

Cambiar a una dosis fija de doravirina (100 mg) e islatravir (0,25 mg) una vez al día en adultos con VIH-1 en terapia antirretroviral oral y supresión virológica: resultados a las 48 semanas de un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de no inferioridad.

Referencia original: Orkin C, Mngqibisa R, Velez JD, Kumar P, Braun D, Carr A, Bloch M, Walmsley S, Tebas P, Yokomaku Y, Diamond T, Jackson B, Eves K, Grandhi A, Fuszard M, Klopfer S, Stamm L, Fox M, Kim J. Switch to fixed-dose doravirine (100 mg) and islatravir (0.25 mg) once daily in virologically suppressed adults with HIV-1 on oral antiretroviral therapy: 48-week results of a phase 3, multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2026; 407: 599–610. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01945-2.

Antecedentes Doravirina e islatravir es un régimen experimental de una sola toma diaria en un único comprimido que contiene dos potentes antirretrovirales con mecanismos de acción y perfiles de resistencia complementarios. Nuestro objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad del cambio de un tratamiento antirretroviral (TAR) oral estable a la combinación fija de doravirina (100 mg) e islatravir (0,25 mg) en adultos con VIH-1 con supresión virológica.

Métodos Este ensayo de fase III, aleatorizado, controlado con fármaco activo, abierto y de no inferioridad se llevó a cabo en 53 clínicas de investigación, comunitarias y hospitalarias de ocho países: Australia, Canadá, Colombia, Japón, Sudáfrica, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos. Se asignó aleatoriamente a adultos (≥ 18 años) con una carga viral inferior a 50 copias/mL de ARN del VIH-1 en cualquier régimen de TAR oral de dos o tres fármacos durante al menos tres meses, sin antecedentes de fracaso terapéutico, resistencia conocida a la doravirina o infección activa por hepatitis B, se realizó

una randomización (2:1) según un programa de aleatorización generado por ordenador (tamaño del bloque tres) para recibir doravirina oral (100 mg) e islatravir (0,25 mg) una vez al día o para continuar con el TAR inicial durante 48 semanas. La aleatorización se estratificó según la clase de fármaco antirretroviral de referencia (inhibidor de la transferencia de cadena de la integrasa [INSTI], inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa o inhibidor de la proteasa) en el régimen inicial. El criterio de valoración principal (evaluado en todos los participantes tratados) fue el porcentaje de participantes con una carga viral de 50 copias/ml o superior en la semana 48 (analizado siguiendo el enfoque snapshot de la FDA-Administración de Alimentos y Medicamentos- de los Estados Unidos); se concluiría la no inferioridad si el límite superior del IC del 95 % ajustado por multiplicidad para la diferencia de tratamiento fuera inferior al 4 %. La población del análisis de seguridad incluyó a todos los participantes asignados aleatoriamente que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT05631093, y está en curso, pero cerrado a la inclusión.

Resultados Entre el 20 de febrero y el 24 de octubre de 2023, se evaluó la elegibilidad de 614 personas, de las cuales 553 fueron asignadas aleatoriamente para recibir doravirina e islatravir ($n = 368$) o TAR de referencia ($n = 185$). 551 participantes recibieron al menos una dosis del medicamento asignado: 366 en el grupo de doravirina e islatravir y 185 en el grupo de TAR inicial. De estos 551 participantes, 332 (60 %) hombres y 219 (40 %) como mujeres al nacer, la mediana de edad fue de 51 años (IQR 41-59); 250 (45 %) se identificaron como negros o afroamericanos y 80 (15 %) se identificaron como hispanos, latinos o latinas. La doravirina y el islatravir demostraron la no inferioridad en la semana

48, con cargas virales de 50 copias por ml o más en cinco (1,4 %) de los 366 participantes frente a nueve (4,9 %) de los 185 participantes que recibían TAR inicial (diferencia -3,6 % [IC del 95 % ajustado por multiplicidad -7,8 a -0,8]) (Tabla 1).

