



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud



INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN COMBINACIÓN CON ABACAVIR MÁS LAMIVUDINA, EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE VIH CON CONTRAINDICACIÓN DE USO DE EFAVIRENZ



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2019



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Laura Melissa Mori Llontop – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

REVISOR CLINICO

- Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.




FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad del uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de VIH con contraindicación de efavirenz. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 059. Lima-Perú. 2019

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



| | |
|-----------|--|
| ABC | Abacavir sulfato |
| BHIVA | British HIV Association |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CDC | Centre for Disease Control and Prevention |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú |
| DNA | del inglés, Ácido desoxiribonucleico |
| EA | Eventos adversos |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| IETSI | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación |
| EFV | Efavirenz (EFV) (NNRTI) |
| ETS | Evaluación de tecnología sanitaria |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and drug administration |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HIV | del inglés, Virus de inmunodeficiencia humana |
| HLA-B5701 | del inglés, Antígeno leucocitario humano B5701 (alelo) |
| IAPAC | International Association of Providers of AIDS Care |
| INI | Inhibidor de integrasa |
| IP | Inhibidor de proteasa |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| 3TC | Lamivudina |
| MA | Meta-análisis |
| NRTI | del inglés, Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos |

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN COMBINACIÓN CON ABACAVIR MÁS LAMIVUDINA, EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE VIH CON CONTRAINDICACIÓN DE USO DE EFAVIRENZ

| | |
|---------|---|
| NNRTI | del inglés, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PCR-RT | del inglés, Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real |
| PICO | Paciente, Intervención, Comparación, Resultado |
| RNA | del inglés, Ácido ribonucleico |
| RS | Revisión sistemática |
| SIDA | Síndrome de Inmunodeficiencia Humana |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| TARV | Terapia anti-retroviral |
| TDF/FTC | Emtricitabina/tenofovir (2NRTI) |
| VIH | Virus de inmunodeficiencia humana |



CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| I. RESUMEN EJECUTIVO | 6 |
| II. INTRODUCCIÓN | 11 |
| A. ANTECEDENTES..... | 11 |
| B. ASPECTOS GENERALES | 13 |
| C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ABACAVIR MÁS LAMIVUDINA MÁS DOLUTEGRAVIR..... | 16 |
| III. METODOLOGÍA..... | 20 |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA | 20 |
| B. TERMINOS DE BÚSQUEDA..... | 20 |
| C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS | 21 |
| IV. RESULTADOS..... | 22 |
| A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA..... | 23 |
| B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA..... | 26 |
| i. Guías de práctica clínica..... | 26 |
| ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias | 32 |
| iii. Ensayos clínicos | 35 |
| V. DISCUSIÓN | 41 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 47 |
| VII. RECOMENDACIONES | 49 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 50 |
| IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO | 54 |



I. RESUMEN EJECUTIVO

- Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2018 se estimaba que casi 40 millones de personas en el mundo vivían con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el Perú, la Dirección General de Epidemiología señaló que desde el año 1983 hasta el 2018, se reportaron 120,389 casos de infección por VIH, y 43,072 casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA). En el 2017, EsSalud atendió mediante su Programa de Prevención y Control de las Infecciones de Transmisión Sexual ITS-VIH/SIDA a 8,460 pacientes con VIH/SIDA. El tratamiento anti-retroviral (TARV) se aprobó en 1990 por la Food and Drug Administration (FDA).
- El TARV consiste en un esquema que contiene tres fármacos anti-retrovirales. Por lo general, dos de ellos se conocen como *esquema eje*, ya que se mantienen fijos en el esquema, mientras que el tercer fármaco anti-retroviral varía. Dentro de los fármacos anti-retrovirales que se encuentran en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, tenemos a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (NRTI, por sus siglas en inglés) como abacavir (ABC) y lamivudina (3TC), dentro de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (NNRTI, por sus siglas en inglés) tenemos a etravirina (ETR) y nevirapina (NVP), y dentro de los inhibidores de proteasa (IP) tenemos a darunavir (DRV) y saquinavir (SQV) y atazanavir (ATV).
- Entre los fármacos más usados se encuentra el efavirenz (EFV) (NNRTI), sin embargo, posee eventos adversos neuro-psiquiátricos, como sueños vívidos, insomnio y cambios de humor en aproximadamente 40 a 50 % en la población mundial. Se sabe que esta sintomatología puede llegar a exacerbarse a las dos semanas de uso y disiparse terminado al primer mes de tratamiento. No se conoce la duración exacta o magnitud de estos eventos adversos relacionados al uso de EFV, los que pueden variar entre individuos. Por ello, los especialistas de la institución consideran que existe un grupo de pacientes con VIH/SIDA que sería intolerante al efavirenz y con ello surge la necesidad de evaluar el mejor esquema de tratamiento para pacientes con contraindicación a este fármaco.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en comparación al esquema de abacavir más lamivudina (2NRTI) más un inhibidor de proteasa (IP/ritonavir) o inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (NNRTI), que se encuentren dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, en pacientes adultos con diagnóstico de VIH.



- Luego de realizar una búsqueda sistemática se identificaron cuatro guías de práctica clínica (GPC): la *Swedish Reference Group for Antiviral Therapy*, *British HIV Association (BHIVA)*, *International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC)* y *World Health Organization (WHO)*; cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS): *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)* y *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*; y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III *STRIVING*. Este último ensayo se consideró como la evidencia central para el presente dictamen por ser el único ECA identificado que evaluó el uso de abacavir más lamivudina más dolutegravir con el comparador de interés de nuestra pregunta PICO.
- Dos de las GPC incluidas en el presente dictamen, la *Swedish Reference Group for Antiviral Therapy* y la *British HIV Association (BHIVA)*, recomiendan tanto el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, para el tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH, como manejo de primera línea para pacientes *naïve*¹ o pacientes que ya recibieron TARV², siempre que no tengan el alelo HLA-B*5701 positivo. Dichas GPC basaron su decisión en los resultados publicados de los ensayos clínicos *SPRING-2* y *FLAMINGO*, donde se observó éxito virológico (carga viral indetectable o de menos de 50 copias del virus/mL) a las 48 semanas, en los pacientes *naïve* o en aquellos que ya habían iniciado TARV. Sin embargo, dichas recomendaciones deben ser interpretadas teniendo en cuenta que el tiempo de seguimiento de los pacientes no fue largo. Además, cada estudio compara esquemas de tratamiento diferentes que contienen dolutegravir, lo cual no permite valorar el beneficio de añadir dolutegravir frente otros esquemas de tratamiento. Por otro lado, las guías *IAPAC* y *WHO*, no mencionan el tratamiento de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en adultos con infección por VIH a pesar de que dolutegravir ya se encontraba en comercialización durante el año de publicación de la guía.
- Con relación a las cuatro ETS (*CADTH*, *SMC*, *HAS* e *IQWiG*) incluidas en el dictamen, estas tuvieron como objetivo evaluar el uso de la dosis combinada del esquema de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en comparación con el esquema por separado. Así, en todas estas evaluaciones se decide recomendar el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única tratamiento para pacientes adultos con infección por VIH, siempre que tengan el alelo HLA-B*5701 negativo. No obstante, las ETS muestran que existe un vacío en la evidencia científica que respalde adecuadamente el uso



¹ *Naïve*: Pacientes que nunca han recibido TARV

² A los pacientes que ya recibieron TARV se les denomina "*experienced*" o experimentados

de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, sin embargo, deciden recomendar este esquema debido a la presentación combinada de dosis única, ya que esta menciona que esta permitiría una simplificación en el esquema terapéutico, así como una disminución en los costos de administración (una sola tableta resulta menos costoso que el esquema por separado. (SMC 2014; "TRIUMEQ (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine), Fixed-Dose Combination of Antiretrovirals" 2014). Es de notar que el presente dictamen preliminar no tuvo como objetivo evaluar el uso del tipo de presentación del esquema de tratamiento, sino el esquema en sí, independiente a su presentación.

- Como se mencionó previamente, la evidencia principal en torno al uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina proviene del ECA de fase III STRIVING, el cual es un estudio de no inferioridad, de etiqueta abierta, multicéntrico, y financiado por el fabricante *ViiV Healthcare*, que evaluó la eficacia y seguridad de abacavir/lamivudina/dolutegravir comparado con el esquema que el paciente ya venía recibiendo (dos NRTI más un NNRTI, más un INI, o más un IP/ritonavir) a las 24 semanas de seguimiento. Cabe mencionar que, para las mediciones entre las 24 y 48 semanas, los autores del ECA retiraron del análisis a un grupo de 20 participantes aduciendo que no se cumplieron buenas prácticas de investigación en la recolección de los datos. Para motivos de la presente revisión sólo se tomaron en cuenta los resultados del ECA hasta la semana 24, ya que posterior a ello, todos los pacientes recibieron la misma intervención y el estudio dejó de ser comparativo.
- Así, con relación a los desenlaces de interés del presente dictamen, en el ensayo STRIVING se observó que la administración de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina fue no-inferior al esquema que contiene dos fármacos NRTI más un NNRTI, un IP o un INI, respecto al desenlace de éxito virológico a las 24 semanas del estudio. Por otro lado, se encontró un 1 % de falla virológica, tanto en aquellos pacientes que recibieron el esquema con dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, como quienes siguieron con el esquema que venían recibiendo (dos fármacos NRTI más un NNRTI, un IP o un INI). Finalmente, en cuanto a la seguridad, se presentó un 13 % versus 3% de desórdenes psiquiátricos en los pacientes que recibieron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en comparación con aquellos que continuaron con su esquema TARV habitual. Además, los eventos adversos (EA) reportados por cualquier causa se dieron en el 66 % de los pacientes que utilizaron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en comparación a un 47 % de EA reportados en el grupo de pacientes que continuaron con su esquema TARV habitual. Con respecto a los EA y la mortalidad a las 24 semanas considerada asociada a tratamiento, no se

observaron diferencias en la frecuencia de EA serios (6 versus 5 casos para EA serios, no se reportaron muertes relacionadas al uso del medicamento y se reportaron eventos que desencadenaron el retiro de la droga: 11 versus 0 eventos respectivamente). Además, se reportó una muerte por cualquier causa versus ninguna, respectivamente.



- Así, debido a la naturaleza del ensayo de no inferioridad, no se pudo observar si existiría un beneficio adicional en el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en comparación al tratamiento con anti-retrovirales compuestos de dos NRTI más un NNRTI o un IP, en el tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH. Adicional a ello, con respecto al perfil de seguridad, se ha presentado una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de pacientes que recibió dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, que en el grupo de pacientes que continuó con su esquema de tratamiento anti-retroviral habitual y no incluía a dolutegravir. Todo esto genera incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio del uso del esquema de tratamiento con dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina



- Asimismo, es de notar que el ensayo STRIVING tuvo como objetivo evaluar la administración del esquema de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en presentación de una sola tableta. Esto con la finalidad de evaluar una alternativa que permitiera la simplificación del esquema TARV, y abandonar esquemas que contengan IP debido a los eventos adversos que estos presentan. Con respecto a la simplificación mencionada, es de notar que el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la adición del uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina de manera general, no se está evaluado el uso de una presentación en concreto (i.e., dosis fija o dosis sueltas) puesto que primero debe evaluarse la aprobación del uso del esquema como tal. Por otro lado, en relación a los eventos adversos de los IP, si bien están asociados al incremento de colesterol sérico, colesterol LDL, triglicéridos, glucosa, así como un incremento de diabetes mellitus, lo cual podría incrementar también el riesgo cardiovascular de los pacientes; es necesario precisar que no se encuentran contraindicados. Asimismo, dentro de los IP existen categorías de fármacos que nos permitirían clasificarlos como más o menos asociados a alteraciones metabólicas. De ellos, los menos asociados a dichas alteraciones metabólicas son el atazanavir y darunavir.



- Por lo mencionado previamente, es necesaria una evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con VIH. Es así como encontramos los instrumentos para la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH/SIDA, como el QRISK-2 validado en Reino Unido. Además del puntaje de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN COMBINACIÓN CON ABACAVIR MÁS LAMIVUDINA, EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE VIH CON CONTRAINDICACIÓN DE USO DE EFAVIRENZ

Framingham para evaluación de riesgo cardiovascular, el que puede orientar el pronóstico del paciente para desarrollar un evento cardiovascular en los próximos 10 años.



- Finalmente, a la fecha dentro de la institución se cuentan con otras opciones de tratamiento para pacientes con diagnóstico de VIH, tales como abacavir/lamivudina más atazanavir, abacavir/lamivudina más darunavir.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de abacavir más lamivudina más dolutegravir, para el manejo de los pacientes con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz. Esto debido a que a la fecha se tienen alternativas terapéuticas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, y a que se tienen dudas sobre el perfil de seguridad de la intervención.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en comparación con un inhibidor de proteasa (IP) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (NNRTI) más abacavir más lamivudina, en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz. Así, el Dr. Jaime Antonio Collins Camones del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico dolutegravir (50 mg) en combinación con abacavir (600 mg) más lamivudina (300 mg), según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial planteada por la Red Prestacional Almenara

| | |
|----------|---|
| P | <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes VIH-positivos en TARV con éxito virológico, pero con alto riesgo cardiovascular - TARV con una combinación básica (o esquema eje) de abacavir y lamivudina, y un inhibidor de proteasa (IP) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (NNRTI) |
| I | Los pacientes pasan a recibir un régimen de una sola tableta al día compuesta de: abacavir (600 mg) más lamivudina (300 mg) más dolutegravir (50 mg) ** |
| C | <p>Continuar recibiendo el esquema actual con cada medicamento por separado</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abacavir (300 mg, 2 tabletas) más lamivudina (150 mg, 2 tabletas) más un inhibidor de proteasa (IP) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (NNRTI) |
| O | <ul style="list-style-type: none"> - Asegurar la adherencia y la durabilidad de la TARV - Efecto neutral o reducción del riesgo cardiovascular - Mejor calidad de vida personal y familiar |

(**) Dicho esquema también puede recibirse de manera separada.

