



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DECRETAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANTARÍA N° 059-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DOLUTEGRAM EN  
COMBINACIÓN CON ABACAM R MÁS LAMVUDNA, EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE VIH  
CON CONTRAINDICACIÓN DE USO DE EFAMRENZ**

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

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANTARIAS-DETS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Diciembre, 2019*



## **EQUIPO REDACTOR:**

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

## **REVISOR CLÍNICO**

- 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 o respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – ESSALUD

## **CITACIÓN**

IETS- ESSALUD. Eficacia y seguridad del uso de ddutegravir 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

## LI STA DE SI GLAS Y ACRÓ N MOS

|           |   |
|-----------|---|
| ABC       | Abacavir sulfato  |
| BHVA      | British HIV Association   |
| CADTH     | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health                            |
| CDC       | Centrefor Disease Control and Prevention  |
| DIGEMID   | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú                    |
| DNA       | del inglés, Ácido desoxirribonucleico   |
| EA        | Eventos adversos  |
| ECA       | Ensayo clínico aleatorizado   |
| IETS      | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación                 |
| EFV       | Efavirenz (EFV) (NNRTI)   |
| ETS       | Evaluación de tecnologías sanitaria   |
| EMA       | European Medicines Agency   |
| FDA       | Food and drug administration  |
| GPC       | Guía de práctica clínica  |
| HAS       | Haut e Autorité de Santé  |
| HV        | del inglés, Virus de inmunodeficiencia humana                                   |
| HLA-B5701 | del inglés, Antígeno leucocitario humano B5701 (alé lo)                         |
| IAPAC     | International Association of Providers of AIDS Care                             |
| IN        | 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 analó gico de los nucleósidos |

|          |   |
|----------|---|
| NNRTI    | del i ng és, I nhi bi dor del atranscri pta sa i nver sa no aná ogo del os nud eósi dos |
| OMS      | Orgari zaci ón Mund al de la Sal ud   |
| PCR- RT  | del i ng és, Reacci ón en cadena de la pdi merasa en tiempo real                        |
| PI CO    | Paci ente, I rterveni ón, Co mparaci ón, Resultado                                      |
| RNA      | del i ng és, Ái do ri bonudei co  |
| RS       | Revi si ón si stemáti ca  |
| SI DA    | Sí ndr ome de I nmunodefi di endi a Humana  |
| SMC      | Scotti sh Med i nes Consorti um   |
| TARV     | Terapi a anti- retrovi ral  |
| TDF/ FTC | Entri ótabi na/ tenofovi r (2NRTI)  |
| V H      | Virus de i nmunodefi di endi a humana   |

## CONTEN DO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. RESUMEN EJECUTI VO. . . . .</b>  | <b>6</b>  |
| <b>II. INTRODUCCI ÓN . . . . .</b>   | <b>11</b> |
| A ANTECEDENTES . . . . .   | 11        |
| B ASPECTOS GENERALES . . . . .   | 13        |
| C TECNOLÓ G A SAN TARI A DE I NTERÉS: ABACAM R M ÁS LAM VUDI NA M ÁS<br>DOL UTEGRAM R. . . . . | 16        |
| <b>III. METODOLOG Í A. . . . .</b>   | <b>20</b> |
| A ESTRATEG A DE BÚSQUEDA . . . . .   | 20        |
| B TERM NOS DE BÚSQUEDA. . . . .  | 20        |
| C CR I TER I OS DE ELEG BI LI DAD Y SELECCI ÓN DE ESTUDI OS . . . . .                          | 21        |
| <b>IV RESULTADOS. . . . .</b>  | <b>22</b> |
| A S I NOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA . . . . .  | 23        |
| B DESCR I PC I ÓN DE LA EVALUACI ÓN DE LA EM DENQ A . . . . .                                  | 26        |
| i. Gu í as de prácti ca dí ri ca . . . . .   | 26        |
| ii. Eval uaci ones de tecnol og í as saritari as . . . . .                                     | 32        |
| iii. Ensayos dí rícos . . . . .  | 35        |
| <b>V. DI SCUSI ÓN . . . . .</b>  | <b>41</b> |
| <b>VI. CONCLUSI ONES . . . . .</b>   | <b>47</b> |
| <b>VII. RECOMENDACI ONES . . . . .</b>   | <b>49</b> |
| <b>VIII. REFERENCI AS BI BLI OGRÁFI CAS. . . . .</b>   | <b>50</b> |
| <b>IX MATER I AL SUPLEMENTARI O. . . . .</b>   | <b>54</b> |

## 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 del 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 fije*, 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 efavirenz (EFV) 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 disminuir o desaparecer 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 irritable ante el 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 estudio fue evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de ddItegravir 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 (BHVA)*, *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 (IWiG)*; 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 ddutegravir con el comparador de interés de nuestra pregunta PICO.
- Dos de las GPC inducidas en el presente dictamen, la *Swedish Reference Group for Antiviral Therapy* y la *British HIV Association (BHVA)*, recomiendan tanto el uso de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, para el tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH como manejo de primera línea para pacientes *naïve*<sup>1</sup> o pacientes que ya recibieron TARV<sup>2</sup>, 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 ddutegravir, lo cual no permite valorar el beneficio de añadir ddutegravir frente a otros esquemas de tratamiento. Por otro lado, las guías IAPAC y WHO, no mencionan el tratamiento de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en adultos con infección por VIH a pesar de que ddutegravir ya se encontraba en comercialización durante el año de publicación de la guía.
- Con relación a las cuatro ETS (CADTH, SMC, HAS e IWiG) inducidas en el dictamen, estas tuvieron como objetivo evaluar el uso de la dosis combinada del esquema de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, en comparación con el esquema por separado. Así, en todas estas evaluaciones se decidió recomendar el uso de ddutegravir 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

<sup>1</sup> *Naïve*: Pacientes que nunca han recibido TARV

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

de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, sin embargo, deben recomendar este esquema debido a la presentación combinada de dosis única, ya que esta modificación 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; "TRU MEQ (Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudine), Fixed-Dose Combination of Antiretrovirals" 2014). Es de notar que el presente estudio preliminar no tuvo como objetivo evaluar el uso del tipo de presentación del esquema de tratamiento, si no el esquema en sí, independientemente a su presentación.

- Como se mencionó previamente, la evidencia principal en torno al uso de ddutegravir 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 *ViV Healthcare*, que evaluó la eficacia y seguridad de abacavir/lamivudina/ddutegravir comparado con el esquema que el paciente ya venía recibiendo (dos NRTI más un NNRTI, más un IN, o más un IPritonavir) 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 adhiriendo 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 estudio, en el ensayo STRIVING se observó que la administración de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina fue no inferior al esquema que contiene dos fármacos NRTI más un NNRTI, un IP o un IN, 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 ddutegravir 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 IN). Finalmente, en cuanto a la seguridad, se presentó un 13 % versus 3% de desórdenes psiquiátricos en los pacientes que recibieron ddutegravir 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 ddutegravir 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 al 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 ddutegravir 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 ddutegravir 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 ddutegravir. Todo esto genera incertidumbre con respecto al balance riesgo-beneficio del uso del esquema de tratamiento con ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina.
- Asimismo, es de notar que el ensayo STRIVING tuvo como objetivo evaluar la administración del esquema de ddutegravir 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 estudio preliminar tiene como objetivo evaluar la adición del uso de ddutegravir 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

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 – IETS no aprueba el uso de abacavir más lamivudina más ddutegravir, 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 ddutegravir 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-IETS-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETS la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico ddutegravir (50 mg) en combinación con abacavir (600 mg) más lamivudina (300 mg), según la siguiente pregunta RCO