	Doravirina e Islatravir	TAR Basal	Diferencia de Tratamiento
Análisis Completo			
Número de participantes	366	185	
Carga viral del ARN del VIH-1 ≥50 copias por ml	5 (1,4%)	9 (4,9%)	-3,6 (-7,8 a -0,8)
Carga viral ≥50 copias por ml en la ventana de la semana 48	2 (0,5%)	0	
Interrupción por falta de eficacia	0	1 (0,5%)	
Interrupción por otros motivos y última medición de la carga viral ≥50 copias por ml	3 (0,8%)	8 (4,3%)	
Carga viral <50 copias por ml	350 (95,6%)	170 (91,9%)	3,8 (-0,3 a 8,9)
Sin datos virológicos en la ventana de la semana 48	11 (3,0%)	6 (3,2%)	
Interrupción debido a un evento adverso o fallecimiento y última medición de la carga viral <50 copias por ml	2 (0,5%)	2 (1,1%)	
Interrupción por otros motivos y última medición de la carga viral <50 copias por ml	7 (1,9%)	3 (1,6%)	
En tratamiento del estudio, pero faltan datos en la ventana	2 (0,5%)	1 (0,5%)	
Carga viral <200 copias por ml	350 (95,6%)	177 (95,7%)	-0,1(-3,5 a 4,2)
Cambio medio en el recuento de CD4 (células por μL) desde el inicio (IC del 95 %)*	5,4 (-12,1 a 22,9)	18,2 (-11,8 a 48,3)	-15,4 (-46,3 a 15,5)
Población por protocolo.			
Número de participantes.	328	170	
Carga viral ≥50 copias por ml.	5 (1,5%)	7 (4,1%)	-2,6 (-6,9 a 0,2)
Carga viral <50 copias por ml.	317 (96,6%)	159 (93,5%)	3,2 (0,6 a 8,2)
Carga viral <200 copias por ml.	317 (96,6%)	165 (97,1%)	-0,4 (-3,5 a 3,6)

Tabla 1. Resultados de eficacia en la semana 48

Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes con doravirina e islatravir (44 [12,0 %] de 366 participantes) que con el TAR inicial (nueve [4,9 %] de 185 participantes; diferencia 7,2 [IC del 95 %: 2,2 a 11,6]). Las tasas fueron similares en el grupo de doravirina e islatravir y en el grupo de TAR inicial para cualquier evento adverso (79,5 % [291 de 366 participantes] frente a 83,8 % [155 de 185 participantes]; diferencia -4,3 [-10,7 a 2,8]), eventos adversos graves (6,3 % [23] frente a 4,9 % [nueve]; 1,4 [-3,2 a 5,2]) e interrupción del tratamiento debido a eventos adversos (0,5 % [dos] frente a 2,2 % [cuatro]; -1,6 [-4,9 a 0,2]). Se produjo una muerte (en el grupo de TAR inicial) que no se consideró relacionada con el tratamiento. Ningún participante interrumpió el tratamiento como resultado de descensos especificados en el protocolo en el recuento de células CD4 o linfocitos totales.

Conclusión

Un régimen de terapia antirretroviral que incluya la doravirina y el islatravir, es eficaz y bien tolerado, representaría el primer régimen de dos fármacos no basado en inhibidores de la integrasa (INSTI) para el tratamiento del VIH-1. Dada la creciente preocupación por el posible desarrollo de una resistencia generalizada a los INSTI, este régimen de una sola tableta oral al día podría ser una opción potencial para las personas que viven con el VIH-1 y necesitan cambiar su régimen antirretroviral. Los resultados de seguridad y eficacia respaldan el desarrollo en curso de islatravir, un fármaco con potencial de acción prolongada.

Comentario En las últimas tres décadas, la atención y el tratamiento del VIH han experimentado mejoras notables, lo que ha permitido a las personas que viven con el VIH y reciben una TAR eficaz tener una esperanza de vida casi normal. Este progreso ha desplazado las prioridades del tratamiento desde la supresión viral inmediata hacia consideraciones de tolerabilidad, seguridad y calidad de vida a largo plazo que se han convertido en una prioridad a la hora de elegir un régimen para el VIH. Esta prioridad ha llevado a que las directrices de tratamiento recomienden regímenes simplificados de dos fármacos, orales e inyectables, con baja probabilidad de interacciones farmacológicas. Los regímenes de dos o tres fármacos basados en inhibidores de la transferencia de cadena de la integrasa (INSTI) son el estándar actual de atención en la terapia de primera línea y de mantenimiento. Sin embargo, los regímenes de dos fármacos constituyen la base del desarrollo de tratamientos contra el VIH, en la actualidad, no existen terapias de dos fármacos que no se basen en INSTI. La doravirina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) con actividad contra variantes

comunes del VIH-1 resistentes a los NNRTI, mientras que el islatravir es un nuevo inhibidor nucleósido de la translocación de la transcriptasa inversa (NRTTI) en investigación, con un mecanismo de acción y un perfil de resistencia únicos. La combinación de estos dos agentes representa un régimen experimental de una sola tableta al día con mecanismos complementarios que podría proporcionar una estrategia de tratamiento alternativa, es el primer régimen oral de dos fármacos no basado en INSTI en desarrollo para el tratamiento del VIH-1. Estudios previos con dosis más altas de islatravir (0,75 mg y 1 mg al día) plantearon dudas sobre su seguridad al relacionarse su administración con una disminución del recuento de células CD4 y del recuento total de linfocitos, lo que llevó a realizar estudios de optimización de la dosis. El ensayo actual evaluó una dosis más baja de islatravir (0,25 mg) en combinación con doravirina (100 mg) en adultos con supresión virológica que cambiaban de regímenes antirretrovirales estables.

