



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° 019-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON VIH MULTITRATADOS**



**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

Mayo, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Luis Enrique Hercilla Vásquez – Médico Infectólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren –ESSALUD
7. Pablo Andrés Castro Olivas – Médico Internista del Servicio de Medicina Interna N°1-Infectología - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen
8. Carlos Manuel Revollé Robles - Médico Infectólogo – Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
9. Víctor Javier Suarez Moreno - Gerente, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y tecnovigilancia-IETSI- ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS.

El Dr. Luis Hercilla declara haber recibido financiamiento por su participación en proyectos de investigación en el campo de la salud relacionados a dolutegravir. Los otros miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de dolutegravir en el tratamiento de pacientes con VIH multitratados. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 019-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017




LISTA DE ABREVIATURAS






BHIVA	British HIV Association
DHHS	Department of Health and Human Services
EMA	European Medicines Agency
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IP/r	Inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir
MA	Meta-análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TBO	Terapia de base optimizada
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	8
	III. METODOLOGIA	10
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	10
	IV. RESULTADOS.....	11
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	12
	i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	12
	ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS	15
	V. DISCUSIÓN	23
	VI. CONCLUSIONES.....	23
	VII. RECOMENDACIONES	28
	VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	29
	ANEXO N°1: Condiciones de uso.....	31

I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- 
- 
- El tratamiento actual contra el VIH/SIDA está dado principalmente por combinaciones de antirretrovirales de cuatro grandes clases: inhibidores de transcriptasa reversa (nucleósidos o no nucleósidos), inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa, e inhibidores de entrada o de fusión. Dentro de los inhibidores de integrasa se encuentran dolutegravir (medicamento solicitado), raltegravir (medicamento en el petitorio) y elvitegravir.
 - En la actualidad, el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con agentes de las 4 grandes clases para el tratamiento de infección por VIH multitratado. Se emplean 3 o más agentes de estas grandes clases para armar esquemas de tratamiento según la sensibilidad del paciente a los diferentes agentes. Sin embargo, existen pacientes que han fallado ya a 5 o más antirretrovirales dentro de sus esquemas de tratamiento, y en quienes es necesario contar con nuevas alternativas.
 - El presente documento muestra una descripción y análisis de la evidencia encontrada a la fecha (febrero 2017) en relación al tratamiento con dolutegravir de pacientes con infección por VIH que han presentado falla virológica a pesar de haber recibido múltiples tratamientos antirretrovirales (≥ 5). Los resultados corresponden a dos guías de práctica clínica especializadas: BHIVA 2015 y DHHS 2016; y tres ensayos clínicos: SALING del 2013, VIKING-3 del 2014, y VIKING-4 del 2015
 - Las GPC de BHIVA y DHHS recomiendan dolutegravir dentro de un régimen que contenga al menos dos agentes completamente activos en pacientes previamente tratados tanto con otras clases de antirretrovirales como con inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir y/o elvitegravir). Estas recomendaciones se basan en evidencia de baja calidad, dada principalmente por estudios no-controlados; sin embargo, las GPC han graduado las recomendaciones como "fuertes" principalmente frente a la necesidad de contar con una alternativa de tratamiento en pacientes que han agotado sus opciones. Por otra parte, la GPC de la OMS recomienda el uso de dolutegravir como tercera línea dentro de un régimen con otros dos antiretrovirales. Esta recomendación es condicional, dada la evidencia de baja calidad.
 - El ECA identificado como la evidencia de mayor relevancia para responder a la pregunta PICO fue un ensayo de fase III, de no-inferioridad que comparó el uso de dolutegravir con raltegravir en pacientes previamente tratados (falla a al menos 3 clases de antirretrovirales). El ECA reportó una respuesta virológica similar y de magnitud considerable entre los pacientes que recibieron dolutegravir y raltegravir (71% en el grupo que recibió dolutegravir y 64% en el grupo que recibió raltegravir), sugiriendo que dolutegravir podría representar una alternativa de

tratamiento beneficiosa en dichos pacientes. Asimismo, el perfil de seguridad de dolutegravir fue similar al de raltegravir, y para ambos medicamentos se observaron eventos adversos leves y manejables. Esta comparación entre dolutegravir y raltegravir es de particular relevancia debido a que raltegravir ha probado su eficacia y seguridad en ensayos aleatorizados controlados en la población previamente tratada.

Se identificaron también dos ensayos de fase III, de un solo brazo que evaluaron la eficacia de dolutegravir en pacientes previamente tratados con otros inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir y/o dolutegravir). Los estudios mostraron tasas de respuesta moderada (47%-69%) en los pacientes que recibieron dolutegravir en conjunto con terapia de base optimizada según las pruebas de resistencia. La calidad de estos estudios fue baja por lo que aún existe cierta incertidumbre con respecto a la respuesta atribuible a dolutegravir en la población previamente tratada con otros inhibidores de integrasa. Frente a ello, se toma la opinión de expertos, quienes sostienen que este medicamento podría ser de beneficio en esta población particular de pacientes, en concordancia con los estudios no-controlados y ante la ausencia de otras alternativas.

Así, la evidencia sugiere que dolutegravir sería de beneficio para los pacientes con VIH en quienes las alternativas de tratamiento son muy escasas. Esto es respaldado por la opinión de los expertos en infectología de la institución, quienes además resaltan que la calidad metodológica de la evidencia encontrada en cuanto al tipo de estudio empleado es la mejor posible teniendo en cuenta los códigos de ética.

Finalmente, el costo de una caja de 30 tabletas de dolutegravir es de S/. 1750 de acuerdo con lo indicado por la ONG Vía libre. Dada la dosis solicitada de dolutegravir de una tableta al día, el costo mensual es equivalente al costo de las 30 tabletas. Debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, el tratamiento debe ser dado de por vida, en un esquema que incluya al menos 2 antirretrovirales activos adicionales.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de dolutegravir como alternativa de tratamiento en pacientes con VIH con resistencia y/o intolerancia a 5 o más antirretrovirales, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de dolutegravir para el tratamiento de pacientes con VIH multitratados. Así, la médica Infectóloga Erika Cecilia Agurto Lescano del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Pacientes mayores de 12 años infectados con VIH
I	Esquema de tratamiento que incluya dolutegravir
C	Esquema de tratamiento en paciente ya tratado sea con darunavir, enfuvirtide y/o raltegravir
O	Costo-beneficio Mejora calidad de vida Mejora inmunosupresión Sobrevida global

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico infectólogo, Dr. Luis Enrique Hercilla Vásquez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes adultos con infección por VIH multitratados*
I	Dolutegravir + esquema de base según pruebas de resistencia
C	Esquema de base según pruebas de resistencia con alternativas del petitorio
O	Carga viral Conteo de linfocitos CD4 Enfermedades oportunistas Eventos adversos

*resistente y/o intolerante a ≥ 5 drogas antirretrovirales de cualquier clase



B. ASPECTOS GENERALES



Los aspectos generales relacionados a la epidemiología y la definición de la condición de salud (i.e. VIH/SIDA) se encuentran extensamente detallados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Por ello, a continuación se muestra únicamente información adicional de relevancia para el presente dictamen preliminar.