Con el objetivo de precisar la pregunta PICO del presente dictamen, se llevaron reuniones técnicas con médico especialista en infectología de EsSalud y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. En aquella reunión se validó la pregunta PICO final, con el objetivo de atender la solicitud respecto a la población y no solo incluir a los pacientes VIH-positivos que reciben TARV con elevado riesgo cardiovascular, sino también atender la necesidad de los pacientes VIH-positivo con contraindicación de uso de efavirenz. Por otro

lado, ampliar la población de la pregunta PICO facilitó la búsqueda de artículos en la literatura científica nacional.

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

| | |
|----------|--|
| P | Pacientes adultos con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz*** |
| I | Abacavir 600 mg más lamivudina 300 mg más dolutegravir 50 mg en una sola toma vía oral [∇] |
| C | Abacavir (300 mg, 2 tabletas) más lamivudina (150 mg, 2 tabletas) más un inhibidor de proteasa (IP) o Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (NNRTI), que se encuentren dentro del petitorio de EsSalud. ^λ |
| O | 1. Adherencia al tratamiento 2. Riesgo cardiovascular 3. Calidad de vida 4. Éxito virológico 5. Eventos adversos (EA) |

(***) Se prioriza la información respecto a población con elevado riesgo cardiovascular.

(∇) También se contempla la presentación de dolutegravir en combinación con abacavir más, lamivudina en tabletas separadas.

(λ) Dentro de los IP consideramos a atazanavir y darunavir, dentro de los NNRTI consideramos a abacavir y lamivudina.

Es necesario señalar que dolutegravir es un medicamento al que encontramos dentro de la norma técnica del MINSa: "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) NTS N.º 097 – MINSa/2018/DGIESP – V.03" (MINSa 2018). Donde se señala que en aquellos pacientes con contraindicación o efectos adversos al efavirenz, se puede optar por incluir un inhibidor de integrasa como dolutegravir, en lugar de efavirenz en la terapia triple. El contenido de esta norma se presenta en el desarrollo del presente dictamen preliminar. Sin embargo, debemos tener presente que dolutegravir es un fármaco antiviral que aún tiene pendiente ser evaluado por DIGEMID y, por lo tanto, no se encuentra dentro del PNUME (Petitorio Nacional Único de Medicamentos) ni en sus listas complementarias. Por esta razón, es que también se realiza la presente evaluación de tecnología sanitaria.

También es necesario mencionar que el IETSI ha elaborado con anterioridad un Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, denominado "Eficacia y seguridad del uso de dolutegravir en el tratamiento de pacientes

con VIH multitratados”. Se hará la discusión respecto a dicha ETS en la sección de discusión del presente dictamen.

B. ASPECTOS GENERALES

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una condición transmisible que representa un problema de salud pública a nivel mundial. La OMS estima que cerca de 1'000'000 de personas murieron el año pasado (2018) por causas relacionadas a la infección por VIH y que aproximadamente en el mundo existen 40'000'000 de personas viviendo con el virus de la inmunodeficiencia humana. (World Health Organization 2019). En el Perú, la Dirección General de Epidemiología señala que desde el año 1983 hasta el 2018, se tienen reportados 120'389 casos de infección por VIH y 43,072 casos de SIDA³. Para el 2017, EsSalud señala que atiende mediante el Programa de Prevención y Control de las Infecciones de Transmisión Sexual ITS-VIH/SIDA a 8,460 pacientes con VIH/SIDA (EsSalud 2017).

El tratamiento anti-retroviral (TARV) se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) en 1990 y desde entonces se han desarrollado varias familias de fármacos que incluyen a los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los no nucleósidos, como el efavirenz; inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos, como el abacavir y lamivudina, inhibidores de proteasa como atazanavir y darunavir, e inhibidores de integrasa como dolutegravir (INFO SIDA 2019b). Actualmente, la recomendación de inicio de uso de anti-retrovirales, es que todo paciente con infección por VIH y carga viral detectable, debe de iniciar tratamiento anti-retroviral lo antes posible, sin importar el conteo de linfocitos CD4+(Siegfried, Uthman, and Rutherford 2010;(Günthard et al. 2016). Una vez que se identifica en el paciente la necesidad de inicio de TARV, se decide qué tipo de esquema iniciar de manera individualizada y según las comorbilidades que presente el paciente.

Ante esta recomendación, se ofrecen diferentes esquemas de TARV basados en una combinación de tres drogas o también denominada “terapia triple”. La que por lo general contiene un *esquema eje o backbone*, que son dos fármacos que pueden ser de la misma familia de anti-retrovirales, que se mantienen invariables, mientras que el tercer anti-retroviral varía de familia. El objetivo del TARV es obtener una carga viral indetectable y mantenerla así en el tiempo. Dentro del peticitorio farmacológico de EsSalud para pacientes

³ El estadio SIDA corresponde a la última categoría clínica del VIH (categoría C según la Centers for Disease Control and Prevention - CDC). Categoría clínica A: paciente asintomático con cualquier valor de carga viral. Categoría clínica B: síntomas atribuidos a infección por VIH o que se complican por la misma infección. Categoría clínica C: se presentan otras enfermedades que definen SIDA, la enfermedad compromete severamente al paciente, y es independiente de los niveles de carga viral que tenga el paciente.

adultos con diagnóstico de VIH se encuentran disponibles los siguientes esquemas (según familia de fármaco)

Tabla 3. Fármacos ARV involucrados en los esquemas de manejo para pacientes adultos con diagnóstico de VIH

| Familia de TARV | NRTI <i>esquema eje</i> | Inhibidor de integrasa | NNRTI | IP |
|--|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| (a) Esquema que incluye efavirenz | abacavir sulfato y lamivudina | -- | efavirenz | -- |
| (c) Esquemas que NO incluyen efavirenz | abacavir sulfato y lamivudina | -- | Etravirina ó nevirapina | Atazanavir ó darunavir |

NRTI: inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos; IP: inhibidor de proteasa; NNRTI: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los no nucleósidos. Los NRTIs (abacavir sulfato y lamivudina) son medicamentos comunes a los tres esquemas. El esquema (b) es la alternativa planteada en aquellos pacientes con contraindicación de uso al efavirenz. El esquema (c) es el esquema que contiene a los comparadores IP (atazanavir ó darunavir) ó NNRTI (etravirina ó nevirapina).

En cuanto al abacavir (inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos), algunos pacientes pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad grave si presentan la variación genética denominada HLA-B*5701⁴. El espectro de la reacción adversa al medicamento incluye brote dérmico, náuseas, vómitos, malestar, cansancio, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos, dolor generalizado, dolor abdominal, diarrea, fiebre, acidosis láctica e incluso la muerte (INFO SIDA 2019a). Por tanto, es necesario realizar la prueba de HLA-B*5701 antes de emplear abacavir.

Con respecto al esquema de abacavir más lamivudina (2NRTIs) más nevirapina (NNRTI), este posee un efecto similar al del esquema abacavir más lamivudina (2NRTIs) más efavirenz (NNRTI) en pacientes sin tratamiento previo o *naïve*⁵. Una de las diferencias entre esquemas, es que el efavirenz produce más efectos a nivel del sistema nervioso central, mientras que la nevirapina produce reacciones tipo brote dérmico, elevación de las transaminasas y neutropenia (Mbuagbaw et al. 2016).

Los IP o inhibidores de proteasa son fármacos antivirales que pueden ser usados en combinación con las otras familias de antivirales como el tercer fármaco añadido al

⁴ HLA son las siglas de *human leukocyte antigen* o antígeno leucocitario humano. HLA-B*5701 corresponde a una variación genética asociada a hipersensibilidad al abacavir. Es una prueba de laboratorio en la que se determina si el paciente puede hacer una potencial reacción de hipersensibilidad al abacavir. En ese sentido, se encuentra indicada para todo paciente candidato a recibir esquema TARV con abacavir. En caso el resultado sea positivo, el paciente no debe recibir abacavir dada la potencial gravedad de la reacción adversa medicamentosa.

⁵ Naïve: paciente que nunca antes ha recibido tratamiento anti-retroviral.

esquema eje o *backbone*. Se recomienda utilizar al ritonavir y cobicistat de manera adjunta como agentes que potencian la actividad de los IP o sirvan de refuerzo. Dentro de los EA conocidos de los IP a nivel cardiovascular tenemos: resistencia a la insulina, hiperglicemia, diabetes, hiperlipidemia, y prolongación del intervalo PR⁶. Dentro de los IP tenemos a atazanavir y darunavir; atazanavir no se asocia a desarrollar resistencia a la insulina cuando se compara con lopinavir/ritonavir. El uso del ritonavir es el que produce un incremento de colesterol y triglicéridos. A pesar de ser un IP, no se ha encontrado que atazanavir esté asociado a elevado riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH (LaFleur et al. 2017; Chow et al. 2016).

Por último, efavirenz (NNRTI), es uno de los fármacos de mayor importancia dentro de los NNRTI, no obstante, posee efectos adversos neuro-psiquiátricos importantes en el paciente. Entre ellos se reportan: mareos, somnolencia, dificultad para concentrarse, cefalea, náuseas y vómitos (Gaida R, et al 2016). Es por ello, que existe determinado grupo de pacientes con infección por VIH en quienes se encuentra contraindicado el uso de efavirenz.

La "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) NTS N° 097 – MINSA/2018/DGIESP – V.03" (MINSA 2018), señala que en aquellos pacientes con contraindicación o efectos adversos al efavirenz, se puede optar por incluir un inhibidor de integrasa como el dolutegravir, en lugar de efavirenz en la terapia triple. Obteniendo el siguiente esquema: dolutegravir sódico (inhibidor de integrasa) en combinación con abacavir sulfato (inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de los no nucleósidos) más lamivudina (inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos). La forma de presentación de este esquema puede ser: una tableta de dolutegravir sódico de (50 mg en total), más dos tabletas de abacavir sulfato de 300 mg cada una (600 mg en total), más dos tabletas de lamivudina de 150 mg cada una (300 mg en total)(Ministerio de Salud 2012). Como alternativa, también existe la presentación de una sola tableta conteniendo dolutegravir sódico (50 mg) más abacavir sulfato (600 mg) más lamivudina (300 mg). La tableta combinada posee Registro Sanitario por DIGEMID, sin embargo, no se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Cabe mencionar que existe un dictamen preliminar del IETSI donde se aprobó el uso de dolutegravir, donde la condición de salud de los pacientes se estableció como "*pacientes adultos mayores de 18 años con infección por VIH con resistencia y/o intolerancia a 5 o más agentes antirretrovirales*" (IETSI - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017).

⁶ El intervalo PR se mide desde el comienzo de la onda P hasta el inicio de la onda Q o R del complejo QRS en un electrocardiograma.

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en pacientes adultos con diagnóstico de VIH que no serían tributarios para recibir efavirenz, por presentar eventos adversos o contraindicación a dicho fármaco.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ABACAVIR MÁS LAMIVUDINA MÁS DOLUTEGRAVIR

Dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, es un fármaco que combina dos familias de anti-retrovirales: los inhibidores de integrasa (INI) y los inhibidores de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos (NRTI). El dolutegravir (INI) bloquea la actividad de la enzima integrasa del VIH, lo que no permite la replicación del DNA viral. El abacavir (NRTI) se convierte en un análogo de la dGTP (deoxiguanosina trifosfato) a nivel celular, lo que inhibe la actividad de la enzima transcriptasa reversa del VIH. Por tanto, abacavir se acopla al DNA viral impidiendo la replicación del virus. La lamivudina (NRTI) también se acopla al DNA viral, lo que inhibe con la replicación de la transcriptasa reversa del VIH (FDA 2019).

Tanto la FDA como la EMA aprobaron el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina (ViiV Healthcare Company por GlaxoSmithKline) para el manejo de pacientes con infección por VIH/SIDA en pacientes desde los 12 años y con un peso mínimo de 40 kg, siempre que el paciente no exprese el gen denominado HLA-B*5701 (dado el riesgo de reacción de hipersensibilidad al abacavir). La FDA lo aprobó el día 22 de agosto del 2014 (FDA 2019). La EMA lo aprobó el día 01 de setiembre del 2014 (EMA 2019).

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) autorizó el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina hasta octubre del 2022, con número de registro sanitario EE05378 y bajo el nombre comercial Triumeq (dolutegravir 50 mg, abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg) comprimido recubierto con película, de administración oral, comercializado por *GlaxoSmithKline Perú S.A.* para el tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH. La dosis indicada es de dolutegravir 50 mg diarios, abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg (DIGEMID 2019).

