

## Journal Club de ICAP

El Journal Club de ICAP está diseñado para informar al personal y a los colegas de ICAP sobre la literatura científica más reciente dado que brinda un resumen sucinto y un análisis crítico de estudios importantes, y analiza las implicaciones de la investigación en el trabajo clínico.

### Artículo

Ombajo LA, Penner J, Nkuranga J y otros. **Cambio de segunda línea a dolutegravir para el tratamiento de la infección por VIH.** *N Engl J Med.* 2023;388(25):2349-2359.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2210005>

### Resumen del estudio

El Cambio de Segunda Línea a Dolutegravir fue un ensayo abierto, aleatorizado, controlado y de no inferioridad que evaluó la eficacia de cambiar a adultos que habían logrado la supresión viral en un régimen de terapia antirretroviral (TAR) con inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir de segunda línea a un régimen de TAR basado en dolutegravir sin información del genotipo.

### Escenario del estudio

- Cuatro sitios para el tratamiento del VIH en Kenia.

### Métodos

- Los adultos que viven con VIH eran elegibles para participar si tenían 18 años de edad o más, si habían estado recibiendo TAR de segunda línea que contenía dos inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos (ITIN) y un IP potenciado con ritonavir durante al menos 24 semanas, y si tenían una carga viral (CV) mayor a 50 copias/ml al menos 12 semanas antes y durante la inscripción. Las mujeres no embarazadas en edad fértil debían utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- Los criterios claves de exclusión fueron la exposición previa a un inhibidor de transferencia de la cadena de integrasa (INSTI), el embarazo o la lactancia y las condiciones iniciales que darían lugar a un cambio de régimen, como enfermedad renal o hepática avanzada y anomalías lipídicas de grado 3 o 4.
- Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para cambiar a dolutegravir o continuar con su tratamiento con IP potenciado con ritonavir. Los ITIN iniciales se mantuvieron en ambos grupos.
  - Se administró dolutegravir una vez al día en uno de los siguientes regímenes: como una sola tableta de 50 mg, con una tableta separada de zidovudina-lamivudina coformulada (en dosis de 300 mg y 150 mg, respectivamente) administrada dos veces al día; como una sola tableta coformulada de dolutegravir-lamivudina-

- tenofovir disoproxil fumarato (en dosis de 50 mg, 300 mg y 300 mg, respectivamente) administrada una vez al día; o como una sola tableta coformulada de abacavir-dolutegravir-lamivudina (en dosis de 600 mg, 50 mg y 300 mg) administrada una vez al día.
- El IP potenciado con ritonavir se administró en uno de los siguientes regímenes: como lopinavir potenciado con ritonavir coformulado (en dosis de 50 mg y 200 mg, respectivamente) en dos tabletas administradas dos veces al día; como atazanavir potenciado con ritonavir coformulado (en dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente) en una tableta administrada una vez al día, en combinación con ITIN como zidovudina-lamivudina coformulado (en dosis de 300 mg y 150 mg, respectivamente) en una tableta administrada dos veces al día; como tenofovir disoproxil fumarato-lamivudina coformulado (en dosis de 300 mg y 300 mg, respectivamente) en una tableta administrada una vez al día; o como abacavir-lamivudina coformulado (en dosis de 600 mg y 300 mg) en una tableta administrada una vez al día.
- Las visitas se programaron en las semanas 4, 12, 24, 36 y 48. La adherencia a la terapia se evaluó en cada visita y la adherencia adecuada se definió como la toma de al menos el 95 % de las tabletas según lo evaluado mediante el recuento de pastillas.
  - En cada visita, se realizaron pruebas de embarazo a mujeres en edad fértil. Las mujeres que quedaron embarazadas fueron retiradas del ensayo y se les realizó un seguimiento para documentar los resultados del embarazo.
  - El recuento de CD4, la glucosa en sangre en ayunas y los niveles de lípidos en ayunas se midieron en el momento de la inscripción, a las 24 y 48 semanas.
  - La CV se midió en las semanas 4, 12, 24 y 48. Los participantes con una CV mayor o igual a 50 copias/ml recibieron asesoramiento intensivo y se sometieron a pruebas repetidas.
  - El criterio de valoración principal fue el fracaso virológico en la semana 48, definido como dos CV consecutivas mayores o iguales a 50 copias/ml. Se realizaron pruebas de resistencia genotípica en participantes que tenían una CV mayor o igual a 400 copias/ml.
  - Los resultados secundarios incluyeron el éxito del tratamiento, definido como una CV menor a 50 copias/ml a las 48 semanas; y resultados de seguridad, incluidos eventos adversos clínicos y de laboratorio, cambios en el nivel de glucosa en sangre en ayunas, cambios en las variables de lípidos en ayunas y cambios en el peso corporal.
  - El análisis primario de eficacia se realizó en la población expuesta por intención de tratar, que incluyó a todos los participantes que se sometieron a aleatorización y recibieron al menos una dosis del medicamento del ensayo.
  - El margen de no inferioridad para la diferencia entre grupos en el porcentaje de participantes que cumplieron el criterio de valoración principal fue del 4 %.
  - Se realizó un análisis de eficacia secundario del fracaso del tratamiento utilizando un umbral de CV mayor o igual a 200 copias/ml y un margen de no inferioridad de -10 %.
  - La población por protocolo excluyó a los participantes que no tenían valores de CV disponibles en la semana 48 debido a la interrupción del medicamento del ensayo por razones distintas a la falta de eficacia, violaciones de inscripción o que tuvieron alguna violación del protocolo que se esperaba que afectara la evaluación de eficacia.