La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) emplea un mecanismo molecular que consiste principalmente en la acción de tres enzimas virales: transcriptasa reversa, proteasa e integrasa (Brown 1990; Mouscadet and Tchertanov 2009; Wilen, Tilton, and Doms 2012). En línea con el mecanismo de infección del VIH, el tratamiento actual está dado principalmente por combinaciones de antirretrovirales de cuatro grandes clases: inhibidores de transcriptasa reversa (nucleósidos o no nucleósidos), inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa, e inhibidores de entrada o de fusión (Department of Health and Human Services 2016). El tratamiento antirretroviral tiene como objetivo reducir la cantidad de ácido ribonucleico (ARN) viral y mantener la supresión virológica, así como incrementar o conservar niveles adecuados de linfocitos CD4 con la menor cantidad de efectos adversos (Department of Health and Human Services 2016). Por ello, los desenlaces principales de interés son carga viral <50 copias de ARN/mL y el aumento en el conteo de linfocitos CD4 por encima de los 500 linfocitos por μL (Centers for Disease Control and Prevention 2016; Centers for Disease Control and Prevention, n.d.).



En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con agentes de las 4 grandes clases para el tratamiento de infección por VIH multitratado. Sin embargo, existen pacientes que han fallado ya a 5 o más antirretrovirales dentro de sus esquemas de tratamiento. Esto se da principalmente debido a las altas tasas de mutación del virus, que le permiten hacerse resistente a los esquemas que recibe el paciente y así se van agotando las alternativas de antirretrovirales disponibles. Debido a que es necesario que los pacientes reciban un esquema con por lo menos 3 agentes completamente activos, es necesario contar con nuevas alternativas para aquellos con resistencia a múltiples agentes antirretrovirales.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Dolutegravir es un inhibidor de la enzima integrasa de segunda generación. La integrasa permite la unión del ADN viral (creado a partir del ARN viral empleando la transcriptasa reversa) con el ADN humano dentro de los linfocitos. Al impedir la acción de la integrasa, dolutegravir interrumpe la replicación del virus y detiene la infección (Dow and Bartlett 2014).

En el 2013, la FDA aprobó la comercialización de dolutegravir, con nombre comercial Tivicay, en los Estados Unidos. La aprobación se dio para la población adulta de pacientes con VIH, tanto para aquellos que estaban recibiendo TARGA por primera vez como para los que habían recibido tratamiento antirretroviral anteriormente, incluidos otros inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir). Adicionalmente, se aprobó en niños mayores de 12 años que pesen por lo menos 40kg y que pueden haber sido tratados anteriormente pero no con otros inhibidores de integrasa ("Press Announcements - FDA Approves New Drug to Treat HIV Infection" 2017).

De manera similar, la EMA aprobó la comercialización de dolutegravir en Europa en el 2013 para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados con VIH. La aprobación está dada para pacientes adultos con o sin resistencia a otros inhibidores de integrasa, y para adolescentes sin resistencia a otros inhibidores de integrasa.

En este punto es importante mencionar que los estudios que respaldan el uso de dolutegravir no incluyen a los pacientes mas graves correspondientes a la categoría C3 de la enfermedad, ni a mujeres embarazadas.

Según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el mercado peruano cuenta en la actualidad con registro sanitario para el compuesto activo dolutegravir 50mg, como se detalla a continuación (Tabla N° 01):

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo dolutegravir – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por caja de 30 tabletas ¹
EE02450	Tivicay® (dolutegravir)	50mg	Tableta	S/. 1750

¹ Fuente: ONG Vía libre

Dolutegravir se administra por vía oral en dosis de 1 tableta al día, por lo que el tratamiento mensual con dolutegravir tendría un costo de S/.1343. Cabe mencionar que dada la naturaleza crónica de la enfermedad, el tratamiento se recibiría de por vida. Asimismo, este se administra junto a un esquema que incluya por lo menos 2 agentes completamente activos como esquema de base.

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de dolutegravir en el tratamiento de infección por VIH en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The USA Department of human and health services (DHHS), y la Organización Mundial de La Salud (OMS); y especializados en VIH como The British HIV Association (BHIVA), The International Antiviral Society (IAS), The British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS (BC-CfE) y The European AIDS Clinical Society.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "HIV" (término Mesh), HIV (término general)

Intervención: "Dolutegravir" (término Mesh), dolutegravir (término general)).

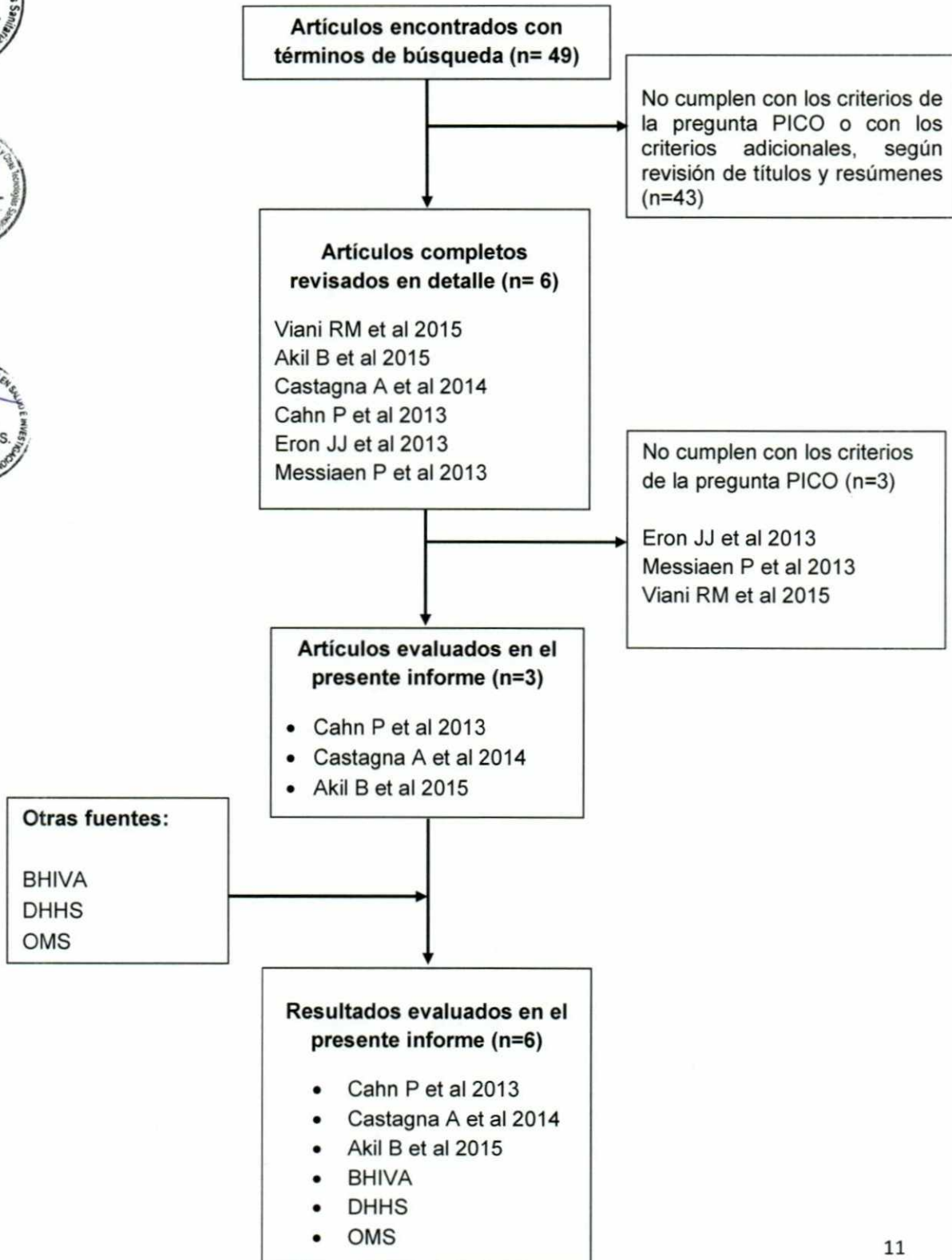
Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de dolutegravir en el tratamiento de pacientes con VIH. 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: Se incluyó una GPC de la Asociación Británica de HIV (BHIVA, por sus siglas en inglés) del 2015, una del Departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos (DHHS, por sus siglas en inglés) del 2016, y una de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis: No se identificó ninguna revisión sistemática o meta-análisis que responda a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Ensayos clínicos aleatorizados: Se incluyeron 3 ensayos clínicos: SAILING, aleatorizado y con control activo; VIKING-3, de un solo brazo y etiqueta abierta; y VIKING-4, con una fase aleatorizada de 7 días y una fase de un solo brazo y etiqueta abierta de 48 semanas.