De acuerdo con la información de etiqueta, el dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta se encuentra contraindicado en pacientes que tengan el alelo HLA-B*5701 positivo, dado que podrían tener una reacción de hipersensibilidad seria al abacavir, pudiendo resultar en una falla multiorgánica e incluso la muerte. También se encuentra contraindicado en pacientes con reacción de hipersensibilidad previa al

abacavir. Es por ello, que siempre se debe de realizar la búsqueda del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar tratamiento con abacavir más lamivudina más dolutegravir.

Del mismo modo, dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, coadministración de dofetilida⁷ y reacciones de hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Se han reportado exacerbaciones de hepatitis B debido a la lamivudina presente en el compuesto, por ello, recomiendan un monitoreo cercano de los pacientes y evaluación de necesidad de tratamiento de la hepatitis B.

Los eventos adversos (EA) más frecuentes de pacientes que recibieron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina fueron insomnio, cefalea y fatiga en un 2 % de la población. Los ensayos clínicos realizados con cada componente por separado indican que los EA asociados al uso de abacavir son reacciones de hipersensibilidad, falla multiorgánica, anafilaxia (que ocurren por lo general dentro de las seis semanas de inicio del tratamiento). Los EA asociados al uso de dolutegravir son brote, fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular, úlceras orales, edema facial, conjuntivitis, ampollas en la piel, angioedema, dificultad para respirar, falla hepática.

El EA más frecuente del abacavir es que existe un riesgo incrementado de una reacción de hipersensibilidad cuando el paciente es HLA-B*5701 positivo, la que puede llegar a presentar falla multiorgánica y llegar a ser mortal. También puede producir hipertrigliceridemia, menos del 1 % presentan infarto de miocardio. Los EA relacionados al uso de lamivudina es cefalea, fatiga, malestar, elevación de amilasa, menos del 1 % presenta hiperglicemia. Los EA relacionados al uso de dolutegravir es hiperglicemia (>10%).

En el Perú, el costo de adquisición de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina **en una sola tableta** por caja de 30 comprimidos de dolutegravir 50 mg, abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg es de aproximadamente S/ 1'790.00. Considerando la dosis de dolutegravir 50 mg, abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg (1 comprimido diario), el costo anual del tratamiento para un paciente adulto ascendería a S/ 21,480.00 por paciente. El costo anual de adquisición de dolutegravir (50 mg) en combinación con abacavir (600 mg) más lamivudina (300 mg) **en tabletas diferentes**, asciende a S/ 35'421.0 por paciente.

⁷ Dofetilida es un fármaco antiaritmico, se utiliza para regular la frecuencia cardiaca.

Tabla 4. Costos de los antirretrovirales que se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud (abacavir, lamivudina, dolutegravir, abacavir más lamivudina, darunavir, atazanavir, etravirina y nevirapina), familia de TARV, registro sanitario (DIGEMID), costo de cada tableta, dosis del medicamento por día por paciente, precio por mes por paciente, y precio anual por paciente.

| Familia de TARV | Medicamento | Registro sanitario DIGEMID | Cada tableta contiene | Dosis por día | Costo por mes por paciente | Costo anual por paciente |
|-----------------|--------------------------------------|--|-----------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 2 NRTI + INI | Abacavir + lamivudina + dolutegravir | EE05378 | 300/150/50 mg | 300/150/50 mg (1 tab/día) | S/ 1790.00 | S/ 21,480.00 |
| NRTI | Abacavir sulfato | EE01414 | 300 mg | 600 mg/día | S/ 904.40 | S/ 10,852.80 |
| NRTI | Lamivudina | EE01077 EE01232 EE01607 EE02237 | 150 mg | 300 mg/día | S/ 704.25 | S/ 8,451.00 |
| INI | Dolutegravir sódico | EE02450 | 50 mg | 50 mg/día | S/ 1343.10 | S/ 16'117.20 |
| IP | Darunavir | EN05301 | 300 mg* | 600 mg/día | S/ 900.00 | S/ 10,800.00 |
| IP | Atazanavir | EE00132 EE06421 | 300 mg* | 300 mg/día | S/ 561.00 | S/ 6,732.00 |
| NNRTI | Etravirina | EE00381 | 200 mg | 400 mg/día | S/ 1,462.80 | S/ 17,553.60 |
| NNRTI | Nevirapina | EE00521 | 200 mg | 400 mg/día | S/ 27.00 (precio 2018) | S/ 324.00 (precio 2018) |

Tabla 5. Esquemas TARV propuestos y su costo anual por esquema por paciente

| Nº | Esquema | Costo anual del esquema por paciente |
|----|--|--------------------------------------|
| 1 | Abacavir sulfato + Lamivudina + Dolutegravir (una sola tableta) | S/ 21,480.00 |
| 2 | Abacavir sulfato + Lamivudina + Dolutegravir (tabletas separadas) | S/ 35'421.00 |
| 3 | Abacavir sulfato + Lamivudina + Atazanavir | S/ 26,035.80 |
| 4 | Abacavir sulfato + Lamivudina + Darunavir | S/ 30,103.80 |
| 5 | Abacavir sulfato + Lamivudina + Etravirina | S/ 36,857.40 |
| 6 | Abacavir sulfato + Lamivudina + Nevirapina | S/ 19,627.80 |

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN COMBINACIÓN CON ABACAVIR MÁS LAMIVUDINA, EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE VIH CON CONTRAINDICACIÓN DE USO DE EFAVIRENZ

Al comparar el costo anual de los esquemas alternativos (abacavir sulfato más lamivudina más darunavir, abacavir sulfato más lamivudina más atazanavir, abacavir sulfato más lamivudina más etravirina, abacavir sulfato más lamivudina más nevirapina), observamos algunas diferencias. Según el sistema SAT de EsSalud el esquema que contiene abacavir sulfato más lamivudina más atazanavir, a una dosis de (600/300/300 mg) tiene un costo anual por paciente de S/ 26,035.80; el esquema que contiene abacavir sulfato más lamivudina más darunavir, a una dosis de (600/300/600 mg) tiene un costo anual por paciente de S/ 30,103.80; el esquema que contiene abacavir sulfato más lamivudina más darunavir, a una dosis de (600/300/600 mg) tiene un costo anual por paciente de S/ 30,103.80; el esquema que contiene abacavir sulfato más lamivudina más etravirina a una dosis de (600/300/400 mg) tiene un costo anual por paciente de S/ 36,857.40; y el esquema que contiene abacavir sulfato más lamivudina más nevirapina a una dosis de (600/300/400 mg) tiene un precio anual por paciente de S/ 19,627.80.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Para la elaboración del presente dictamen, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, comparado con un inhibidor de proteasa (atazanavir o darunavir) o un NNRTI (etravirina o nevirapina) en combinación con abacavir más lamivudina en pacientes adultos con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz. Se inició la búsqueda mediante la revisión de la información del producto farmacéutico en la FDA, EMA y DIGEMID en el Perú.



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como *MEDLINE* vía *PubMed* y en *Cochrane Library*. Así mismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de los grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en VIH, tales como el *HIV Medicine Association* (HIVMA) of the *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European AIDS Clinical Society* (EACS), *British HIV Association* (BHIVA), *International Association of Providers of AIDS Care* (IAPAC), y *World Health Organization*. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados en la página web *www.clinicaltrials.gov*, que ayuden a responder a la pregunta PICO planteada, con el objetivo de disminuir el sesgo de publicación.



B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron diferentes estrategias de búsqueda, se seleccionaron los estudios que contenían los términos relacionados a la población de interés y la intervención. De esta manera, se emplearon los términos MeSH⁸, términos generales, y términos de lenguaje libre.

⁸ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, son las siglas en inglés) o "encabezados de tópicos médicos" corresponde a un tesoro incluido en Medline, contiene los descriptores que se utilizan en dicha base de datos. Dicho vocabulario controlado pertenece a la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM, son las siglas en inglés), permite buscar de manera exacta el tópico de interés. Es una herramienta fundamental en la búsqueda de artículos publicados.

Población de interés: "HIV" (término MeSH), "Human immunodeficiency virus" (término libre), y "acquired immunodeficiency syndrome" (término libre).

Intervención: abacavir/dolutegravir/lamivudine (término libre).

Los términos mencionados se combinaron con operadores booleanos en todas las bases de datos donde se realizó la búsqueda de artículos científicos. Después de realizada la búsqueda, se procedió a revisar manualmente los artículos seleccionados por título y resumen, la búsqueda se realizó siguiendo el flujograma de la sección IV (Figura N°1). Las estrategias de búsqueda con los resultados figuran al lado de cada estrategia. Las estrategias de búsqueda se presentan en las tablas presentes en el material suplementario.

Los estudios de la presente evaluación, fueron incluidos siguiendo la pirámide de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009). Por ello, iniciamos el documento con el análisis de la evidencia de mayor nivel metodológico. Los estudios elegibles fueron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, y ensayos clínicos aleatorizados de Fase III. Además, se incluyeron recomendaciones realizadas en Guías de Práctica Clínica (GPC), y se incluyeron Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) relevantes.

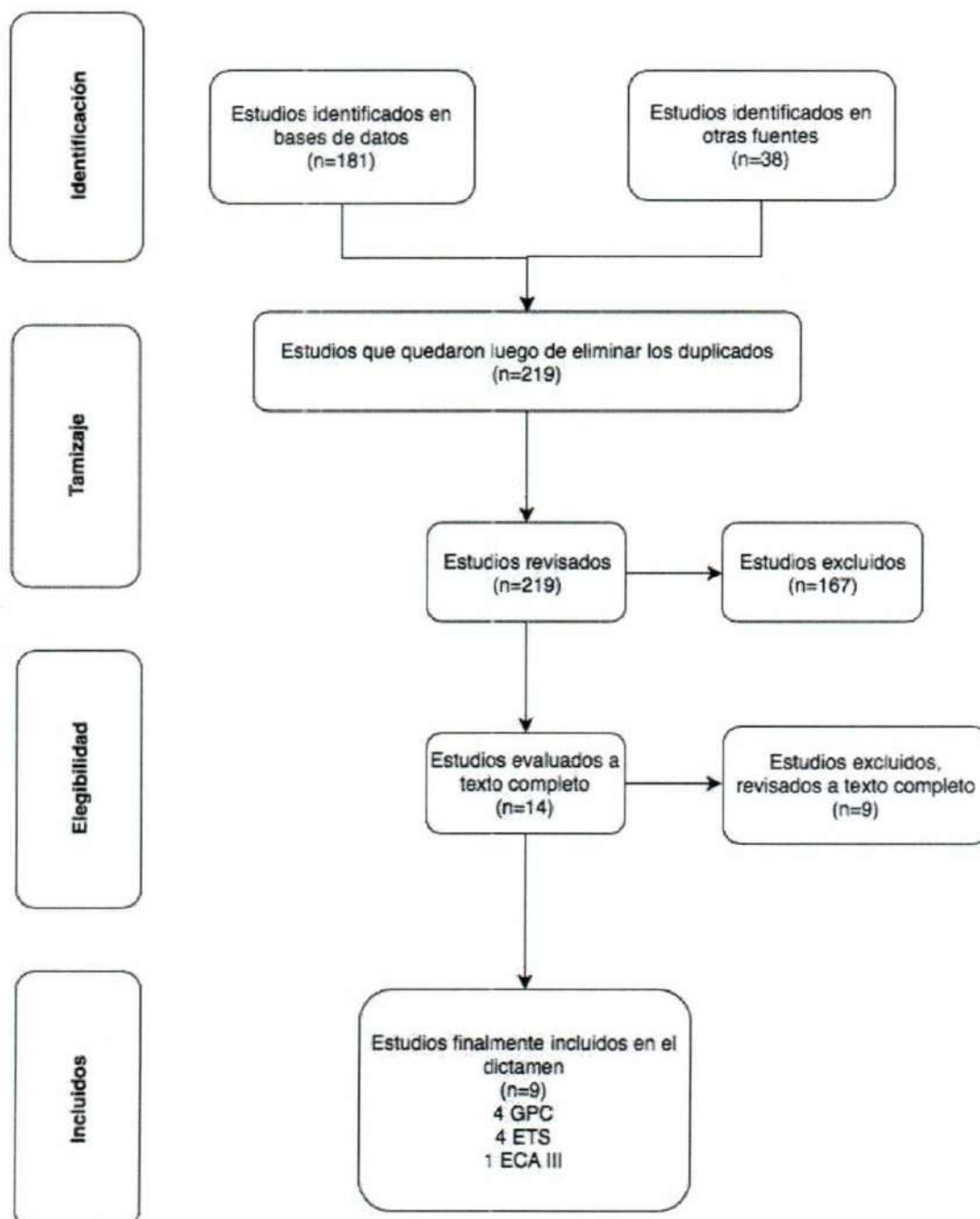
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la selección de la evidencia se priorizan las guías de práctica clínica (GPC) que cuenten con un sistema de gradación de la evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitan responder a la pregunta PICO.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 31 de octubre del 2019.


IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de Bibliografía Encontrada (Moher et al. 2009)



Abreviaturas: Guías de práctica clínica (GPC), meta-análisis (MA), revisión sistemática (RS), evaluación de tecnología sanitaria (ETS), ensayo clínico aleatorizado Fase III (ECA-III).