**Tabla 1. Pregunta RCO inicial planteada por la Red Prestacional Almenara**

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

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

Con el objetivo de precisar la pregunta RCO del presente dictamen, se llevaron reuniones técnicas con médico especialista en infectología de EsSalud y representantes del equipo evaluador del IETS-EsSalud. En aquella reunión se validó la pregunta RCO 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 el 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**

|          |   |
|----------|---|
| <b>P</b> | Pacientes adultos con diagnóstico de VIH con contraindicación de uso de efavirenz***  |
| <b>I</b> | Abacavir 600 mg más lamivudina 300 mg más dolutegravir 50 mg en una sola toma vía oral <sup>∇</sup>   |
| <b>C</b> | 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 <sup>λ</sup> |
| <b>O</b> | 1. Adherencia al tratamiento<br>2. Riesgo cardiovascular<br>3. Calidad de vida<br>4. Éxito virológico<br>5. Eventos adversos (EA)   |

(\*\*\*) Se prioriza la información respecto a población con el evado 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 MINSAL: “Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) NTS N° 097 – MINSAL/2018/DGESP – V.03” (MINSAL 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 IETS ha elaborado con anterioridad un Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 019- SDEPFYOTS- DETS- IETS- 2017, denominado “Eficacia y seguridad del uso de dolutegravir en el tratamiento de pacientes

con V H 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 (VH) 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 VH 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 VH y 43,072 casos de SIDA<sup>3</sup>. Para el 2017, EsSalud señala que atiende mediante el Programa de Prevención y Control de las Infecciones de Transmisión Sexual ITS- VH SIDA a 8,460 pacientes con VH 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 inhiben a los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los 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 ddutegravir (INFO SIDA 2019b). Actualmente, la recomendación de inicio de uso de anti-retrovirales, es que todo paciente con infección por VH y carga viral detectable, debe de iniciar tratamiento anti-retroviral lo antes posible, sin importar el conteo de linfocitos CD4+ (Sefried, Uhlman, and Rutherford 2010; (Günt hard 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 petitriofarmacológico de EsSalud para pacientes

---

<sup>3</sup> El estado SIDA corresponde a la última categoría clínica del VH (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 VH 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<br>esquema qe                  | Inhibidor de<br>integrasa | NNRTI                      | IP                      |
|--|-------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| (a) Esquema que incluye efavirenz      | abacavir sulfato<br>y<br>lamivudina | --                        | efavirenz                  | --                      |
| (c) Esquemas que NO incluyen efavirenz | abacavir sulfato<br>y<br>lamivudina | --                        | Etravirina ó<br>nevirapina | Azanavir ó<br>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 de efavirenz. El esquema (c) es el esquema que contiene a los comparadores IP (azanavir 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\*5701<sup>4</sup>. 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, adiosilática 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*<sup>5</sup>. 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

<sup>4</sup> HLA son las siglas de *human leukocyte antigen* o antígeno leucocitario humano. HLA-B\*5701 corresponde a una variación genética asociada a la 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.

<sup>5</sup> *Naïve*: paciente que nunca antes ha recibido tratamiento anti-retroviral.

esquemaje o *backbone*. Se recomienda utilizar al ritonavir y colestát 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 al aislinia, hiperlipemia, diabetes, hiperlipidemia, y prolongación del intervalo PR<sup>6</sup>. Dentro de los IP tenemos a atazanavir y darunavir; atazanavir no se asocia a desarrollo de resistencia al aislinia 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 elvado riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH (LaFlour 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 (Gaidar 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/ DG ESP – V.03*” (MINSA 2018), señala que en aquellos pacientes con contraindicación o efectos adversos a efavirenz, se puede optar por indicar un inhibidor de integrasa como ddutegravir, en lugar de efavirenz en la terapia triple. Conteniendo el siguiente esquema: ddutegravir sólido (inhibidor de integrasa) en combinación con abacavir sulfato (inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos) más lamivudina (inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos). La forma de presentación de este esquema puede ser: una tableta de ddutegravir sólido 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 ddutegravir sólido (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 IETS donde se aprobó el uso de ddutegravir, 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*” (IETS - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017).

<sup>6</sup> 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 dd utegravir 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 SAN TARI A DE I NTERÉS: ABACAV I R M Á S LAM VUD I NA M Á S DOL UTEGRAM R**

Dd utegravir en combinación con abacavir más lamivudina, es un fármaco que combina dos familias de anti-retrovirales: los inhibidores de integrasa (IN) y los inhibidores de la transcriptasa reversa análogo de los nucleósidos (NRTI). El dd utegravir (IN) 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 (deoxi guanosina 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 dd utegravir en combinación con abacavir más lamivudina (ViiV Healthcare Company por GaxoSmithKline) 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 dd utegravir en combinación con abacavir más lamivudina hasta octubre del 2022, con número de registro sanitario EE05378 y bajo el nombre comercial Triumeq (dd utegravir 50 mg, abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg) comprimiendo recubierto con película, de administración oral, comercializado por *GaxoSmithKline Perú S.A* para el tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH. La dosis indicada es de dd utegravir 50 mg diarios, abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg (DIGEMID 2019).

De acuerdo con la información de etiqueta, el dd utegravir en combinación con abacavir más lamivudina en una s d a t a b l e t a 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 ddutegravir.

Del mismo modo, ddutegravir en combinaci3n con abacavir más lamivudina en una *sd a tableta* se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa, coadministraci3n de dofetilida<sup>7</sup> 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 lo que recomiendan un monitoreo cercano de los pacientes y evaluaci3n de necesidad de tratamiento de la hepatitis B.

Los eventos adversos (EA) más frecuentes de pacientes que recibieron ddutegravir en combinaci3n con abacavir más lamivudina fueron insomnio, cefalea y fatiga en un 2 % de la poblaci3n. 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 ddutegravir son bruce, 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 reacci3n de hipersensibilidad cuando el paciente es HLA-B\*5701 positivo, la que puede llegar a presentar falla multiorgánica y llegar a ser mortal. Tambi3n puede producir hiperrigicemia, menos del 1 % presentan infarto de miocardio. Los EA relacionados al uso de lamivudina es cefalea, fatiga, malestar, elevaci3n de amilasa, menos del 1 % presenta hiperrigicemia. Los EA relacionados al uso de ddutegravir es hiperrigicemia (>10%).

En el Perú, el costo de adquisici3n de ddutegravir en combinaci3n con abacavir más lamivudina **en una sd a tableta** por caja de 30 comprimidos de ddutegravir 50 mg, abacavir 600 mg, lamivudina 300 mg es de aproximadamente S/ 1'790.00. Considerando la dosis de ddutegravir 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 adquisici3n de ddutegravir (50 mg) en combinaci3n con abacavir (600 mg) más lamivudina (300 mg) **en tabletas diferentes**, así ende a S/ 35 421.0 por paciente.

<sup>7</sup> Dofetilida es un fármaco antiarrítmico, se utiliza para regular la frecuencia cardíaca.

**Tabla 4 Costos de los antirretrovirales que se encuentran dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud (abacavir, lamivudina, ddutegravir, 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 + IN     | Abacavir + Lamivudina + ddutegravir | 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<br>EE01232<br>EE01607<br>EE02237 | 150 mg                | 300 mg/ día                  | S/ 704.25                  | S/ 8,451.00                |
| IN              | Ddutegravir sodico                  | 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<br>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<br>(precio 2018)  | S/ 324.00<br>(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 + Ddutegravir ( <b>una sola tableta</b> )   | S/ 21,480.00                         |
| 2  | Abacavir sulfato + Lamivudina + Ddutegravir ( <b>tabletas separadas</b> ) | 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                         |

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 ddutegravir 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. Asimismo, 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 (IWiG) 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 (HMA) of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), European AIDS Clinical Society (EACS), British HIV Association (BHVA), International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC), y World Health Organization. Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo que no hayan sido publicados en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), que ayuden a responder a la pregunta PICO planteada, con el objetivo de disminuir el sesgo de publicación.

#### B TÉRMINOS 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 MeSH<sup>8</sup>, términos generales, y términos del lenguaje libre.

---

<sup>8</sup> Los términos MeSH (Medical Subject Headings, son las siglas en inglés) o “encabezados de tópicos médicos” corresponde a un tesoro indexado 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.

**Poblaci ón de i nterés:** "H V" (tér nino MeSH), "Hu man i mmunodefici ency virus" (tér nino libre), y "acqui red i mmunodefici ency syndr ome" (tér nino libre).