Ensayos clínicos no-publicados: Se identificó el ensayo clínico NCT02401828 el cual tiene como objetivo evaluar el mantenimiento de la supresión virológica luego del cambio de terapia antirretroviral combinada a monoterapia con dolutegravir. Empezó en octubre del 2015 y se encuentra en reclutamiento de participantes.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015(British HIV Association 2015)

Los elaboradores de esta GPC recomiendan que aquellos pacientes con amplia resistencia a antirretrovirales cambien a un nuevo régimen antirretroviral que contenga al menos dos y de preferencia tres agentes completamente activos con al menos un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) como darunavir/r, y con al menos un agente con mecanismo innovador (un inhibidor de integrasa, maraviroc o enfuvirtide) con etravirine, donde la elección se debe dar basándose en la

susceptibilidad virológica de cada paciente (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad¹). Dentro de los inhibidores de integrasa se encuentra dolutegravir.



Específicamente en aquellos con sensibilidad reducida a darunavir, la GPC recomienda que el inhibidor de integrasa de elección sea dolutegravir (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad¹).



Adicionalmente, los elaboradores de la GPC emiten una recomendación para los pacientes con opciones terapéuticas muy limitadas y para quienes no es posible construir un régimen que logre la supresión virológica. Así, la GPC recomienda que, en el contexto de falla virológica a 3 clases de antirretrovirales y resistencia a raltegravir/elvitegravir, se emplee dolutegravir BID como parte del nuevo régimen, que incluya al menos un agente completamente activo.



Dado que en la GPC no se indican las referencias específicas a cada una de las recomendaciones, no es posible identificar la evidencia que respalda la recomendación. Sin embargo, en la discusión que acompaña las recomendaciones se muestran estudios que las apoyan. En el caso de dolutegravir, la GPC menciona el estudio VIKING-3 (Castagna et al. 2014), el cual se encuentra descrito al detalle en la sección "ensayos clínicos" del presente dictamen. Brevemente, se trata de un estudio de un solo brazo, de etiqueta abierta donde los pacientes recibieron dolutegravir como reemplazo de raltegravir o elvitegravir en sus regímenes fallidos.

Las recomendaciones de la GPC responden directamente a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar ya que se refiere al uso de dolutegravir en pacientes que han fallado a múltiples clases de antirretrovirales, incluyendo otros inhibidores de integrasa. Con respecto a esto cabe mencionar que, si bien los elaboradores de la GPC clasifican sus recomendaciones como "fuertes" la evidencia que las respalda es de baja calidad, básicamente en el estudio Viking-3, el cual carece de control y por lo tanto se encuentra sujeto a diversos sesgos. En este sentido, es posible que estudios controlados y aleatorizados de dolutegravir modifique los estimados de eficacia obtenidos con el estudio VIKING-3. Por ello, las recomendaciones de la GPC deben ser consideradas en el marco de sus limitaciones.

La GPC ha recibido acreditación de parte de National Institute for Health and Care Excellence (NICE). La acreditación de NICE consta de la evaluación del proceso de desarrollo de la guía y su posterior reconocimiento como proceso de alta calidad, en relación a la selección de las fuentes de información utilizadas. Sin embargo, este proceso no acredita el contenido de la GPC, sino únicamente el proceso. Las recomendaciones presentadas en esta GPC fueron desarrolladas por expertos en VIH del Reino Unido, quienes declararon no presentar ningún conflicto de interés. Las recomendaciones en la GPC son graduadas utilizando el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE, por sus siglas

¹ De acuerdo al sistema de graduación GRADE, la evidencia de baja calidad está dada por estudios controlados con varias limitaciones serias o estudios observacionales con limitada evidencia de efectos y exclusión de la mayoría de las potenciales fuentes de sesgo.



en inglés). Cabe resaltar que, a lo largo de la GPC las recomendaciones se presentan en una sub-sección separada de la evidencia que las respalda, sin que se especifique una referencia para cada recomendación, de manera que es difícil identificar qué referencia respalda cada recomendación. Por este motivo, es necesario considerar las limitaciones de las recomendaciones de la GPC en su interpretación.



USA Department of human and health services (DHHS) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents (updated 2016) (Department of Health and Human Services 2016)



Los elaboradores de la GPC recomiendan que, en pacientes con falla virológica luego de tratamiento antirretroviral, el nuevo régimen contenga al menos dos, y de preferencia tres, agentes completamente activos (Recomendación fuerte, evidencia de buena calidad²). Los agentes completamente activos se seleccionan en base a las pruebas de resistencia a antirretrovirales del paciente y a una revisión de su historia clínica. Los agentes activos pueden ser miembros recientes de una clase preexistente de antirretrovirales que funcionen contra virus que son resistentes a otros miembros más antiguos de la misma clase, como es el caso de dolutegravir, lo cual apoya el uso de dolutegravir en pacientes que han recibido anteriormente otros inhibidores de integrasa como raltegravir.

Esta recomendación responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen ya que se refiere al uso de dolutegravir en la población previamente tratada. La evidencia que respalda específicamente el uso de dolutegravir dentro de esta recomendación es la misma que fue utilizada por BHIVA y corresponde al estudio VIKING-3. Contrario a lo reportado en la GPC de BHIVA, los elaboradores de la GPC de DHHS han graduado la calidad de la evidencia que respalda la recomendación como "buena calidad". Es posible que mientras que los elaboradores de la GPC de BHIVA tomaron la menor calidad de evidencia que respalda la recomendación general para emitir la graduación, los de DHHS tomaron la de mayor calidad, ya que ambas recomendaciones son generales y hacen referencia a diversos antirretrovirales, los cuales han sido estudiados en diferente extensión y en estudios de diversa calidad.

Las recomendaciones en la GPC se basan en evidencia científica y en la opinión de los expertos en VIH que componen el panel del Departamento de Salud y Servicios de Sociales de los Estados Unidos (DHHS, por sus siglas en inglés). Las recomendaciones han sido graduadas de acuerdo a la fuerza de recomendación y la calidad de la evidencia que las respalda en un esquema propuesto en la GPC, es decir, que no se trata de un sistema de graduación validado. La ausencia de un sistema validado de graduación genera incertidumbre con respecto a la calidad de la GPC.

²La evidencia de buena calidad está dada por data de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.