A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA




De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, como tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).


Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 
- Swedish Reference Group for Antiviral Therapy (2017) - Antiretroviral treatment for HIV infection: Swedish recommendations (Eriksen et al. 2017).
 - British HIV Association (BHIVA) (2019) - Guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1 positive individuals [Interim update] (BHIVA 2019).
 - International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC) (2015) - Guidelines for optimizing the HIV care continuum for adults and adolescents ("IAPAC Guidelines for Optimizing the HIV Care Continuum for Adults and Adolescents" 2015).
 - World Health Organization (WHO) (2016) - Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [Update] (WHO 2016).


Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 
- European AIDS Clinical Society (EACS) (2018) Guidelines. La guía EACS para el manejo de pacientes con infección por VIH. No se incluye dado que los autores de la guía tomaron la decisión de no graduar las recomendaciones de la evidencia, dado que las recomendaciones se realizan por consenso.
 - Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. No se incluyó dado que no se incluyen recomendaciones sobre uso de dolutegravir.

- 
- Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2014) - Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected With HIV: 2013 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. No se incluyó debido a que la única referencia que realizan en cuanto al uso de dolutegravir es que puede elevar la secreción de creatinina sin afectar la función renal. No hacen referencia a la población de interés.
 - Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2003) - Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. No se incluyó debido a que no hacen referencia a la intervención de interés.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- 
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2014) - Dolutegravir/abacavir/lamivudine ("Dolutegravir / Abacavir / Lamivudine" 2014).
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) (2014) - Dolutegravir/abacavir/lamivudine (Triumeq®) ("Dolutegravir, Abacavir, Lamivudine (Triumeq)" 2014).
 - Haute Autorité de Santé (HAS) (2014) - Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudine), fixed-dose combination of antiretrovirals. ("TRIUMEQ (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine), Fixed-Dose Combination of Antiretrovirals" 2014).
 - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014) - Dolutegravir/abacavir/lamivudine – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment) (IQWiG 2014).

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

No se encontraron RS o MA que respondieran a la pregunta PICO planteada.

Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Trottier et al., 2017 - Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study (Trottier et al. 2017).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Negrodo et al., 2016 - Switching from a ritonavir-boosted PI to dolutegravir as an alternative strategy in virologically suppressed HIV-infected individuals. Se excluyó el presente estudio dado que tiene como población de estudio a pacientes con osteoporosis y osteopenia, lo que difiere de la población en la pregunta PICO planteada.
- Allavena et al., 2018 - Switching from abacavir/lamivudine plus nevirapine to abacavir/lamivudine/dolutegravir in virologically controlled HIV-infected adults (SWAD study) (Allavena et al. 2019). No se llega a establecer eficacia ni seguridad de abacavir/lamivudina/dolutegravir.
- Collaborative update of a rule-based expert system for HIV-1 genotypic resistance test interpretation. El comparador del estudio contiene al efavirenz, y nuestra población en la pregunta pico son pacientes con contraindicación de efavirenz.
- Walmsley et al., 2013 - Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. No se incluyó dado que el comparador del estudio contiene al efavirenz, y no corresponde al comparador establecido en la pregunta PICO.
- Walmsley et al., 2015 - Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. No se incluyó dado que el comparador del estudio contiene al efavirenz, y no corresponde al comparador establecido en la pregunta PICO.

Ensayos clínicos en desarrollo⁹

- Evaluation of switching from current cART to Triumeq with adherence support will enhance HIV control in vulnerable populations (TRIIADD). NCT02354053.

⁹ Registrados en la página web www.clinicaltrials.gov

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Swedish Reference Group for Antiviral Therapy (2017) - Antiretroviral treatment for HIV infection: Swedish recommendations. (Eriksen et al. 2017)

La GPC presenta recomendaciones del manejo de anti-retrovirales en pacientes con infección por VIH en Suecia. La GPC del Swedish Reference Group for Antiviral Therapy realiza recomendaciones según la evidencia científica. Las recomendaciones que realizan se encuentran clasificadas según la Oxford Centre for Evidence Based Medicine, y se encuentran en la página web de la organización (<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>). Para la asignación del nivel de evidencia de una recomendación se consideraron la calidad de los estudios encontrados, lo que determinó en tres grados de recomendaciones A, B y C. La evaluación fue realizada por un grupo de expertos del grupo de terapia anti-retroviral de Suecia, quienes revisaron GPC y establecieron recomendaciones. Los autores de la GPC declaran no tener conflictos de interés.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el *Swedish Reference Group for Antiviral Therapy* recomienda el uso de dolutegravir en combinación con abacavir y lamivudina como manejo de primera línea para pacientes *naïve* (pacientes que nunca recibieron anti-retrovirales), sin especificar si recomiendan la presentación en tabletas combinadas o separadas. Otros esquemas recomendados en la GPC son:

- Abacavir+lamivudina+darunavir/r ó abacavir+lamivudina+darunavir **
- Abacavir+lamivudina+atazanavir/r ó abacavir+lamivudina+atazanavir **

(**) En algunos casos podría no usarse ritonavir.

La recomendación de uso de atazanavir se encuentra en Möbius et al., 2005. El cual es un estudio observacional tipo cohorte de 24 semanas de seguimiento. (Möbius et al. 2005) Dicho estudio no está incluido en la presente revisión por no contener a la intervención de interés.

Además, recomiendan que se realice la prueba HLA-B*5701 para todo aquel paciente que recibirá el esquema eje de abacavir más lamivudina, en caso de que la prueba salga positiva, el paciente no deberá recibir abacavir más lamivudina. En caso de pacientes que ya reciban TARV y que tengan una carga viral indetectable, no se mencionan cambios a un esquema que contenga dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. No se establece grado de recomendación. Las recomendaciones de la GPC sobre dolutegravir se basan en los estudios de Raffi et al. (2013), Walmsley et al. (2013) y Clotet et al. (2014), los

cuales no han sido incluidos en el presente documento debido a que el comparador no se asemeja a nuestra pregunta PICO.


Mención especial sobre riesgo cardiovascular

En el texto de la GPC, se señala que, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, se preferiría usar tenofovir más emtricitabina en vez de abacavir más lamivudina, más un fármaco que no pertenezca a la familia de los IPs. Los autores señalan que la evidencia científica al respecto es controversial. Además, señalan que se debe tomar en cuenta a los siguientes factores para decidir qué familia de ARV utilizar (IP, INI o NNRTI): resistencia virológica, reacciones adversas, interacción entre drogas y costos. Dentro de los INI se tiene al dolutegravir, el que posee un alto umbral de resistencia virológica, tiene poco efecto para elevar los lípidos, pocas interacciones medicamentosas y se administra una sola vez al día en pacientes que no han tenido fracasos previos con INI. Una tercera droga podría ser un IP como darunavir o atazanavir.

En caso de alteraciones metabólicas asociadas al uso de los IP, se ha encontrado mejoría clínica cuando se utiliza atazanavir, abacavir, tenofovir o un NNRTI. Niveles menores de 6.1 mmoles/L de colesterol total y menos de 4.3 mmoles/L de colesterol LDL son considerados normales; sin embargo, estos valores pueden cambiar si es que el paciente ya tiene otras comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, hipertrigliceridemia, enfermedades cardiovasculares, edad avanzada, antecedentes familiares, ser fumador, entre otros. De presentarse un cuadro de alteración metabólica se puede considerar cambiar de esquema ARV para disminuir el riesgo cardiovascular sin que se modifiquen los valores de carga viral que se encuentran controlados.

En pacientes con alteraciones metabólicas no se suele administrar estatinas debido a los EA serios a nivel muscular. En caso el paciente se encuentre con algún IP más *refuerzo* con ritonavir (IP/r), se podría dar tratamiento con estatinas de última generación (se debe de iniciar con dosis bajas para evitar concentraciones elevadas del IP/r).

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, la GPC señala que el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina puede ser utilizado en pacientes *naïve* al tratamiento con ARV. Así como otros esquemas TARV, que incluyen atazanavir más abacavir más lamivudina o darunavir más abacavir más lamivudina (ambos con uso de refuerzo de ritonavir o no). Sin embargo, no señalan expresamente que esta combinación pueda ser utilizada en caso el paciente reciba como *esquema eje* al abacavir más lamivudina más IP o NNRTI y que tenga una carga viral indetectable. Además, se indica que antes de iniciar esquema con abacavir, se debe tener el resultado del HLA-B*5701 negativo o antecedentes de no reacciones de hipersensibilidad al abacavir.



Entre las principales limitaciones de la presente GPC, considerando el rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2009), se encuentra que: (a) no se precisa un determinado objetivo, sino actualizar las recomendaciones de la GPC en base a la decisión de un grupo de expertos que revisaron la literatura científica, (b) la población de estudio se menciona de manera general, en el caso de manejo de pacientes con VIH se tienen disponibles muchas variables a tomar en cuenta para decidir el mejor esquema para la toma de decisiones; sin embargo, no se hace una mención explícita cuando el paciente recibe esquema ARV con IP y se desea cambiar a dolutegravir, teniendo un *esquema eje* de abacavir más lamivudina, (c) existe una falta de claridad sobre los criterios para la selección de la evidencia, tampoco se menciona que hayan utilizado métodos de búsqueda sistemática para recoger la evidencia, (d) no se establece con claridad cómo es que se llegaron a formular las recomendaciones, (e) tampoco señalan que la GPC haya sido revisada por un grupo de expertos externos antes de su publicación.



British HIV Association (BHIVA) (2019) - Guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1 positive individuals [Interim update]. (BHIVA 2019)

La GPC para el manejo de pacientes adultos con infección por VIH se desarrolla de acuerdo con los procedimientos estandarizados disponibles en la página web <https://www.bhiva.org/Methodology>. Esta GPC utilizó el sistema GRADE (GRADE 2019) para la gradación de las recomendaciones y determinar la calidad de la evidencia.

Los autores de la GPC de la BHIVA recomiendan que para los pacientes *naïve* con diagnóstico de VIH se recomienda el uso del esquema eje o *backbone* de 2NRTIs + IP/r o NNRTI o INI. La recomendación de uso de dolutegravir junto al esquema eje de lamivudina más abacavir se basa en la GPC de BHIVA del año 2016. El esquema eje o *backbone* de 2NRTI se da con “tenofovir más emtricitabina” o “abacavir más lamivudina”. Añadiéndole, un tercer fármaco anti-retroviral IP como atazanavir/r, darunavir/r, un NNRTI como efavirenz o un INI como dolutegravir. También emiten una recomendación en contra de cambiar un IP hacia un INI, como tercer agente en pacientes con mutaciones asociadas resistencia a NRTI o falla virológica previa a NRTI (recomendación grado IB). La recomendación de uso de dolutegravir junto al esquema eje de lamivudina más abacavir se basa en la GPC de BHIVA del año 2016. Donde dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina se presenta como alternativa de tratamiento para pacientes con cualquier nivel de carga viral. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO, los que no fueron incluidos en el presente documento debido a que el comparador no es el de nuestra pregunta PICO.

Además, precisan que si abacavir es parte de un esquema TARV, se necesita conocer el resultado de la prueba HLA-B*5701 antes de iniciar la terapia (1B), dado que la reacción de

hipersensibilidad al abacavir puede ser fatal. Además, mencionan que abacavir puede utilizarse si la carga viral (CV) es $<100,000$ copias/mL, y que podría ser usada de primera línea como dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. No se especifica si recomiendan la presentación en tabletas combinadas o separadas de como dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina.

Mención especial sobre riesgo cardiovascular

En el texto de la GPC señalan que existen puntajes para vigilar el riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH, como el puntaje QRISK2 presente en la página web <http://www.qrisk.org/> (instrumento validado para Reino Unido).

Además, indican que la dislipidemia es un factor de riesgo importante los pacientes con infección por VIH y enfermedad cardíaca isquémica, y que la necesidad de utilizar un hipolipemiente debe basarse en el riesgo cardiovascular como conjunto y no solamente en los niveles de los lípidos.

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO, la GPC señala que el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina puede ser usado de primera línea en pacientes *naïve* adultos con infección por VIH, descartándose primero que el paciente tenga HLA-B*5701 positivo. Sin embargo, no se menciona el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina como terapia de cambio o *switch*¹⁰ de pacientes que ya reciban TARV y tengan un adecuado control de la carga viral.

Entre las principales limitaciones de la presente guía, considerando el rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2009), se encuentra que: no se describe claramente la metodología de la búsqueda sistemática de evidencia científica, no se indica que se hayan utilizado métodos sistemáticos, las fortalezas y limitaciones de la evidencia no se encuentran claramente descritas, los métodos de cómo se realizaron las recomendaciones no se encuentran bien establecidos en el documento, se habla de la población de estudio de manera general, pero no especifican casos como el de nuestra población en la pregunta PICO.

¹⁰ *Switch/switching* es el cambio de esquema TARV por otro.

International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC) (2015) - Guidelines for optimizing the HIV care continuum for adults and adolescents. ("IAPAC Guidelines for Optimizing the HIV Care Continuum for Adults and Adolescents" 2015)



La guía de la IAPAC para el tratamiento de pacientes con infección por VIH se desarrolla mediante una búsqueda sistemática de estudios publicados tipo ECA, estudios descriptivos, casos y controles y estudios observacionales con y sin brazo de comparación, entre enero del 2002 a julio del 2013. El objetivo de la GPC fue dar recomendaciones sobre el manejo clínico, de comportamiento, social e intervenciones estructurales en el manejo de pacientes adultos y adolescentes con infección por VIH.



