

Ringkasan Klinis Pengobatan HIV: Dolutegravir

PENDAHULUAN

Dolutegravir (DTG) termasuk dalam kelas obat antiretroviral yang dinamakan penghambat integrase/integrase inhibitor (INIs) atau integrase strand transfer inhibitor (INSTIs).

Penghambat Integrase bekerja dengan menghambat integrase, enzim yang dibutuhkan oleh HIV untuk memasukkan virus ke dalam DNA dari sel T CD4 pejamu. DTG merupakan antiretroviral yang ditoleransi dengan baik dan efektif dalam menekan HIV, dapat diminum sekali sehari, dan memiliki ambang batas tinggi terhadap resistensi. Obat ini semakin dikenal sebagai pilihan terapi lini.

Integrase inhibitor yang disetujui oleh Food and Drug Administration Amerika Serikat (US FDA)

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

STUDI KLINIS

Pada studi klinis yang membandingkan DTG dengan obat antiretroviral lainnya, DTG terbukti sama efektifnya dengan obat lain pada populasi yang diteliti (lihat tabel di bawah). Penelitian menggunakan DTG pada pasien yang sudah menggunakan berbagai ARV sebelumnya dan sudah mempunyai resistensi terhadap penghambat integrase menunjukkan sebanyak 69% pasien mampu mencapai kadar HIV (viral load) tidak terdeteksi pada minggu ke 24.¹



Ukuran tablet efavirenz 600mg (atas) dan 200mg (tengah) dibandingkan dengan dolutegravir 50mg (bawah).

Tanda pada tablet, warna dan bentuk mungkin berbeda tergantung pabrik pembuat.

Studi klinis yang membandingkan dolutegravir dengan obat lainnya

Nama Studi	Obat and regimen yang dibandingkan	Populasi pasien	Hasil
SPRING-2 ^{2,3}	Dolutegravir vs. raltegravir	Belum pernah mendapat terapi	Supresi virus pada minggu ke 48: 88% pengguna dolutegravir dan 85% pengguna raltegravir.
SAILING ⁴	Dolutegravir vs. raltegravir	gagal terapi	Supresi virus pada minggu ke 48: 71% pengguna dolutegravir dan 64% pengguna raltegravir (p=0,03).
FLAMINGO ⁵	Dolutegravir vs. darunavir	Belum pernah mendapat terapi	Supresi virus pada minggu ke 96: 80% pengguna dolutegravir dan 68% pengguna darunavir (p=0,002).
SINGLE ⁶	Dolutegravir dengan abacavir dan lamivudine vs. efavirenz dengan tenofovir dan emtricitabine	Belum pernah mendapat terapi	Supresi virus pada minggu ke 48: 88% pengguna dolutegravir dan 81% pengguna efavirenz; 2% menggunakan dolutegravir menghentikan terapi karena efek samping atau kejadian tidak diinginkan lainnya dibandingkan dengan 10% pada pasien pengguna efavirenz.
IMPAACT P1093 ⁷	Dolutegravir dengan regimen basis optimal	pernah menggunakan berbagai ARV sebelumnya remaja usia 12-18 tahun	Supresi virus pada minggu ke 48: 61%.
DAWNING ⁸	Dolutegravir dengan 2 NRTI vs. lopinavir/ritonavir (LPV/r) dengan 2 NRTI	gagal terapi lini pertama NNRTI + 2 NRTI	Supresi virus pada minggu ke 24: 78% pengguna dolutegravir vs 69% pengguna lopinavir/ritonavir. Komite Pengawasan Data Independen merekomendasikan penghentian studi pada kelompok lopinavir/ritonavir (P<0,001).