World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Second edition. 2016 (World Health Organization 2016)

Los elaboradores de la GPC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan a los inhibidores de integrasa (dolutegravir, raltegravir o elvitegravir) como parte de un régimen de tercera línea donde se busque incluir nuevos antiretrovirales con mínima resistencia cruzada con respecto a los medicamentos empleados previamente. Al mismo nivel, los elaboradores recomiendan inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósido o inhibidores de proteasa, ambos de segunda generación. Esta recomendación en conjunto ha sido graduada como "condicional" y respaldada por evidencia de baja calidad. Adicionalmente, los elaboradores de la GPC hacen la salvedad de que la eficacia y seguridad de dolutegravir en adolescentes menores de 12 años y mujeres embarazadas aún no ha sido evaluada.



Así, la evidencia que respalda la porción de la recomendación que se refiere al uso de dolutegravir en la población previamente tratada corresponde a los estudios SAILING y VIKING 3, los cuales se encuentran descritos posteriormente en la sección "resultados" del presente dictamen preliminar.



Cabe resaltar que la recomendación de la GPC no menciona el uso de dolutegravir u otro inhibidor de integrasa cuando un miembro de esta clase ya ha sido utilizado. Es decir que, la recomendación no se refiere a la población de pacientes que ha recibido ya un inhibidor de integrasa.

Con respecto a la elaboración de la GPC, vale mencionar que los encargados de las recomendaciones fueron grupos de expertos en VIH, investigadores, epidemiólogos, expertos en derechos humanos, y representantes de las Naciones Unidas, de las sociedades civiles y de grupos de personas que viven con VIH, de acuerdo con los lineamientos de la OMS para el desarrollo de GPCs.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Cahn P et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. 2013(Cahn et al. 2013)

El estudio SAILING es un ECA de fase III, aleatorizado, doble-ciego, con control activo, doble-placebo, multicéntrico, de grupos paralelos, de no-inferioridad en pacientes adultos con VIH con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad de dolutegravir comparado con raltegravir en pacientes previamente tratados con



antirretrovirales, pero sin tratamiento previo con inhibidores de integrasa, que presentaban resistencia a por lo menos dos clases de drogas antirretrovirales.

Se eligieron participantes con concentraciones plasmáticas de ARN viral > 400 copias/ml (dos medidas consecutivas), resistencia a dos o más clases de fármacos antirretrovirales, y con uno a dos agentes completamente activos en el tratamiento de base. Se excluyeron aquellos pacientes pertenecientes a la categoría C de la enfermedad (excepto por sarcoma de Kaposi). Otros criterios de exclusión fueron embarazo, disfunción renal moderada o severa, necesidad de terapia contra virus de hepatitis C, cáncer, y tratamiento reciente con vacunas contra el VIH-1, terapia con radiación, quimioterapia citotóxica, o inmunomoduladores. En este punto cabe mencionar que los criterios de exclusión limitan la extrapolación de los resultados del estudio a la población general con VIH. Esto es particularmente relevante en el caso de la exclusión de pacientes que se encuentran en la categoría C de la enfermedad, ya que eso implica que los pacientes en estadios más avanzados no son incluidos en el estudio. Al no incluir a los pacientes mas graves los autores del estudio se realiza una selección por conveniencia, aumentando las chances de que el medicamento experimental tenga un efecto positivo en la población de estudio, el cual podría diluirse en la población atendida en el contexto real de la práctica clínica.

Se enrolaron 724 pacientes de 156 centros en Australia, Canadá, Europa, América Latina, Taiwán, Sudáfrica y los EE.UU. Hasta la semana 48, fueron asignados aleatoriamente (1:1) al brazo donde recibían dolutegravir 50mg una vez al día o al brazo donde recibían raltegravir 400mg dos veces al día, adicionalmente a la terapia de base elegida por el investigador. Cabe resaltar que los pacientes recibieron placebos "equivalentes" para mantener el enmascaramiento, es decir que, recibieron dolutegravir 50 mg/qd o raltegravir 40 mg/bid en conjunto con un placebo, de manera que no se sabe quiénes recibieron dolutegravir con placebo de raltegravir o raltegravir con placebo de dolutegravir. La aleatorización se llevó a cabo estratificando por número de copias de ARN por mL ($\leq 50,000$ versus $> 50,000$); por el uso de darunavir-ritonavir en ausencia de resistencia primaria a inhibidores de proteasa versus no uso o uso en presencia de resistencia primaria a inhibidores de proteasa; y por el número de agentes activos en la terapia de base (2 versus menos de 2 agentes completamente activos).

El análisis estadístico de eficacia se llevó a cabo en todos los pacientes que fueron aleatorizados y que recibieron al menos una dosis del medicamento. Este tipo de análisis corresponde a un análisis por intención a tratar modificado ya que no se toma a toda la población aleatorizada sino solo a aquellos que recibieron al menos una dosis del medicamento, el cual puede introducir sesgo en los estimados al romper la aleatorización. Sin embargo, en el flujograma del estudio se puede ver que únicamente 3 (0.8%) de un brazo y dos (0.54%) del otro brazo no fueron tratados, lo cual puede ser considerado como despreciable en cuanto a su efecto sobre la introducción de sesgo. De todos modos, el estudio no menciona las razones por las que los pacientes

no recibieron el medicamento por lo cual no es posible saber si se trató de una pérdida aleatoria.

Es necesario mencionar también los potenciales conflictos de interés por parte de los autores y los responsables del estudio. Así, todos los aspectos operacionales del estudio fueron manejados por GlaxoSmithKline, la empresa desarrolladora de dolutegravir, incluyendo el monitoreo, colección de data y análisis estadístico. Los autores tuvieron acceso irrestricto a la data y por lo tanto son responsables de la veracidad de los resultados reportados. El estudio reporta que se trató de un diseño doble-ciego, lo cual certifica la veracidad de la data a analizar; sin embargo, no hace mención a métodos de control al momento del análisis estadístico, como el uso de códigos, ya que el análisis fue realizado por la compañía desarrolladora y no por una empresa externa.

El desenlace principal de interés fue respuesta antiviral, donde los respondedores fueron aquellos que lograron una carga viral <50 copias de ARN/mL medida en la semana 48 (última medida). La diferencia en las proporciones de pacientes que alcanzaron respuesta fue ajustada por las variables empleadas en la aleatorización. Adicionalmente, se obtuvieron estimados de Kaplan-Meier de la proporción de pacientes que se mantuvo en remisión a la semana 48. El desenlace secundario de interés fue la proporción de pacientes con evidencia de resistencia (genotípica o fenotípica) a inhibidores de integrasa como consecuencia del tratamiento, evaluada en el momento en que se observó falla virológica. De acuerdo con el protocolo de análisis pre-especificado, al encontrarse no-inferioridad tanto en el análisis primario como en el análisis por-protocolo, se evaluó también superioridad. Este desenlace fue evaluado con un análisis de Cochrane-Mantel-Haenszel. De 724 pacientes aleatorizados, 719 recibieron al menos una dosis del medicamento (solo 0.7% no recibió ningún medicamento y por lo tanto no fueron incluidos en el análisis primario).

Respuesta virológica (ARN viral < 50 copias/mL)

A la semana 48, 251 de 354 (71%) participantes que recibieron dolutegravir y 230 de 361 (64%) participantes que recibieron raltegravir, obtuvieron niveles de RNA plasmático por debajo de 50 copias/mL (diferencia: 7.4%; IC95%:0.7-14.2). Así, se probó la superioridad de dolutegravir comparada con raltegravir ($p=0.03$).

