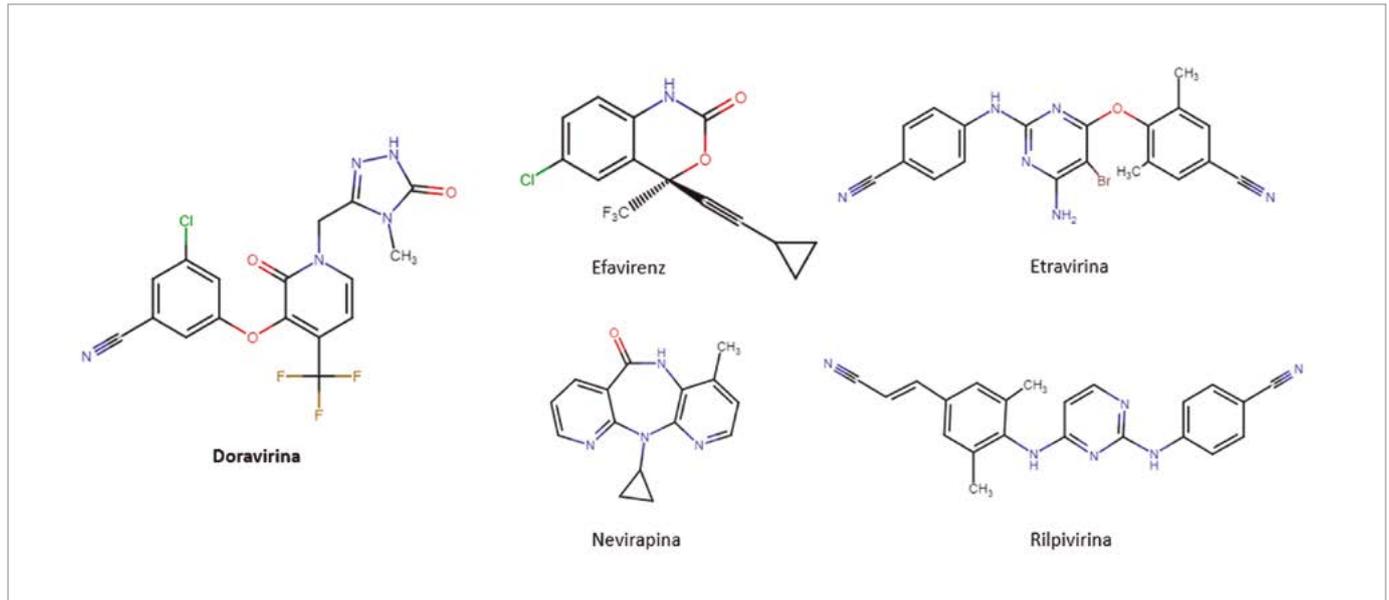
Doravirina es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 de tipo no nucleosídico (ITINN). Con una estructura química muy alejada de la de los ITIAN, pero también distante del resto de ITINN comercializados (**Figura 4**), es un derivado de la piridona con el nombre químico 3-cloro-5-({1-[(4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-3-il}oxi)

benzonitrilo, que se corresponde con una fórmula molecular de $C_{17}H_{11}ClF_3N_5O_3$ y una masa molecular relativa de 425,75 g/mol. Este compuesto no quiral se presenta como un polvo blanco o blanquecino, no higroscópico y cristalino, prácticamente insoluble en agua.

La compañía que ha desarrollado clínicamente la doravirina también

desarrolla en paralelo un medicamento multicomponente, en que doravirina se asocia a dosis fija con tenofovir disoproxil y lamivudina (Deltrigo®), que aún no está disponible en España.

Figura 4. Estructuras químicas de los 5 inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) disponibles en España.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de doravirina en la indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante tres ensayos clínicos pivota-les de fase 3, dos de ellos controlados con comparadores activos realizados en pacientes con infección por VIH-1 no tratados previamente (naïve) y otro abierto llevado a cabo en pacientes virológicamente suprimidos y sin antecedentes de fracaso al tratamiento.