Pada wanita yang belum pernah mendapatkan terapi sebelumnya, regimen kombinasi DTG ditambah abacavir (ABC) dan lamivudine (3TC) lebih superior dalam menekan kadar virus (HIV-1 RNA <50 kopi/mL) pada minggu ke 48 dibandingkan dengan kombinasi atazanavir/ritonavir (ATV/r) ditambah tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC).⁹

INDIKASI

DTG digunakan pada pengobatan HIV dikombinasikan dengan antiretroviral lain pada remaja dan orang dewasa. Obat ini merupakan pilihan berguna pada pasien yang pernah menggunakan berbagai obat karena potensinya-mampu mengontrol kadar HIV di dalam tubuh-bahkan saat terdapat resistensi terhadap obat lain dalam regimen yang digunakan. Obat ini direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada infeksi HIV oleh Department of Health and Human Services (DHHS) di Amerika, European AIDS Clinical Society (EACS) dan International Antiviral Society-USA (IAS-USA). Dalam pedoman penggunaan antiretroviral untuk pengobatan dan pencegahan infeksi HIV tahun 2016, World Health Organization (WHO) memasukkan DTG dalam alternatif regimen antiretroviral lini pertama (lihat tabel di bawah).

WHO 2016 – Regimen ART Pilihan Dan Alternatif

Regimen Lini pertama pilihan	Regimen Lini pertama alternatif
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

PERSETUJUAN BADAN YANG BERWENANG DAN DOSIS

DTG telah disetujui penggunaannya oleh US Food and Drug Administration (FDA) pada bulan Agustus 2013, juga oleh European Commission pada bulan Januari 2014.

Dosis pemakaian dolutegravir menurut US Food and Drug Administration

50 mg <i>sekali</i> sehari untuk pasien dewasa dan remaja di atas usia 12 tahun dengan berat badan 40 kg atau lebih, belum pernah menggunakan antiretroviral sebelumnya atau sudah pernah menggunakan antiretroviral lainnya selain penghambat integrase
50 mg <i>dua kali</i> sehari untuk pasien yang sudah pernah menggunakan penghambat integrase sebelumnya dan pasien yang memiliki atau diduga memiliki resistensi terhadap penghambat integrase lainnya
50 mg <i>dua kali</i> sehari untuk mereka yang menggunakan obat-obat berikut tanpa mempertimbangkan paparan terhadap penghambat integrase sebelumnya: efavirenz, rifampin, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir

Dosis dolutegravir menurut European Medicines Association

Dosis untuk Dewasa	Dosis untuk remaja	
50 mg <i>sekali</i> sehari untuk pasien yang dicurigai atau memiliki resistensi terhadap penghambat integrase	50 mg <i>sekali</i> sehari untuk dewasa muda berusia antara 12 tahun hingga kurang dari 18 tahun dengan berat badan minimal 40 kg dan tanpa disertai resistensi terhadap integrase inhibitor	
50 mg <i>dua kali</i> sehari untuk pasien yang secara klinis dicurigai atau memiliki resistensi terhadap penghambat integrase	Anak usia 6 tahun hingga 12 tahun	
	Berat badan (kg)	Dosis
50 mg <i>dua kali</i> sehari untuk pasien yang menggunakan obat-obat: efavirenz, nevirapin, rifampin, tipranavir/ritonavir	15 hingga 20	20 mg sekali sehari (diberikan dalam bentuk dua tablet 10 mg)
	20 hingga 30	25 mg sekali sehari
	30 hingga 40	35 mg sekali sehari (diberikan dalam bentuk 1 tablet 25 mg dan 1 tablet 10 mg)
	40 atau lebih	50 mg sekali sehari

EFEK SAMPING

Dalam studi registry, DTG ditoleransi lebih baik daripada efavirenz (EFV) atau darunavir/ritonavir (DRV/r) dan meskipun terdapat peningkatan risiko insomnia, efek samping lebih serius pada Sistem Saraf Pusat (SSP) seperti depresi dan kecenderungan bunuh diri, sangatlah jarang.¹⁰ Selepas persetujuan pemasaran, bukti dari praktik klinis telah tersedia yang menyatakan bahwa DTG dihubungkan dengan peningkatan insiden efek samping neuropsikiatrik dibandingkan yang diamati dari studi klinis. Dalam studi kohort melibatkan 556 pasien di Belanda, setelah waktu median follow up selama 225 hari, DTG dihentikan pada 15,3% pasien. Alasan dari penghentian adalah intolerabilitas, insomnia, gangguan tidur, keluhan gastrointestinal, dan gejala-gejala neuropsikiatrik seperti ansietas, psikosis dan depresi.¹¹ Kebutuhan untuk pengalihan obat dari DTG didapati lebih sering terjadi jika regimen ART juga mengandung abacavir (ABC).