En relación a los eventos adversos, los eventos más frecuentes fueron diarrea (20% en el brazo de dolutegravir vs 18% en el brazo de raltegravir); infecciones respiratorias altas (11% en el brazo de dolutegravir vs 29% en el brazo de raltegravir), cefalea (9% en el brazo de dolutegravir vs 9 % en el brazo de raltegravir).

A pesar de las limitaciones mencionadas, el estudio presenta un diseño robusto en la medida en la que la aleatorización ha sido estratificada, se ha llevado a cabo con un sistema computarizado y el análisis por intención a tratar ha sido levemente



modificado. Además, se ha implementado doble-ciego y doble-placebo para mantener el enmascaramiento de los tratamientos y de los centros incluidos en el estudio. Se debe tomar esta información en conjunto con lo mencionado anteriormente durante la interpretación de los resultados reportados en el artículo.



Castagna A et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir- resistant VIH-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. 2014 (Castagna et al. 2014)



Este estudio es un ensayo clínico fase III de un solo brazo, de etiqueta abierta, en pacientes previamente tratados, resistentes a inhibidores de integrasa, realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de dolutegravir 50mg dos veces al día. Se realizó en 65 centros de Estados Unidos, Canadá y Europa. Al tratarse de un ensayo de un solo brazo, el estudio no contó con un grupo control que permita estimar el efecto atribuible al uso de dolutegravir, es decir que no se puede concluir con certeza que la respuesta observada en el estudio es únicamente consecuencia del uso de dolutegravir.



Los pacientes elegibles fueron adultos mayores de 18 años, con VIH-1 con falla virológica (copias de RNA \geq 500 por mL) y evidencia de resistencia genotípica y/o fenotípica a raltegravir y/o elvitegravir y a otras \geq 2 clases de antirretrovirales. Se excluyeron del estudio a los pacientes que se encontraran en la categoría C de la enfermedad correspondiente al estadio con el máximo nivel de inmunosupresión y la consecuente aparición de enfermedades indicadoras de SIDA. También se excluyeron aquellos con falla renal severa, necesidad de tratamiento contra la hepatitis C, y presencia de otras condiciones clínicas como el embarazo. No se permitió el uso de efavirenz o neviraparina durante el estudio y se excluyeron aquellos que encontraron usando dichos tratamiento hasta 14 días previos al inicio del tratamiento con dolutegravir. En este punto es necesario mencionar que los criterios de exclusión limitan la extrapolación de los datos a la población general con VIH, como por ejemplo la exclusión de mujeres embarazadas. Más aún, la exclusión de los casos en estadios más avanzados de la enfermedad (categoría C) implica que la población de estudio se encuentra en mejor estado de salud que la población general con VIH que se tiene en la práctica clínica. Asimismo, implica que dolutegravir ha sido probado únicamente en la población que no presenta comorbilidades, lo cual es poco frecuente en pacientes multitratados.

Los pacientes incluidos en el ensayo (n=183) se encontraban recibiendo un régimen de antirretrovirales que incluía raltegravir o elvitegravir (inhibidores de integrasa) sin respuesta. En el estudio se reemplazó raltegravir o elvitegravir por dolutegravir por 7 días. Partiendo del supuesto de que ningún agente antirretroviral en el esquema de los participantes se encontraba activo, se considera esta fase del estudio como una

monoterapia con dolutegravir (por 7 días). A partir del octavo día se llevó a cabo una optimización de las terapias de base, de acuerdo a las pruebas de resistencia de cada paciente, para formar la terapia de base optimizada (TBO) que los pacientes deben recibir junto con dolutegravir. En este punto cabe aclarar que, dado que no es ético realizar un estudio en pacientes con VIH sin darles una terapia de base optimizada, los autores sacaron provecho de la ventana de tiempo provista por los 7 días de espera de los resultados de las pruebas de resistencia para evaluar los efectos de dolutegravir en un escenario que se considera como monoterapia, ya que se asume que ninguno de los antirretrovirales en los regímenes se encontraba activo.



Las visitas de estudio se llevaron a cabo en los días 1 y 8, en las semanas 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, y 48 y luego cada 12 semanas. Los resultados que se presentan en el artículo corresponden al día 8 y a la semana 24. Es importante resaltar que, de acuerdo con el protocolo de estudio, en los casos de discontinuación del tratamiento antes de la semana 24 se tomaron los resultados de la última visita (método *last observation carried forward*), el cual podría llevar a la introducción de sesgo. El método *last observation carried forward* se basa principalmente en la asunción de que los pacientes que reciben tratamiento mejoran o no empeoran en el tiempo, esto quiere decir que, en el peor escenario, el aplicar este método llevaría a una sobreestimación del efecto del medicamento sobre las variables de eficacia. Por ello, los resultados de este ensayo deben ser considerados con mucha precaución.

Las variables principales de eficacia fueron el cambio en el número de copias plasmáticas de ARN viral en comparación con los valores basales al día 8 y la proporción de pacientes que lograron <50 copias/mL a la semana 24. Con respecto a esto, el estudio no especifica la razón de la diferencia en las variables de eficacia en los diferentes puntos del tiempo (8 días vs. 24 semanas), es decir, por qué no se evaluó las mismas variables desde el inicio. Las variables secundarias de eficacia fueron el efecto de las co-variables en la respuesta al tratamiento al día 8 y a la semana 24, el cambio en conteo de células CD4 con respecto a los valores basales (no especifica en que semana), y la incidencia de progresión de la enfermedad (no se define progresión).

Las variables de seguridad fueron eventos adversos, eventos adversos serios, y parámetros hematológicos y de laboratorio. Se evaluaron también los signos vitales, electrocardiograma, concentraciones de lípidos en ayunas, y análisis de orina.

El artículo indica que el análisis estadístico se llevó a cabo empleando la población por intención a tratar; sin embargo, esto es un mal uso del término y del concepto del análisis por intención a tratar, el cual, por definición, emplea la población aleatorizada. Dado que en este caso el estudio tiene un solo brazo, la descripción de un análisis por intención a tratar no es apropiada.

Cambio en el número de copias plasmáticas de ARN viral

Al día 8, el cambio en el número de copias de ARN plasmático, con respecto a los valores basales fue $-1.43 \log_{10}$ copias/mL. Con respecto a esta variable, cabe mencionar que si bien es informativa, no es un desenlace de relevancia para el paciente en la medida en que no significa alcanzar la remisión virológica, previamente definida como un desenlace clínicamente relevante.



Porcentaje de pacientes que lograron <50 copias/mL

El 69% de los pacientes (IC95%: 62%-76%) alcanzó <50 copias/mL a la semana 24. Dada la ausencia de grupo control, esta tasa de respuesta no es atribuible enteramente al uso de dolutegravir; sin embargo, es posible rescatar que se trata de una proporción considerable de pacientes que presentaron respuesta al tratamiento.



Cambio en el conteo de células CD4

A la semana 24, la mediana del cambio en el conteo de células CD4 con respecto a los valores basales fue $+61$ células/mm³. Adicionalmente, el 7% de los pacientes desarrolló enfermedades consideradas de categoría B o C (dentro de la clasificación de la CDC descrita en la sección de aspectos generales del presente dictamen).