**I ntervenci ón:** abacav ir/dd ut egr avir/l anivud ne (tér nino libre).

Los tér ninos menci onados se combi nar on 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 flujoograma 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 inducidos siguiendo la pirámide de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, and Haynes 2009). Por el q u i r i d a m o s el documento con el análisis de la evidencia de mayor nivel metodológica. Los estudios elegidos fueron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, y ensayos clínicos aleatorizados de Fase III. Además, se ind uyer on recomendaci ones realizadas en Guías de Práctica Clínica (GPC), y se ind uyer on Evaluaci ones de Tecnología Sanitaria (ETS) relevantes.

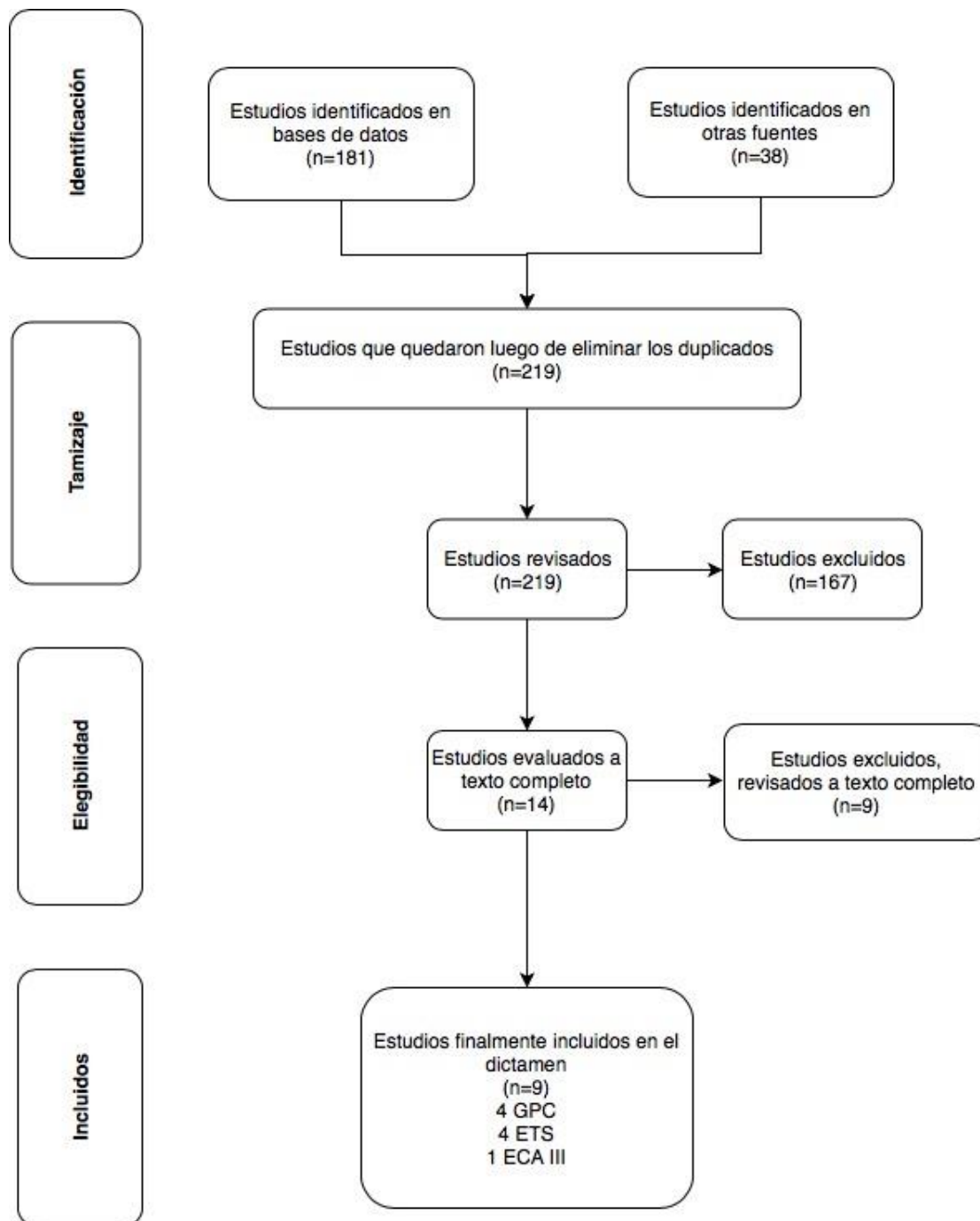
## **C CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCI ÓN DE ESTUDIOS**

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 Encortrada ( 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 SI NOPS I S DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta P I CQ se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de dd utegravir en combinación con abacavir más lamivudina, como tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de V H con contraindicación de uso de efavirenz. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, si gui endolo incluido 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 (BHVA) (2019) - Guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1 positive individuals [Interim update] (BHVA 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 V H No se induye 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 induyó dado que no se induyen recomendaciones sobre uso de dd utegravir.

- 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 indicó debido a que la única referencia que realizan en cuanto al uso de ddutegravir es que puede evitar 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 indicó debido a que no hacen referencia a la intervención de interés.

### **Eval uaciones de tecnol og í as sanitarias**

#### Publ icaciones ind ú das en la eval uac i ó n de la evi denci a

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2014) - Dd utegravir/abacavir/lamivudine (“Dd utegravir / Abacavir / Lamivudine” 2014).
- Scottish Medicines Consortium (SMC) (2014) - Dd utegravir/abacavir/lamivudine (Trimeq®) (“Dd utegravir, Abacavir, Lamivudine (Trimeq)” 2014).
- Haute Autorité de Santé (HAS) (2014) - Trimeq (dd utegravir/abacavir/lamivudine), fixed-dose combination of antiretrovirals (“TRIMEQ (Dd utegravir/ Abacavir/ Lamivudine), Fixed-Dose Combination of Antiretrovirals” 2014).
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (I QWiG) (2014) - Dd utegravir/abacavir/lamivudine – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment) (I QWiG 2014).

### **Revi siones sistemáticas y Meta-anál isis**

#### Publ icaciones ind ú das en la eval uac i ó n de la evi denci a

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



## Ensayos clínicos

### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Trcttier 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 (Trcttier et al. 2017).

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

- Negredo et al., 2016 - Switching from a ritonavir-boosted R to ddutegravir as an alternative strategy in virally suppressed HIV-infected individuals. Se exduyó 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 RCO planteada.
- Alavena et al., 2018 - Switching from abacavir/lamivudine plus nevirapine to abacavir/lamivudine/ddutegravir in virally controlled HIV-infected adults (SWAD study) (Alavena et al. 2019). No se llega a establecer eficacia ni seguridad de abacavir/lamivudine/ddutegravir.
- Collaborative update of a rule-based expert system for HIV-1 genotypic resistance test interpretation. El comparador del estudio contiene d 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 induyó dado que el comparador del estudio contiene d efavirenz, y no corresponde al comparador establecido en la pregunta RCO.
- 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 induyó dado que el comparador del estudio contiene d efavirenz, y no corresponde al comparador establecido en la pregunta RCO.

### Ensayos clínicos en desarrollo<sup>9</sup>

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

<sup>9</sup> Registros en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## B DESCRIPCIÓN DE LA EVALUAC IÓN 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 entre 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 ddutegravir 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 cortar a la intervención de interés.

Además, recomiendan que se realice la prueba HLA-B\*5701 para todo aquel paciente que recibirá el esquema 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 reciben TARV y que tengan una carga viral indetectable, no se mencionan cambios a un esquema que contenga ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. No se estableció grado de recomendación. Las recomendaciones de la GPC sobre ddutegravir se basan en los estudios de Raffi et al. (2013), Walmsley et al. (2013) y Cott et al. (2014), los

cual es 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 IP. 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, IN o NNRTI): resistencia viralógica, reacciones adversas, interacción entre drogas y costos. Dentro de los IN setiene al ddutegravir, el que posee un alto umbral de resistencia viralógica, 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 IN. 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 mmol/L de colesterol total y menos de 4.3 mmol/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, hipertriglicéridemia, 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 (IR), se podría dar tratamiento con estatinas de última generación (se debe de iniciar con dosis bajas para evitar concentraciones elevadas del IR).

