

# Ringkasan Klinikal Rawatan HIV: Dolutegravir

## PENGENALAN

Dolutegravir (DTG) berada di dalam kelas penghalang enzim integrase ('integrase inhibitors – INIs') juga dikenali sebagai enzim penghalang integrase bagi pindahan rantaian ('integrase strand transfer inhibitors - INSTIs').

Enzim penghalang integrase menghalang enzim integrase iaitu enzim yang digunakan oleh virus HIV untuk memasukkan DNA virus ke dalam DNA perumah ('host'). DTG adalah agen antiretroviral yang mudah diterima oleh pengguna, hanya perlu diambil sekali sehari dan mempunyai nilai yang tinggi terhadap rintangan ('resistance'). Ianya semakin diterima sebagai rawatan primer bagi merawat HIV.

### Penghalang enzyme integrase yang diluluskan oleh US Food and Drug Administration (US FDA)

**Dolutegravir (DTG; Tivicay®)**  
**Elvitegravir (EVG; Vitekta®)**  
**Raltegravir (RAL; Isentress®)**

## UJIAN KLINIKAL

Ujian klinikal yang membandingkan DTG dengan lain-lain ubat retroviral telah menunjukkan bahawa DTG adalah setanding keberkesannya. Dalam satu kajian penggunaan DTG di kalangan pesakit-pesakit yang telah pun menggunakan agen penghalang integrase dan mendapat kesan rintangan, data telah menunjukkan bahawa 69% pesakit telah mencapai tahap bacaan kandungan virus yang tidak dapat dikesan pada minggu ke 24 penggunaan DTG<sup>1</sup>.



*Saiz tablet Tefavirenz 600mg (atas) dan 200mg (tengah) berbanding dolutegravir 50mg (bawah).*

*Rupa, warna, dan rekaan mungkin berbeza, bergantung kepada pengeluar*

## Ujian klinikal yang membandingkan penggunaan dolutegravir dengan lain-lain ubat

Nama ujian	Nama ubat dan rejimennya	Populasi pesakit	Keputusan
SPRING-2 <sup>2,3</sup>	Dolutegravir vs. raltegravir	Pesakit yang belum menerima apa-apa rawatan	Pada minggu ke 48, 88% pesakit yang menerima dolutegravir dan 85% pesakit yang menerima raltegravir menunjukkan jumlah virus yang tidak meningkat.
SAILING <sup>4</sup>	Dolutegravir vs. raltegravir	Pesakit yang pernah menerima rawatan dan tidak berjaya dengan rawatan tersebut	Pada minggu ke 48, 71% pesakit yang menerima dolutegravir dan 64% pesakit yang menerima raltegravir menunjukkan jumlah virus yang tidak meningkat (P=0.03).
FLAMINGO <sup>5</sup>	Dolutegravir vs. darunavir	Pesakit yang belum menerima apa-apa rawatan	Pada minggu ke 96, 80% pesakit yang menerima dolutegravir dan 68% pesakit yang menerima darunavir menunjukkan jumlah virus yang tidak meningkat (P=0.02).
SINGLE <sup>6</sup>	Dolutegravir + abacavir dan lamivudine vs efavirenz + tenofovir dan emtricitabine	Pesakit yang belum menerima apa-apa rawatan	Pada minggu ke 48, 88% pesakit yang menerima kombinasi dolutegravir dan 81% pesakit yang menerima kombinasi efavirenz menunjukkan jumlah virus yang tidak meningkat (P=0.003); 2% pesakit yang menerima dolutegravir terpaksa dihentikan disebabkan oleh kesan sampingan manakala 10% pula adalah dikalangan pesakit yang menerima efavirenz.
IMPAACT P1093 <sup>7</sup>	Dolutegravir bersama optimized background treatment	Pesakit yang pernah menerima rawatan dan berumur antara 12 sehingga 18 tahun	Pada minggu ke 48, 61% pesakit menunjukkan jumlah virus yang tidak meningkat.
DAWNING <sup>8</sup>	Dolutegravir + 2 enzim penghalang nukleoside reverse transkriptase (NRTIs) vs lopinavir/ritonavir dan 2 NRTIs	Pesakit dewasa yang pernah menerima rawatan dan tidak berjaya dengan rawatan sama ada rawatan asas atau kombinasi NNRTI + 2 NRTIs	Pada minggu ke 24, 78% pesakit yang menerima dolutegravir dan 69% pesakit yang menerima lopinavir/ritonavir menunjukkan jumlah virus yang tidak meningkat. Jawatankuasa berkecuali yang memantau data telah menyarankan kajian yang menggunakan lopinavir/ritonavir dihentikan (P<0.001).