PACIENTES NAÏVE

Los dos ensayos pivota-les realizados en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo fueron controlados, multicéntricos y multinacionales, aleatorizados (1:1) y doblemente ciegos. Ambos evaluaron la eficacia y seguridad de doravirina en combinación con dos ITIAN, y compartieron criterios de inclusión y exclusión de pacientes, a excepción de la lista de mutaciones⁴ usadas como criterio de exclusión (dependiente de los fármacos inclui-

dos en los brazos de estudio). Así, los pacientes debían de tener una carga viral de ≥ 1.000 copias de ARN/ml y un aclaramiento de creatinina de ≥ 50 ml/min, sin restricciones según el recuento de células CD4+.

El ensayo **DRIVE-FORWARD** aleatorizó un total de 766 pacientes, quienes recibieron al menos una dosis de un régimen compuesto por doravirina (100 mg/día) o el comparador activo darunavir/ritonavir (800/100 mg/día), siempre en combinación con 2 ITIAN a elección del investigador, esto es, emtricitabina/tenofovir disoproxilato (lo recibieron el 87% de los pacientes) o abacavir/lamivudina (en el 13% de pacientes). Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas entre los brazos de estudio, destacando que la mediana de edad era de 33 años, una mayoría (84%) eran varones, de raza blanca (73%), un 86% tenía un recuento de linfocitos T CD4+ > 200 células/mm³, un 20% presentaba > 100.000 copias ARN/ml, un 4% tenía coinfección por los virus de la hepatitis

B o C y el 10% tenían antecedentes de SIDA. La variable primaria del estudio fue el porcentaje de pacientes que cumplían una carga viral de < 40 copias de ARN/ml a la semana 48.

Por su parte, en el ensayo **DRIVE-AHEAD**, 728 pacientes fueron asignados al azar a recibir al menos una dosis del régimen experimental doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato (100/300/245 mg/día) o bien del comparador activo compuesto por efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilato. En este caso, con las características también equilibradas entre los grupos de tratamiento (y similares a las de la población del estudio **DRIVE-FORWARD**), la mediana de edad de los pacientes en el momento basal fue de 31 años, el 85% eran varones, el 48% de raza blanca, el 3% estaba coinfectado con virus de hepatitis B o C, el 14% tenía antecedentes de SIDA, un 21% tenía una carga viral de > 100.000 copias de ARN/ml y el 88% un recuento de linfocitos T CD4+ < 200 células/mm³. Como variable principal se evaluó la

4 Las siguientes sustituciones de resistencia a ITINN fueron parte de los criterios de exclusión: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia de los estudios pivotaes que evaluaron regímenes con doravirina en pacientes no tratados previamente.

Ensayo clínico	DRIVE-FORWARD (N= 766)		DRIVE-AHEAD (N= 728)	
Brazos de tratamiento	DOR + 2 ITIAN	DRV(RTV) + 2 ITIAN	DOR/3TC/TDx	EFV/FTC/TDx
Número de pacientes (N)	383	383	364	364
Pacientes con ARN viral < 40 copias/ml – % (N)				
Semana 48	83,3% (319/383)	79,1% (303/383)	83,8% (305/364)	79,7% (290/364)
Diferencia (IC _{95%})	4,2% (-1,4 a 9,7)		4,1% (-1,5 a 9,7)	
Semana 96	72% (N= 379)	64% (N= 376)	76% (N= 364)	73% (N= 364)
Diferencia (IC _{95%})	7,6% (1,0 a 14,2)		3,3% (-3,1 a 9,6)	
Pacientes con ARN viral < 40 copias/ml a la semana 48 según factores basales – % (N)				
Nº copias ARN viral				
≤ 100.000 copias/ml	90% (256/285)	88% (248/282)	91% (251/277)	91% (234/258)
> 100.000 copias/ml	80% (63/79)	75% (54/72)	78% (54/69)	77% (56/73)
Recuento de células CD4+				
≤ 200 células/μl	83% (34/41)	70% (43/61)	64% (27/42)	81% (35/43)
> 200 células/μl	88% (285/323)	88% (260/294)	91% (278/304)	89% (255/288)
Tratamiento de base con ITIAN				
TDx/FTC	87% (276/316)	86% (267/312)	NA	NA
ABC/3TC	90% (43/48)	84% (36/43)		
Subtipo viral				
B	87% (222/254)	86% (219/255)	87% (194/222)	88% (199/226)
No B	88% (97/110)	84% (84/100)	89% (109/122)	87% (91/105)
Referencias	Molina et al., 2018; Molina et al., 2020		Orkin et al., 2019	