Studi retrospektif pada 1950 pasien di Jerman tentang integrase inhibitor antara tahun 2007 dan 2016, diperkirakan jumlah rata-rata semua kejadian tidak diinginkan dan kejadian neuropsikiatrik yang menyebabkan penghentian pengobatan dalam 12 bulan adalah sebesar 7,6% dan 5,6% untuk DTG, 7,6% dan 0,7% untuk EVG, dan 3,3% dan 1,9% untuk RAL. Efek samping neuropsikiatrik menyebabkan penghentian DTG terjadi lebih sering pada wanita, pada pasien lebih dari 60 tahun, dan pada pasien dengan Human Leucocyte Antigen (HLA)-B*5701 negatif yang diterapi bersamaan dengan ABC.¹²

INTERAKSI OBAT

DTG berinteraksi dengan beberapa obat antiretroviral dan juga obat lainnya. Diperlukan penyesuaian dosis atau pengawasan yang lebih sering.

Obat	Interaksi	Rekomendasi
Etravirin	Penurunan konsentrasi dolutegravir	Dolutegravir tidak boleh diberikan bersama etravirin tanpa kombinasi dengan atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atau lopinavir/ritonavir.
Efavirenz	Penurunan konsentrasi dolutegravir	Dolutegravir 50mg dua kali sehari direkomendasikan pada pasien yang belum pernah diterapi atau pernah menggunakan berbagai antiretroviral namun belum pernah menggunakan penghambat integrase.
Nevirapin	Penurunan konsentrasi dolutegravir	Pemberian bersamaan dengan nevirapin harus dihindari.
Fosamprenavir	Penurunan konsentrasi dolutegravir	50mg dua kali sehari dolutegravir direkomendasikan pada pasien yang belum pernah diterapi atau pernah menggunakan berbagai antiretroviral namun belum pernah menggunakan penghambat integrase.
Okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, St. John's wort	Penurunan konsentrasi dolutegravir	Pemberian bersamaan dengan obat penginduksi metabolisme ini harus dihindari.
Obat mengandung kation polivalen: antasid atau laksatif yang mengandung kation, sukralfat, obat-obatan mengandung buffer	Menurunkan konsentrasi dari dolutegravir	Dolutegravir harus diberikan 2 jam sebelum atau 6 jam setelah minum obat-obatan yang mengandung kation polivalen.
Kalsium oral atau suplemen zat besi, termasuk multivitamin yang mengandung kalsium dan zat besi	Menurunkan konsentrasi dolutegravir	Dolutegravir harus diberikan 2 jam sebelum atau 6 jam setelah minum suplemen yang mengandung kalsium atau zat besi. Alternatif lain, dolutegravir dan suplemen mengandung kalsium dan zat besi dapat diberikan bersamaan dengan makanan.
Metformin	Peningkatan konsentrasi metformin	Pada pemakaian bersamaan, batasi total dosis harian metformin 1000 mg saat memulai salah satu dari metformin atau dolutegravir. Jika dolutegravir dihentikan, dosis metformin perlu disesuaikan kembali. Pengawasan kadar gula darah saat memulai penggunaan kedua obat ini dan setelah penghentian dolutegravir direkomendasikan.
Rifampisin	Penurunan konsentrasi dolutegravir	Dolutegravir 50mg dua kali sehari direkomendasikan pada pasien yang belum pernah diterapi atau pernah menggunakan berbagai antiretroviral namun belum pernah menggunakan penghambat integrase.