Di kalangan pesakit wanita yang belum menerima apa-apa rawatan, penggunaan rejim DTG dan lamivudine (3TC) menunjukkan penguasaan/penaklukan yang baik terhadap virus (HIV-1 RNA <50 copies/mL) pada minggu ke 48 berbanding dengan atazanavir yang ditambah dengan ritonavir (ATV/r) bersama tenofovir disoproxil fumarat/emtricitabine (TDF/FTC)<sup>9</sup>.

## INDIKASI

DTG digunakan untuk merawat HIV bersama kombinasi lain-lain ubat antiretroviral di kalangan dewasa dan remaja. Ia adalah pilihan yang berguna bagi pesakit-pesakit yang telah menerima rawatan sebelumnya kerana ianya berkesan-melalui kebolehannya mengawal tahap HIV di dalam badan - walaupun apabila terdapat rintangan pada lain-lain ubat di dalam rejim rawatan tersebut. Ia disarankan sebagai rawatan asas yang pertama untuk rawatan jangkitan HIV oleh Department of Health and Human Services (DHHS), Persatuan Klinikal AIDS Eropah (EACS) dan Persatuan Antiviral Antarabangsa-USA (IAS-USA). Garis Panduan Penggunaan Ubat-ubat anti retroviral untuk rawatan dan pencegahan Jangkitan HIV yang telah di konsolidasikan pada tahun 2016, Persatuan Kesihatan Sedunia (WHO) telah memasukkan DTG sebagai rawatan pilihan bagi rawatan asas pertama dalam rejim rawatan anti-retroviral (ART) (sila rujuk jadual di bawah).

## DILULUSKAN DAN JUMLAH DOS Rawatan utama dan rawatan pilihan rejim ART untuk pesakit dewasa oleh Pertubuhan Kesihatan Sedunia (WHO) pada tahun 2016

Rejim Rawatan Utama Bagi Rawatan Asas	Rejim Rawatan Pilihan Bagi Rawatan Asas
TDF + 3 TC (atau FTC) + EFV	AZT + 3 TC +EFV (atau NVP) TDF + 3 TC (atau FTC) + DTG TDF + 3 TC (atau FTC) + EFV 400 TDF + 3 TC (atau FTC) + NVP

## PENGGUNAAN YANG TELAH

Penggunaan DTG telah diluluskan oleh US FDA pada bulan Ogos 2013 dan European Commission pada Januari 2014.

## JUMLAH DOS OLEH US FDA

50 mg <i>sekali</i> sehari untuk dewasa dan remaja berumur 12 tahun ke atas dengan berat badan sekurang-kurangnya 40 kg, dan mereka yang belum pernah menggunakan sebarang agen anti-retrovirus atau pernah menggunakan lain-lain jenis anti-retrovirus tetapi tidak pernah mengambil penghalang enzim integrase.
50 mg <i>dua kali</i> sehari untuk pesakit yang pernah mengambil penghalang enzim integrase dan mereka yang ada atau disyaki mempunyai daya tahan kepada penghalang enzim integrase yang lain.
50 mg <i>dua kali</i> sehari bagi pesakit yang mengambil mana-mana ubat berikut (sama ada pernah mengambil apa-apa penghalang enzim integrase sebelum ini): efavirenz, rifampicin, fosamprevir yang diperkaya dengan ritonavir, tipranavir yang diperkaya dengan ritonavir.