La búsqueda fue realizada por el Research Project Database del CDC (Centers for Disease Control and Prevention), en las bases de datos como MEDLINE, CINAHL, EMBASE, PsycINFO, así como una búsqueda manual. La búsqueda la realizaron seis investigadores independientes, encontrando 6132 artículos, de ellos 1047 estudios se utilizaron para realizar recomendaciones. El sistema de gradación de la evidencia se realizó basándose en la fuerza de la recomendación¹¹ y calidad de la evidencia¹².



Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, la GPC no menciona el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina para manejo de pacientes *naïve* al TARV o para aquellos que requieran de un cambio de esquema (*switching*) de TARV, tampoco hacen referencia a la modalidad de presentación en una o más tabletas. Tampoco hace referencia al manejo especial que deben tener los pacientes con infección por VIH y las alteraciones metabólicas que puedan predisponer al paciente a desarrollar un riesgo cardiovascular elevado.

Entre las principales limitaciones de la presente guía, considerando el rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2009), se encuentra que la población a la que hace referencia la guía no se encuentra claramente definida, la guía no ofrece esquemas de manejo terapéutico para tratar a los pacientes con VIH.

¹¹ Fuerza de la recomendación; A=fuerte (todos los pacientes deberían de recibir la recomendación), B=moderada (la mayoría de los pacientes deberían recibir la recomendación; sin embargo, otras opciones pueden ser mejores para el paciente), B=opcional (la decisión debe ser tomada en torno a las características individuales de cada paciente; no se recomienda de rutina).

¹² Calidad de la evidencia: I=excelente (ECA sin limitaciones de importancia, gran cantidad de evidencia de estudios observacionales), II=alta (ECA con limitaciones importantes; evidencia fuerte proveniente de estudios observacionales), III=media (ECA con severas limitaciones; estudios observacionales sin limitaciones de importancia), IV=baja (otra evidencia; opinión de expertos; guías basadas en consensos; estudios observacionales con limitaciones importantes y severas).

World Health Organization (WHO) (2016) - Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [Update]. (WHO 2016)

La guía de la WHO para tratamiento de pacientes con infección por VIH fue realizada por un comité directivo constituido por investigadores, organizaciones, académicos, directores de programas, pacientes. El objetivo de la GPC fue actualizar el conocimiento en cuanto al tratamiento de pacientes con VIH dependiendo de las características del paciente. La búsqueda de evidencia científica se realizó mediante una búsqueda sistemática de la información, la calidad de la evidencia fue calificada mediante el sistema GRADE (GRADE 2019). Los autores de la GPC emitieron las recomendaciones tomando en cuenta la calidad de los estudios disponibles. Los factores como las preferencias de los pacientes, costos y accesibilidad fueron tomadas en cuenta para concluir sobre la fuerza de las recomendaciones. Una vez que los autores de la GPC terminaron con las recomendaciones, éstas fueron revisadas por un panel de revisores externos para recibir comentarios.

Respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, la guía de la WHO no realiza recomendaciones respecto al uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina para manejo de pacientes que nunca han recibido TARV o para aquellos que requieran de un *switch* o cambio de esquema de anti-retrovirales, tampoco hacen referencia a la modalidad de presentación en una o más tabletas. No hace recomendaciones respecto al manejo de los pacientes con infección por VIH y que presentan alteraciones metabólicas de colesterol, HDL o lípidos, que puedan predisponer al paciente a presentar un alto riesgo cardiovascular.

Entre las principales limitaciones de la presente guía, considerando la metodología del instrumento AGREE II (AGREE Next Steps Consortium 2009), encontramos que la claridad de las recomendaciones para los diferentes tipos de pacientes con infección por VIH es ambigua y no es específica, no hace referencia a diversos grupos de pacientes, sino a aquellos pacientes que inician TARV, tampoco es una guía que sólo establezca tratamiento ARV, sino que amplía su alcance a los hábitos sexuales, componentes sociales y acceso a los servicios de salud.

ii. Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2014) - Dolutegravir/abacavir/lamivudine. ("Dolutegravir / Abacavir / Lamivudine" 2014)


La ETS de CADTH, respecto al uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina fue preparada por un comité de expertos que recomiendan el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en aquellos pacientes adultos con infección por VIH-1 de manera similar a otros esquemas de tratamiento.

Dentro de las razones para la recomendación se basan: (a) en el estudio SINGLE, donde se comparó el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis versus EFV/TDF/FTC, donde se observó éxito virológico. Sin embargo, para el presente dictamen excluimos al estudio SINGLE dado que no posee la estructura de la pregunta PICO planteada. (b) encontraron bioequivalencia entre dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis versus dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en tabletas separadas. (c) el precio de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis versus dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en tabletas separadas, es de 41 vs 42 dólares, por lo tanto, la opción de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis es costo-efectiva (1 dólar).

De este modo, la CADTH aprobó el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina para el tratamiento de pacientes con infección por VIH, sin embargo, no precisa que su uso sea recomendado en caso de contraindicación de efavirenz y tampoco precisa que el dolutegravir sea una mejor opción terapéutica que otro IP o NNRTI añadido al *esquema eje* de abacavir más lamivudina. No hace referencia al alto riesgo cardiovascular de pacientes que utilizan IP.


Scottish Medicines Consortium (SMC) (2014) - Dolutegravir/abacavir/lamivudine (Triumeq®) ("Dolutegravir, Abacavir, Lamivudine (Triumeq)" 2014)

La ETS de la SMC realizó una evaluación del producto dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, así como de los costos del esquema en Escocia para el manejo de pacientes con infección por VIH (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dolutegravir-abacavir-lamivudine-triumeq-abbreviatedsubmission-100914/>). La decisión de la ETS fue de aceptar al dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina para su comercialización en Escocia, teniendo como indicación a pacientes con infección por VIH mayores de 12 años y de más de 40 kg de peso. Las indicaciones del




dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina se dejan a criterio del médico tratante, para que tome la mejor decisión de TARV junto al paciente. A pesar de que en la ETS se evalúa el esquema de interés, es decir dolutegravir, en combinación con abacavir más lamivudina, el comparador no encaja con la pregunta PICO.

La decisión de la aprobación de la SMC se basó en que la tableta de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única tiene un menor costo comparado con la adquisición de los componentes por separado. Por ello, es que afirman se mejora la costo-efectividad del TARV. También señalan que obtuvieron información del producto dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina de parte de la compañía farmacéutica, con dicha información se realizó la evaluación de la recomendación y consecuente aceptación del producto. La decisión de la ETS se basó en la información suministrada por el fabricante hasta julio del 2014.



En esta oportunidad la información sobre la eficacia y seguridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única no se encuentra presente, solo mencionan que basaron su decisión en la información brindada por la compañía fabricante, pero no señalan en que ECA se basaron. Lo que sí mencionan, es que la decisión se basó en una medida costo-efectiva dado que dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única es menos costoso que la presentación por separado.

Haute Autorité de Santé (HAS) (2014) - Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudine), fixed-dose combination of antiretrovirals. ("TRIUMEQ (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine), Fixed-Dose Combination of Antiretrovirals" 2014)



La ETS de la HAS realizó una evaluación sobre el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única en comparación con la administración de los componentes por separado, para su utilización en el mercado francés. Para ello, se realizó una evaluación de la evidencia científica concluyendo que no se encontró un beneficio clínico de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única versus la administración de los componentes por separado. Aun así, los autores de la ETS aprobaron el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única en Francia, para ser usado en pacientes mayores de 12 años y con más de 40 kg de peso, en quienes el alelo HLA-B*5701 fue negativo. Además, los autores de la ETS concluyen que el dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única puede ser usado en pacientes que nunca han recibido TARV (*naïve*) o pacientes continuadores de TARV donde no se ha encontrado resistencia virológica a INI o a NRTI.

La ETS tomó la información clínica de los estudios SINGLE de fase III (dicho estudio concluyó que el dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina es no inferior que el tenofovir/emtricitabina/efavirenz a las 48 semanas)(Walmsley et al. 2013), SPRING-2 (el estudio concluyó que el dolutegravir es no inferior en cuanto a eficacia y seguridad comparado con el raltegravir, en combinación con 2NRTIs a las 48 semanas) (Walmsley et al. 2013) y FLAMINGO (el estudio concluyó que dolutegravir una vez al día posee mayor éxito virológico comparado con darunavir/ritonavir una vez al día a las 48 semanas)(Molina et al. 2015).

En conclusión, la ETS aprueba el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única (en una sola tableta), indicando que no encontró beneficio clínico entre administrar dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina o sus componentes por separado, acepta que existe un beneficio al administrar el fármaco dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta dado que permite una simplificación del esquema terapéutico para el paciente. Además, señala que el candidato a recibir dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta debe de tener el alelo HLA-B*5701 negativo cualquiera sea su etnia de origen.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014) - Dolutegravir/abacavir/lamivudine – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment). (IQWiG 2014)

La ETS desarrollada por la IQWiG, agencia alemana, señala que se realizó la evaluación de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis única en comparación con la administración de los componentes por separado, para pacientes con infección por VIH. Para ello, se respondieron preguntas sobre su eficacia y seguridad. Se encontró que para pacientes *naïve* al tratamiento, la indicación de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis para pacientes adultos es beneficiosa y por tanto puede ser una opción terapéutica comparada con efavirenz + tenofovir/emtricitabina) ó efavirenz + abacavir más lamivudina. A pesar de que en la ETS se evalúa el esquema de interés, es decir dolutegravir, en combinación con abacavir más lamivudina, el comparador no encaja con la pregunta PICO.

Por otro lado, no se pudo concluir que exista un beneficio agregado al utilizar dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis en caso de pacientes adultos que ya recibieron TARV (en quienes el INI es la primera o segunda opción de tratamiento). Esto se debe a que la industria presentó los resultados del estudio SAILING para afirmar que el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina es eficaz y seguro en pacientes con infección por VIH previamente tratados con TARV. Sin embargo, al momento de la realización de la ETS de IQWiG, no se encontraron resultados

que correspondan a pacientes que ya recibían TARV donde los INI fueran la primera o segunda opción de tratamiento.



En conclusión, la ETS aprueba el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única (en una sola tableta), para pacientes *naïve* al TARV basándose en que posee un menor costo y en que se simplifica el esquema TARV, siempre que se tenga un resultado del alelo HLA-B*5701 fue negativo. Además, no encontró evidencia científica que avale el uso de dolutegravir en pacientes que ya reciben TARV, como primera o segunda opción de tratamiento.

iii. Ensayos clínicos

Trottier et al., 2017 - Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study

El estudio STRIVING es un ECA fase III, de no inferioridad, multicéntrico, de etiqueta abierta, que fue financiado por Viiv Healthcare, fabricante de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. El ECA tuvo como objetivo el comparar la eficacia y seguridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina frente a *otro esquema*¹³ de TARV 24 semanas antes de que todos reciban finalmente dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina.¹⁴

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de VIH, con carga viral indetectable (VIH-1 RNA <50 copias/mL)¹⁵ (INFO SIDA 2018), que se encuentren recibiendo TARV y virológicamente estables durante los últimos 6 meses o más, pacientes que no hayan superado una carga viral de >200 copias/mL después de la primera supresión virológica. Excluyeron a mujeres gestantes o en periodo de lactancia, pacientes con falla hepática, con antígeno australiano positivo –indicador de infección por el virus de Hepatitis B (HBsAg), tratamiento por hepatitis C, ser portador del alelo HLA-B5701 positivo¹⁶, uso previo de NRTI en monoterapia o terapia dual, enfermedad


¹³ Otros esquemas fueron: (a) 2 NRTIs + 1 NNRTI, (b) 1 INI (inhibidor de integrasa), (c) 1 IP (inhibidor de proteasa) con o sin *refuerzo*.

¹⁴ El estudio ECA fase III STRIVING duró 48 semanas en total, para términos del presente dictamen sólo se toman las primeras 24 semanas dado que es la parte del estudio que tiene similitud con la pregunta PICO planteada.


¹⁵ Se toma en cuenta 50 copias/mL dado que, desde el inicio, la mínima cantidad de virus de VIH que se podía cuantificar. Posteriormente, se han desarrollado métodos que detectan hasta 20 copias/mL del virus. Por convención, si se reporta a un paciente con menos de 50 copias/mL, se denomina que posee carga viral indetectable.

¹⁶ Prueba de laboratorio que no se realiza en EsSalud.


activa de la categoría C del CDC excepto sarcoma de Kaposi y antecedente de CD4+ <200 células/mm³.



La aleatorización de los tratamientos se realizó en una relación de 1:1 y se estratificó según la clase farmacológica de inhibidor de proteasa (IP), inhibidor de integrasa (INI) o NNRTI (Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos). Los tratamientos asignados fueron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en monodosis desde el inicio del estudio; u otros esquemas (*dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos más un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos, o un inhibidor de integrasa o un inhibidor de proteasa con o sin refuerzo*) durante 24 semanas, para finalmente rotar de tratamiento a dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en monodosis hasta la semana 48.