En conclusión, para los pacientes de la población de la pregunta PICO la GPC señala que el uso de ddutegravir 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 ejemplar* 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 predica 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 dd uegrair, 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 (BHVA) (2019) - Guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1 positive individuals [Internet update]. (BHVA 2019)**

La GPC para el manejo de pacientes adultos con infección por VIH se desarrolló de acuerdo con los procedimientos estandarizados disponibles en la página web <https://www.bhva.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 BHVA 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 IN. La recomendación de uso de dd uegrair junto al esquema *eje* de lamivudina más abacavir se basa en la GPC de BHVA del año 2016. El esquema *eje* o *backbone* de 2NRTI se da con “tenofovir más emtricitabina” o “abacavir más lamivudina”. Añadéndole, un tercer fármaco anti-retroviral IP como atazanavir/r, darunavir/r, un NNRTI como efavirenz o un IN como dd uegrair. También emiten una recomendación en contra de cambiar un IP hacia un IN, como tercer agente en pacientes con mutaciones asociadas resistencia a NRTI o falla virológica previa a NRTI (recomendación grado I B). La recomendación de uso de dd uegrair junto al esquema *eje* de lamivudina más abacavir se basa en la GPC de BHVA del año 2016. Donde dd uegrair 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 FLAMNGQ los que no fueron incluidos en el presente documento debido a que el comparador no es el de nuestra pregunta PICO.

Además, predicen 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

hi persensibilidad 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 ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. No se especifica si recomiendan la presentación en tabletas combinadas o separadas de como ddutegravir 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 cardiovascular 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 RCO la GPC señala que el uso de ddutegravir 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 ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina como terapia de cambio o *switch*<sup>10</sup> de pacientes que ya recibían 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 de manera 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 de manera 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 RCO.

---

<sup>10</sup> *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 desarrolló a través de 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, OAHNHL, EMBASE, PsycINFO así como una búsqueda manual. La búsqueda la realizaron seis investigadores independientes, encontrando 6132 artículos, de los 1047 estudios se utilizaron para realizar recomendaciones. El sistema de gradación de la evidencia se realizó basándose en la fuerza de la recomendación<sup>1 1</sup> y calidad de la evidencia<sup>1 2</sup>.

Con respecto al airformación de relevancia para el presente d t a r e n , la GPC no menciona el uso de dd ut e g r a v i r e n c o m b i n a c i ó n c o n a b a c a v i r m á s l a n i v u d n a p a r a m a n e j o d e p a c i e n t e s n a i v e d T A R V o p a r a a q u e l l o s q u e r e q u i e r a n d e u n c a m b i o d e e s q u e m a ( s w i t c h i n g ) d e T A R V , t a m p o c o h a c e n r e f e r e n d a a l a m o d a l i d a d d e p r e s e n t a c i ó n e n u n a o m á s t a b l e t a s . T a m p o c o h a c e r e f e r e n d a a l m a n e j o e s p e c i a l q u e d e b e n t e n e r l o s p a c i e n t e s c o n i n f e c c i ó n p o r V H y l a s a t e r a c i o n e s m e t a b ó l i c a s q u e p u e d a n p r e d s p o n e r a l p a c i e n t e a d e s a r r d l a r u n r i e s g o c a r d o v a s c u l a r e l e v a d o .

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.

<sup>1 1</sup> 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), C=opcional (la decisión debe ser tomada en torno a las características individuales de cada paciente; no se recomienda de rutina).

<sup>1 2</sup> 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 ) - Considat ed guí del ines on HIV preventi on, dí agnosi s, treat ment and care for key popul ations [ Updat e]. ( 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 conducir 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 dd utegravir 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 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 inicien 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. Eval uaci ones de tecnd og á s san tarias

### **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2014) - Dd utegravir/abacavir/lamivudine (“Dd utegravir / Abacavir / Lamivudine” 2014)**

La ETS de CADTH respect o d uso de dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina fue preparada por un comit é de expertos que recomiendan el uso de dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina en aquellos pad entes adultos con i rfecti ó n por V I H 1 de manera simi lar a otros esquemas de tratam iento.

Dentro de las razones para la recomendaci ó n se basan: (a) en el estudio S NGLE, donde se compar ó el uso de dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina en una sda dosis versus EFV/ TDF/ FTC, donde se observ ó éxito virol ó gico. S n embargo, para el presente d ctamen exd uimos al estudio S NGLE dado que no posee la estructura de la pregunta R CO planteada. (b) encontraron bi oequival encia entre dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina en una sda dosis versus dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina en tabletas separadas. (c) el precio de dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina en una sda dosis versus dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina en tabletas separadas, es de 41 vs 42 dólares, por lo tanto, la opci ó n de dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina en una sda dosis es costo-efectiva (1 dólar).

De este modo, la CADTH aprob ó el uso de dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina para el tratam iento de pad entes con i rfecti ó n por V I H s n embargo, no predi sa que su uso sea recomendado en caso de contraindicaci ó n de é avirenz y tampoco predi sa que el dd utegravir sea una mej or opci ó n terapéutica que otro I P o NNRTI añad o al esquema eje de abacavir más lamivudina. No hace referenci a al d toringo cardiovascular de pad entes que utilizan I P.

### **Scottish Medicines Consortium (SMC) (2014) - Dd utegravir/abacavir/lamivudine (Trimeq®) (“Dd utegravir, Abacavir, Lamivudine (Trimeq)” 2014)**

La ETS de la SMC realiz ó una eval uaci ó n del product o dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina, así como de los costos del esquema en Escocia para el manej o de pad entes con i rfecti ó n por V I H (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dd-utegravir-abacavir-lamivudine-trimeq-abbreviated-submission-100914/>). La decisi ó n de la ETS fue de aceptar al dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina para su comerci alizaci ó n en Escocia, teri endo como i ndicaci ó n a pad entes con i rfecti ó n por V I H mayores de 12 años y de más de 40 kg de peso. Las i ndicaci ones del



dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na se dej an a criteri o del mé dco tratante, para que tome la mej or deci sión de TARV junto al paciente. Apesar de que en la ETS se eval úa el esquema de interés, es decir dd utegravir, en combi naci ón con abacavir más lamivud na, el comparador no encaja con la pregunta RICO

La deci sión de la aprobaci ón de la SMC se basó en que la tableta de dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na en dosis úrica tiene un menor costo comparado con la adquisici ón de los componentes por separado. Por el o es que afirman se mej ora la costo-efectividad del TARV. Tambi én señalan que obtuvieron informaci ón del producto dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na de parte de la compa ña farmacéutica, con dicha informaci ón se realizó la evaluaci ón de la recomendaci ón y consecuent e aceptaci ón del producto. La deci sión de la ETS se basó en la informaci ón suministrada por el fabricante hasta julio del 2014.

En esta oportuni dad la informaci ón sobre la eficacia y seguridad de dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na en dosis úrica no se encuentra presente, sino mencionan que basaron su deci sión en la informaci ón brindada por la compa ña fabricante, pero no señalan en que ECA se basaron. Lo que sí mencionan, es que la deci sión se basó en una medida costo-efectiva dado que dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na en dosis úrica es menos costoso que la presentaci ón por separado.

**Haut e Autrité de Santé (HAS) (2014) - Triumeq (dd utegravir/abacavir/lamivud ne), fixed-dose combination of antiretrovirals (“TR UMEQ (Dd utegravir/ Abacavir/La mivud ne), Fixed-Dose Combination of Antiretrovirals” 2014)**

La ETS de la HAS realizó una evaluaci ón sobre el uso de dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na en dosis úrica en comparaci ón con la administraci ón de los componentes por separado, para su utilizaci ón en el mercado francés. Para el o se realizó una evaluaci ón de la evidencia científica conduyendo que no se encontró un beneficio dírco de dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na en dosis úrica versus la administraci ón de los componentes por separado. Aun así, los autores de la ETS aprobaron el uso de dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na en dosis úrica en Francia, para ser usado en pacientes mayores de 12 años y con más de 40 kg de peso, en quienes el del o HLA-B\*5701 fue negativo. Además, los autores de la ETS conduyen que el dd utegravir en combi naci ón con abacavir más lamivud na en dosis úrica puede ser usado en pacientes que nunca han recibido TARV (*naí ve*) o pacientes corti nuadores de TARV donde no se ha encontrado resistencia virológica a IN o a NRTI.