## Jumlah dos oleh Persatuan Perubatan Eropah

Dos dewasa	Dos remaja	
50 mg <i>sekali</i> sehari untuk pesakit yang mempunyai daya rintangan atau disyaki mempunyai daya rintangan kepada penghalang enzim integrase	50 mg <i>sekali</i> sehari untuk pesakit remaja yang berumur 12 sehingga 18 tahun dan mempunyai berat badan tidak kurang 40 kg serta tidak mempunyai daya rintangan kepada penghalang enzim integrase	
50 mg <i>dua kali</i> sehari untuk pesakit yang mempunyai daya rintangan atau disyaki mempunyai daya rintangan kepada penghalang enzim integrase	<b>Kanak-kanak berumur dari 6 sehingga 12 tahun</b>	
	<b>Berat badan (kg)</b>	<b>Dos</b>
50 mg <i>dua kali</i> sehari untuk pesakit yang mengambil mana-mana ubat yang berikut: efavirenz, nevirapine, tipranavir yang diperkaya dengan ritonavir	15 sehingga 19	20 mg sekali sehari (diambil sebagai 2 tablet 10 mg)
	20 sehingga 29	25 mg sekali sehari
	30 sehingga 39	35 mg sekali sehari (diambil sebagai 1 tablet 25 mg dan 1 tablet 10 mg)
	40 dan lebih	50 mg sekali sehari

## KESAN-KESAN SAMPINGAN

Dalam ujian permulaan, DTG diterima dengan lebih baik berbanding efavirenz (EFV) atau darunavir/ritonavir (DRV/r) dan, walaupun risiko insomnia bertambah, lain-lain kesan sampingan yang melibatkan sistem saraf tunjang (CNS) seperti kemurungan dan keinginan untuk membunuh diri adalah rendah<sup>10</sup>. Selepas diluluskan untuk dipasarkan, bukti daripada penggunaan secara klinikal telah menunjukkan DTG mempunyai kesan sampingan neuropsikiatri yang lebih tinggi berbanding yang didapati daripada ujian klinikal. Dalam satu ujian kohort di Belanda yang melibatkan 556 pesakit, selepas lawatan ulangan dengan median 225 hari, DTG telah dihentikan di kalangan 15.3% pesakit. Sebab-sebab dihentikan adalah tidak boleh toleransi (intolerability), insomnia, gangguan tidur, masalah sistem penghadaman, dan simptom neuropsikiatri seperti keresahan, psikosis, dan kemurungan<sup>11</sup>. DTG perlu ditukarkan dengan agen yang lain juga didapati adalah lebih kerap apabila rejim ART tersebut mengandungi abacavir (ABC).

Satu kajian retrospektif yang melibatkan 1950 pesakit di Jerman dengan memulakan rawatan dengan penghalang enzim integrase dari tahun 2007 sehingga 2016, telah menganggarkan bahawa kadar sebarang kejadian yang tidak diingini (adverse event) dan neuropsikiatri adverse event sehingga menyebabkan penghentian penggunaannya dalam tempoh masa 12 bulan ialah 7.6% dan 5.6% bagi DTG, 7.6% dan 0.7% bagi EVG dan 3.3% dan 1.9% bagi RAL. Neuropsikiatri adverse event didapati adalah lebih kerap berlaku di kalangan pesakit wanita, pesakit yang berumur lebih daripada 60 tahun, dan di kalangan pesakit yang berstatus negatif bagi HLA-B\*501 antigen dan mendapat rawatan awal dengan ABC pada masa yang sama<sup>12</sup>.

## INTERAKSI DI ANTARA UBAT-UBATAN

DTG boleh berinteraksi dengan sesetengah ubat antiretrovirus dan ubat-ubat lain. Penyesuaian semula dos atau pemantauan yang lebih kerap mungkin diperlukan.

