

# Sơ lược về điều trị HIV: Dolutegravir

## GIỚI THIỆU

Dolutegravir (DTG) thuộc nhóm thuốc kháng vi rút sao chép mã ngược (retrovirus) được gọi là chất ức chế men tích hợp integrase (INIs) hoặc chất ức chế các kết nối integrase (INSTIs).

Các chất ức chế men tích hợp (integrase inhibitors) hoạt động bằng cách ngăn chặn tích hợp, loại men cần thiết để đưa DNA của vi rút HIV vào DNA của tế bào chủ CD4. DTG là thuốc kháng retrovirus dễ dung nạp và hiệu quả trong việc ức chế vi rút HIV, với liều dùng 1 lần mỗi ngày, và ít bị kháng thuốc. DTG ngày càng được xem là lựa chọn tiềm năng cho thuốc đầu tay điều trị HIV.

### Các chất ức chế men tích hợp được Cục Quản Lý Dược và Thực Phẩm Hoa Kỳ (USFDA) chấp thuận

Dolutegravir (DTG; Tivicay®)

Elvitegravir (EVG; Vitekta®)

Raltegravir (RAL; Isentress®)

## CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Trong các nghiên cứu lâm sàng so sánh DTG với các thuốc kháng retrovirus khác, DTG cho thấy hiệu quả tương đương các thuốc khác trên cùng quần thể nghiên cứu (xem bảng bên dưới). Nghiên cứu sử dụng DTG trên các bệnh nhân đã từng điều trị và có kháng với chất ức chế men tích hợp cho kết quả

69% bệnh nhân có tải lượng vi rút không phát hiện được ở tuần 24.<sup>1</sup>



Kích thước viên thuốc efavirenz 600mg (trên cùng) và 200mg (giữa) so với dolutegravir 50mg (dưới).

Các ký hiệu trên viên thuốc, màu sắc và thiết kế có thể khác nhau giữa các nhà sản xuất.

## Các nghiên cứu lâm sàng so sánh dolutegravir với các thuốc khác

Tên nghiên cứu	Thuốc và các hợp chất được so sánh	Quần thể bệnh nhân	Kết quả
SPRING-2 <sup>3</sup>	Dolutegravir và raltegravir	Chưa từng điều trị	Vào tuần 48, 88% dùng dolutegravir và 85% dùng raltegravir đạt mức ức chế vi rút.
SAILING <sup>4</sup>	Dolutegravir và raltegravir	Đã điều trị và thất bại điều trị	Vào tuần 48, 71% dùng dolutegravir và 64% dùng raltegravir đạt mức ức chế vi rút (P=0.03).
FLAMINGO <sup>5</sup>	Dolutegravir và darunavir	Chưa từng điều trị	Vào tuần 96, 80% dùng dolutegravir và 68% dùng darunavir đạt mức ức chế vi rút. (P=0.002).
SINGLE <sup>6</sup>	Dolutegravir cùng với abacavir và lamivudine so với efavirenz và tenofovir và emtricitabine	Chưa từng điều trị	Vào tuần 48, 88% dùng hợp chất dolutegravir và 81% dùng hợp chất efavirenz đạt mức ức chế vi rút. (P=0.003); 2% dùng dolutegravir phải ngừng điều trị vì các tác dụng phụ hay các sự cố bất lợi so với 10% dùng các công thức có chứa efavirenz.
IMPAACT P1093 <sup>7</sup>	Dolutegravir với hợp chất nền tối ưu	Thanh thiếu niên từ 12 đến 18 tuổi đã có từng điều trị	Vào tuần 48, 61% đạt mức ức chế vi rút.
DAWNING <sup>8</sup>	Dolutegravir và 2 chất ức chế sao chép ngược nucleoside (NRTIs) so với lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) và 2NRTIs	Người lớn đã từng điều trị và thất bại với phác đồ 1 gồm NNRTI + 2NRTIs	Vào tuần 24, 78% đối tượng dùng dolutegravir so với 69% dùng lopinavir/ritonavir đạt mức ức chế vi rút. Ủy Ban Giám Sát Dữ Liệu Độc Lập khuyến nghị dùng nhánh đối tượng dùng lopinavir/ritonavir (P<0.001).