La ETS tomó la informaci ón d írica de los estudios S NGL E de fase III (d cho estudio cond uyó que el dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna es no inferior que el tendovir/entri tabina/ efavirenz alas 48 semanas)( Vá l msl ey et al. 2013), SPRING- 2 (el estudio cond uyó que el dd utegravir es no inferior en cuanto a eficacia y seguridad comparado con el rátegravir, en combinaci ón con 2NRTI s alas 48 semanas) ( Vá l msl ey et al. 2013) y FLAM NGO (el estudio cond uyó que dd utegravir una vez al día posee mayor éxito virológ co comparado con darunavir/ritonavir una vez al día alas 48 semanas)( Mbi na et al. 2015).

En condusi ón, la ETS aprueba el uso de dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna en dosis úrica (en una sd atab l et a), indicando que no encontró beneficio d írico entre administrar dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna o sus componentes por separado, acepta que existe un beneficio al administrar el fármaco dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna en una sd atab l et a dado que permite una simplificaci ón del esquema terapéutico para el paciente. Además, señala que el candidato a recibir dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna en una sd atab l et a debe de tener el d lo HLA- B\* 5701 negativo cual quiera sea su etnia de origen.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014) -  
Dol utegravir/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 evaluaci ón de dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna en una sd a dosis úrica en comparaci ón con la administraci ón de los componentes por separado, para pacientes con infecci ón por VIH. Para ello se respondieron preguntas sobre su eficacia y seguridad. Se encontró que para pacientes *naïve* al tratamiento, la indicaci ón de dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna en una sd a dosis para pacientes adultos es beneficiosa y por tanto puede ser una opci ón terapéutica comparada con efavirenz + tendovir/entri tabina) ó efavirenz + abacavir más lamivudna. A pesar de que en la ETS se evalúa el esquema de interés, es decir dd utegravir, en combinaci ón con abacavir más lamivudna, el comparador no encaja con la pregunta RCO

Por otro lado, no se pudo concluir que exista un beneficio agregado al utilizar dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna en una sd a dosis en caso de pacientes adultos que ya recibieron TARV (en quienes el IN es la primera o segunda opci ón de tratamiento). Esto se debe a que la industria presentó los resultados del estudio SALLING para afirmar que el uso de dd utegravir en combinaci ón con abacavir más lamivudna es eficaz y seguro en pacientes con infecci ón por VIH previamente tratados con TARV. Sin embargo, al momento de la realizaci ón de la ETS de IQWiG no se encontraron resultados

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

En conclusión, la ETS aprueba el uso de ddutegravir 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 ddutegravir 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 ViV Healthcare, fabricante de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. El ECA tuvo como objetivo el comparar la eficacia y seguridad de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina frente a *otro esquema*<sup>1 3</sup> de TARV 24 semanas antes de que todos recibieran finalmente ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina.<sup>1 4</sup>

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de VIH con carga viral indetectable (VL RNA <50 copias/mL)<sup>1 5</sup> (INFO SIDA 2018), que se encuentren recibiendo TARV y viralógicamente 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 viralógica. 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 positivo<sup>1 6</sup>, uso previo de NRTI en monoterapia o terapia dual, enfermedad

<sup>1 3</sup> Otros esquemas fueron: (a) 2 NRTIs + 1 NNRTI, (b) 1 IN (inhibidor de integrasa), (c) 1 IP (inhibidor de proteasa) con o sin *refuerza*.

<sup>1 4</sup> El estudio ECA fase III STRIVING duró 48 semanas en total, para términos del presente documento se toman las primeras 24 semanas dado que es la parte del estudio que tiene similitud con la pregunta RCO planteada.

<sup>1 5</sup> 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.

<sup>1 6</sup> Prueba de laboratorio que no se realiza en EsSalud.

acti va de la cat egor ía C del CDC excepto sarcoma de Kaposi y ant ecedente de CD4+ <200 cé l u l a s / m m<sup>3</sup>.

La d i e a t r i z a c i ó n d e l o s t r a t a m i e n t o s s e r e a l i z ó e n u n a r e l a c i ó n d e 1: 1 y s e e s t r a t i f i c ó s e g ú n l a d a s e f a r m a c d ó g i c a d e i n h i b i d o r d e p r o t e a s a ( I P ), i n h i b i d o r d e i r t e g r a s a ( I N ) o N N R T I ( I n h i b i d o r d e l a t r a n s c r i p t a s a i n v e r s a n o a n á l o g o d e l o s n u d e ó s i d o s ). L o s t r a t a m i e n t o s a s i g n a d o s f u e r o n d d u t e g r a v i r e n c o m b i n a c i ó n c o n a b a c a v i r m á s l a m i v u d n a e n m o n o d o s i s d e s d e e l i n i c i o d e l e s t u d i o u d t r o s e s q u e m a s ( *d o s i n h i b i d o r e s d e l a t r a n s c r i p t a s a i n v e r s a a n á l o g o s d e l o s n u d e ó s i d o s m á s u n i n h i b i d o r d e l a t r a n s c r i p t a s a i n v e r s a n o a n á l o g o d e l o s n u d e ó s i d o s , o u n i n h i b i d o r d e i r t e g r a s a o u n i n h i b i d o r d e p r o t e a s a c o n o s i n r e f u e r z o* ) d u r a n t e 24 s e m a n a s , p a r a f i n a l m e n t e r e t a r d e t r a t a m i e n t o a d d u t e g r a v i r e n c o m b i n a c i ó n c o n a b a c a v i r m á s l a m i v u d n a e n m o n o d o s i s h a s t a l a s e m a n a 48.

A c o n t i n u a c i ó n , s e d e s a r r o l l a r á n l o s d e s e r l a c e s d e i n t e r é s d e l a p r e g u n t a R C O E d e s e r l a c e p r i m a r i o d e l e s t u d i o f u e l a c a n t i d a d d e p a c i e n t e s c o n é x i t o v i r d ó g i c o , e s d e c i r , c o n c a r g a v i r a l i n d e t e c t a b l e o < 50 c o p i a s / m L a l a s 24 s e m a n a s . E a n á l i s i s d e l a c a r g a v i r a l s e r e a l i z ó u t i l i z a n d o l a r e a c c i ó n e n c a d e n a d e l a p d i m e r a s a e n t i e m p o r e a l ( P C R - R T ) . L o s d e s e r l a c e s s e c u n d a r i o s f u e r o n d e t e r a c i ó n d e l o s r i v e l e s b a s a l e s d e l i r f o c i t o s T C D 4 + h a s t a l a s 24 s e m a n a s d e s e g u i m i e n t o , E A p é r d a s e n e l e s t u d i o s e c u n d a r i a s a E A . A d e m á s , e l t a m a ñ o d e l e s t u d i o s e e s t a b l e c i ó e n 538 p a c i e n t e s p a r a d a r l e e l p o d e r p a r a d e t e c t a r u n a d i f e r e n c i a d e l 10 % e n e l é x i t o v i r d ó g i c o e n t r e l o s g r u p o s d e i n t e r v e n c i ó n , a s u m i e n d o u n a t a s a d e r e s p u e s t a d e l 85 % a l a s 24 s e m a n a s p a r a a m b o s g r u p o s , c o n u n p o d e r d e l 90 % y u n a l f a u n i l a t e r a l d e l 25 %

P a r a l a e v a l u a c i ó n d e l a e f i c a c i a , s e r e a l i z ó e l a n á l i s i s e n l a p o b l a c i ó n p a r i n t e n d i ó n a t r a t a r ( I T T ) ( 269 p a c i e n t e s p o r g r u p o ) . S e i n d u y e r o n t o d o s l o s p a c i e n t e s q u e r e c i b i e r o n p o r l o m e n o s m á s d e u n a d o s i s d e d d u t e g r a v i r e n c o m b i n a c i ó n c o n a b a c a v i r m á s l a m i v u d n a y a q u e l l o s q u e r e c i b i e r o n d t r o s e s q u e m a s d e T A R V . E d e s e r l a c e p r i m a r i o s e a n a l i z ó m e d i a n t e l a p r u e b a e s t r a t i f i c a d a d e C o c h r a n - M a n t e l - H a e n s z e l d e l a t e r c e r a f a m i l i a d e T A R V q u e r e c i b í a e l p a c i e n t e .