Ubat	Interaksi	Cadangan
Etravirine	Mengurangkan kepekatan dolutegravir	Dolutegravir tidak boleh digunakan bersama etravirine tanpa pemberian ubat atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atau lopinavir/ritonavir.
Efavirenz	Mengurangkan kepekatan dolutegravir	Disyorkan untuk mengambil dolutegravir 50 mg dua kali sehari untuk pesakit yang belum pernah menerima rawatan atau pun pernah menerima rawatan atau pun pesakit yang tidak pernah menerima rawatan penghalang enzim integrase.
Nevirapine	Mengurangkan kepekatan dolutegravir	Penggunaan ubat dolutegravir bersama nevirapine perlu dielakkan.
Fosamprenavir/ritonavir, Tipranavir/ritonavir	Mengurangkan kepekatan dolutegravir	Disyorkan untuk mengambil dolutegravir 50 mg dua kali sehari untuk pesakit yang belum pernah menerima rawatan atau pun pernah menerima rawatan atau pun pesakit yang tidak pernah menerima rawatan penghalang enzim integrase.
Oxcarbazepine, phenytoin phenobarbital, carbamazepine, St. John's wort	Mengurangkan kepekatan dolutegravir	Penggunaan ubat dolutegravir bersama penggalak-penggalak metabolik ini perlu dielakkan.
Ubat-ubatan yang mengandungi kation polivalen: antasid atau laxative yang mengandungi kation, sucralfate, **ubat berbuffer*** (buffered medication)	Mengurangkan kepekatan dolutegravir	Dolutegravir perlu diambil 2 jam sebelum atau 6 jam selepas pengambilan ubat-ubatan yang mengandungi kation polivalen.
Kalsium dan zat besi tambahan yang diambil secara oral termasuk multivitamin yang mengandungi kalsium atau zat besi	Mengurangkan kepekatan dolutegravir	Dolutegravir perlu diambil 2 jam sebelum atau 6 jam selepas pengambilan zat-zat tambahan yang mengandungi kalsium atau zat besi. Walaubagaimanapun, dolutegravir dan zat tambahan yang mengandungi kalsium atau zat besi boleh diambil bersama dengan makanan.
Metformin	Meningkatkan kepekatan dolutegravir	Dengan penggunaan bersama, hadkan jumlah dos harian keseluruhan metformin kepada 1,000 mg sama ada ketika memulakan metformin atau dolutegravir. Ketika menghentikan penggunaan dolutegravir, dos bagi metformin mungkin akan memerlukan pembetulan. Pemeriksaan ke atas kadar gula didalam darah adalah disarankan apabila memulakan penggunaan dolutegravir bersama metformin dan selepas pemberhentian dolutegravir.
Rifampin	Mengurangkan kepekatan dolutegravir	Disyorkan untuk mengambil dolutegravir 50 mg dua kali sehari untuk pesakit yang belum pernah menerima rawatan atau pun pernah menerima rawatan atau pun pesakit yang tidak pernah menerima rawatan penghalang enzim integrase.

## KONTRAIKASIKASI

Penggunaan DTG adalah tidak dibenarkan bagi pesakit-pesakit yang:

- pernah mengalami reaksi alahan kepada DTG sebelum ini
- menerima dofetilide (sejenis ubat anti arrhythmia kelas III) disebabkan oleh kebarangkalian kadar konsentrasi dofetilide didalam plasma boleh meningkat dan akan mengakibatkan tindak balas /adverse event yang serius dan boleh mengancam nyawa (seperti perlanjutan tempoh QT dan polymorphic ventricular tachycardia [torsade de points]).

## SITUASI-SITUASI DI MANA PEMBUKTIAN ADALAH TERBATAS<sup>13</sup>

**Kehamilan:** Tiada anomali dilaporkan dalam data-data yang telah dikumpul berkenaan penggunaan DTG dikalangan pesakit yang hamil, termasuk daripada Registri Antiretroviral Kehamilan, Persatuan Kehamilan Eropah dan Kolaborasi Kohort Pesakit HIV Kanak-kanak (EPPICC), Ujian Pendaftaran DTG dan penggunaan DTG secara kompassionat. Walaubagaimanapun, data yang kecil ini mengecualikan kesimpulan yang pasti. Satu kajian di Botswana di kalangan wanita yang memulakan rawatan dengan rejim EFV atau DTG bersama TDF/FTC ketika hamil tidak menunjukkan sebarang perbezaan yang ketara dalam outcome kelahiran berbanding rejim yang digunakan<sup>14</sup>.

**Tibi:** Data yang menunjukkan rawatan HIV menggunakan rejim DTG dikalangan pesakit yang mempunyai jangkitan tibi pada masa yang sama adalah terhad dan kajian pada masa ini sedang dijalankan dan ada juga yang telah dirancang untuk masa hadapan.

### Negara-negara Berpendapatan Rendah dan Sederhana

**(LMICs):** Kajian penggunaan DTG telah turut melibatkan beberapa pesakit dari LMICs. Kesemua 624 pesakit yang terlibat dalam kajian DAWNING adalah dari LMICs dan 106 adalah dari Asia. Beberapa lagi kajian yang melibatkan LMICs sedang dijalankan kini (e.g., ADVANCE<sup>15</sup> dan NAMSAL<sup>16</sup> di Afrika Selatan dan Cameroon).