- La población de seguridad incluyó a todos los participantes que recibieron al menos una dosis del medicamento del ensayo.

### Población del estudio y seguimiento

- De febrero a septiembre de 2020, se evaluó la elegibilidad de 1114 personas y 795 participantes se sometieron a aleatorización, de los cuales 398 fueron asignados al grupo de dolutegravir y 397 al grupo de IP potenciado con ritonavir.
- Las características iniciales estuvieron equilibradas entre los dos grupos del ensayo. Los participantes tenían una edad promedio de 46 años (entre 19 y 74), el 66.2 % eran mujeres y el 100 % eran de raza negra. Tenían una mediana de CD4 de 423 células/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil [RIC] entre 306 y 589) y habían estado en un régimen de IP potenciado con ritonavir durante una mediana de 5.4 años (RIC entre 3.2 y 7.7).
- Los ITIN combinados incluyeron tenofovir disoproxil fumarato-lamivudina en el 52.8 % de los participantes, zidovudina-lamivudina en el 42.7 % y abacavir-lamivudina en el 4.4 %.
- El régimen inicial de IP potenciado con ritonavir fue atazanavir potenciado con ritonavir en el 79.4 % de los participantes y lopinavir potenciado con ritonavir en el 20.6 %.
- La adherencia se consideró adecuada en el 95.2 % de los participantes (el 95.5 % de los participantes en el grupo de dolutegravir y el 94.9 % de los del grupo de IP potenciado con ritonavir).

### Resultados de eficacia

- En la población expuesta por intención de tratar, el fracaso virológico definido por el protocolo a las 48 semanas ocurrió en el 5.0 % de los participantes en el grupo de dolutegravir y en el 5.1 % en el grupo de IP potenciado con ritonavir (diferencia, -0.04 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %, -3.1 a 3.0), un resultado que cumplió con el criterio de no inferioridad para el criterio de valoración principal.
- El criterio de no inferioridad también se cumplió en la población por protocolo y en el análisis secundario prespecificado de fracaso del tratamiento que utilizó un umbral de CV mayor o igual a 200 copias/ml.
- En el análisis del éxito del tratamiento, el 90.4 % de los participantes en el grupo de dolutegravir y el 91.9 % en el grupo de IP potenciado con ritonavir tuvieron una CV menor de 50 copias/ml a las 48 semanas (diferencia, -1.5 puntos porcentuales; IC del 95 %, -5.4 a 2.5).
- La respuesta virológica fue similar en todos los subgrupos, incluidos los grupos definidos según el sexo, los ITIN y el IP potenciado con ritonavir inicial.
- En el grupo de dolutegravir, 19 de los 20 participantes con fracaso virológico definido por el protocolo tuvieron una CV menor de 200 copias/ml y ninguna muestra se amplificó para pruebas de resistencia genotípica. En el grupo de IP potenciado con ritonavir, 3 de los 20 participantes con falla virológica definida por el protocolo tuvieron una amplificación exitosa: 1 no tenía mutaciones y 2 tenían ITIN y mutaciones de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos sin mutaciones de resistencia a IP.