Abreviaturas. 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; DOR: doravirina; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; NA: no aplica; RTV: ritonavir; TDx: tenofovir disoproxil.

seguridad, en términos comparativos con los eventos adversos típicamente derivados de efavirenz (mareo, trastornos del sueño y sensibilidad alterada).

En la siguiente **Tabla 2** se muestra un resumen de los principales resultados de eficacia reportados para la población total de los dos estudios citados, tanto a la semana 48 como a la semana 96 (en este punto temporal, algunos pacientes sin datos de viremia fueron excluidos). La eficacia de las pautas a base de doravirina se muestra uniforme entre todas las características demográficas e independiente de los factores pronósticos basales. En esa línea, el EPAR de la EMA (EMA, 2018) refleja que la eficacia de los tratamientos comparados en los estudios era similar entre los distintos subtipos virales y no difería notablemente entre los distintos brazos. Habida cuenta de que el tratamiento antirretroviral es crónico, se ha planificado una extensión de otras 96 semanas para ambos

estudios, que aportará datos más sólidos a largo plazo de la eficacia y de la seguridad de los regímenes que contienen doravirina.

Adicionalmente, se realizó un estudio de fase 2b (de hallazgo de dosis óptima), doble ciego y aleatorizado (estudio P007), en pacientes adultos infectados por el VIH-1 y sin tratamiento antirretroviral previo (N= 340). En la primera de sus dos partes, el estudio (N= 210) comparó el tratamiento con doravirina en dosis crecientes de 25-50-100 mg/día con efavirenz de 200 o 600 mg/día, ambos combinados con tenofovir y emtricitabina (estos administrados en tratamiento abierto). Los resultados divulgados (Gatell et al., 2019) demuestran que a la semana 24, la proporción de pacientes con < 40 copias de ARN viral/ml fue del 72,9% con doravirina 100 mg y de 73,1% con efavirenz, lo que prueba la no inferioridad de doravirina en pacientes naïve. Con la incorporación de 132 más pa-

cientes a una segunda fase del estudio (en la que todos recibieron doravirina a la dosis seleccionada de 100 mg/día o efavirenz 600 mg/día), las tasas de pacientes respondedores a la semana 48 eran similares entre ambos grupos de tratamiento (78 vs. 79%); ese patrón se mantenía a la semana 96, aunque con tasas de respondedores más bajas en ambos brazos debido a un mayor número de discontinuaciones.

PACIENTES VIROLÓGICAMENTE SUPRIMIDOS

La eficacia de TAR con doravirina en pacientes ya tratados eficazmente (con carga viral de < 40 copias de ARN/ml) durante al menos 6 meses con un régimen a base de 2 ITIAN (combinados bien con un IP potenciado, con el INI elvitegravir potenciado o bien con un ITINN) ha sido evaluada en el

ensayo **DRIVE-SHIFT**, un estudio de no-inferioridad de fase 3, abierto y controlado con comparador activo. Dicho estudio aleatorizó un total de 673 pacientes (edad media de 43 años, 84% hombres y 76% de raza blanca) – sin antecedentes de fracaso virológico ni documentación genotípica previa de mutaciones de resistencia⁵ a doravirina, lamivudina y tenofovir– a cambiar el tratamiento a doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato al inicio del ensayo (N=447, grupo A) o mantener su pauta inicial hasta la semana 24 y cambiar entonces a dicha pauta con doravirina (N=223, grupo B).