Ở những phụ nữ chưa từng điều trị, công thức gồm DTG và abacavir (ABC) cùng với lamivudine (3TC) cho thấy tỉ lệ đạt mức ức chế vi rút ở tuần 48 tốt hơn đáng kể về mặt thống kê so với (HIV-1 RNA <50 tế bào/mL) atazanavir với ritonavir (ATV/r) và tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC).<sup>9</sup>

## CHỈ ĐỊNH

DTG được dùng ở người lớn và thanh thiếu niên để điều trị HIV cùng với các thuốc kháng retrovirus khác. Đây là lựa chọn có lợi cho các bệnh nhân đã từng điều trị vì khả năng kiểm soát mức HIV trong cơ thể ngay cả khi có tình trạng kháng thuốc khác trong cùng công thức điều trị. DTG là thuốc đầu tay trong công thức điều trị nhiễm HIV được Sở Y Tế và Các Dịch Vụ về Con Người (DHHS), Hội Lâm Sàng AIDS Châu Âu (EACS), và Hội Chống Vi Rút Quốc Tế-Hoa Kỳ (IAS-USA) khuyến cáo sử dụng. Trong Hướng Dẫn Thống Nhất năm 2016 về việc dùng các thuốc kháng retrovirus để điều trị và dự phòng nhiễm HIV, Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO) đã liệt kê DTG vào các phác đồ thay thế cho lựa chọn đầu tay để điều trị kháng vi rút sao chép ngược (ART) (xem bảng bên dưới).

## Các phác đồ ART cho người lớn được chọn lựa nhiều và các phác đồ thay thế của WHO năm 2016

Các phác đồ đầu tay được chọn lựa nhiều	Các phác đồ thay thế phác đồ đầu tay
TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG TDF + 3TC (or FTC) + EFV400 TDF + 3TC (or FTC) + NVP

## CÁC PHÊ DUYỆT PHÁP LÝ VÀ LIỀU DÙNG

DTG được US FDA phê duyệt sử dụng vào tháng 8 năm 2013 và được Ủy Ban Châu Âu phê duyệt vào tháng 1 năm 2014.

## Liều dùng dolutegravir của Cục Quản Lý Dược và Thụ Sản Hoa Kỳ

50 mg <i>một lần</i> mỗi ngày cho người lớn và thanh thiếu niên trên 12 tuổi, nặng trên 40 kg, chưa từng dùng các thuốc kháng retrovirus hoặc đã dùng các loại thuốc kháng retrovirus nhưng chưa từng dùng các chất ức chế men tích hợp
50 mg <i>hai lần</i> mỗi ngày cho những người đã dùng các chất ức chế men tích hợp và có hoặc có nghi ngờ kháng lại các chất ức chế men tích hợp khác
50 mg <i>hai lần</i> mỗi ngày cho những người đang dùng bất kỳ loại thuốc nào trong các thuốc sau (bất kể có từng dùng các chất ức chế men tích hợp hay không): efavirenz, rifampin, ritonavir-boosted fosamprevir, ritonavir-boosted tipranavir

## Liều dùng dolutegravir của Hiệp Hội Dược Châu Âu

Liều dùng cho người lớn	Liều dùng cho thanh thiếu niên	
50 mg <i>một lần</i> mỗi ngày cho người không có ghi nhận hay có nghi ngờ kháng các chất ức chế men tích hợp trên lâm sàng	50 mg <i>một lần</i> mỗi ngày cho thanh thiếu niên từ 12 đến 18 tuổi, cân nặng ít nhất 40kg, không kháng lại các chất ức chế men tích hợp	
50 mg <i>hai lần</i> mỗi ngày cho người có ghi nhận hay nghi ngờ về lâm sàng với việc kháng các chất ức chế men tích hợp	<b>Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi</b>	
	Cân nặng (kg)	Liều dùng
50 mg <i>hai lần</i> mỗi ngày cho người đang dùng bất kỳ loại thuốc nào sau đây: efavirenz, nevirapine, rifampin, ritonavir-boosted tipranavir	15 đến 20	20 mg một lần mỗi ngày (uống hai viên 10 mg)
	20 đến 30	25 mg một lần mỗi ngày
	30 đến 40	35 mg một lần mỗi ngày (uống một viên 25 mg và một viên 10 mg)
	Từ 40 trở lên	50 mg một lần mỗi ngày