S e d e f i n i ó c o m o f a l l a v i r d ó g i c a , c u a n d o l a ú l t i m a d o s i s d e d d u t e g r a v i r e n c o m b i n a c i ó n c o n a b a c a v i r m á s l a m i v u d n a n o s e a d m i n i s t r ó d e n t r o d e l a s 48 s e m a n a s d e s e g u i m i e n t o . L o s a u t o r e s c o n s i d e r a r o n a 10 p a c i e n t e s d e l b r a z o q u e i n i c i a l m e n t e d e b í c o n t i n u a r c o n e l T A R V c o n v e n c i o n a l c o m o f a l l a v i r d ó g i c a , y a q u e s e l e s i n d i c ó i n i c i a r d d u t e g r a v i r e n c o m b i n a c i ó n c o n a b a c a v i r m á s l a m i v u d n a e n u n a s d a t a b l e t a , e n v e z d e l d d u t e g r a v i r e n c o m b i n a c i ó n c o n a b a c a v i r m á s l a m i v u d n a e n t a b l e t a s s e p a r a d a s , a d m i n i s t r a d a s e n e l e s t u d i o a n t e s d e l a e v a l u a c i ó n d e l a s 48 s e m a n a s . L a c a r g a v i r a l d e e s t o s ú l t i m o s p a c i e n t e s s e c o n s i d e r ó d e n t r o d e l a n á l i s i s j u n t o a l o s p a c i e n t e s q u e r e c i b i e r o n d d u t e g r a v i r e n c o m b i n a c i ó n c o n a b a c a v i r m á s l a m i v u d n a e n u n a s d a t a b l e t a .

Además, 20 participantes fueron excludidos del análisis del estudio a las 24 y 48 semanas dado que el patrocinador del estudio (el fabricante ViV Healthcare) observó las buenas prácticas en investigación de uno de los centros que vigilaba a 13 pacientes en ddutegravir 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 ddutegravir 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*<sup>17</sup> hasta las 24 semanas del estudio y luego cambiaron a ddutegravir 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 [RQ 22-74] y 47 años [RQ 22-80]. Los varones fueron el 86 % (237) en cada grupo de intervención, se encontraban en el estadiod de la clasificación del CDC el 15 % (40) y 16 % (45), la mediana de linfocitos T CD4+ fue 618 [RQ 480-812] y 597 [RQ 444-794] células/mm<sup>3</sup>, el 70 % (192/275) y el 67 % (186/278) de pacientes tuvieron niveles de CD4+  $\geq$ 500 células/mm<sup>3</sup>.

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 recibían antes de iniciar el estudio fue NNRTI, IN e IP, siendo el *esquema ejemolécula* más utilizada en el esquema de TARV 2NNRTIs 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 principal planteada, es que consideraremos para el análisis los resultados hasta esa fecha.

## Éxito virológico

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

<sup>17</sup> Esquema TARV que los participantes venían recibiendo: 2NNRTIs + 1NNRTI (31% en ambos grupos de intervención temprana y tardía), IN (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 ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina fue no inferior a seguir utilizando el esquema de TARV que ya tenía el paciente (2 NRTI +1 IPI +1 NNRTI) a las 24 semanas del tratamiento.

### Eventos adversos

Se reportaron EA<sup>1 8</sup> serios en el 2 % de pacientes que recibieron intervención temprana con ddutegravir 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 ddutegravir 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 ddutegravir 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 ddutegravir 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 ddutegravir 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 utilizó ddutegravir 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 ddutegravir 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.

---

<sup>1 8</sup> 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.

## Anál isis crítico

El ECA STRIM NG (Tröttler et al. 2017) presenta limitaciones que generan dudas respecto al beneficio del uso de ddutegravir 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 realizó 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-sideda 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 ddutegravir 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 ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. La hipótesis nula del ECA fue que ddutegravir 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 Tröttler et al. señala de manera general el uso de TARV, más no se especifica cual NNRTI, IP o IN 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 ddutegravir 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 IN, eficacia de 85 % (233) y 88 % (245), respectivamente (diferencia de proporciones: -3.4% (IC95 %-9.1 a 2.4)).

Ade más, se tiene un lí mite mí nimo de <50 copias/ mL para establecer éxito ví rd ó g co, este valor se estableció como convenci ó n en muchos estudios previos (Teira et al. 2017). Sin embargo, también depende del tipo de análisis mol ecul ar que se le realiza a la muestra, dependiendo de la técnica mol ecul ar para cuantificar la carga ví rd al, podemos llegar a detectar i nd uso hasta 20 copias/ mL del virus. Aun no se han logrado establecer dferenci as de fal a ví rd ó g ca para paci entes que poseen <20 copias/ mL vs fluctuaciones entre las 20 a 50 copias/ mL, durante un periodo prd ongado de tiempo. En el ECA, sólo se encontró un 1 % de paci entes en ambos grupos cat d ogados como fal a ví rd ó g ca.

En rel aci ó n con los EA en general, el estudio STRIVING ha mostrado que el uso de dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina durante 24 semanas permitió observar un evento fatal y se retiraron 11 paci entes del estudio en (4 %) comparado con ningún EA en el grupo de paci entes que venía usando TARV a base de fá r macos NRTI, NNRTI, IP e IN. El motivo de que sólo se consideren las primeras 24 semanas del estudio radica en que es este periodo el que presenta similitud a nuestra pregunta PI CO planteada. Más no las otras 24 semanas de seguimiento, dado que tienen otra intervenci ó n.

De la misma manera, el estudio sólo dura 24 semanas lo que se traduce en un corto plazo para observaci ó n de la verdadera evd uci ó n del paci ente en dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina comparado con continuar el esquema de TARV que los paci entes recibían con NRTI, NNRTI, IP e IN. Se han tomado los resultados del estudio hasta la semana 24, dado que hasta ese momento se asemeja a la estructura de la pregunta PI CO planteada. Después de la semana 24, todos los parti d part es reciben la combi naci ó n de dd utegravir en combi naci ó n con abacavir más lamivudina.



## V. DISCUSIÓN

### Comentarios sobre la evidencia

El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de ddutegravir 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 permitiera 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 STRIVING de fase III de no inferioridad, multicéntrico, de etiqueta abierta, que fue financiado por el fabricante de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina, *ViiV Healthcare*. En este ensayo se evaluó la eficacia y seguridad de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina vs el esquema de TARV que se venía recibiendo y que incluía a: NRTI + 1 NNRTI, un IN (inhibidor de integrasa), o un IP (inhibidor de proteasa) con o sin refuerzo a las 24 semanas de seguimiento, posteriormente todos los participantes recibieron ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina. Este estudio tuvo una mediana de seguimiento de 24 semanas.

Los resultados en población ITT del ECA STRIVING de fase III mostraron un éxito virológico estadísticamente no inferior entre el grupo de pacientes que recibió ddutegravir 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 ddutegravir 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 ddutegravir 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 ddutegravir 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), IN (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 ddutegravir 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 inducidas, dos de ellas, la Swedish Reference Group for Antiviral Therapy y la British HIV Association (BHVA), recomiendan el uso de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única para pacientes adultos con infección por VIH. La Swedish Reference Group for Antiviral Therapy recomienda a ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única para el manejo de primer línea de pacientes *naïve* a TARV. Mientras que la British HIV Association (BHVA), International Association of Providers of AIDS Care (IAPAC) y World Health Organization (WHO), no mencionan el uso del ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina como terapia alternativa en pacientes que se encuentren actualmente en TARV con supresión viralógica 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 recibirla.