Eventos adversos

Los eventos adversos más comunes relacionados al medicamento fueron diarrea, náuseas y dolor de cabeza. Se retiraron del estudio 5 sujetos por los siguientes eventos adversos: hepatitis (n=3), rash, prurito, parestesia (n=1), y coleditiasis (n=1).

Un paciente presentó un evento adverso serio: síncope, el cual se resolvió y no hubo recurrencia. Otro paciente desarrolló una reacción de hipersensibilidad caracterizada por prurito generalizado, fiebre, náuseas y vómitos, seguidos de un aumento en la alanina aminotransferasa de 4.6 veces el valor límite superior dentro del rango de normalidad, y elevación de la bilirrubina directa a alrededor de 6.4 veces el valor límite superior. Cinco pacientes presentaron síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS por sus siglas en inglés), aunque en ninguno de los casos esto llevó a la discontinuación del tratamiento. Los IRIS fueron leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), fiebre de origen desconocido, y herpes zoster.

Finalmente, la población empleada en el estudio de pacientes con VIH resistente a inhibidores de integrasa y a otras 2 o más clases de antirretrovirales, es acorde a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Dado que el estudio emplea también la misma intervención (i.e. dolutegravir), éste responde a la pregunta de interés. Así, se rescata del estudio que se observaron tasas moderadas (62%-76%)

de respuesta al tratamiento con dolutegravir, lo cual sugiere un beneficio del medicamento para la población tratada. Sin embargo, en ausencia de grupo control, esta respuesta es imprecisa y no es atribuible en su totalidad al uso de dolutegravir. En este sentido, se toma con cautela la información del estudio y se concluye que sugiere que dolutegravir es eficaz en el tratamiento de la población con VIH previamente tratada, pero no en la magnitud en la que se presenta en los resultados del mismo.



Akil B. et al. Dolutegravir versus placebo subjects harbouring HIV-1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48-week results from VIKING-4, a randomized study. 2015 (Akil et al. 2015)

Este estudio es un ensayo clínico de superioridad de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en 20 centros de Estados Unidos. Los pacientes recibieron dolutegravir 50mg BID o placebo, ambos en conjunto con la terapia de base que no estaba dando resultados, por 7 días. A partir del octavo día el ensayo pasa a ser de un solo brazo y etiqueta abierta, donde todos reciben dolutegravir 50mg en conjunto con una terapia de base optimizada la cual debe contener al menos un agente antirretroviral completamente activo.



Los resultados del ensayo han sido reportados a manera de "comunicación corta" y no como un artículo completo. Esto quiere decir que los resultados reportados en la publicación es la más relevante para los investigadores y no todos los resultados del estudio disponibles. Así, queda aún pendiente la publicación de los resultados completos, los cuales puedan dar mayor luz a los efectos del uso de dolutegravir.

Este estudio tiene un diseño similar al del estudio VIKING-3 con la diferencia de que, durante los primeros 7 días los pacientes son aleatorizados a recibir dolutegravir o placebo en conjunto con la terapia de base que venían recibiendo y a la cual habían fallado. Nuevamente, en este escenario en el cual el régimen que los pacientes se encuentran recibiendo no está funcionando, se asume que todos los agentes en el régimen se encuentran inactivos. Siguiendo esta suposición, el estudio pretende evaluar el efecto de dolutegravir como monoterapia sobre la carga viral, en comparación con placebo. Dado que la ventana de tiempo para observar respuesta es corto, el desenlace evaluado al día 8 es el cambio en los valores plasmáticos de RNA viral, con respecto a los valores basales, y no la proporción de pacientes que logró supresión virológica (ARN<50 copias/mL). Esto quiere decir que, si bien es un desenlace que brinda información con respecto a la tasa de disminución de la carga viral luego del tratamiento, éste no permite evaluar el desenlace duro de relevancia desde la perspectiva del paciente.

La variable principal de interés del estudio fue entonces el cambio en los valores plasmáticos de ARN viral al día 8. Esta variable fue utilizada en el cálculo del tamaño

muestral, para obtener un poder >90% de detectar una diferencia promedio (desviación estándar) de 1 (0.8) \log_{10} copias de ARN/mL. Los desenlaces secundarios fueron la proporción de pacientes que logró niveles plasmáticos de ARN <400 copias/mL y <50 copias/mL, y el cambio en el conteo de células CD4+ en el tiempo. Las variables de seguridad evaluadas incluyeron eventos adversos y parámetros de laboratorio (hematológicos, perfil lipídico, y análisis de orina).



Cambio en el número de copias plasmáticas de ARN viral

Al día 8, el cambio en el número de copias plasmáticas de ARN viral fue mayor en el grupo que recibió dolutegravir que en el grupo placebo (-1.06 vs 0.10 \log_{10} copias/mL), donde la diferencia de medias ajustada fue -1.16 \log_{10} copias/mL ($p < 0.001$).



Porcentaje de pacientes que lograron <50 copias de ARN/mL

El porcentaje de pacientes que alcanzó <50 copias de ARN/mL fue 47% y 40% a las semanas 24 y 48, respectivamente. Se trata de una tasa de respuesta moderada, que parece disminuir en el tiempo. El estudio menciona que las variables de eficacia fueron evaluadas cada 12 semanas luego de la semana 48; sin embargo, esos resultados no han sido publicados por los autores aún.



Cambio en el conteo de células CD4

La mediana de aumento en el conteo de células CD4 a la semana 48 ($n=21$) fue 125 células/mm³, con respecto a los valores basales. Esta variable es medianamente informativa, y de relevancia relativa ya que no brinda información sobre el estado inmunológico de los pacientes.

Eventos adversos

Los eventos adversos relacionados al tratamiento que se observaron con mayor frecuencia fueron náuseas (13%), diarrea (10%), y mareos (7%). Dos pacientes (7%) fueron retirados del estudio por eventos adversos fatales: uno relacionado al sistema cardiovascular y otro de paro cardíaco, los cuales no se clasificaron como asociados al tratamiento. Nueve pacientes presentaron eventos adversos serios (incluyendo las dos muertes), de los cuales ninguno fue clasificado como relacionado al tratamiento por los investigadores. Cabe mencionar que, en ausencia de un grupo control, y de ciego, existe mucho riesgo de introducción de sesgo. En el caso particular de los eventos adversos, la clasificación de los mismos como atribuibles o no al tratamiento es bastante subjetiva, y sujeta a sesgo del observador.

V. DISCUSIÓN

El presente documento muestra una descripción y análisis de la evidencia encontrada a la fecha (mayo 2017) en relación al tratamiento con dolutegravir de pacientes con infección por VIH que han presentado falla virológica a pesar de haber recibido múltiples tratamientos antirretrovirales (≥ 5). Los resultados corresponden a tres guías de práctica clínica: BHIVA 2015, DHHS 2016, y OMS 2016; y tres ensayos clínicos: SALING del 2013, VIKING-3 del 2014, y VIKING-4 del 2015.

En cuanto a las GPC identificadas, estas muestran recomendaciones homogéneas en cuanto al uso de dolutegravir en pacientes previamente tratados. Así, las tres GPC (BHIVA, DHHS y OMS) recomiendan dolutegravir dentro de un régimen que contenga al menos dos agentes completamente activos. Adicionalmente, los elaboradores de la GPC de BHIVA recomiendan dolutegravir en la población con opciones terapéuticas muy limitadas, aun cuando los pacientes presenten resistencia a otros inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir y/o elvitegravir). Esto es apoyado también por los elaboradores de la GPC de DHHS quienes mencionan que los agentes activos a ser incluidos en el nuevo régimen pueden ser miembros recientemente estudiados de una clase preexistente de antirretrovirales, que funcionen contra virus resistentes a otros miembros de dicha clase, como es el caso de dolutegravir. Sin embargo, cabe mencionar que las recomendaciones de ambas guías se apoyan en el ensayo VIKING-3, el cual corresponde a evidencia de baja calidad por tratarse de un ensayo no-controlado y de etiqueta abierta. Por ello, es necesario interpretar estas recomendaciones en el marco de sus limitaciones.