A continuación, se desarrollarán los desenlaces de interés de la pregunta PICO. El desenlace primario del estudio fue la cantidad de pacientes con éxito virológico, es decir, con carga viral indetectable o <50 copias/mL a las 24 semanas. El análisis de la carga viral se realizó utilizando la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT). Los desenlaces secundarios fueron: alteración de los niveles basales de linfocitos T CD4+ hasta las 24 semanas de seguimiento, EA, pérdidas en el estudio secundarias a EA. Además, el tamaño del estudio se estableció en 538 pacientes para darle el poder para detectar una diferencia del 10 % en el éxito virológico entre los grupos de intervención, asumiendo una tasa de respuesta del 85 % a las 24 semanas para ambos grupos, con un poder del 90 %, y un alfa unilateral del 2.5 %.



Para la evaluación de la eficacia, se realizó el análisis en la población por intención a tratar (ITT) (269 pacientes por grupo). Se incluyeron todos los pacientes que recibieron por lo menos más de una dosis de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina y aquellos que recibieron otros esquemas de TARV. El desenlace primario se analizó mediante la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel de la tercera familia de TARV que recibía el paciente.

Se definió como falla virológica, cuando la última dosis de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina no se administró dentro de las 48 semanas de seguimiento. Los autores consideraron a 10 pacientes del brazo que inicialmente debió continuar con el TARV convencional como falla virológica, ya que se les indicó iniciar dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta, en vez del dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en tabletas separadas, administradas en el estudio antes de la evaluación de las 48 semanas. La carga viral de estos últimos pacientes se consideró dentro del análisis junto a los pacientes que recibieron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta.

Además, 20 participantes fueron excluidos del análisis del estudio a las 24 y 48 semanas dado que el patrocinador del estudio (el fabricante ViiV Healthcare) observó las buenas prácticas en investigación de uno de los centros que vigilaba a 13 pacientes en dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina y a 7 pacientes continuando su esquema de TARV convencional. Se realizaron evaluaciones clínicas, de laboratorio y de seguridad del tratamiento en el día 0, 1, y semana 4, 8, 16, 24.



Resultados

Entre mayo del 2014 y diciembre 2015, se ingresaron 553 pacientes al estudio. De ellos, 275 fueron del grupo de intervención temprana y recibieron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina desde el inicio del estudio; mientras que 278 pacientes del grupo de intervención tardía permanecieron en el *esquema de TARV que venían recibiendo*¹⁷ hasta las 24 semanas del estudio y luego cambiaron a dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina.



Respecto a las características clínico-demográficas del grupo de pacientes de la intervención temprana y tardía tenemos que la mediana para la edad fue 45 años [RIQ 22-74] y 47 años [RIQ 22-80]. Los varones fueron el 86 % (237) en cada grupo de intervención, se encontraban en clase C de la clasificación del CDC el 15 % (40) y 16 % (45), la mediana de linfocitos T CD4+ fue 618 [RIQ 480-812] y 597 [RIQ 444-794] células/mm³, el 70 % (192/275) y el 67 % (186/278) de pacientes tuvieron niveles de CD4+ ≥ 500 células/mm³.

La mediana del tiempo que los pacientes venían recibiendo TARV fue 4 años y 6 meses y 4 años y 3 meses, en los grupos de intervención temprana y tardía, respectivamente. La familia de TARV que recibieron antes de iniciar el estudio fue NNRTI, INI e IP; siendo el *esquema eje* o molécula más utilizada en el esquema de TARV 2NRTIs como TDF/FTC en 76 % (208) y 79 % (219), respectivamente.



Para la semana 24 del estudio, quedaron 483 participantes (239 del grupo que recibió la intervención temprana), para la semana 48 del estudio quedaron 460 participantes (230 en cada brazo). Debido a que el estudio hasta la semana 24 fue similar a nuestra pregunta PICO planteada, es que consideraremos para el análisis los resultados hasta esa fecha.

Éxito virológico

En la semana 24, se mantuvieron en el estudio 238/275 pacientes del grupo de intervención temprana con dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina y 248/278

¹⁷ Esquema TARV que los participantes venían recibiendo: 2NRTIs + 1NNRTI (31% en ambos grupos de intervención temprana y tardía), INI (25% en el grupo de intervención temprana y 27% en intervención tardía), e IP (43% y 42%, respectivamente).

pacientes en el grupo de intervención tardía. En el análisis de ITT a las 24 semanas, los pacientes mantuvieron sus cargas virales por debajo de 50 copias/mL en 85 % (233) y 88 % (245), respectivamente. La diferencia de proporciones fue de -3.4% (IC95 % -9.1 a 2.4), y el límite de no inferioridad fue de -10 %. Por tanto, el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina fue no-inferior a seguir utilizando el esquema de TARV que ya tenía el paciente (2 NRTI+1 IP o +1 NNRTI) a las 24 semanas del tratamiento.

Eventos adversos

Se reportaron EA¹⁸ serios en el 2 % de pacientes que recibieron intervención temprana con dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina (6 pacientes) y en el grupo de intervención tardía (5 pacientes). No se reportaron EA serios relacionados al uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina o de continuar con el esquema de TARV que se venía utilizando, se reportó un evento fatal en el grupo de pacientes con intervención temprana con dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina y ninguno cuando se continuó el esquema de TARV que se venía utilizando. No se encontraron EA fatales relacionados a dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. Se encontraron EA que produjeron el retiro del participante del estudio, 4 % (11) en los que recibieron intervención temprana con dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina y ningún paciente en el grupo de intervención tardía.

Además, se presentó un 13 % vs 3 % de desórdenes psiquiátricos cuando se utiliza dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta vs aquellos que continuaron con su esquema TARV habitual. Además, los eventos adversos reportados por cualquier causa fueron 66 % vs 47 %, en el grupo que utilizó dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta versus aquellos que continuaron con su esquema TARV habitual.

Falla virológica

Se encontró una falla virológica en el 1 % de pacientes en cada grupo de intervención a las 24 semanas del estudio. Se define como falla virológica cuando el paciente tiene >50 copias del virus/mL y a aquellos pacientes que dejaron el tratamiento por falta de eficacia del fármaco. No se encontró falta de respuesta al tratamiento que se definió como más de 400 copias del virus/mL evidenciada en dos evaluaciones seguidas y con un tiempo de 2 semanas entre pruebas.

¹⁸ EA fueron clasificados como Grado 1 o leve, Grado 2 o moderado, Grado 3 o severo, Grado 4 o incapacitante o que pone en riesgo la vida.

Análisis crítico

El ECA STRIVING (Trottier et al. 2017) presenta limitaciones que generan dudas respecto al beneficio del uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. Primero debemos observar que se presentan cambios en el protocolo, como la extracción de 20 pacientes para el análisis entre las 24 y 48 semanas, para evaluación del desenlace de éxito virológico. Los autores justifican este cambio argumentando que dado que el fabricante y patrocinador del estudio alegaron que no se cumplieron buenas prácticas en investigación en la recolección de datos de estos pacientes. Sin embargo, los autores no debieron separar a dichos pacientes en las mediciones de la semana 24, sino de todas evaluaciones.

El análisis de eficacia se midió utilizando a la población ITT a las 24 semanas del estudio. El límite de no inferioridad se estableció al 95 % del intervalo de confianza, con un margen del 10 %. Dicho margen se estableció de manera arbitraria asumiendo una tasa de respuesta del 85 % a las 24 semanas, en ambos grupos. Dado un poder del 90 %, y un alfa de una sola cola del 2.5 %, se necesitó como mínimo a 269 pacientes en cada brazo de estudio. El punto de corte fue de -3.4 (IC95 % -9.1 a 2.4), por lo que los autores del ECA indican que el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina fue considerado como no inferior comparado con seguir utilizando el esquema de TARV que ya tenía el paciente. Dicho esquema de TARV incluyó a 2NRTI, como lo presenta nuestra pregunta PICO con abacavir más lamivudina.

Ante ello, vemos que el punto de corte de -3.4 es adecuado, y menor que el margen o delta de 10 % arbitrariamente establecido asumiendo que 85 % de los pacientes responderán con éxito virológico a las 24 semanas. Vemos también que la cantidad de pacientes fue cerca a la mínima establecida para obtener una potencia de 90 % del estudio. La hipótesis fue congruente con el objetivo de establecer la no inferioridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. La hipótesis nula del ECA fue que dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina no es no-inferior que el TARV que ya venían recibiendo los pacientes con infección por VIH.

El ECA de Trottier et al. señala de manera general el uso de TARV, más no se especifica cual NNRTI, IP o INI se utilizó. Por tanto, el comparador de nuestra pregunta PICO conformado por dos NRTI (abacavir más lamivudina) más un NNRTI o IP, se encuentra incluido dentro del comparador del ECA.

En relación al desenlace de éxito virológico, encontramos que el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina fue no inferior versus continuar el esquema TARV que se venía usando a base de fármacos NRTI, NNRTI, IP e INI, eficacia de 85 % (233) y 88 % (245), respectivamente (diferencia de proporciones: -3.4% (IC95 % -9.1 a 2.4)).


Además, se tiene un límite mínimo de <50 copias/mL para establecer éxito virológico, este valor se estableció como convención en muchos estudios previos (Teira et al. 2017). Sin embargo, también depende del tipo de análisis molecular que se le realice a la muestra, dependiendo de la técnica molecular para cuantificar la carga viral, podemos llegar a detectar incluso hasta 20 copias/mL del virus. Aun no se han logrado establecer diferencias de falla virológica para pacientes que poseen <20 copias/mL vs fluctuaciones entre las 20 a 50 copias/mL, durante un periodo prolongado de tiempo. En el ECA, sólo se encontró un 1 % de pacientes en ambos grupos catalogados como falla virológica.

En relación con los EA en general, el estudio STRIVING ha mostrado que el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina durante 24 semanas permitió observar un evento fatal y se retiraron 11 pacientes del estudio en (4 %) comparado con ningún EA en el grupo de pacientes que venía usando TARV a base de fármacos NRTI, NNRTI, IP e INI. El motivo de que solo se consideren las primeras 24 semanas del estudio radica en que es este periodo el que presenta similitud a nuestra pregunta PICO planteada. Más no las otras 24 semanas de seguimiento, dado que tienen otra intervención.


De la misma manera, el estudio sólo dura 24 semanas lo que se traduce en un corto plazo para observación de la verdadera evolución del paciente en dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina comparado con continuar el esquema de TARV que los pacientes recibían con NRTI, NNRTI, IP e INI. Se han tomado los resultados del estudio hasta la semana 24, dado que hasta ese momento se asemeja a la estructura de la pregunta PICO planteada. Después de la semana 24, todos los participantes reciben la combinación de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina.

V. DISCUSIÓN

Comentarios sobre la evidencia




El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de la literatura que permitió la identificación de 4 GPC, 4 ETS y un ECA fase III, para ayudar a responder la pregunta PICO De interés de la presente evaluación.



La evidencia principal recae sobre los resultados del ECA STRIIVING de fase III de no inferioridad, multicéntrico, de etiqueta abierta, que fue financiado por el fabricante de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, *ViiV Healthcare*. En este ensayo se evaluó la eficacia y seguridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina vs el esquema de TARV que se venía recibiendo y que incluyera a: NRTI + 1 NNRTI, un INI (inhibidor de integrasa), o un IP (inhibidor de proteasa) con o sin refuerzo a las 24 semanas de seguimiento, posteriormente todos los participantes recibieron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. Este estudio tuvo una mediana de seguimiento de 24 semanas.

Los resultados en población ITT del ECA STRIIVING de fase III mostraron un éxito virológico estadísticamente no inferior entre el grupo de pacientes que recibió dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina de manera temprana versus tardía. Encontrándose que la diferencia de proporciones fue de -3.4 % (IC95 % -9.1 a 2.4), por lo que el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única fue considerado como no inferior comparado con utilizando el esquema de TARV que ya tenía el paciente. Dicho esquema de TARV incluyó a 2NRTI, como lo presenta nuestra pregunta PICO con abacavir más lamivudina.



Respecto a los EA, se reportaron mayor cantidad de EA serios en los pacientes que recibieron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única de manera temprana versus los que continuaron con su esquema habitual de TARV (6 vs 5 casos), el grupo de pacientes que recibieron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única de manera temprana presentaron 1 muerte y 11 EA (4 %) que provocaron la retirada del fármaco. En el brazo de pacientes que continuaron recibiendo el esquema habitual de TARV no se presentaron muertes ni EA que provocaran la retirada del fármaco. Los que continuaron recibiendo TARV se encontraban bajo estos esquemas: 2NRTI + 1NNRTI (31 % en ambos grupos de intervención temprana y tardía), INI (25 % en el grupo de intervención temprana y 27 % en intervención tardía), e IP (43 % y 42 %, respectivamente). Respecto a la falla virológica, esta fue definida como >50 copias del

virus/mL, y se presentó en igual magnitud en ambos grupos de pacientes, (1 % vs 1 %) entre los pacientes que recibieron dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única de manera temprana versus los que continuaron con su esquema habitual de TARV.