## Resultados de seguridad

- Hubo 64 eventos adversos de grado 3 o 4, 4 eventos que llevaron a la interrupción del tratamiento (1 en el grupo de dolutegravir y 3 en el grupo de IP potenciado con ritonavir), 16 eventos adversos graves y 6 muertes; ninguna de las muertes se consideró relacionada con el medicamento.
- La distribución de eventos adversos estuvo equilibrada entre los dos grupos.
- El cambio desde el valor inicial en el nivel de colesterol total fue del -6.8 % en el grupo de dolutegravir y del -1.4 % en el grupo de IP potenciado con ritonavir (p menor a 0.001).
- El cambio en el nivel de glucosa en sangre en ayunas fue de -9.1 % en el grupo de dolutegravir y de -11.1 % en el grupo de IP potenciado con ritonavir; la mediana del aumento de peso corporal fue de 1.5 kg (RIC, -1.0 a 4.0) en el grupo de dolutegravir y de 1.0 kg (RIC, -1.5 a 3.0) en el grupo de IP potenciado con ritonavir, con aumentos en el índice de masa corporal del 2.1 % y 1.3 %, respectivamente (p=0.02).
- Ocho participantes (5 en el grupo de dolutegravir y 3 en el grupo de IP potenciado con ritonavir) fueron retirados del ensayo debido a embarazo. Hubo 2 pérdidas de embarazos en el primer trimestre, 1 en cada grupo. Seis embarazos terminaron con partos sin complicaciones y nacidos vivos a término sin malformaciones congénitas.

## **Análisis crítico**

Este ensayo abierto, aleatorizado, controlado y de no inferioridad encontró que cambiar a un régimen basado en dolutegravir desde un régimen basado en IP potenciado con ritonavir sin conocimiento del genotipo no era inferior a la continuación del régimen basado en IP potenciado con ritonavir como TAR de segunda línea en adultos con supresión viral. La adherencia al régimen y los perfiles de seguridad fueron similares entre los dos grupos.

A la hora de interpretar los resultados del estudio, se deben tener en cuenta los siguientes puntos:

- Los resultados del genotipo sugieren que el fracaso del tratamiento entre los participantes del ensayo se debió a la falta de cumplimiento y no a la resistencia; sin embargo, el ensayo utilizó criterios estrictos de CV con un límite de 50 copias/ml. Es posible que estos hallazgos no sean generalizables a los programas nacionales que utilizan un límite de CV de más de 1000 copias/ml. Conforme a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, se proporcionó asesoramiento mejorado sobre la adherencia a todos los participantes con una CV detectable, lo que permitió identificar de forma temprana a las personas en riesgo de fracaso del tratamiento y posible desarrollo de mutaciones de resistencia y ayudarlas a lograr la adherencia y la supresión viral.
- El ensayo no incluyó niños ni adolescentes, y solo el 13.9 % de los participantes tenía menos de 35 años de edad, lo que limita la generalización de estos hallazgos en grupos de edad más jóvenes.
- En el ensayo solo se inscribieron participantes que nunca habían recibido INSTI; sin embargo, dado que dolutegravir ahora forma parte de los regímenes de primera línea en la mayoría de los países, se espera que esta población disminuya en tamaño.

## Implicaciones

Este ensayo abierto, aleatorizado, controlado y de no inferioridad demostró que los adultos que habían logrado la supresión viral con un TAR de segunda línea con un régimen basado en IP potenciado con ritonavir podían cambiar de forma segura a un régimen basado en dolutegravir sin información del genotipo. Los regímenes basados en dolutegravir tienen muchos beneficios, incluido un perfil de efectos secundarios favorable, una menor cantidad de pastillas, un menor riesgo de interacciones entre medicamentos y costos más bajos que los regímenes basados en IP. Este ensayo contribuye al creciente conjunto de evidencia sobre la eficacia de los regímenes basados en dolutegravir como TAR de segunda línea y respalda el cambio de regímenes de segunda línea en entornos sin acceso a pruebas de genotipo.