Los resultados del estudio (Johnson *et al.*, 2019) demuestran que un cambio inmediato a doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxilato mostraba no-inferioridad en la semana 48 en comparación con la continuación de la pauta posológica inicial hasta la semana 24: en el grupo A, un 90% de pacientes tenía < 40 copias de ARN viral/ml, en comparación con el 93% en el grupo B (diferencia de -3,6%; IC_{95%} -8,0 a 0,9); los resultados fueron muy parecidos (todos en el rango de 89-95% de tasa de respuesta media) con independencia del régimen de TAR recibido previamente por los pacientes, y se observaron resultados coherentes para la comparación en la semana 24 del estudio en cada grupo de tratamiento. La eficacia evidenciada en ambos brazos –en términos de niveles de < 40 copias de ARN viral/ml– fue superior entre pacientes con un mayor recuento basal de linfocitos T CD4+ (≥ 200 células/mm³: 90% en el grupo A y 94% en el grupo B) en comparación con los que

presentaban un recuento menor (< 200 células/mm³: 77% en el grupo A y 75% en el grupo B).

Cabe destacar, además, que ningún paciente desarrolló resistencia genotípica o fenotípica al régimen con doravirina en las primeras 48 semanas del estudio, bien cambiaran al inicio o a la semana 24. Asimismo, ninguno de los 24 pacientes incluidos con mutaciones de ITINN iniciales (K103N, G190A o Y181C) experimentó fallo virológico hasta la semana 48 o hasta el momento de la interrupción del tratamiento.

Finalmente, la **seguridad** clínica de doravirina parece bien definida en base a datos procedentes de 1.657 pacientes con infección por VIH-1 (747 pacientes en los estudios de fase 3) que recibieron al menos una dosis durante su desarrollo clínico, bien del fármaco solo o en asociación con otros antirretrovirales; un total de 667 pacientes han estado expuestos a la dosis autorizada de doravirina durante más de 48 semanas. En base a los datos de los estudios pivotaes en pacientes naïve, la EMA considera que el perfil toxicológico de doravirina (con o sin tenofovir/lamivudina) es favorable, y tiene una tolerabilidad comparable o mejor que darunavir (potenciado con ritonavir) y que efavirenz, con mayores tiempos hasta la discontinuación del tratamiento. Así, en un análisis agrupado que combinó los datos de los dos ensayos pivotaes, la proporción de pacientes que abandonó el tratamiento por un evento adverso hasta la semana 48 fue significativamente menor en el grupo de tratamiento con doravirina

(2,8 %) que en el grupo de tratamiento combinado con efavirenz (6,1 %).

En general, las reacciones adversas posibles o probablemente relacionadas con doravirina son escasas y leves, siendo las notificadas con más frecuencia: náuseas (4%) y cefalea (3%); de hecho, el fármaco no se asoció en estudios preclínicos con toxicidad órgano-específica de ningún tipo. En comparación con el TAR a base de efavirenz, que también pertenece al grupo de los ITINN, la doravirina se asoció con una menor tasa de eventos neuropsiquiátricos (23,6% vs. 56,9%, relacionados o no con el tratamiento), un menor riesgo de rash cutáneo (4,7% vs. 12,1%) y un perfil lipídico más favorable (0-0,3% vs. 1,1-1,4% de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia). En la comparación con darunavir (potenciado con ritonavir), doravirina mostró un mejor perfil lipídico (0,3% vs. 1,8% de hipercolesterolemia) y menos eventos adversos gastrointestinales (35,8% vs. 42,3%, relacionados o no con el tratamiento). No obstante, en los brazos de tratamiento con doravirina se notificaron elevaciones ligeras de los niveles de bilirrubina –signo de posible toxicidad hepática– con mayor frecuencia que en los controles (~6% vs. 1,5% con darunavir potenciado y 0% con efavirenz), si bien esto se ha explicado por la muy baja frecuencia de tales eventos con los comparadores (que incluso han mostrado efectos reductores), considerando que el efecto doravirina está en línea con otros antirretrovirales que se asocian con efectos nulos sobre el aclaramiento de bilirrubina (EMA, 2018).

5 Las sustituciones de resistencia a ITINN consideradas como criterios de exclusión fueron las mismas que para los ensayos DRIVE-FORWARD y DRIVE-AHEAD (previamente comentadas), a excepción de K103N, G190A e Y181C, que sí se aceptaron.