Con relación a las cuatro ETS inducidas en el cuerpo de la evidencia del presente estudio, abordadas 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 (I QWiG), todas recomiendan el uso de ddutegravir 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 d d o HLA-B\*5701 y antecedentes de no haber presentado resistencia viralógica al NN 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 ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única para pacientes con TARV previo. El Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (I QWiG), dio una recomendación a favor a pedido de la industria respecto al uso de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única, a pesar de que la I QWiG no encontró evidencia que evalúe el uso de ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina en dosis única en pacientes previamente tratados.

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

pacientes con infección por VIH aprobando el ddutegravir 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 el ddutegravir 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 ddutegravir 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 ddutegravir 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 ddutegravir en combinación con abacavir más lamivudina suponga un beneficio adicional para la población de interés. Asimismo, 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 el 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) (BHVA 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 el puntaje de riesgo de Framingham o la calculadora de riesgo de la AHA/ACC<sup>19</sup>. 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 sólo el perfil de lípidos obtenidos en el laboratorio. La Swedish Reference Group for Antiviral Therapy señala que el atazanavir es del osIP 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 ddutegravir u otros IN).

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 mejor (Ensayo clínico SWFT) (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

<sup>19</sup> AHA/ACC: American Heart Association/ American College of Cardiology

dinico ETRASW TCH)(Echeverría et al. 2014)(CNS Conseil National du sida et des hépatites virales 2017).

En el ECA SWFT, Campos et al. demostraron a las 48 semanas, que el cambiar de abacavir más lamivudina (2 NRTI) ha atendido más enteritabina (2 NRTI) es inferior, 86.4 % vs 83.3 % diferencia del 3 % (IC95 % -5.1 a 11.2 %). Se reportó menos fallos virológicos utilizando tenofovir más enteritabina ( $p=0.034$ ). 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 ETRASW TCH se demostró que en 43 pacientes con éxito virológico tratados con 2 NRTI + 1 IP, el reemplazo de IP con etravirina (NNRTI) mantiene la eficacia virológica y mejora parámetros lipídicos (Ensayo dinico ETRASW TCH). 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/ $\mu$ L en el grupo que recibió etravirina ( $p=0.25$ ) vs  $-4$  células/ $\mu$ L 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 irritable antes de la avirenz.

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 el 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 enteritabina.

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

### **Comentario sobre Dictamen Preliminar previo del IETS**

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

infecc ión por V I H multitratados (con resistencia o intderancia a más de 5 drogas antiretroviraes de cual quier clase).

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

- (a) En los estudios ind ú dos en el d ctamen del año 2017, se ind uye como intervenci ó n al dd utegravir o a otros fá r macos de la familia de inhibidores de integrasa (como rategravir o elvitegravir), más otros dos fá r macos de cual quier familia de TARV. En cambio, en los estudios ind ú dos en el presente d ctamen, solo se ind uyen a los estudios que compararon dd utegravir en combinaci ó n con abacavir más lamivudina vs abacavir más lamivudina más un inhibidor de **proteasa** (IP) o abacavir más lamivudina más un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (NNRTI); en poblaci ó n adulta con contraindicaci ó n de efavirenz.
- (b) En el d ctamen del año 2017, se eval ú a el uso de dd utegravir más otros dos antiretroviraes de cual quier familia, en pacientes que tienen falla ví r ol ó gica luego del tratamiento anti-retroviral. Mientras que, en el presente d ctamen, evaluamos a aquellos pacientes que ya alcanzaron el é xito ví r ol ó gico con un esquema de TARV.
- (c) La decisi ó n tomada por el d ctamen del año 2017 se basó en los resultados de 3 ECA de fase III. Los que pasamos a comentar. Los ECA: SALLING (2013), KING-3 (2014) Y KING-4 (2015), son ECAS que no necesariamente eval ú an a la combinaci ó n de í r terés de este d ctamen, es decir, dd utegravir en combinaci ó n con abacavir más lamivudina.
  - a. El ECA de fase III SALLING (2013), eval ú o la eficacia y seguridad de dd utegravir (IN) comparado con rategravir (IN), para pacientes previamente tratados con ARV, sin tratamiento previo con IN, y con resistencia de al menos a dos familias de fá r macos anti-retrovirales. Entonces, vemos que nuestra poblaci ó n de í r terés, no se encuentra reflejada en la poblaci ó n del ECA SALLING. Por tanto, este estudio no se ind uyo en esta evaluaci ó n.
  - b. El ECA de fase III KING-3 (2014), eval ú o la eficacia y seguridad de dd utegravir en pacientes previamente tratados. Dicho estudio, no tuvo brazo de comparaci ó n. Por tanto, no se ind uyo en esta evaluaci ó n.
  - c. El ECA fase III KING-4 (2015), eval ú o la eficacia y seguridad de dd utegravir comparado con uso de placebo. Por tanto, no se ind uyo en esta evaluaci ó n.

- (d) Además, para la elaboración del presente dictamen hemos incluido un ECA de fase III publicado en PubMed el 12 de abril del 2017 (Trotter 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 STRIVING 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 ddutegravir 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.

## V. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la evidencia científica disponible a la actualidad con relación a la eficacia y seguridad de dd utegravir 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 dd utegravir en combinación con abacavir más lamivudina, provienen 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 dd utegravir 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), IN (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 (BHVA)) y 4 ETS (CADTH, SMC, HAS e IQWiG) recomienda el uso de dd utegravir 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 recomiendan el uso del dd utegravir 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 a darunavir o atazanavir. Todas estas alternativas se encuentran dentro del portafolio 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 IN, 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 irterantes al efavirenz, las cuales están dentro del portafolio farmacológico de la institución.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETS 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 al afecha existen alternativas terapéuticas alternativas en el portafolio de EsSalud, además de que existen dudas sobre el perfil de seguridad de la intervención.



## **VI. 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 IETS, en el marco de la Directiva N° 003- I ETS - ESSALUD- 2016.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

Alavena, C, C Vdteau, E André- Garrier, T. Gui marq, N Hël, L. Khat chat ourian, M Morrier, et al. 2019. "Switching from Abacavir/Lamivudine plus Nevirapine to Abacavir/Lamivudine/Dolutegravir in Virologically Controlled HIV-Infected Adults (SWAD Study)." *Médecine Et Maladies Infectieuses* 49 (7): 505–10. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.012>

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

CADTH 2014. "Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)." [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/compl et e/cdr\\_ compl et e\\_t i v i c a y \\_ a u g u s t \\_ 2 0 \\_ 2 0 1 4 . p d f .](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/compl et e/cdr_ compl et e_t i v i c a y _ a u g u s t _ 2 0 _ 2 0 1 4 . p d f .)

Campo, R, E DeJesus, U. F. Bredeek, K Henry, H Kharlou, K Logue, C Brinson, et al. 2013. "SWFT: 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>

Clat, 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-Naïve 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.santefr/actualites/prise-en-charge-du-vi-h-recommandations-du-groupe-dexpert-s/>.

Dicenso, Aba, 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. Trámite." <http://www.dgennid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

“Dd ut egravir / Abacavir / Lamivudine.” 2014. CADTH Ca. August 1, 2014.  
<https://www.cadth.ca/ddutegravir-abacavir-lamivudine-4>.

“Dd ut egravir, Abacavir, Lamivudine (Triumeq).” 2014. Scottish Medicines Consortium 2014.  
<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advices/ddutegravir-abacavir-lamivudine-triumeq-abbreviated-submission-100914/>.

Echeverría, Patricia, Anna Borjoch, Jordi Puig, José Moltó, Roger Paredes, Guillem Serra, Ardy Ondas, Nuri Pérez-Ávarez, Bonaventura Göt, and Eugèria Negredo. 2014. “Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-Daily Efavirenz-Based Regimens as a Switching Strategy in HIV-Infected Patients Receiving a Protease Inhibitor-Containing Regimen. Efaswitch Study.” *PoS 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 Baxhult, Christina Carlander, Leo Farrhod, Magnus Gsslén, 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-vih-sida-en-diversas-regiones-del-pais/>.