En cuanto a los ensayos clínicos, a la fecha no se ha publicado ningún ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado por placebo donde se evalúe el uso de dolutegravir en la población con VIH previamente tratada. Esto puede estar relacionado principalmente a la falta al código de ética que significaría contar con un brazo de estudio que no tenga al menos dos agentes completamente activos en su régimen, tal como está recomendado en el tratamiento de VIH. Por ello, para la población previamente tratada que presenta falla virológica, se ha evaluado la eficacia de dolutegravir relativa a raltegravir (control activo) en un estudio de no-inferioridad: el estudio SALING.

Así, el ECA fase III de no-inferioridad SALING que compara dolutegravir con raltegravir publicado por Cahn et al en el 2013 es el único disponible a la fecha que evalúa la eficacia de dolutegravir en la población adulta previamente tratada con un diseño robusto, bajo un doble-ciego y con grupo control. Si bien éste no habla de la eficacia de dolutegravir en comparación con placebo, sí da cuenta de su eficacia relativa a raltegravir en la población previamente tratada. En este estudio se encontró que, a la semana 48, 71% de los pacientes que recibieron dolutegravir presentaron una carga viral < 50 copias/mL (remisión virológica), y 64% de los pacientes que recibieron raltegravir lograron remisión virológica (diferencia: 7.4%; IC95%:0.7-14.2). Dado que raltegravir ha mostrado eficacia en pacientes previamente tratados que presentan falla



virológica (Messiaen et al. 2013) en ECAs controlados por placebo + terapia de base optimizada, los resultados del estudio SAILING sugieren que dolutegravir podría brindar un beneficio y constituye una alternativa de tratamiento en pacientes previamente tratados (aunque no con inhibidores de integrasa). Cabe agregar que el perfil de seguridad de dolutegravir fue similar al de raltegravir, y para ambos medicamentos se observaron eventos adversos leves y manejables.

Si bien existe resistencia cruzada entre miembros de la misma familia de antirretrovirales, estudios in vitro han observado limitada resistencia cruzada entre dolutegravir y raltegravir o elvitegravir (Sato, Seki, and Kobayashi 2009; Seki, Kobayashi, and Wakasa-Morimoto 2010), lo cual sugiere que dolutegravir podría ser una opción en pacientes resistentes a dichos inhibidores de integrasa. Así, con respecto al uso de dolutegravir en la población que ya ha recibido otros inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir y/o elvitegravir), se han identificado dos ensayos de etiqueta abierta donde se evalúa la eficacia y seguridad de dolutegravir: VIKING-3 y VIKING-4.

El ensayo VIKING-3 publicado en el 2014 es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, de un solo brazo en pacientes mayores de 18 años (n=183) que se encontraban en un régimen fallido con inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir o elvitegravir). En este estudio se reportó que 69% (IC95%: 62%-76%) de los pacientes alcanzó la remisión virológica a la semana 24, dada por <50 copias/mL de ARN viral. Con respecto a estos resultados cabe mencionar que, en ausencia de un grupo control, no es posible atribuir la respuesta únicamente al uso de dolutegravir y existe un alto riesgo de que los resultados se encuentren sesgados. Sin embargo, se rescata que se trata de una tasa de respuesta moderada, por lo cual aun tomando en consideración el sesgo, es posible que una fracción considerable de la respuesta observada se deba al uso de dolutegravir.

El ensayo VIKING-4 publicado como "comunicación corta" en el 2015 es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico en pacientes mayores de 18 años (n=30) que se encontraban en un régimen fallido con inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir o elvitegravir). Este estudio presenta un diseño similar al del VIKING-3 con la diferencia de una fase inicial de 7 días donde se aleatorizó a los pacientes a recibir dolutegravir o placebo en conjunto con sus respectivos regímenes fallidos. Así, al día 8, el estudio reporta que el cambio en el número de copias plasmáticas de ARN viral fue mayor en el grupo que recibió dolutegravir que en el grupo placebo (-1.06 vs 0.10 log₁₀ copias/mL), donde la diferencia de medias ajustada fue -1.16 log₁₀ copias/mL (p<0.001). En este punto es importante mencionar que, si bien el cambio en el número de copias de ARN no es en sí mismo un desenlace duro que refleje una mejoría relevante desde la perspectiva del paciente, se ha reportado que una disminución promedio de 0.5 log₁₀ copias/mL se encuentra asociada a una disminución en el riesgo de progresión de la enfermedad (Murray et al. 1999). Adicionalmente, de acuerdo con la guía de DHHS, el cambio mínimo en la carga viral considerado estadísticamente significativo es el equivalente a 0.5 log₁₀ copias/mL. Por ello, los cambios en carga viral observados en el estudio VIKING-4 brindan información de relevancia relativa con respecto a la eficacia



del uso de dolutegravir en comparación con placebo, sugiriendo que este podría ser de beneficio en la población de pacientes previamente tratados con otros inhibidores de integrasa.

La segunda fase del estudio VIKING-4 es de un solo brazo y etiqueta abierta, con una metodología similar a la del VIKING-3. En esta fase del estudio se reportó que 47% y 40% de los pacientes alcanzó remisión virológica (carga viral <50 copias de ARN/mL) a la semana 24 y 48, respectivamente. Estos resultados difieren de los reportados en el estudio VIKING-3 donde se observó una tasa de respuesta mayor a la semana 24. Esta inconsistencia en los resultados genera incertidumbre con respecto al efecto atribuible al uso de dolutegravir, ya que se trata de estudios metodológicamente similares. Sin embargo, es posible rescatar que la tasa de respuesta observada en el estudio VIKING-4 es moderada.

En conjunto, la evidencia, aunque de calidad moderada, sugiere un beneficio del uso de dolutegravir en la población de pacientes con VIH previamente tratada, y que además se trata de un medicamento seguro. A esto se suma que, de acuerdo al código de ética, no es posible llevar a cabo ensayos clínicos controlados por placebo en poblaciones que aún tienen, aunque limitadas, otras opciones de tratamiento. Por ello, no sería posible contar con ECAs controlados por placebo del uso de dolutegravir. Frente a ello, se toma la opinión de los médicos especialistas en enfermedades infecciosas y tropicales del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, el Dr. Luis Enrique Hercilla Vásquez y el Dr. Carlos Manuel Revollé Robles, así como la opinión del médico especialista en medicina interna del Servicio de Medicina Interna N° 1 Infectología VIH del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Dr. Pablo Andrés Castro Olivas, quienes sostienen que éste medicamento podría ser de beneficio en los pacientes que han recibido tratamiento previo, en concordancia con los estudios identificados y ante la ausencia de otras alternativas.

En conclusión, la evidencia sugiere que dolutegravir sería de beneficio para los pacientes con VIH en quienes las alternativas de tratamiento son muy escasas. Esto es respaldado por la opinión de los expertos en infectología de la institución, quienes además resaltan que la calidad metodológica de la evidencia encontrada en cuanto al tipo de estudio empleado es la mejor posible teniendo en cuenta los códigos de ética.