## TÁC DỤNG PHỤ

Trong các nghiên cứu đăng ký, DTG được dung nạp tốt hơn efavirenz (EFV) hay darunavir/ritonavir (DRV/r) và mặc dù có tăng nguy cơ mất ngủ, các tác dụng phụ nghiêm trọng trên hệ thống thần kinh trung ương (CNS) như trầm cảm, có ý nghĩ tự tử là rất hiếm.<sup>10</sup> Sau các phê duyệt về quảng bá ra thị trường, các chứng cứ từ thực hành lâm sàng ngày càng cho thấy DTG có liên quan nhiều hơn đến các tác dụng phụ về tâm thần cao hơn so với kết quả trong các nghiên cứu quan sát lâm sàng. Trong một nghiên cứu gồm 556 bệnh nhân tại Hà Lan, sau thời gian theo dõi 225 ngày, 15.3% bệnh nhân phải ngưng dùng DTG. Lý do ngưng là do khả năng dung nạp, mất ngủ, rối loạn giấc ngủ, các than phiền về đường ruột, và các triệu chứng tâm thần như hưng phấn, loạn thần và trầm cảm.<sup>11</sup> Nhu cầu cần chuyển sang thuốc DTG cũng được ghi nhận nhiều hơn khi phác đồ ART có chứa abacavir (ABC).

Một nghiên cứu hồi cứu trên 1950 bệnh nhân ở Đức, bắt đầu dùng chất ức chế men tích hợp từ năm 2007 đến 2016, ước lượng rằng tỉ lệ biến cố bất lợi bất kỳ và biến cố bất lợi về tâm thần dẫn đến việc ngưng thuốc trong vòng 12 tháng là 7.6% và 5.6% với bệnh nhân dùng DTG, 7.6% và 0.7% với bệnh nhân dùng EVG, và 3.3% và 1.9% với bệnh nhân dùng RAL. Các biến cố bất lợi về tâm thần dẫn đến việc ngưng dùng DTG được ghi nhận nhiều hơn ở phụ nữ, ở những bệnh nhân trên 60 tuổi, và ở những bệnh nhân âm tính với kháng nguyên leucocyte (HLA)-B\*5701 và bắt đầu dùng ABC cùng lúc.<sup>12</sup>

## TƯƠNG TÁC THUỐC

DTG có thể tương tác với một số loại thuốc kháng retrovirus và các loại thuốc khác. Cần điều chỉnh liều dùng hoặc theo dõi thường xuyên.

Thuốc	Tương tác	Khuyến cáo
Etravirine	Làm giảm nồng độ của dolutegravir	Không nên dùng Dolutegravir với etravirine mà không dùng đồng thời atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, hoặc lopinavir/ritonavir.
Efavirenz	Làm giảm nồng độ của dolutegravir	Khuyến cáo dùng dolutegravir 50 mg hai lần mỗi ngày cho những bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc đã từng được điều trị, chưa từng điều trị với thuốc có chất ức chế men tích hợp.
Nevirapine	Làm giảm nồng độ của dolutegravir	Nên tránh dùng đồng thời với nevirapine.
Fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir	Làm giảm nồng độ của dolutegravir	Khuyến cáo dùng Dolutegravir 50 mg hai lần mỗi ngày cho những bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc đã từng điều trị, chưa từng điều trị với thuốc có chất ức chế men tích hợp.
Oxcarbazepine, phenytoin phenobarbital, carbamazepine, St. John's wort	Làm giảm nồng độ của dolutegravir	Tránh sử dụng đồng thời với các thuốc chứa chất gây chuyển hoá này.
Các thuốc có chứa cation đa hoá trị: cation chứa chất kháng acid, hoặc nhuận tràng, sucralfate, thuốc êm	Làm giảm nồng độ của dolutegravir	Dolutegravir nên được uống 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi uống các loại thuốc chứa cation đa hoá trị.
Canxi uống hoặc các loại thuốc bổ sung sắt, bao gồm đa sinh tố chứa canxi hoặc sắt	Làm giảm nồng độ của dolutegravir	Dolutegravir nên được uống 2 giờ trước hoặc 6 giờ sau khi uống các loại thuốc bổ sung canxi hoặc sắt. Cách khác, dolutegravir và các loại thuốc bổ sung chứa sắt hoặc canxi có thể uống cùng khi ăn.
Metformin	Làm tăng nồng độ của metformin	Với việc sử dụng đồng thời, giới hạn tổng liều dùng metformin ở mức 1000 mg khi bắt đầu metformin hoặc dolutegravir. Khi dùng sử dụng dolutegravir, liều dùng metformin có thể cần được điều chỉnh. Khuyến cáo giám sát lượng đường huyết trong máu khi bắt đầu đồng sử dụng metformin và dolutegravir và sau khi ngừng sử dụng dolutegravir.
Rifampin	Làm giảm nồng độ của dolutegravir	Khuyến cáo dùng dolutegravir 50 mg hai lần mỗi ngày ở những bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc đã từng được điều trị, chưa từng điều trị với thuốc các chất ức chế men tích hợp.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định DTG ở những bệnh nhân:

- Có phản ứng mẫn cảm trước đó với DTG
- Đang điều trị với dofetilide (thuốc chống loạn nhịp tim cấp III) do khả năng tăng nồng độ dofetilide trong huyết tương và các tác dụng bất lợi nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng (như QT kéo dài và nhịp nhanh thất đa dạng).