Con relación a las cuatro GPC incluidas, dos de ellas, la Swedish Reference Group for Antiviral Therapy y la British HIV Association (BHIVA), recomiendan el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única para pacientes adultos con infección por VIH. La Swedish Reference Group for Antiviral Therapy recomienda al dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única para el manejo de primera línea de pacientes *naïve* al TARV. Mientras que la British HIV Association (BHIVA), International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC) y World Health Organization (WHO), no mencionan el uso del dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina como terapia alternativa en pacientes que se encuentren actualmente en TARV con supresión virológica exitosa. Ambas GPC, si recomiendan que se realice la prueba HLA-B*5701 para todo aquel paciente que recibirá esquemas con abacavir, en caso de que la prueba salga positiva, el paciente no deberá recibirlo.



Con relación a las cuatro ETS incluidas en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, elaboradas por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), la Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), todas recomiendan el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única para pacientes con infección por VIH en pacientes que previamente no han recibido TARV (*naïve*). Siempre que se tenga un resultado negativo del alelo HLA-B*5701 y antecedentes de no haber presentado resistencia virológica a INI o NRTI. Tres de ellas, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Autorité de Santé (HAS), recomendaron la terapia con dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única para pacientes con TARV previo. El Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), dió una recomendación a favor a pedido de la industria respecto al uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única, a pesar de que la IQWiG no encontró evidencia que evalúe el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única en pacientes previamente tratados.



Como antecedente tenemos otras ETS que previamente evaluaron la introducción de dolutegravir en el mercado escocés y canadiense, aprobándose su utilización. No necesariamente la aprobación del dolutegravir se realizó en combinación con abacavir y lamivudina. La Scottish Medicines Consortium (SMC) (2014) realizó una evaluación del producto dolutegravir, así como de los costos del esquema en Escocia para el manejo de

pacientes con infección por VIH, aprobando al dolutegravir para su comercialización en Escocia, teniendo como indicación a pacientes con infección por VIH mayores de 12 años. (SMC 2014). Mientras que la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2014) también aprobó al dolutegravir en pacientes naïve como en pacientes que ya venían recibiendo tratamiento, que sean mayores de 12 años y con más de 40 kg de peso. Las recomendaciones de uso de dolutegravir se basan en los ECA: SPRING-2, SINGLE Y SAILING, los que no fueron considerados en el presente documento porque el comparador no corresponde al de nuestra pregunta PICO. En dichos ECA se evaluó la eficacia de dolutegravir cuando se obtuvo menos de 50 copias del virus/mL a las 48 semanas del seguimiento (SPRING-2, SINGLE Y SAILING) y a las 24 semanas (VIKING-3) (CADTH 2014).

El balance riesgo beneficio es incierto, por lo tanto, no hay argumentos sólidos de que dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina suponga un beneficio adicional para la población de interés. Así mismo, existen otras alternativas de tratamiento las cuales son también recomendadas dentro de las GPC que hemos revisado. Existen otros esquemas de ARV que no incluyen al efavirenz, por ejemplo, la administración del *backbone* o esquema eje de abacavir más lamivudina más un IP (darunavir o atazanavir con o sin ritonavir) (Eriksen et al. 2017) (BHIVA 2019).

Respecto al riesgo cardiovascular, los pacientes sólo por tener infección con el VIH ya tienen el riesgo cardiovascular incrementado. Dentro de las escalas para predecir el riesgo cardiovascular tenemos al puntaje de riesgo de Framingham o la calculadora de riesgo de la AHA/ACC¹⁹. También las GPC realizadas en el extranjero, recomiendan la realización del score QRISK-2 para población del Reino Unido, debido a la dislipidemia. Ellos señalan que se deben de evaluar todos los factores de riesgo del paciente (i.e. fumar) y no solo el perfil de lípidos obtenidos en el laboratorio. La Swedish Reference Group for Antiviral Therapy señala que el atazanavir es de los IP que producen menor dislipidemia. Por otro lado, señala que las estatinas (fármacos que disminuyen el nivel de colesterol) pueden utilizarse con TARV siempre que no se utilicen IP en el esquema (es decir, que las estatinas se pueden utilizar con dolutegravir u otros INI).

Frente al elevado riesgo cardiovascular, se tienen las siguientes alternativas de tratamiento. Se puede reemplazar el esquema de abacavir más lamivudina por tenofovir más emtricitabina, donde se ha visto que se mantiene el éxito virológico y el perfil lipídico mejora (Ensayo clínico SWIFT)(Campo et al. 2013). Además, en el ensayo ETRASWITCH se demostró que en 43 pacientes con éxito virológico tratados con 2 NRTI + 1 IP/r, el reemplazo de IP/r con etravirina mantiene la eficacia virológica y mejora parámetros lipídicos (Ensayo

¹⁹ AHA/AAC: American Heart Association/American College of Cardiology

clínico ETRASWITCH)(Echeverría et al. 2014)(CNS Conseil National du sida et des hépatites virales 2017).

En el ECA SWIFT, Campos et al. demostraron a las 48 semanas, que el cambiar de abacavir más lamivudina (2 NRTI) hacia tenofovir más emtricitabina (2 NRTI) es no inferior, 86.4 % vs 83.3 %, diferencia del 3 % (IC95 % -5.1 a 11.2 %). Se reportó menos fallas virológicas utilizando tenofovir más emtricitabina ($p=0.034$). Además, de una mejora en la caída de los niveles de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos desde la semana 12 de tratamiento. Además, el cambio mejoró la escala de Framingham a 10 años (Campo et al. 2013).

Además, en el ECA ETRASWITCH se demostró que en 43 pacientes con éxito virológico tratados con 2 NRTI + 1 IP/r, el reemplazo de IP/r con etravirina (NNRTI) mantiene la eficacia virológica y mejora parámetros lipídicos (Ensayo clínico ETRASWITCH). En dicho estudio se observó que el tratamiento fue exitoso en el 95.2 % del grupo control y el 90.9 % del grupo que recibió etravirina (análisis por ITT) ($p=0.58$). Los niveles de linfocitos T CD4+, no variaron significativamente [+49 células/ μL en el grupo que recibió etravirina ($p=0.25$) vs -4 células/ μL en el grupo control ($p=0.71$)]. El grupo que recibió etravirina mostró reducciones significativas en el colesterol ($p<0.001$), triglicéridos ($p<0.001$) y glicemia ($p=0.03$)(Echeverría et al. 2014). Por tanto, vemos que existen otras opciones de tratamiento para los pacientes que son intolerantes al efavirenz.

Respecto a los inhibidores de proteasa, se ha visto que tienden a empeorar el perfil lipídico de los pacientes, sin embargo, cada IP tiene un perfil diferente. Por ejemplo, dentro de los IP que tienen menos repercusión en los niveles de lípidos, tenemos al darunavir y al atazanavir. Ambas son opciones de tratamiento, que se pueden usar junto a un esquema eje de 2 NRTI, como abacavir y lamivudina o tenofovir y emtricitabina.

Además, debemos mencionar que no se está evaluando la presentación de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola tableta o en varias. El presente documento se basa en la solicitud de evaluación de la administración de tres drogas ARV, de manera indistinta a su forma de presentación.

Comentario sobre Dictamen Preliminar previo del IETSI

El IETSI ha elaborado y publicado anteriormente el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, denominado "Eficacia y seguridad del uso de Dolutegravir en el tratamiento de pacientes con VIH multitratados". En él se discute la siguiente pregunta PICO: Se evalúa el uso de dolutegravir (INI) más otros medicamentos anti-retrovirales según pruebas de resistencia en pacientes adultos con

infección por VIH multitratados (con resistencia o intolerancia a más de 5 drogas antiretrovirales de cualquier clase).

Debemos establecer las diferencias de aquel dictamen elaborado en el 2017, del presente dictamen (octubre 2019):



(a) En los estudios incluidos en el dictamen del año 2017, se incluye como intervención al dolutegravir o a otros fármacos de la familia de inhibidores de integrasa (como raltegravir o elvitegravir), más otros dos fármacos de cualquier familia de TARV. En cambio, en los estudios incluidos en el presente dictamen, solo se incluyen a los estudios que compararon dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina vs abacavir más lamivudina más un inhibidor de **proteasa** (IP) o abacavir más lamivudina más un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI); en población adulta con contraindicación de efavirenz.



(b) En el dictamen del año 2017, se evalúa el uso de dolutegravir más otros dos anti-retrovirales de cualquier familia, en pacientes que tienen falla virológica luego del tratamiento anti-retroviral. Mientras que, en el presente dictamen, evaluamos a aquellos pacientes que ya alcanzaron el éxito virológico con un esquema de TARV.

(c) La decisión tomada por el dictamen del año 2017 se basó en los resultados de 3 ECA de fase III. Los que pasamos a comentar. Los ECA: SAILING (2013), VIKING-3 (2014) Y VIKING-4 (2015), son ECAS que no necesariamente evalúan a la combinación de interés de este dictamen, es decir, dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina.



- a. El ECA de fase III SAILING (2013), evaluó la eficacia y seguridad de dolutegravir (INI) comparado con raltegravir (INI), para pacientes previamente tratados con ARV, sin tratamiento previo con INI, y con resistencia de al menos a dos familias de fármacos anti-retrovirales. Entonces, vemos que nuestra población de interés, no se encuentre reflejada en la población del ECA SAILING. Por tanto, este estudio no se incluyó en esta evaluación.
- b. El ECA de fase III VIKING-3 (2014), evaluó la eficacia y seguridad de dolutegravir en pacientes previamente tratados. Dicho estudio, no tuvo brazo de comparación. Por tanto, no se incluyó en esta evaluación.
- c. El ECA fase III VIKING-4 (2015), evaluó la eficacia y seguridad de dolutegravir comparado con uso de placebo. Por tanto, no se incluyó en esta evaluación.




DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN COMBINACIÓN CON ABACAVIR MÁS LAMIVUDINA, EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE VIH CON CONTRAINDICACIÓN DE USO DE EFAVIRENZ

- (d) Además, para la elaboración del presente dictamen hemos incluido un ECA de fase III publicado en PubMed el 12 de abril del 2017 (Trottier et al.), que ha sido detallado y analizado en la sección de discusión del presente dictamen. El cual no fue incluido en el dictamen previo. El ECA de fase III STRIIVING posee limitaciones metodológicas, con lo que hacen que se vea amenazada la validez interna del estudio. Adicional a ello, se ha reportado una mayor cantidad de EA utilizando el medicamento dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina comparado con el TARV habitual del paciente.

Por lo previamente expuesto, es que la decisión del presente dictamen (octubre 2019) difiere del dictamen elaborado en el 2017.



VI. CONCLUSIONES

- 
- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad con relación a la eficacia y seguridad de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz.
 - En general, las recomendaciones a favor del uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, proviene de GPC y ETS elaboradas por agencias internacionales encargadas de evaluar la eficacia y seguridad de nuevos fármacos. Además, se encontró un ECA que responde a nuestra pregunta PICO.
 - La evidencia procedente del ECA STRIVING de fase III no permite establecer con claridad que la intervención de interés con dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis sea no inferior al esquema que regularmente utilizan los pacientes con infección por VIH, los que se basan en 2NRTI + 1NNRTI (31 % en ambos grupos de intervención temprana y tardía), INI (25 % en el grupo de intervención temprana y 27 % en intervención tardía) e IP (43 % y 42 %, respectivamente). Esto debido a limitaciones metodológicas que amenazan la validez interna de sus resultados.
 - La evidencia procedente de 2 GPC (Swedish Reference Group for Antiviral Therapy y British HIV Association (BHIVA)) y 4 ETS (CADTH, SMC, HAS e IQWiG) recomienda el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una sola dosis tanto para pacientes naïve al TARV como para pacientes que ya utilizan TARV. Sin embargo, resaltan que el manejo de cada paciente debe ser individualizado y la decisión definitiva debe ser tomada por cada especialista en conjunto, con el paciente. Por otro lado 2 GPC (IAPAC y WHO), no mencionan el uso del dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina como terapia alternativa en pacientes con infección por VIH.
 - Existen otros esquemas alternativos como: el uso de otros 2 NRTI como backbone o esquema eje (tenofovir/emtricitabina) en vez de (abacavir/lamivudina), o la adición de un IP al esquema eje de los 2 NRTI, (abacavir/lamivudina/darunavir con o sin *refuerzo* de ritonavir) o (abacavir/lamivudina/atazanavir con o sin *refuerzo* de ritonavir). Por ejemplo, las GPC recomiendan el uso de esquemas eje de tenofovir y emtricitabina (2 NRTI), ó 2 NRTI + etravirina (NNRTI), y como opciones de IP al darunavir o atazanavir. Todas estas alternativas se encuentran dentro del petitorio farmacológico de EsSalud.
- 
- 

- Si bien los IP tienen como EA alterar el metabolismo de los lípidos, y aumentar el riesgo cardiovascular, estos no se encuentran contraindicados. Así mismo, es necesario precisar que, dentro de los IP, existen fármacos menos asociados a alteraciones metabólicas, como el atazanavir y darunavir.
- El riesgo cardiovascular en pacientes con VIH está presente solo por el hecho de tener esta infección. Por lo tanto, se debe utilizar el puntaje de Framingham para hacer una evaluación de riesgo cardiovascular, el que puede orientar en el pronóstico del paciente para desarrollar un evento cardiovascular en los próximos 10 años. La Swedish Reference Group for Antiviral Therapy señala que el atazanavir es de los IP que genera menos dislipidemia, y que las estatinas (grupo de fármacos hipolipemiantes) por lo general se encuentran contraindicadas cuando se utilizan esquemas TARV que incluyan IP. Sin embargo, también indican que el dolutegravir y otros INI, pueden indicarse junto a estatinas de última generación.
- Tal como se menciona en la discusión, existe evidencia que apoya el uso de tenofovir y emtricitabina (2 NRTI) más 1 IP/r (como opciones de IP están darunavir o atazanavir). Por tanto, vemos que existen otras opciones de tratamiento para los pacientes que son intolerantes al efavirenz, las cuales están dentro del petitorio farmacológico de la institución.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de dolutegravir en combinación con abacavir más lamivudina más dolutegravir, para el manejo de los pacientes con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz, debido a que a la fecha existen alternativas terapéuticas alternativas en el petitorio de EsSalud; además de que existen dudas sobre el perfil de seguridad de la intervención.