FDA 2019. “FDA Approved Drugs: Triumeq.”  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205551s000lbl.pdf](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/>.

Günt hard, HJ drych 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>.

IETS - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2017. “Dicamen Preiminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019- SDEPFYOTS- DETS- IETS- 2017. ‘Eficacia y Seguridad Del Uso de Dd ut egravir En El Tratamiento de Pacientes Con

VIH

Multitratados’.”

[http://www.essalud.gob.pe/iesi/eval\\_prod\\_far\\_m\\_dros\\_dctamenes.htm](http://www.essalud.gob.pe/iesi/eval_prod_far_m_dros_dctamenes.htm).

INFO S DA 2018. “AIDS rfo Glossary of HIV/AIDS Related Terms 9th Edition.”  
<https://irfosi.darih.gov/understand-ng-hiv-aids/glossary/1497/carga-viral-indetectedabe>

INFO S DA 2019a “Abacavir.” <https://irfosi.darih.gov/drugs/257/abacavir/0/patert>.

INFO S DA 2019b. “Medicamentos Contra El VIH” <https://irfosi.darih.gov/understand-ng-hiv-aids/fact-sheets/19/58/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-lafda/>.

I QW G 2014. “Dolutegravir/abacavir/lamivudine - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (dossier assessment).” 2014. <https://www.iqwig.de/en/project-results/project/drug-assessment/a14-34-dolutegravir-abacavir-lamivudine-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-dossier-assessment.6370.htm>.

LaFl eur, Joanne, Adam P. Bress, Lisa Rosenblatt, Jacob Gook, 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, Aicen B Spaulding, George W Rutherford, and Nandi Segfried. 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- MNSA/ DGSP V.01 Norma Técnica de Salud de Atención Integral Del Adulto Con La Infección Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana (VIH).”

MNSA 2018. “Norma Técnica de Salud de Atención Integral Del Adulto Con Infección Por El Virus de La Inmunodeficiencia Humana (VIH). NTS N°097- MNSA/ 2018/ DG ESP - V3.” <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MNSA/4479.pdf>.

Möbius, Urike, Margrit Lubach-Rütman, Brigitte Castro-Frenzel, Matthias Sdl, Stefan Esser, Esther Vög, Stefan Christensen, et al. 2005. “Switching to Atazanavir Improves Metabolic Disorders in Antiretroviral-Experienced Patients With Severe Hyperlipidemia.” *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 Cottet, Jan van Lunzen, Adriano Lazzarin, Matthias Cavassini, Keith Henry, Valeriy Kulagin, et al. 2015. “Once-Daily Dolutegravir versus

Darunavir plus Ritonavir for Treatment- Naï ve Adults with H V-1 Infection (FLAM NGO): 96 Week Results from a Randomised, Open-Label, Phase 3b Study.” *The Lancet. H V 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, Francis, Arita Rachlis, Hans-Jürgen Stellbrink, W David Hardy, Carlo Torti, Chloé Orkin, Mårk Böck, et al. 2013. “Once-Daily Dolutegravir versus Raltegravir in Antiretroviral-Naï ve Adults with H V-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)

Segfried, Nand, Olekan A Uhlman, and George W Rutherford. 2010. “Optimal Time for Initiation of Antiretroviral Therapy in Asymptomatic, H V-1 Infected, Treatment-Naï ve 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/ddutegravir-tivicaly-submission-96114/>

Teira, R, F Vdd, P Muñoz-Sánchez, P Geijo, P Vidana, E Rbera, P Domingo, et al. 2017. “Very Low Level Viraemia and Risk of Virological Failure in Treated H V-1 Infected Patients.” *H V Medicine* 18 (3): 196–203. <https://doi.org/10.1111/hiv.12413>

“TR UMEQ (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine), Fixed-Dose Combination of Antiretrovirals.” 2014. Haute Autorité de Santé. 2014. [https://www.has-santefr.fr/jcms/c\\_2008464/en/trumeq-ddutegravir/abacavir/lamivudine-fixed-dose-combination-of-antiretrovirals](https://www.has-santefr.fr/jcms/c_2008464/en/trumeq-ddutegravir/abacavir/lamivudine-fixed-dose-combination-of-antiretrovirals)

Trottier, Benoît, Jordan E Lake, Ken Logue, Cynthia Binson, Lizette Santiago, Gare Brennan, Justin A Kotoff, et al. 2017. “Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine versus Current ART in Virologically 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 Antda, Nathan Gumeck, Dan Dicusescu, Andrea Eberhard, Felix Gutiérrez, Laurent Hocqueloux, et al. 2013. “Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of H V-1 Infection.” *The New England Journal of Medicine* 369 (19): 1807–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMa1215541>

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

World Health Organization. 2019. “H V AIDS.” <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

## IX MATERI AL SUPLEME NTA R I O

**Tabl a 1.** Estrat eja de B úsqueda B bli ogr áfi ca en PubM ed

| Base de datos | PubM ed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> )<br>Fecha de b úsqueda: 15 de oct ubre del 2019               | Resultados |
|---------------|---|------------|
| Estrat eja    | #1 (H V[ M eSH] OR “ Human i mmunodef i é ency ví rus”[tiab] OR H V[ti ab] OR “acquired i mmunodef i é ency syndr ome”[ti ab] OR A I DS[ M eSH] OR S I DA[ti ab]) | 368241     |
|               | #2 (abacavir[ Suppl ement ary Concept] OR abacavir[ti ab] OR Z ager[ti ab] OR 1592U89[ti ab])   | 2310       |
|               | #3 (I anívud ne[ M eSH] OR I anívud ne[ Suppl ement ary Concept] OR I anívud ne[ti ab] OR Epi ví r [ti ab] OR 3TQ[ti ab])   | 10394      |
|               | #4 (dd ú egravir[ Suppl ement ary Concept] OR Tí ví cay[tiab])  | 485        |
|               | #5 (tri umeq[ti ab] OR tri umeq[ Suppl ement ary Concept] OR abacavir/dd ú egravir/I anívud ne[ti ab])  | 31         |
|               | #6 #2 AND #3 AND #4   | 66         |
|               | #7 #5 OR #6   | 73         |
|               | #8 #1 AND #7  | 84         |

**Tabl a 2** Estrat eja de B úsqueda B bli ogr áfi ca en Cochrane

| Base de datos | Centra l Cochrane<br>( <a href="https://www.cochranelibrary.com/advanced-search">https:// www.cochranelibrary.com/advanced-search</a> )<br>Fecha de b úsqueda: 18 de oct ubre del 2019 | Resultados |
|---------------|--|------------|
| Estrat eja    | #1 Abacavir AND dd ú egravir AND I anívud ne OR tri umeq   | 48         |
|               | #2 H V OR Human i mmunodef i é ency ví rus OR acquired i mmunodef i é ency sí ndr ome OR A I DS  | 19376      |
|               | #3 #1 AND #2   | 29         |

**Tabl a 3** Estrat eja de B úsqueda B bli ogr áfi ca en I I LACS

| Base de datos | I I LACS<br>( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/porta/advanced/?lang=es">https://pesquisa.bvsalud.org/porta/advanced/?lang=es</a> )<br>Fecha de b úsqueda: 22 de oct ubre del 2019 | Resultados |
|---------------|--|------------|
| Estrat eja    | #1 t w (abacavir AND dd ú egravir AND I anívud ne) OR tri umeq AND ( H V OR A I DS)  | 18         |

**Tabl a 4** Estr at e j a de B úsqueda B i b l i o g r á f i c a en T R P D A T A B A S E

| <b>Base de datos</b> | TR P D A T A B A S E<br>( <a href="https://www.tripdatabase.com/#pi-co">https:// www.tripdatabase.com/#pi-co</a> )<br><b>Fecha de búsqueda: 22 de octubre del 2019</b> |   | <b>Resultados</b> |
|----------------------|--|---|-------------------|
| <b>Estrategia</b>    | #1   | (title hiv or aids)(title Abacavir AND ddutegravir AND lamivudine OR triureq) | 20                |