KONTRA INDIKASI

DTG dikontraindikasikan pada pasien:

- Dengan riwayat reaksi hipersensitivitas terhadap DTG
- Yang menggunakan dofetilid (obat anti aritmia kelas III) karena berpotensi meningkatkan konsentrasi plasma dofetilid dan efek samping berat terkait dan/atau mengancam jiwa (seperti pemanjangan segmen QT dan takikardi ventricular polimorfisme [torsade de points]).

KESENJANGAN BUKTI YANG ADA¹³

Kehamilan: Tidak ada pola anomali yang dilaporkan pada berbagai register yang mencatat keamanan penggunaan DTG selama kehamilan, termasuk Antiretroviral Pregnancy Registry (APR), The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC), DTG registration trials and compassionate use programs. Namun, sedikitnya jumlah data yang tercatat membuat belum dapat ditentukan kesimpulan yang jelas. Studi di Botswana pada wanita yang memulai salah satu regimen dengan EFV atau DTG dengan kombinasi TDF/FTC selama kehamilan tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada luaran kelahiran dari kedua regimen.¹⁴

Tuberkulosis: informasi tentang penggunaan regimen berbasis DTG pada ko-infeksi HIV/TB saat ini masih sangat terbatas dan berbagai penelitian tentang hal ini masih berlangsung atau dalam perencanaan.

Negara berpenghasilan rendah dan menengah: Penelitian-penelitian tentang DTG yang ada telah mengikutsertakan pasien dari negara berpenghasilan rendah dan menengah, meski dalam jumlah terbatas. Seluruh peserta (624 orang) pada penelitian DAWNING berasal dari negara berpenghasilan rendah dan menengah, 106 diantaranya dari negara di Asia. Penelitian-penelitian tambahan lain dari negara berpenghasilan rendah dan menengah saat ini masih berlangsung (contohnya ADVANCE¹⁵ dan NAMSAL¹⁶ di Afrika Selatan dan Kamerun).

AKSES TERHADAP DOLUTEGRAVIR DI ASIA SELATAN DAN ASIA TENGGARA

Pada bulan April 2014, Medicines Patent Pool (MPP) menandatangani perjanjian dengan perusahaan pembuat DTG paten, ViiV Healthcare, untuk secara sukarela memberikan lisensi produksi¹⁷ dan distribusi DTG generik untuk anak dan dewasa. Lisensi sukarela untuk anak¹⁸ membuat DTG generik dapat dijual di 121 negara tanpa membayar royalti kepada perusahaan pembuat DTG paten. Lisensi untuk dewasa¹⁹ membuat DTG generik dapat dijual di 92 negara, dan beberapa negara tambahan lainnya di mana hak paten belum diberikan atau dimana ketentuan compulsory license²⁰ telah dikeluarkan. Dolutegravir bermerk buatan ViiV Healthcare telah tersedia secara luas di berbagai rumah sakit di Cina, Hong Kong SAR, Malaysia, Singapura, Taiwan dan Thailand.

Negara di Asia Selatan dan Tenggara dimana hanya formulasi generik untuk anak dapat dipasarkan	Negara Asia Selatan dan Tenggara dimana formulasi generik dewasa dan anak dapat dipasarkan
Malaysia, Sri Lanka, Thailand	Bangladesh, Bhutan, Cambodia, India, Indonesia, Laos, Myanmar, Nepal, Filipina, Vietnam

Daftar lengkap negara-negara dimana formulasi DTG generik untuk dewasa dan anak dapat dipasarkan dapat diakses dari catatan kaki nomor 18 dan 19.

Perusahaan obat generik di India telah memulai produksi dan pemasaran dari obat ini sejak Februari 2017 dibawah lisensi sukarela dari MPP dan ViiV Healthcare. Versi generik obat ini diberi harga 2990 Indian Rupee (sekitar US\$44.60²¹) untuk sediaan tablet 30, 50 mg di pasar bebas di India (di luar pembelian resmi pemerintahnya). Saat ini pembelian dalam jumlah besar untuk penyediaan obat oleh pemerintah dalam berbagai program HIV nasional diantisipasi akan mendorong penurunan harga obat ini.

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
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.