VII. RECOMENDACIONES

Dentro del petitorio farmacológico de EsSalud existen otras alternativas de tratamiento para pacientes con la condición evaluada, las que también son recomendadas en las GPC internacionales. De considerar otras alternativas de tratamiento dentro del mercado peruano para esta condición, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGREE Next Steps Consortium. 2009. "AGREE II, Appraisal Og Guidelines Research and Evaluation," 57.

Allavena, C., C. Volteau, E. André-Garnier, T. Guimard, N. Hall, L. Khatchatourian, M. Morrier, et al. 2019. "Switching from Abacavir/Lamivudine plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Controlled HIV-Infected Adults (SWAD Study)." *Medecine Et Maladies Infectieuses* 49 (7): 505–10. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.012>.

BHIVA. 2019. "BHIVA Guidelines for the Routine Investigation and Monitoring of Adult HIV-1-Positive Individuals 2016 (2019 Interim Update)." 2019. <https://www.bhiva.org/monitoring-guidelines>.

CADTH. 2014. "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)." https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_tivicay_august_20_2014.pdf.

Campo, R., E. DeJesus, U. F. Bredeek, K. Henry, H. Khanlou, K. Logue, C. Brinson, et al. 2013. "SWIFT: Prospective 48-Week Study to Evaluate Efficacy and Safety of Switching to Emtricitabine/Tenofovir from Lamivudine/Abacavir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Patients on a Boosted Protease Inhibitor Containing Antiretroviral Regimen." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 56 (11): 1637–45. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1203>.

Chow, Dominic, Cecilia Shikuma, Corey Ritchings, Muxing Guo, and Lisa Rosenblatt. 2016. "Atazanavir and Cardiovascular Risk Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: A Systematic Review." *Infectious Diseases and Therapy* 5 (4): 473–89. <https://doi.org/10.1007/s40121-016-0132-z>.

Clotet, Bonaventura, Judith Feinberg, Jan van Lunzen, Marie-Aude Khuong-Josses, Andrea Antinori, Irina Dumitru, Vadim Pokrovskiy, et al. 2014. "Once-Daily Dolutegravir versus Darunavir plus Ritonavir in Antiretroviral-Naive Adults with HIV-1 Infection (FLAMINGO): 48 Week Results from the Randomised Open-Label Phase 3b Study." *Lancet (London, England)* 383 (9936): 2222–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60084-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60084-2).

CNS Conseil National du sida et des hépatites virales. 2017. "Prise En Charge Médicale Des Personnes Vivant Avec Le VIH. Optimisation d'un Traitement Antirétroviral En Situation de Succès Virologique." <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>.

Dicenso, Alba, Liz Bayley, and R. Brian Haynes. 2009. "Accessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model." *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.

DIGEMID. 2019. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Triumeq." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

"Dolutegravir / Abacavir / Lamivudine." 2014. CADTH.Ca. August 1, 2014.
<https://www.cadth.ca/dolutegravir-abacavir-lamivudine-4>.



"Dolutegravir, Abacavir, Lamivudine (Triumeq)." 2014. Scottish Medicine Consortium. 2014.
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dolutegravir-abacavir-lamivudine-triumeq-abbreviatedsubmission-100914/>.

Echeverría, Patricia, Anna Bonjoch, Jordi Puig, José Moltó, Roger Paredes, Guillem Sirera, Arely Ornelas, Nuria Pérez-Álvarez, Bonaventura Clotet, and Eugènia Negredo. 2014. "Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-Daily Etravirine-Based Regimen as a Switching Strategy in HIV-Infected Patients Receiving a Protease Inhibitor-Containing Regimen. Etraswitch Study." *PloS One* 9 (2): e84676.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084676>.

EMA. 2019. "European Medicines Agency (EMA): Triumeq."
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/triumeq>.



Eriksen, Jaran, Jan Albert, Anders Blaxhult, Christina Carlander, Leo Flamholc, Magnus Gisslén, Filip Josephson, et al. 2017. "Antiretroviral Treatment for HIV Infection: Swedish Recommendations 2016." *Infectious Diseases (London, England)* 49 (1): 1–34.
<https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1247495>.

EsSalud. 2017. "EsSalud Desconcentra Tratamiento Anti-Retroviral Para VIH/SIDA En Diversas Regiones Del País." <http://www.essalud.gob.pe/essalud-desconcentra-tratamiento-antirretroviral-para-vihsida-en-diversas-regiones-del-pais/>.

FDA. 2019. "FDA Approved Drugs: Triumeq."
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205551s000lbl.pdf.

Gaida R, et al. 2016. "A Review of Trials Investigating Efavirenz-Induced Neuropsychiatric Side Effects and the Implications. - PubMed - NCBI."
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26900637>.



GRADE. 2019. "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group." 2019. <http://www.gradeworkinggroup.org/>.

Günthard, Huldrych F., Michael S. Saag, Constance A. Benson, Carlos del Rio, Joseph J. Eron, Joel E. Gallant, Jennifer F. Hoy, et al. 2016. "Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel." *JAMA* 316 (2): 191–210. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900>.

"IAPAC Guidelines for Optimizing the HIV Care Continuum for Adults and Adolescents." 2015. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)* 14 (1_suppl): S3–34. <https://doi.org/10.1177/2325957415613442>.

IETSI - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2017. "Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria Nro. 019-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. 'Eficacia y Seguridad Del Uso de Dolutegravir En El Tratamiento de Pacientes Con

VIH

Multitratados'."

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html.



INFO SIDA. 2018. "AIDSinfo Glossary of HIV/AIDS Related Terms 9th Edition." <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1497/carga-viral-indetectable>.

INFO SIDA. 2019a. "Abacavir." <https://infosida.nih.gov/drugs/257/abacavir/0/patient>.

INFO SIDA. 2019b. "Medicamentos Contra El VIH." <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/58/medicamentos-contr-el-vih-autorizados-por-la-fda/>.

IQWiG. 2014. "Dolutegravir/abacavir/lamivudine - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment)." 2014. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a14-34-dolutegravir-abacavir-lamivudine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6370.html>.

LaFleur, Joanne, Adam P. Bress, Lisa Rosenblatt, Jacob Crook, Paul E. Sax, Joel Myers, and Corey Ritchings. 2017. "Cardiovascular Outcomes among HIV-Infected Veterans Receiving Atazanavir." *AIDS (London, England)* 31 (15): 2095–2106. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001594>.

Mbuagbaw, Lawrence, Sara Mursleen, James H Irlam, Alicen B Spaulding, George W Rutherford, and Nandi Siegfried. 2016. "Efavirenz or Nevirapine in Three-Drug Combination Therapy with Two Nucleoside or Nucleotide-Reverse Transcriptase Inhibitors for Initial Treatment of HIV Infection in Antiretroviral-Naïve Individuals." Edited by Cochrane Infectious Diseases Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, December. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004246.pub4>.

Ministerio de Salud. 2012. "NTS N°097-MINSA/DGSP V.01 Norma Técnica de Salud de Atención Integral Del Adulto Con La Infección Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana (VIH)."

MINSA. 2018. "Norma Técnica de Salud de Atención Integral Del Adulto Con Infección Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana (VIH). NTS Nro.097-MINSA/2018/DGIESP - V3." <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4479.pdf>.

Möbius, Ulrike, Margrit Lubach-Ruitman, Brigitte Castro-Frenzel, Matthias Stoll, Stefan Esser, Esther Voigt, Stefan Christensen, et al. 2005. "Switching to Atazanavir Improves Metabolic Disorders in Antiretroviral-Experienced Patients With Severe Hyperlipidemia." *J AIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 39 (2): 174–80. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000163710.49917.0c>.

Moher, David, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, and The PRISMA Group. 2009. "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement." *PLOS Medicine* 6 (7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.

Molina, Jean-Michel, Bonaventura Clotet, Jan van Lunzen, Adriano Lazzarin, Matthias Cavassini, Keith Henry, Valeriv Kulagin, et al. 2015. "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* 2 (4): e127-136. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00027-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00027-2).

Raffi, Francois, Anita Rachlis, Hans-Jürgen Stellbrink, W. David Hardy, Carlo Torti, Chloe Orkin, Mark Bloch, et al. 2013. "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." *Lancet (London, England)* 381 (9868): 735-43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61853-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61853-4).

Siegfried, Nandi, Olalekan A. Uthman, and George W. Rutherford. 2010. "Optimal Time for Initiation of Antiretroviral Therapy in Asymptomatic, HIV-Infected, Treatment-Naive Adults." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3: CD008272. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008272.pub2>.

SMC. 2014. "Scottish Medicines Consortium (SMC) Dolutegravir." <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dolutegravir-tivicay-fullsubmission-96114/>.

Teira, R., F. Vidal, P. Muñoz-Sánchez, P. Geijo, P. Viciano, E. Ribera, P. Domingo, et al. 2017. "Very Low Level Viraemia and Risk of Virological Failure in Treated HIV-1-Infected Patients." *HIV Medicine* 18 (3): 196-203. <https://doi.org/10.1111/hiv.12413>.

"TRIUMEQ (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine), Fixed-Dose Combination of Antiretrovirals." 2014. Haute Autorité de Santé. 2014. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2008464/en/triumeq-dolutegravir/abacavir/lamivudine-fixed-dose-combination-of-antiretrovirals.

Trottier, Benoît, Jordan E. Lake, Ken Logue, Cynthia Brinson, Lizette Santiago, Clare Brennan, Justin A. Koteff, et al. 2017. "Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine versus Current ART in Virally Suppressed Patients (STRIVING): A 48-Week, Randomized, Non-Inferiority, Open-Label, Phase IIIb Study." *Antiviral Therapy* 22 (4): 295-305. <https://doi.org/10.3851/IMP3166>.

Walmsley, Sharon L., Antonio Antela, Nathan Clumeck, Dan Duiculescu, Andrea Eberhard, Felix Gutiérrez, Laurent Hocqueloux, et al. 2013. "Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection." *The New England Journal of Medicine* 369 (19): 1807-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215541>.

WHO. 2016. "WHO | Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations." WHO. 2016. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>.

World Health Organization. 2019. "HIV/AIDS." <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

| Base de datos | PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) Fecha de búsqueda: 15 de octubre del 2019 | Resultados |
|---------------|---|------------|
| Estrategia | #1 (HIV [MeSH] OR "Human immunodeficiency virus"[tiab] OR HIV[tiab] OR "acquired immunodeficiency syndrome"[tiab] OR AIDS[MeSH] OR SIDA[tiab]) | 368241 |
| | #2 (abacavir[Supplementary Concept] OR abacavir[tiab] OR Ziagen[tiab] OR 1592U89[tiab]) | 2310 |
| | #3 (lamivudine[MeSH] OR lamivudine[Supplementary Concept] OR lamivudine[tiab] OR Epivir [tiab] OR 3TC[tiab]) | 10394 |
| | #4 (dolutegravir[Supplementary Concept] OR Tivicay[tiab]) | 485 |
| | #5 (trimeq[tiab] OR triumeq[Supplementary Concept] OR abacavir/dolutegravir/lamivudine[tiab]) | 31 |
| | #6 #2 AND #3 AND #4 | 66 |
| | #7 #5 OR #6 | 73 |
| | #8 #1 AND #7 | 84 |

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane

| Base de datos | Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 18 de octubre del 2019 | Resultados |
|---------------|--|------------|
| Estrategia | #1 Abacavir AND dolutegravir AND lamivudine OR triumeq | 48 |
| | #2 HIV OR Human immunodeficiency virus OR acquired immunodeficiency síndrome OR AIDS | 19376 |
| | #3 #1 AND #2 | 29 |

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

| Base de datos | LILACS (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es) Fecha de búsqueda: 22 de octubre del 2019 | Resultados |
|---------------|--|------------|
| Estrategia | #1 tw: (abacavir AND dolutegravir AND lamivudine) OR triumeq AND (HIV OR AIDS) | 18 |

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en TRIPDATABASE

| | | | |
|----------------------|---|--|-------------------|
| Base de datos | TRIPDATABASE (https://www.tripdatabase.com/#pico) Fecha de búsqueda: 22 de octubre del 2019 | | Resultados |
| Estrategia | #1 | (title:hiv or aids)(title:Abacavir AND dolutegravir AND lamivudine OR triumeq) | 20 |