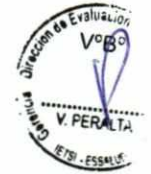
VI. CONCLUSIONES

- A la fecha (mayo 2017) no se encontró ningún ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo que evalúe la eficacia y seguridad de dolutegravir en la población con VIH previamente tratada. Se toma como evidencia dos GPC, un ensayo clínico de no-inferioridad y dos ensayos no-controlados.
- Las GPC identificadas recomiendan dolutegravir dentro de un régimen que contenga al menos dos agentes completamente activos en pacientes previamente tratados tanto con otras clases de antirretrovirales como con los inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir y/o elvitegravir).
- El ECA identificado como la evidencia de mayor relevancia para responder a la pregunta PICO fue un ensayo de fase III, de no-inferioridad que comparó el uso de dolutegravir comparado con raltegravir en pacientes previamente tratados (falla con al menos 2 clases de antirretrovirales). El ECA reportó una respuesta virológica similar entre los pacientes que recibieron dolutegravir y raltegravir, y de magnitud considerable, sugiriendo que dolutegravir podría representar una alternativa de tratamiento promisorio en dichos pacientes. Asimismo, el perfil de seguridad de dolutegravir fue similar al de raltegravir, y para ambos medicamentos se observaron eventos adversos leves y manejables.
- Se identificaron también dos ensayos de fase III, de un solo brazo que evaluaron la eficacia de dolutegravir en pacientes previamente tratados con otros inhibidores de integrasa (i.e. raltegravir y/o dolutegravir). Los estudios mostraron tasas de respuesta moderada en los pacientes que recibieron dolutegravir en conjunto con terapia de base optimizada según las pruebas de resistencia. La calidad de estos estudios fue baja por lo que aún existe incertidumbre con respecto a la respuesta atribuible a dolutegravir en la población mencionada. Frente a ello se toma la opinión de expertos, quienes apoyan el uso de dolutegravir en la población previamente tratada con inhibidores de integrasa.
- Así, la evidencia sugiere que dolutegravir sería de beneficio para los pacientes con VIH en quienes las alternativas de tratamiento son muy escasas. Esto es respaldado por la opinión de los expertos en infectología de la institución, quienes además resaltan que la calidad metodológica de la evidencia encontrada en cuanto al tipo de estudio empleado es la mejor posible teniendo en cuenta los códigos de ética.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de dolutegravir como alternativa de tratamiento en pacientes con VIH con resistencia y/o intolerancia a 5 o más antirretrovirales, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años y la continuación de dicha



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 019-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOLUTEGRAVIR EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON VIH MULTITRATADOS

aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES



Se recomienda que el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos como respuesta al tratamiento con dolutegravir al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Carga viral
- Conteo de linfocitos CD4
- Eventos adversos (hojas amarillas)



VIII. BIBLIOGRAFÍA



Akil, Bisher, Gary Blick, Debbie P. Hagins, Moti N. Ramgopal, Gary J. Richmond, Rafik M. Samuel, Naomi Givens, et al. 2015. "Dolutegravir versus Placebo in Subjects Harboring HIV-1 with Integrase Inhibitor Resistance Associated Substitutions: 48-Week Results from VIKING-4, a Randomized Study." *Antiviral Therapy* 20 (3): 343–48. doi:10.3851/IMP2878.



British HIV Association. 2015. "Guidelines for the Treatment of HIV-1-Positive Adults with Antiretroviral Therapy 2015." <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>.



Brown, P. O. 1990. "Integration of Retroviral DNA." *Current Topics in Microbiology and Immunology* 157: 19–48.

Cahn, Pedro, Anton L. Pozniak, Horacio Mingrone, Andrey Shuldyakov, Carlos Brites, Jaime F. Andrade-Villanueva, Gary Richmond, et al. 2013. "Dolutegravir versus Raltegravir in Antiretroviral-Experienced, Integrase-Inhibitor-Naive Adults with HIV: Week 48 Results from the Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority SAILING Study." *Lancet (London, England)* 382 (9893): 700–708. doi:10.1016/S0140-6736(13)61221-0.

Castagna, Antonella, Franco Maggiolo, Giovanni Penco, David Wright, Anthony Mills, Robert Grossberg, Jean-Michel Molina, et al. 2014. "Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients with Raltegravir- And/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study." *The Journal of Infectious Diseases* 210 (3): 354–62. doi:10.1093/infdis/jiu051.

Centers for Disease Control and Prevention. 2016. "About HIV/AIDS." <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>.

Centers for Disease Control and Prevention. "1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults." <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>.

Department of Health and Human Services. 2016. "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents." <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.

Dow, Dorothy E., and John A. Bartlett. 2014. "Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV." *Infectious Diseases and Therapy* 3 (2): 83–102. doi:10.1007/s40121-014-0029-7.

Messiaen, Peter, Annemarie M. J. Wensing, Axel Fun, Monique Nijhuis, Nele Brusselaers, and Linos Vandekerckhove. 2013. "Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PloS One* 8 (1): e52562. doi:10.1371/journal.pone.0052562.



Mouscadet, Jean-Francois, and Luba Tchertanov. 2009. "Raltegravir: Molecular Basis of Its Mechanism of Action." *European Journal of Medical Research* 14 Suppl 3 (November): 5–16.

Murray, J. S., M. R. Elashoff, L. C. Iacono-Connors, T. A. Cvetkovich, and K. A. Struble. 1999. "The Use of Plasma HIV RNA as a Study Endpoint in Efficacy Trials of Antiretroviral Drugs." *AIDS (London, England)* 13 (7): 797–804.



"Press Announcements - FDA Approves New Drug to Treat HIV Infection." 2017. WebContent. Accessed February 22. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm364744.htm>.

Sato, A., T. Seki, and M. Kobayashi. 2009. "In Vitro Passage of Drug Resistant HIV-1 against a next Generation Integrase Inhibitor (INI), S/GSK1349572." In .



Seki, T., M. Kobayashi, and C. Wakasa-Morimoto. 2010. "S/GSK1349572 Is a Potent next Generation HIV Integrase Inhibitor and Demonstrates a Superior Resistance Profile Substantiated with 60 Integrase Mutant Molecular Clones." In .

Wilen, Craig B., John C. Tilton, and Robert W. Doms. 2012. "Molecular Mechanisms of HIV Entry." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 726: 223–42. doi:10.1007/978-1-4614-0980-9_10.

World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. 2016. 2nd ed. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374294/>.

ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir dolutegravir debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016:



Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con infección por VIH con resistencia y/o intolerancia a 5 o más agentes antirretrovirales.
Grupo etario	Adultos (>18 años)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Infección por VIH** - Resistencia y/o intolerancia a 5 o más agentes antirretrovirales <p><i>** Evidenciado con carga viral y conteo de linfocitos CD4</i></p>
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	<ul style="list-style-type: none"> - Carga viral - Conteo CD4 - Pruebas de resistencia - Reporte de eventos adversos en hojas amarillas o historia clínica como evidencia de intolerancia al tratamiento

Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.

- Carga viral
- Conteo CD4
- Eventos adversos (hojas amarillas)

*El médico solicitante debe ser un especialista en enfermedades infecciosas y tropicales de un establecimiento de salud III-1 con capacidad resolutive de acuerdo a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.-