## CÁC KHOẢNG TRỐNG CHỨNG CỨ<sup>13</sup>

**Mang thai:** Không có ghi nhận bất thường nào trong các dữ liệu báo cáo về tính an toàn của DTG trong thai kỳ, bao gồm Danh bạ sử dụng thuốc kháng retrovirus trong thai kỳ (Antiretroviral Pregnancy Registry). Nghiên cứu thuần tập về phụ nữ mang thai và bệnh nhi có HIV Châu Âu (The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration), các nghiên cứu đăng ký DTG và các chương trình dùng thuốc thử nghiệm. Tuy nhiên, cỡ mẫu trong những bộ dữ liệu này khá nhỏ nên không cho phép đưa ra những kết luận chắc chắn. Một nghiên cứu ở Botswana về những phụ nữ bắt đầu phác đồ điều trị với EFV hoặc DTG cùng với TDF/FTC trong suốt quá trình mang thai cho thấy không có sự khác biệt đáng kể ở kết quả sinh nở.<sup>14</sup>

**Bệnh Lao:** Có sự hạn chế thông tin về điều trị đồng nhiễm HIV/TB với phác đồ điều trị dựa vào DTG. Các nghiên cứu liên quan đang diễn ra hoặc đang có kế hoạch thực hiện.

**Các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình (LMICs):** Các nghiên cứu DTG có số người tham gia đến từ các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình khá khiêm tốn. Toàn bộ 624 người tham gia nghiên cứu DAWNING đến từ LMICs, trong đó 106 người đến từ Châu Á. Nhiều nghiên cứu bổ sung đang được thực hiện ở LMICs (như nghiên cứu., ADVANCE<sup>15</sup> and NAMSAL<sup>16</sup> ở Nam Phi và Cameroon).

## Tiếp cận DOLUTEGRAVIR Ở NAM CHÂU Á VÀ ĐÔNG NAM Á

Tháng 4 năm 2014, Tổ chức Thuốc Cho Bệnh Nhân (the Medicines Patent Pool (MPP)) ký kết thỏa thuận với công ty gốc của DTG, ViiV Healthcare, tự nguyện cấp giấy phép<sup>17</sup> sản xuất và phân phối dạng thuốc generic người lớn và trẻ em. Giấy phép thuốc của nhi khoa<sup>18</sup> cho phép DTG generic được bán ở 121 quốc gia có tên trong giấy phép mà không yêu cầu trả tiền bản quyền cho công ty sáng chế. Giấy phép cho thuốc của người lớn<sup>19</sup> cho phép DTG được bán ở 92 quốc gia và các quốc gia khác chưa được cấp bằng sáng chế hoặc các quốc gia đã có giấy phép bắt buộc.<sup>20</sup> DTG thương hiệu ViiV Healthcare có mặt rộng rãi tại các bệnh viện ở Trung Quốc, Hong Kong SAR, Malaysia, Singapore, Đài Loan, và Thái Lan.

Các quốc gia Nam và Đông Nam Á có dạng generic cho trẻ em có trên thị trường	Các quốc gia Nam và Đông Nam Á có generic ở cả người lớn và trẻ em có trên thị trường
Malaysia, Sri Lanka, Thailand	Bangladesh, Bhutan, Cambodia, India, Indonesia, Laos, Myanmar, Nepal, Philippines, Vietnam

*Danh sách đầy đủ các quốc gia nơi công thức generic người lớn và trẻ em có mặt trên thị trường có thể xem từ ghi chú 18 và 19.*

Các công ty sản xuất thuốc generic Ấn Độ đã bắt đầu sản xuất và đưa ra thị trường loại thuốc này từ tháng 2 năm 2017 dưới giấy phép tự nguyện từ MPP và ViiV Healthcare. Giá thị trường (mua bên ngoài chính phủ) tại Ấn Độ phiên bản generic có giá bán 2990 Rupees Ấn Độ (khoảng 44.60 Đô la Mỹ<sup>21</sup>) cho viên có hàm lượng 30, 50 mg. Nếu mua với số lượng lớn cho các chương trình HIV quốc gia được chính phủ tài trợ sẽ được giảm giá.

## 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-naïve 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-naïve 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-naïve 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-naïve 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.