## AKSES KEPADA DOLUTEGRAVIR DI ASIA SELATAN DAN ASIA TENGGARA

Pada April 2014, Medicines Patent Pool (MPP) telah menandatangani satu perjanjian dengan syarikat asal DTG, ViiV Healthcare, untuk memberi lesen pengeluaran dan pengedaran secara sukarela<sup>17</sup> formulasi generic ubat tersebut untuk kanak-kanak dan dewasa. Di bawah lesen secara sukarela untuk kanak-kanak<sup>18</sup> pula, formula generic DTG untuk kanak-kanak akan dijual di 121 negara yang telah dipersetujui tanpa pembayaran royalti kepada kompeni asal. Sementara di bawah lesen untuk ubat dewasa<sup>19</sup>, penjualannya adalah dibenarkan di 92 negara, negara-negara lain yang akan mendapat paten dan di negara-negara di mana lesen mandatori<sup>20</sup> telah dikeluarkan. Ubat-ubat DTG dengan jenama ViiV Healthcare boleh didapati secara meluas di hospital-hospital di negara-negara China, Hong Kong SAR, Malaysia, Singapore, Taiwan dan Thailand.

Negara-negara Asia Selatan dan Asia Tenggara di mana hanya formulasi generic paediatric boleh dipasarkan	Negara-negara Asia Selatan dan Asia Tenggara di mana formulasi generic dewasa dan paediatric boleh dipasarkan
Malaysia, Sri Lanka, Thailand	Bangladesh, Bhutan, Kemboja, India, Indonesia, Laos, Myanmar, Nepal, Filipina, Vietnam

*Senarai penuh negara-negara di mana formulasi dewasa dan kanak-kanak boleh dipasarkan boleh didapati daripada footnote 18 dan 19.*

Syarikat ubat generik India telah memulakan pengeluaran dan pemasaran ubat ini bermula pada Februari 2017 di bawah lesen sukarela yang diperolehi daripada MPP dan ViiV Healthcare. Versi generic DTG dipasarkan pada harga 2990 Indian Rupee (lebih kurang US\$44.60<sup>21</sup>) untuk 30 tablet 50 mg di pasaran swasta di India (i.e., bukan pembelian oleh pihak kerajaan). Dianggarkan pembelian oleh pihak kerajaan akan melibatkan kuantiti yang besar dan ini diharap akan dapat mengurangkan harga jualan.

## REFERENCES

1. Castagna A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study, *The Journal of Infectious Diseases*, August 2014.
2. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study, *The Lancet*, March 2013.
3. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial, *The Lancet Infectious Diseases*, November 2013.
4. Cahn P, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study, *The Lancet*, August 2013.
5. Jean MM, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study, *The Lancet HIV*, April 2015.
6. Sharon W, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection, *The New England Journal of Medicine*, November 2013.
7. Rolando V, et al. Safety and efficacy of dolutegravir (DTG;GSK1349572) in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 24-week results from IMPAACT P1093. IDWeek 2013, San Francisco, USA, poster abstract number 172, October 2013.
8. About M, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study, abstract #TUAB0105LB, presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
9. Orell C, et al. Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA Study). Presented at the International AIDS Conference (IAC), 18-22 July 2016, Durban, South Africa. Abstract #10215.  
[www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx](http://www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx)
10. Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
11. Boer M, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice, *AIDS*, November 2016.
12. Coffmann C, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients, *HIV Medicine*, January 2017.
13. Adapted from Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
14. Zash R, et al. Dolutegravir/tenofovir/emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana, abstract # MOAX0202LB presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
15. ClinicalTrials.gov. ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy (ADVANCE). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122262>
16. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings (NAMSAL). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777229>
17. A voluntary license is an agreement that an originator company or a patent holder may make with other parties that provides the legal right to manufacture, import, and/or distribute the originator company's pharmaceutical product.
18. Medicines Patent Pool Foundation Paediatric Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/MPPF-Sublicence-Paediatic-Execution-version-20140401.pdf>
19. Medicines Patent Pool Foundation Adult Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/ViiV-MPPF-Adult-Amended-and-Restated-Sublicence-Adult11.pdf>
20. Compulsory licensing is when a government allows a party other than the original patent holder to produce a previously patented product or process without the consent of the patent owner.
21. 1 USD=66.96 Indian Rupees. <https://www.rbi.org.in/> accessed February 14, 2017.