Aspectos innovadores

Doravirina es un nuevo inhibidor de la enzima transcriptasa inversa del VIH-1 de tipo no nucleosídico (ITINN) que inhibe de forma potente la replicación del virus en la célula hospedadora. Se une específicamente a la enzima viral de forma no competitiva (en una zona cercana pero diferente del centro catalítico de la enzima, usado por los ITIAN) y sin incorporarse a la cadena de ADN viral en formación, pero no inhibe las ADN polimerasas celulares α , β ni la ADN polimerasa γ mitocondrial del ser humano. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a otros ITINN.

La eficacia y seguridad clínicas de doravirina por vía oral han sido sólidamente contrastadas en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (naïve) mediante dos amplios estudios pivotales de fase 3, aleatorizados, controlados y doblemente ciegos, que incluyeron una población de pacientes representativa de la población diana, y con características demográficas y de la enfermedad similares. En el primero de ellos (N= 766), doravirina se comparó frente al inhibidor de la proteasa darunavir (potenciado con ritonavir), ambos en combinación con 2 ITIAN, y demostró una eficacia similar y no inferior al comparador: a la semana 48, la proporción de pacientes con < 40 copias de ARN viral/ml fue del 83% y 79%, respectivamente; esa tendencia se mantuvo a la semana 96 (72% vs. 64%) y fue independiente de la combinación de ITIAN usados de base. El segundo estudio (N= 728) demostró que la combinación de doravirina/lamivudina/tenofovir tampoco es inferior en términos de eficacia a otra combinación de 1 ITINN con 2 ITIANN (efavirenz/emtricitabina/tenofovir):

las tasas de pacientes respondedores (< 40 copias de ARN viral/ml) a la semana 48 fueron, respectivamente, del 84% y 80%; de nuevo, ese patrón se mantuvo hasta la semana 96 (76% y 73%). Un ensayo de fase 2b aportó datos adicionales de soporte que respaldan la no inferioridad de doravirina frente a efavirenz, en ese caso comparados de forma directa (ambos coadministrados con los mismos ITIAN de base): a la semana 24, los pacientes de ambos brazos respondieron en igual grado (73%), con una eficacia consistente hasta la semana 96.

Por otra parte, un tercer ensayo pivotal (N= 673), aleatorizado, controlado y abierto, demostró que la combinación a dosis fija de doravirina, lamivudina y tenofovir en *régimen de pastilla única* es también significativamente eficaz en pacientes virológicamente suprimidos con un régimen de 2 ITIAN más un tercer fármaco y sin antecedentes de fracaso virológico ni de mutaciones de resistencia a doravirina, lamivudina y tenofovir. Así, a la semana 48, el cambio al régimen experimental en el inicio se mostró no inferior respecto al cambio en la semana 24 (90% vs. 94% de pacientes con < 40 copias de ARN viral/ml en ambos brazos), con independencia del TAR previo. De manera interesante, ningún paciente desarrolló resistencias al régimen con doravirina.

Los resultados de los dos estudios en pacientes naïve indican que la no inferioridad de doravirina frente a sus comparadores es independiente de la viremia basal, del recuento de células CD4+ y del subtipo viral. Hay que subrayar que los comparadores empleados son actualmente considerados por la guía de la Sociedad Clínica Europea del SIDA⁶ (EACS) como opciones recomendadas de TAR de inicio (darunavir/ritonavir) o como regímenes alternativos (efavirenz), de manera que se conside-

ran adecuados por la EMA. El límite de no inferioridad, establecido en el 10%, también se consideró adecuado. La principal limitación de estos ensayos radica en que todas las mutaciones de resistencia frente a ITINN fueron consideradas criterios de exclusión, de manera que la autorización de doravirina se limita a su uso en pacientes sin antecedentes de mutaciones de resistencia a ITINN. De igual modo, no ha sido estudiado en pacientes insatisfactoriamente tratados, por lo que por ahora no se plantea como alternativa ante un fracaso del TAR de inicio.