Este ensayo de fase III demostró con éxito que el cambio de un tratamiento antirretroviral oral estable a un régimen de una sola tableta al día de doravirina (100 mg) e islatravir (0,25 mg) no es inferior a continuar con el tratamiento antirretroviral inicial en adultos con VIH-1 con supresión virológica. El régimen en investigación mostró una eficacia sólida, con un 95,6 % de los participantes manteniendo la supresión viral (<50 copias/ml) en la semana 48, un perfil de seguridad favorable, comparable al de los regímenes antirretrovirales modernos, el régimen no afecta negativamente al recuento de células CD4 ni al recuento total de linfocitos con la dosis optimizada de islatravir, lo que responde a las preocupaciones planteadas en estudios anteriores con dosis más altas de islatravir, además el régimen posee una alta barrera genética a la resistencia, sin

que se detectara resistencia emergente al tratamiento, e Interrupciones mínimas debido a acontecimientos adversos (0,5 %). Por lo tanto, se trata de un régimen simplificado de dos fármacos que puede reducir la exposición de por vida a los antirretrovirales, al tiempo que mantiene la supresión viral. Los resultados también respaldan el desarrollo en curso de islatravir para su potencial de acción prolongada, incluidos los regímenes de una vez a la semana. Estos resultados son especialmente importantes teniendo en cuenta la creciente preocupación por la resistencia a los INSTI, especialmente en entornos con recursos limitados, los posibles efectos adversos asociados a los INSTI, como el aumento de peso y los síntomas neuropsiquiátricos y la necesidad de contar con diversas opciones de tratamiento que se adapten a las necesidades y preferencias individuales de los pacientes.

El aumento de peso medio ligeramente superior observado en el grupo de doravirina+islatravir (+1,12 kg de diferencia) requiere una interpretación cuidadosa (Figura 1). Los análisis de subgrupos demostraron claramente que esta diferencia se debía principalmente a la retirada de los agentes supresores investigación. Esto representa un retorno al peso normal más que un aumento de peso excesivo y debe contextualizarse al asesorar a los pacientes sobre el cambio de régimen.

Las principales limitaciones de este estudio fueron el diseño abierto del estudio, elegido debido a la variedad de regímenes basales, que podría haber influido en los criterios de valoración subjetivos, como los acontecimientos adversos, ya que los participantes y los investigadores conocían las asignaciones de tratamiento. Sin embargo, los resultados de eficacia, basados en mediciones objetivas de laboratorio, se verían menos afectados.