Con respecto a la seguridad, el perfil toxicológico de doravirina parece aceptable, con buena tolerabilidad, comparable a la de otros antirretrovirales de uso común; es un perfil similar o mejor que el de darunavir potenciado y que el de efavirenz, con una baja tasa de interrupción del tratamiento por eventos adversos (en torno al 3%, vs. 6% con regímenes con efavirenz). Entre las reacciones adversas relacionadas con doravirina, por lo general escasas y leves, sobresalen las náuseas (4%) y la cefalea (3%). Con un perfil lipídico neutro e insignificante efecto sobre los niveles de bilirrubina, se asocia con un menor riesgo de eventos neuropsiquiátricos y rash cutáneo que efavirenz, y con una menor tasa de eventos gastrointestinales que darunavir.

Para posicionar a doravirina en el vasto arsenal terapéutico antirretroviral, conviene recordar antes, según sugería un amplio meta-análisis (Messiaen *et al.*, 2013) y así se recoge en las recomendaciones del documento de consenso de GeSIDA (Martínez *et al.*, 2020), que la adición –a los ITIAN– de un fármaco de la clase de los inhibidores de la integrasa (INI) como tratamiento de primera línea de la infección por VIH da lugar a mejores resultados clínicos que otros grupos como los

inhibidores de la proteasa (IP); en especial, si el INI es dolutegravir o bictegravir, ambos de elevada barrera frente a las mutaciones del VIH. Por tanto, se acepta que el llamado *standard of care* del TAR de inicio está constituido por 2 ITIAN (tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina) más un INI (dolutegravir, raltegravir o bictegravir).

Sin haber sido comparado frente a esos INI considerados como opción preferente, doravirina se encuadra en el grupo de los ITINN, cuyo uso actualmente se incluye en las principales guías clínicas como parte de los regímenes alternativos, fundamentalmente por desventajas en términos de tolerabilidad (efectos adversos sobre el sistema nervioso de efavirenz, toxicidad hepática y rash debidos a nevirapina) o eficacia (rilpivirina no se indica en pacientes con alta carga viral ni en coadministración con inhibidores de la bomba de protones, y etravirina requiere dos tomas diarias). Además, en algunas regiones geográficas, las resistencias virales a ITINN han crecido tanto que hacen conveniente la incorporación de nuevos agentes que carezcan de la necesidad de *screening* de resistencias previo al inicio del TAR.

Doravirina fue desarrollado con el objetivo de superar esas limitaciones de

los ITINN ya comercializados. La evidencia disponible apunta a que podría tener una barrera genética en parte superior a efavirenz, lo cual podría favorecerse por sus propiedades farmacocinéticas, entre las que destaca una vida media (~15 h) considerablemente más corta que la de efavirenz o rilpivirina (~40-45 h), que puede contribuir a reducir el riesgo de desarrollo de resistencias en caso de que se detenga el tratamiento (problema a menudo considerado entre los fármacos del grupo). Pero para sacar conclusiones sólidas al respecto, la relevancia clínica de la barrera genética de doravirina aún debe investigarse detalladamente (especialmente en pacientes con antecedentes de resistencia a algún ITINN y en pacientes ineficazmente tratados). Otra relativa ventaja del fármaco es que no requiere potenciador farmacocinético y tiene un reducido riesgo de interacciones farmacológicas, las cuales no parecen ser importantes clínicamente. Por último, la combinación de doravirina con lamivudina y tenofovir en un único medicamento (Delstrigo®) –aún no comercializado en España– puede aportar una mejora en términos de adherencia (considerada la primera causa de fracaso terapéutico del TAR) en comparación con el medicamento monocomponente, al reducir el número de medicamentos que el paciente debe tomar diariamente.

En resumen, doravirina ha demostrado que, en combinación con 2 ITIAN, aporta un beneficio clínico relevante y similar al del IP darunavir (potenciado con ritonavir) y al del ITINN efavirenz en pacientes naïve sin antecedentes de resistencia viral a fármacos de su clase, con una eficacia independiente de los parámetros basales típicamente considerados. Además, presenta una buena tolerabilidad, que mejora el perfil de los antirretrovirales usados como comparadores activos. Por todo ello, puede ser el ITINN de elección en caso de que se decida un TAR de inicio a base de 2 ITIANN más 1 ITINN. Sin embargo, parece que el beneficio clínico que pueda aportar la doravirina no supera, con la evidencia hasta ahora disponible, al de los antirretrovirales preferidos en el TAR de inicio (los INI), ni supone ninguna innovación a nivel mecanístico. A expensas aún de las consideraciones del IPT de la AEMPS, se puede concluir que doravirina se posicionará en regímenes de TAR alternativos a los de primera línea, sin implicar una innovación sustancial frente a las opciones ya disponibles para pacientes con infección por VIH-1 sin tratamiento previo. No se empleará, por ahora, en regímenes de cambio de TAR tras un fracaso virológico.

Valoración

Doravirina

▼ Pifeltro® (MSD)

Grupo Terapéutico (ATC): J05AG06. ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA. INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA.

Indicaciones autorizadas: tratamiento, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, de adultos infectados por el VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN).

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Efavirenz	Sustiva	Bristol Myers Squibb	1999
Nevirapina	Viramune	Boehringer Ingelheim	2000
Efavirenz / emtricitabina / tenofovir disoproxilo	Atripla	Gilead	2007
Etravirina	Intelence	Janssen-Cilag	2012
Rilpivirina	Edurant	Janssen-Cilag	2012
Rilpivirina / emtricitabina / tenofovir disoproxilo	Eviplera	Gilead	2012
Rilpivirina / emtricitabina / tenofovir alafenamida	Odefsey	Gilead	2016
Rilpivirina / dolutegravir	Juluca	Viiiv Healthcare	2019

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Pifeltro® (doravirina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181332001/FT_1181332001.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Pifeltro®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMA/821709/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pifeltro-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Infección por VIH. Panorama Actual Med. 2018; 42(419): 1133-67.

Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Arastéh K, Hoffmann C et al. Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naive adults with HIV-1 infection in a Phase IIb trial. *Antivir Ther.* 2019; 24(6): 425-35. DOI: 10.3851/IMP3323.

Johnson M, Kumar P, Molina JM, Rizzardini G, Cahn P, Bickel M et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019; 81(4): 463-72. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002056

Martínez E, Arribas JR, Polo R et al. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualiza-

ción julio 2020. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf.

Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselsaers N, Vandekerkhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(1): e52562. DOI: 10.1371/journal.pone.0052562.

Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV.* 2020; 7(1): e16-e26. DOI: 10.1016/S2352-3018(19)30336-4.

Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018; 5(5): e211-e220. DOI: 10.1016/S2352-3018(18)30021-3.

Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(4): 535-44. DOI: 10.1093/cid/ciy540.

PROGRAMA 2020

farmacia y vacunas

cursos
#Online
¡Inscríbete!
Portalfarm.com



VACUNACIÓN ANTIGRIPAL

1ª Edición

Del 14 oct al 16 nov 2020

Plazo de inscripción:
hasta el 7 de oct 2020

2ª Edición

Del 16 nov al 21 dic 2020

Plazo de inscripción:
hasta el 9 de nov 2020

3ª Edición

Del 21 dic 2020 al 25 ene 2021

Plazo de inscripción:
hasta el 14 de dic 2020

OBJETIVO

Actualizar el conocimiento de los farmacéuticos sobre la gripe y sus consecuencias en nuestro medio, los tipos de vacunas disponibles y la importancia de la vacunación en su prevención, especialmente en los grupos vulnerables, y favorecer su labor asistencial para contribuir a aumentar la cobertura vacunal frente a esta enfermedad.

Cuota de inscripción:

Colegiado: 10€

No colegiado: 100€

PROGRAMA

Capítulo 1:

Fundamentos de la vacunación

Capítulo 2:

La gripe

Capítulo 3:

Panorámica sobre los influenzavirus

Capítulo 4:

Vacunación antigripal

Solicitada acreditación*

 **Formación**
continuada

Con la colaboración de: **SANOPI PASTEUR** 

 **Farmacéuticos**
Consejo General de Colegios Farmacéuticos