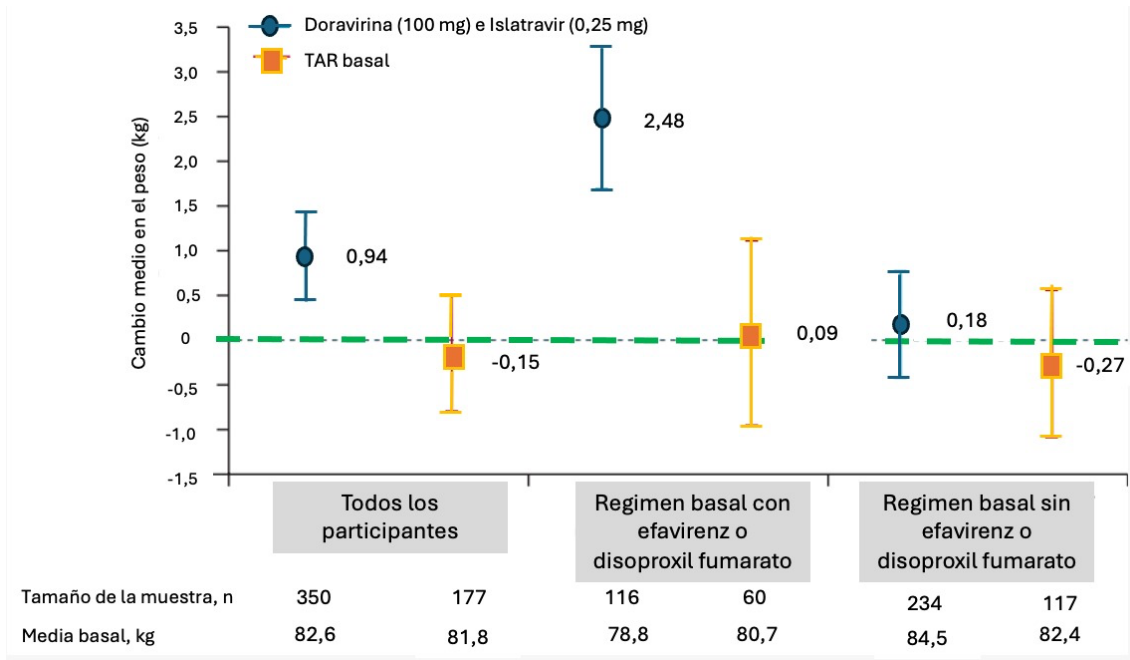


Figura 1. Cambio medio en el peso desde el inicio en la semana 48, en general y por subgrupo de TAR inicial. Las barras de error son un IC del 95 %.

Además, la población del estudio fue muy selectiva (supresión virológica sin fracasos previos ni resistencia conocida), lo que puede limitar la relevancia de los resultados para situaciones clínicas más complejas. Si bien la población del estudio era diversa en términos demográficos, el requisito de una supresión virológica estable con el tratamiento antirretroviral de referencia puede haber seleccionado a personas con un buen cumplimiento y perfiles farmacocinéticos favorables. Por último, solo se proporcionan datos hasta 48 semanas, lo que es un periodo relativamente corto, aunque los datos de 48 semanas suelen ser predictivos para los estudios de cambio de régimen, si bien el estudio continúa hasta la semana 144.

Una fortaleza importante y única de este estudio es la representación de un amplio rango de participantes, incluyendo adultos mayores (55 %), mujeres (40 %) y personas de grupos raciales y étnicos históricamente subrepresentados (61 %). El diseño abierto con múltiples comparadores de TAR permitió inscribir a una población de estudio más amplia, con el fin de reflejar los diversos regímenes

que se utilizan actualmente en la práctica clínica, tanto en entornos con abundantes recursos como en entornos de ingresos bajos y medios, para garantizar la equidad. El reclutamiento inclusivo brinda la oportunidad de reducir las brechas de investigación en materia de género y etnia, lo que permite una mejor generalización a la población mundial que vive con el VIH, y supone una mejora con respecto a casi todos los ensayos previos de tratamiento del VIH realizados en entornos de ingresos altos. En los análisis de subgrupos, la doravirina y el islatravir mantuvieron altas tasas de supresión viral en todos los subgrupos demográficos, incluidos los adultos mayores, las mujeres y los participantes de raza negra, lo que indica una amplia aplicabilidad de este régimen.

Los resultados de este ensayo representan un avance significativo en la elección del TAR ampliando las opciones de tratamiento para las personas que viven con el VIH-1 y que pueden necesitar un cambio de régimen debido a interacciones farmacológicas, problemas de tolerabilidad, preocupaciones por la resistencia o preferencias personales. La formulación de una sola tableta al día también favorece la adherencia al tratamiento, un factor crítico para mantener la supresión virológica a largo plazo. Los resultados virológicos favorables se lograron en una población diversa y representativa a nivel mundial, que incluía una proporción considerable de mujeres, personas de raza negra o afroamericanas e hispanas/latinas. Esta diversidad mejora la generalización de los hallazgos y respalda el uso potencial de doravirina/islatravir en diferentes grupos demográficos y regiones geográficas. El régimen puede ser especialmente valioso para personas que han experimentado problemas de tolerabilidad con los INSTI (como efectos neuropsiquiátricos), aquellas con

mutaciones de resistencia a los INSTI, o que toman medicamentos concomitantes con interacciones farmacológicas significativas con los INSTI o inhibidores de la proteasa potenciados. Los mecanismos de acción complementarios y los perfiles de resistencia de la doravirina y el islatravir proporcionan una sólida barrera genética a la resistencia, una consideración importante para el éxito del tratamiento a largo plazo. Los estudios de eficacia en el mundo real serán importantes para evaluar la eficacia de doravirina/islatravir en poblaciones menos seleccionadas con distintos niveles de adherencia y comorbilidades más complejas.

Luis E. Morano Amado

Unidad de Patología Infecciosa

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo