



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 09-2018

Dolutegravir 50 mg tableta

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS CON
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA (VIH), EN LOS CASOS DE CONTRAINDICACIÓN O
REACCIÓN ADVERSA GRAVE AL USO DE EFAVIRENZ

(Proceso de evaluación para la utilización de medicamentos no
considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-
PNUME)

Lima, octubre de 2018

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***



Directorio:

Enma Violeta Córdova Espinoza
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Yvonne Magaly Llatas Gonzales
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Luis Rafael Lévano Lázaro
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

Equipo Técnico:

Hilda Mantilla Ponte
Iván Solís Ricra
Juana Gomez Morales
Nelly Mejia Acosta
Rosalba Maekawa Ykehara

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 09-2018. Dolutegravir 50 mg tableta. Tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los casos de contraindicación o reacción adversa grave al uso de efavirenz; Lima, octubre de 2018.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe



TABLA DE CONTENIDO

| | | |
|------|--|----|
| I. | ANTECEDENTES | 3 |
| II. | DATOS DE LA SOLICITUD | 3 |
| III. | DATOS DEL MEDICAMENTO | 3 |
| IV. | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN | 3 |
| | <i>a. PREGUNTA CLÍNICA</i> | 3 |
| | <i>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</i> | 4 |
| V. | INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA | 5 |
| VI. | TRATAMIENTO | 9 |
| | <i>a. SUMARIOS</i> | 9 |
| | <i>b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA</i> | 11 |
| | <i>c. DOCUMENTOS TÉCNICOS</i> | 15 |
| VII. | RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD | 16 |
| | <i>a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</i> | 17 |
| | <i>b. ENSAYOS CLÍNICOS</i> | 20 |
| IX. | RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS | 23 |
| X. | RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO | 23 |
| XI. | RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS | 24 |
| XII. | CONCLUSIONES | 26 |



I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), en relación a la utilización del medicamento Dolutegravir 50mg tableta, no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento antirretroviral de pacientes adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los casos de contraindicación al uso de efavirenz o el desarrollo de eventos adversos graves al mismo.

Por otro lado, precisar que en el informe técnico¹ presentado por la DGIESP (Anexo 2) la indicación y la justificación no coinciden con la indicación detallada en la solicitud: "uso de dolutegravir en los casos de contraindicación o reacción adversa grave a efavirenz".

Adicionalmente, es importante señalar que la DGIESP no incorporo datos nacionales² respecto a los casos de pacientes que hayan presentado RAM severa al uso de efavirenz. No obstante, se indica que el número de casos anuales estimados son 1,000 casos.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

| | |
|-------------------------------------|---|
| Medicamento solicitado: | Dolutegravir 50 mg tableta |
| Indicación específica: | Tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los casos de contraindicación al uso de efavirenz o el desarrollo de eventos adversos graves al mismo. |
| Institución que lo solicita: | DGIESP/MINSA |
| Número de casos anuales: | 1,000 casos |

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|--|--|
| Denominación Común Internacional: | Dolutegravir |
| Formulación propuesta para inclusión | Dolutegravir 50 mg tableta |
| Verificación de Registro Sanitario³: | Cuenta con 01 registro sanitario |
| Alternativas en el PNUME⁴: | Lopinavir/ritonavir Raltegravir Darunavir Nevirapina Efavirenz dosis bajas (400mg) |

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que tienen alguna contraindicación o reacción adversa grave a efavirenz ¿El tratamiento con dolutegravir 50 mg tableta añadido a un régimen de base optimizado es una alternativa eficaz y segura comparada con Lopinavir/ritonavir, Raltegravir, Darunavir, efavirenz dosis bajas o Nevirapina?

¹ Memorándum N° 1772-2018-DGIESP/MINSA. Expediente N° 18-038497.

² Memorándum N° 1772-2018-DGIESP/MINSA. Expediente N° 18-038497.

³ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2018.

⁴ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2018.

| | |
|----------|---|
| P | Pacientes adultos con infección por VIH que tienen alguna contraindicación o reacción adversa grave a efavirenz |
| I | Régimen con Dolutegravir |
| C | Regímenes con Lopinavir/ritonavir Regímenes con Raltegravir Regímenes con Darunavir Regímenes con Nevirapina Regímenes con dosis bajas de efavirenz |
| O | Remisión virológica Recuperación inmunológica Mortalidad Eventos adversos graves |

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes⁵ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta octubre del 2018.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

⁵ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



| Base de datos | Estrategia/Término de búsqueda | Resultado respuesta pregunta clínica |
|---------------|---|--|
| PUBMED | <p>Árbol de búsqueda ("dolutegravir"[Supplementary Concept]) AND (("Raltegravir Potassium"[Mesh] OR raltegravir OR MK 0518 OR isentress) OR ("lopinavir-ritonavir drug combination"[Supplementary Concept] OR kaletra OR lopimune OR altuvia) OR ("Nevirapine"[Mesh] OR nevirapine hemihydrate OR viramune OR BIRG587) OR ("Darunavir"[Mesh] OR prezista OR UIC94017 OR darunavir ethanolate OR TMC114) OR ("efavirenz"[Supplementary Concept] OR sustiva OR DMP 266 OR L 743726))</p> <p>Fecha de búsqueda La búsqueda se realizó a octubre del 2018</p> <p>Resultado: 161</p> <p>Filtros: Meta-Analysis / Systematic Reviews: 9 Randomized Controlled Trial: 11</p> | <p>MET/RS: 3 ECAS: 6</p> |

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA

Pacientes adultos con infección por VIH que tienen alguna contraindicación o reacción adversa grave a Efavirenz:

Efavirenz (EFV) se ha utilizado ampliamente como parte de la terapia de primera línea de combinación triple durante más de 15 años y está recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las guías nacionales tanto en países de ingresos bajos como altos, como un medicamento antirretroviral preferido para el tratamiento de personas VIH positivas, naïve a la terapia antirretroviral. Esta preferencia se justifica por su alta eficacia virológica, disponibilidad como combinación de dosis fija y administración de una vez al día, compatibilidad con el tratamiento de la tuberculosis, su seguridad en el embarazo y un mejor perfil de seguridad en comparación con la alternativa ampliamente utilizada nevirapina.⁶

- Efavirenz se administra en una dosis de 600 mg una vez al día.⁷
- Dado que Efavirenz es un potente inductor de las enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP), las interacciones medicamentosas se pueden observar con ciertos medicamentos que se usan comúnmente en pacientes con VIH. Estos incluyen rifabutina, claritromicina, atorvastatina, simvastatina, metadona, carbamazepina y otros anticonvulsivantes.⁷
- Los efectos secundarios observados con efavirenz incluyen toxicidad del sistema nervioso central (SNC), transaminasas hepáticas elevadas (incluida hepatitis fulminante) y prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, este agente generalmente se evita en pacientes con enfermedad psiquiátrica, enfermedad hepática de moderada a severa (Child Pugh B y C) y aquellos en riesgo de torsade de pointes. Otros efectos secundarios incluyen erupción e hiperlipidemia.⁷

⁶ Ford N. et al. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;69:422–429

⁷ Fletcher, CV; Bartlett, JG. Overview of antiretroviral agents used to treat HIV. UpToDate®. [En línea]. Fecha de actualización: octubre 2018. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

- **Trastornos del sistema nervioso (SNC)⁸**

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas frecuentemente fueron, entre otras, mareos, insomnio, somnolencia, falta de concentración y sueños extraños. El 19% de los pacientes experimentaron síntomas del sistema nervioso con una intensidad de moderada a grave (grave 2%) en comparación con el 9% (grave 1%) de los pacientes del grupo control. En los ensayos clínicos el 2% de los pacientes tratados con efavirenz interrumpió el tratamiento debido a estos síntomas.

Los síntomas del SNC normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y, por lo general, se resuelven tras las primeras 2-4 semanas. En un ensayo con voluntarios no infectados, un síntoma del sistema nervioso representativo tuvo una mediana de tiempo hasta el inicio de 1 hora tras la administración y una mediana de duración de 3 horas. Los síntomas del sistema nervioso pueden aparecer con mayor frecuencia cuando efavirenz se administra junto con los alimentos, posiblemente debido a un aumento de los niveles plasmáticos de efavirenz. La administración de este medicamento a la hora de acostarse parece mejorar la tolerancia a estos síntomas y es recomendable durante las primeras semanas de tratamiento y en aquellos pacientes que sigan experimentando estos síntomas.

El análisis de los datos a largo plazo mostró que a partir de 24 semanas de tratamiento la incidencia de síntomas del sistema nervioso de nueva aparición entre los pacientes tratados con efavirenz era, por lo general, similar a la obtenida en el grupo de control.

- **Síntomas psiquiátricos :**

Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas graves en pacientes tratados con efavirenz. En ensayos clínicos controlados, las frecuencias de acontecimientos psiquiátricos graves fueron las siguientes:

| | Tratamiento con efavirenz (n = 1.008) | Tratamiento control (n = 635) |
|---------------------------------|--|----------------------------------|
| -depresión grave | 1,6% | 0,6% |
| -ideas suicidas | 0,6% | 0,3% |
| - intentos de suicidio fallidos | 0,4% | 0 % |
| -comportamiento agresivo | 0,4% | 0,3% |
| -reacciones paranoides | 0,4% | 0,3% |
| - reacciones maniacas | 0,1% | 0% |

Los pacientes con historial de trastornos psiquiátricos tienen un mayor riesgo de reacciones adversas psiquiátricas graves, con frecuencias que varían en un rango de 0,3% para reacciones maniacas, a un 2,0% tanto para depresión grave como para ideas suicidas. Ha habido también notificaciones post comercialización de muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico.

- Un ensayo clínico de 636 personas que no habían recibido tratamiento antirretroviral descubrió que una dosis de 400 mg de efavirenz no era inferior a la dosis de 600 mg (cuando se usa en combinación con tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina). Aunque esta dosis no se usa de forma rutinaria en la práctica clínica, se dispone de una combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina-efavirenz con esta dosis más baja de efavirenz.⁹

⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Efavirenz (Efavirenz Sandoz). [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2018]. URL disponible en <http://www.aemps.gob.es/>

⁹ Ford N. et al. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;69:422–429

- Una revisión sistemática (Ford et al.)¹⁰ que incluyó cuarenta y dos ensayos, fue realizado con la finalidad de evaluar exhaustivamente la seguridad de EFV en comparación con otros agentes antirretrovirales en la terapia de primera línea y describir la frecuencia de eventos adversos neuropsiquiátricos entre los pacientes expuestos a EFV. Se observó un riesgo relativo y absoluto menor de discontinuación debido a reacciones adversas con EFV en comparación con nevirapina. El riesgo relativo y absoluto de discontinuación fue mayor para EFV en comparación con EFV de dosis baja, rilpivirina, tenofovir, atazanavir y maraviroc. El riesgo relativo de discontinuación fue mayor para EFV en comparación con dolutegravir y raltegravir, pero los riesgos absolutos no fueron significativamente diferentes.
No hubo diferencia en el riesgo de cualquier evento adverso clínico grave para cualquier comparación. Con la excepción del mareo, menos del 10% de los pacientes expuestos a EFV experimentaron algún otro tipo específico de evento neuropsiquiátrico.
La tasa de ideación suicida fue baja (0,6%) y no se informaron suicidios en cualquiera de los estudios evaluados, similar a lo reportado en un estudio de cohorte¹¹ multisitio que documenta eventos adversos entre pacientes con TAR en Europa, Australia y los Estados Unidos.
Esta revisión encontró que más del 90% de los pacientes permanecieron en un régimen de primera línea basado en EFV después de un tiempo de seguimiento promedio de 78 semanas. El riesgo relativo de discontinuación debido a eventos adversos fue mayor para EFV en comparación con la mayoría de las otras opciones de primera línea, pero las diferencias absolutas fueron menores al 5% para todas las comparaciones.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID¹², informó que durante el año 2017 se reportaron 326 reacciones adversas a efavirenz, de los cuales 86 corresponden a reacciones adversas leves, 232 a reacciones adversas moderadas y 08 reacciones adversas graves (2.5%), dentro de ellas ideación suicida (0.3%), se muestran en la siguiente tabla

Reporte de reacciones adversas graves a efavirenz reportado al CENAFyT en el año 2017

| Medicamento | Otros medicamento(s) sospechosos | Reacción(es) | Región | Gravedad |
|-------------|----------------------------------|--|--------|----------|
| Efavirenz | | Erupción; enzimas hepáticas aumentadas | Lima | Grave |
| Efavirenz | Tenofovir | Enzimas hepáticas aumentadas | Lima | Grave |
| Efavirenz | | Trastorno de personalidad | Junín | Grave |
| Efavirenz | | Erupción maculopapular; prurito | Lima | Grave |
| Efavirenz | | Ansiedad | Lima | Grave |
| Efavirenz | | Trastorno de personalidad | Junín | Grave |
| Efavirenz | | Somnolencia, ideación suicida | Lima | Grave |
| Efavirenz | Emtricitabina | Erupción eritematosa | Piura | Grave |

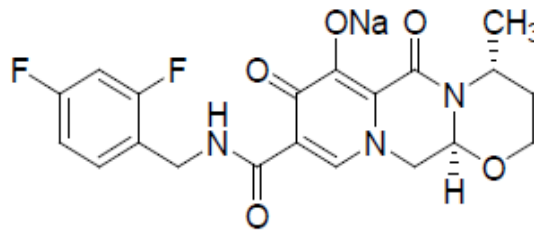
¹⁰ Ford N. et al. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;69:422–429

¹¹ Smith C, Ryom L, Monforte A, et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D: A:D study. J Int AIDS Soc. 2014;17:19512.

¹² Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT). DIGEMID. Accesado en octubre 2018.

DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR^{13;14}

DOLUTEGRAVIR



a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción:

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

b. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de farmacocinética (PK) de Dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CVb%) para el AUC y la C_{max} osciló entre ~20 y 40% y para la C_T desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la PK de Dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

No ha demostrado una bioequivalencia inequívoca entre 1 comprimido de 50 mg frente a 5 comprimidos de 10 mg. Por lo tanto, la dosis de 50 mg una vez al día no debe ser administrada como cinco comprimidos de 10 mg.

Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T_{max} de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido.

Los alimentos aumentaron el grado y enlentecieron la velocidad de absorción de Dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el AUC(0-∞) de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la C_{max} en un 46%, 52% y 67% y prolongó la T_{max} a 3, 4 y 5 horas respectivamente desde las 2 horas en condiciones de ayuno. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar Dolutegravir con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

¹³ European Medicine Agency (EMA).Ficha técnica de TIVICAY® (Dolutegravir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/>

¹⁴ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de TIVICAY® (Dolutegravir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>



Distribución

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*. El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 l a 20 l, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo un régimen estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI50).

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cérvico vaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónido de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de ~ 14 horas. En base al análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 L/h en pacientes infectados por el VIH.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed¹⁵ *Initiating antiretroviral therapy in adults with HIV infection (2018)* no se encontró información sobre el manejo de pacientes infectados con VIH en el caso de contraindicación o reacción adversa a efavirenz.

¹⁵ DynaMED Plus® initiating antiretroviral therapy in adults with HIV infection [En línea]. Fecha de actualización: marzo 2017 [Fecha de consulta: octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T905771/Initiating-antiretroviral-therapy-in-adults-with-HIV-infection>



Uptodate¹⁶, *Switching antiretroviral therapy for HIV-infected adults with suppressed viral loads (2018)*.

Sobre el manejo de efectos secundarios a la terapia antirretroviral los autores señalan que un paciente con supresión virológica, la intolerancia puede tratarse con frecuencia mediante sustituciones de un solo fármaco. El tratamiento antirretroviral no debe suspenderse a menos que sea esencial. En general, es mejor cambiar al nuevo régimen y no interrumpir la terapia. El agente antirretroviral que con mayor frecuencia causa efectos adversos neuropsiquiátricos es efavirenz. El inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTR) rilpivirina y los inhibidores de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI) también pueden causar efectos secundarios en el sistema nervioso central (SNC), pero es menos probable que lo hagan.

Asimismo, refieren que generalmente tenemos un umbral bajo para cambiar Efavirenz a un agente diferente para mejorar los efectos secundarios del SNC. Esto es particularmente importante para los pacientes con depresión, ya que el uso de Efavirenz se ha asociado con un mayor riesgo de ideación suicida. Los efectos secundarios de la salud mental a menudo disminuyen con un cambio de efavirenz a un INSTI, como raltegravir o elvitegravir, o a otro INNTR, como la rilpivirina.

Los estudios en el que compararon Efavirenz con un INSTI o con Rilpivirina generalmente encontraron menos efectos secundarios en el SNC con la opción no basada en efavirenz. Además, el cambio de Efavirenz a uno de estos agentes puede llevar a la resolución de las manifestaciones del SNC. Como ejemplo, en un estudio de la Swiss HIV Cohort, aproximadamente 123 pacientes cambiaron de Efavirenz a Rilpivirina debido a los efectos secundarios del SNC, y el 75% informó una mejoría en las manifestaciones psico-neurológicas a los seis meses, aunque solo el 17% informó depresión antes del cambio.

Aunque Efavirenz es más comúnmente asociado con los efectos secundarios del SNC, aproximadamente del 5 al 10 por ciento de los pacientes no toleran el dolutegravir. Varios estudios han encontrado que el dolutegravir puede causar insomnio, dolor de cabeza y otros síntomas. Estos efectos secundarios generalmente se resuelven cuando el agente se cambia a otra opción; sin embargo, no está claro si se resuelven cuando se utiliza un inhibidor de la integrasa diferente.

También hay reportes de depresión severa con inhibidores de la integrasa; Raltegravir y Dolutegravir, y se ha sugerido que, para algunos individuos, los efectos secundarios neuropsiquiátricos pueden ser un efecto de clase de los inhibidores de la integrasa. Los autores refieren, que en su experiencia, estos efectos secundarios graves para la salud mental son raros, pero si ocurren, sugieren cambiar la terapia.

¹⁶ Brian R Wood, Martin S Hirsch, Paul E Sax. UpToDate® Switching antiretroviral therapy for HIV-infected adults with suppressed viral loads. [En línea]. Fecha de actualización: octubre 2018. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

OMS (2016)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2016)¹⁷ en su guía titulada *“Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: Recomendaciones para un enfoque de Salud Pública”*, señalan que el tratamiento antirretroviral de primera línea, en adolescentes y adultos infectados con el VIH, debe consistir de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) + un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) ó inhibidor de la integrasa (INSTI).

Por lo tanto, recomiendan como un régimen de primera línea preferido a la combinación a dosis fija de Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) (ó emtricitabina) + Efavirenz (EFV) y como una régimen alternativo continuar con TDF+3TC (o FTC) y cambiar EFV a Dolutegravir (DTG) ó a EFV con dosis reducida (400mg/día). En el caso de contraindicación a EFV sugieren como alternativa Nevirapina (NVP).

| Chapter | Recommendation |
|---|--|
| 4.4 What to start: first-line ART | |
| 4.4.1 First-line ART for adults | <p>First-line ART for adults¹ should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) or an integrase inhibitor (INSTI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence). • If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following alternative options is recommended: <ul style="list-style-type: none"> ◦ AZT + 3TC + EFV ◦ AZT + 3TC + NVP ◦ TDF + 3TC (or FTC) + NVP (strong recommendation, moderate-quality evidence). |
| | <p>NEW</p> <p>TDF + 3TC (or FTC) + DTG or TDF + 3TC (or FTC) + EFV 400 mg/day may be used as alternative options to initiate ART (conditional recommendation, moderate-quality evidence).</p> |
| | <p>Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</p> |
| 4.4.2 Fixed-dose combinations | <p>NEW</p> <p>Fixed-dose combinations and once-daily regimens are preferred for antiretroviral therapy (strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> |
| 4.4.3 First-line ART for adolescents | <p>First-line ART for adolescents should consist of two NRTIs plus an NNRTI or an INSTI:</p> <p>TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, low-quality evidence).</p> <p>TDF + 3TC (or FTC) + DTG or TDF + 3TC (or FTC) + EFV₄₀₀² may be used as alternative options to initiate ART (conditional recommendation, low-quality evidence).</p> <p>If preferred regimens are contraindicated or not available, one of the following alternative options is recommended (strong recommendation, moderate-quality evidence):</p> <p>ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP</p> |

¹⁷ World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach, 2016.

En cuanto a las reacciones adversas de Efavirenz

El principal tipo de reacción adversa de EFV son los efectos secundarios del SNC, que generalmente se resuelven después de unas pocas semanas. En algunos casos, pueden persistir durante meses o no resolverse en absoluto.

Una reciente revisión sistemática que comparó el riesgo de interrupción debido a las reacciones adversas a los medicamentos asociados con el EFV en comparación con otros medicamentos antirretrovirales en la terapia de primera línea encontró que el EFV fue bien tolerado, con más del 90% de los pacientes que siguen un régimen de primera línea basado en EFV después de un tiempo de seguimiento promedio de 78 semanas. Si bien el riesgo relativo de discontinuación fue mayor para EFV en comparación con la mayoría de las otras opciones de primera línea, las diferencias absolutas fueron menores al 5% y no hubo diferencias en el riesgo de reacciones adversas clínicas graves. La tasa de ideación suicida fue baja (0,6%) y no se informaron suicidios. En los niños, la toxicidad del SNC deberá controlarse más de cerca, ya que los niños más pequeños pueden tener más dificultades para caracterizar los síntomas.

Un ensayo aleatorizado que comparó EFV en la dosis estándar de 600 mg/día con la dosis reducida de 400 mg/día en adultos no embarazadas encontró que se informaron menos reacciones adversas relacionadas con EFV con la dosis más baja, incluidos menos síntomas del SNC, un hallazgo que informa a la nueva recomendación de usar la dosis más baja como parte del tratamiento de primera línea.

A pesar de las preocupaciones sobre el riesgo potencial de teratogenicidad asociado con el uso de EFV durante el embarazo, una actualización de una revisión sistemática en el 2015 no encontró un aumento general en la incidencia de defectos de nacimiento con la exposición a EFV durante el primer trimestre en comparación con otros medicamentos ARV.

En casos de reacción adversa con el uso de efavirenz sugieren lo siguiente (cuadro adjunto)

- En caso de ginecomastia sustituir EFV por NVP u otra clase terapéutica (inhibidores de la integrasa o Inhibidores de la proteasa potenciados).
- Para los síntomas del SNC, dosis por la noche, recomiendan usar EFV a una dosis más baja (400 mg / día) o sustituirlo por NVP o inhibidor de la integrasa (DTG) si EFV 400 mg no es efectivo para reducir los síntomas.
- Para las reacciones de hepatotoxicidad grave o hipersensibilidad, recomiendan sustituirlo por otra clase terapéutica (inhibidores de la integrasa o IP potenciados).

| ARV drug | Major types of toxicity | Risk factors | Suggested management |
|----------|--|---|--|
| EFV | Gynaecomastia | Risk factor(s) unknown | Substitute with NVP or another therapeutic class (integrase inhibitors or boosted PIs). |
| EFV | Persistent central nervous system toxicity (such as dizziness, insomnia, abnormal dreams) or mental symptoms (anxiety, depression, mental confusion) | Depression or other mental disorder (previous or at baseline) | For CNS symptoms, dose at night-time. Consider using EFV at a lower dose (400 mg/ day) or substitute with NVP or integrase inhibitor (DTG) if EFV 400 mg is not effective in reducing symptoms. For severe hepatotoxicity or hypersensitivity reactions, substitute with another therapeutic class (integrase inhibitors or boosted PIs). |
| | Convulsions | History of seizure | |
| | Hepatotoxicity | Underlying hepatic disease HBV and HCV coinfection Concomitant use of hepatotoxic drugs | |
| | Severe skin and hypersensitivity reactions | Risk factor(s) unknown | |



EUROPA

European AIDS Clinical Society (EACS) (2017)¹⁸ En esta guía se establece las estrategias para el cambio de tratamiento en personas virológicamente suprimidas (carga viral < 50copias/mL por al menos 6 meses) indicados en:

- Toxicidad documentada causada por uno o más de los antirretrovirales incluidos en el régimen. Ejemplos de estos interruptores reactivos: lipoatrofia (d4T, AZT), eventos adversos del sistema nervioso central (EFV), diarrea (IP / r) y ictericia (ATV), tubulopatía renal proximal y baja densidad mineral ósea (TDF). Ver tabla adjunta.
- Prevención de la toxicidad a largo plazo. Ejemplo de este interruptor proactivo: prevención de la lipoatrofia en personas que reciben d4T o AZT y prevención de la tubulopatía renal proximal con TDF.
- Evitar las interacciones serias entre medicamentos.
- Embarazo planificado
- Envejecimiento y / o comorbilidad con un posible impacto negativo de los medicamentos en régimen actual, por ejemplo En riesgo de ECV, parámetros metabólicos.
- Simplificación: para reducir la carga de la píldora, ajustar las restricciones alimentarias y mejorar adherencia.
- Inicio del tratamiento del VHC en caso de interacción farmacológica.

Recomiendan que los clínicos siempre deben revisar los posibles eventos adversos o problemas de tolerabilidad con los regímenes antirretrovirales actuales y que el hecho de que la carga viral esta suprimida no se debe asumir que la persona VIH-positiva está bien adaptada y tolerante al régimen actual.

- Los objetivos de la modificación del tratamiento deben ser eliminar o mejorar los eventos adversos, facilitar el tratamiento adecuado de las condiciones comórbidas, y mejorar la calidad de vida.
- La principal preocupación a la hora de cambiar debe ser mantener y no poner en peligro la supresión virológica.
- Un historial ARV completo con carga viral del VIH, problemas de tolerabilidad y el historial de resistencia genotípica acumulativo deben ser analizados antes de cualquier cambio de medicamento.
- Un IP/r ó IP/c puede cambiarse a ATV, un INNTR o un INSTI solo si la actividad completa de los 2 INTR en el régimen está garantizado.
- Antes de cambiar, debe ser tomadas en consideración las opciones de tratamiento de base en caso de potencial fallo virológico del nuevo régimen.
- Cambios de medicamentos individuales con la misma barrera genética (por ejemplo, cambio de EFV a RAL) es virológicamente seguro en ausencia de resistencia al nuevo compuesto.
- Los clínicos deben revisar cuidadosamente la posibilidad de interacciones medicamentosas con el nuevo régimen.
- Si el cambio implica discontinuar el TDF y no iniciar el TAF, los clínicos debe verificar el estado de VHB (evite la interrupción de TDF en personas con el VHB crónico y evaluar el estado de vacunación contra el VHB).
- Las personas con VIH deben ser observadas (ej. 4 semanas) después del cambio del tratamiento para comprobar el mantenimiento de la supresión y la posible toxicidad del nuevo régimen.

¹⁸ Georg Behrens, Anton Pozniak, Massimo Puoti, José M. Miro. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines version 9.0, October 2017. <http://www.eacsociety.org>.

- Si una persona VIH positiva recibe y tolera un régimen que ya no es una opción preferida, no hay necesidad de cambiar. Ejemplo: personas tolerando regímenes que contienen EFV. A continuación se adjunta la tabla de los efectos adversos de los antirretrovirales

Adverse Effects of ARVs and Drug Classes

Bold: Frequent effects
Red: Severe effects
Black: Neither Frequent nor Severe⁽¹⁾

| | Skin | Digestive | Liver | CV | Musculo-skeletal | Genito-urinary | Nervous | Body fat | Metabolic | Other |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------------------|---|-----|--------------------------|-------------------------|---|-----------------|----------------------------------|---|
| NNRTIs | | | | | | | | | | |
| EFV | Rash | | Hepatitis | | | | Depression, Sleep disturbances, Headache, Suicidal ideation | | Dyslipidaemia, Gynaecomastia | ↓ plasma 25(OH) vitamin D |
| ETV | Rash | | | | | | | | | |
| NVP | Rash* | | Hepatitis* | | | | | | | *Systemic hypersensitivity (CD4 count and gender dependent) |
| RPV | Rash | | Hepatitis | | | ↓ eGFR ⁽¹⁾ | Depression, Sleep disturbances, Headache | | | |
| PIs | | | | | | | | | | |
| ATV ⁽¹⁾ | | | Hyperbilirubinaemia, Jaundice, Cholelithiasis | | | ↓ eGFR, Nephrolithiasis | | | Dyslipidaemia | |
| DRV ⁽¹⁾ | Rash | | | IHD | | Nephrolithiasis | | | Dyslipidaemia | |
| FPV ⁽¹⁾ | Rash | | | IHD | | | | | Dyslipidaemia | |
| IDV ⁽¹⁾ | Dry skin, Nail dystrophy | Nausea and Diarrhoea ⁽¹⁾ | Jaundice | IHD | | Nephrolithiasis | | ↑ Abdominal fat | Dyslipidaemia, Diabetes mellitus | |
| LPV | | | | IHD | | ↓ eGFR | | | Dyslipidaemia | |
| SQV ⁽¹⁾ | | | | | | | | | Dyslipidaemia | |
| TPV ⁽¹⁾ | | | Hepatitis | | | | Intracranial haemorrhage | | Dyslipidaemia | |
| Boosting | | | | | | | | | | |
| RTV | | | | | | ↓ eGFR ⁽¹⁾ | | | | |
| COBI | | | | | | ↓ eGFR ⁽¹⁾ | | | | |
| FI | | | | | | | | | | |
| ENF | Injection nodules | | | | | | | | | Hypersensitivity |
| INSTI | | | | | | | | | | |
| RAL | | Nausea | | | Myopathy, Rhabdomyolysis | | Sleep disturbances, Headache | | | Systemic hypersensitivity syndrome ⁽¹⁾ |
| DTG | Rash | Nausea | | | | ↓ eGFR ⁽¹⁾ | Sleep disturbances, Headache | | | Systemic hypersensitivity syndrome (< 1%) |
| EVG/c | | Nausea, Diarrhoea | | | | ↓ eGFR ⁽¹⁾ | Sleep disturbances, Headache | | | |
| CCR5 inhibitor | | | | | | | | | | |
| MVC | | | Hepatitis | | | | | | | |

"Efectos frecuentes" (eventos esperados en al menos el 10% de personas tratadas VIH positivos), en negrita
 "Efectos graves" (eventos que pueden poner en riesgo la vida de la persona y representa una emergencia médica), en rojo.
 "Ni efectos frecuentes ni graves", en negro.

En la tabla se observa que la ideación suicida es el efecto adverso grave que se presenta con el uso de Efavirenz, lo que no ocurre con Lopinavir/r, Darunavir/r, Dolutegravir o Raltegravir. Sin embargo, se observa que los efectos adversos frecuentes en el SNC como el trastorno de sueño y dolor de cabeza que se presentan con efavirenz también ocurren con el uso de dolutegravir y raltegravir. Lopinavir/r y Darunavir/r no reportaron eventos adversos en el SNC.



Antiretroviral Treatment for HIV Infection: Swedish recommendations 2016¹⁹. En esta guía, con respecto al cambio de tratamiento en pacientes que viven con el VIH con supresión viral satisfactoria, se recomienda que:

El tratamiento de un paciente debe ser evaluado regularmente. Al cambiar la terapia en pacientes con una respuesta satisfactoria al tratamiento, se debe considerar el historial de tratamiento previo y las pruebas de resistencia, así como el momento en que el paciente tuvo un virus indetectable. Si el historial y/o las pruebas de susceptibilidad indican una posible resistencia a uno o más medicamentos, la nueva terapia no debe contener estos medicamentos. El ARN del VIH en el plasma se debe medir un mes después del cambio de tratamiento. Si la carga viral se mantiene sin cambios, las siguientes visitas de seguimiento y muestreo pueden seguir el programa de muestreo normal (grado de recomendación C).

El cambio de tratamiento debido a reacciones adversas

- Incluso si el paciente ha tenido previamente una reacción cutánea a los medicamentos en la clase INNTR se pueden considerar otros medicamentos INNTR ya que no se ha descrito una reactividad cruzada específica.
- El cambio de Efavirenz a Rilpivirina es una opción aceptable, debido a los efectos secundarios de Efavirenz en pacientes con una respuesta satisfactoria al tratamiento y sin un fracaso previo del tratamiento (nivel de recomendación A).
- Si toda la clase de INTR está contraindicada, hay una serie de posibles combinaciones de tratamiento. En estos casos, se recomienda hablar con un especialista en VIH.

c. DOCUMENTOS TÉCNICOS

MINSA (2018)

La Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)" de Perú (2018)²⁰, establece que el esquema de primera línea para el tratamiento antirretroviral de la infección por VIH consiste en la combinación de Tenofovir + emtricitabina (lamivudina) + efavirenz, en los casos de contraindicación al uso de efavirenz o el desarrollo de eventos adversos graves al mismo, recomiendan reemplazar efavirenz por Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg ó dolutegravir 50mg, como se observa en la tabla adjunta.

| Esquemas de primera línea | Dosificación | Consideraciones |
|---|---|--|
| Tenofovir 300 mg (TDF)/ Emtricitabina 200 mg (FTC)/ Efavirenz 600 mg (EFV) | 1 tableta de TDF/FTC/EFV, en Dosis Fija Combinada (DFC), cada 24 horas al acostarse. | Primer esquema de elección. |
| Tenofovir 300 mg (TDF)/ Emtricitabina 200 mg (FTC) + Efavirenz 600 mg (EFV) | 1 tableta de TDF/FTC (DFC) + 1 tableta de EFV, cada 24 horas al acostarse. | |
| Tenofovir 300 mg (TDF)+ Lamivudina 150 mg (3TC) + Efavirenz 600 mg (EFV) | 1 tableta de TDF + 2 tabletas de 3TC + 1 tableta de EFV, juntas cada 24 horas al acostarse. | Se utiliza este esquema, cuando no se cuente con las presentaciones previas de dosis fija combinada. |

¹⁹ Jaran Eriksen, Jan Albert, Anders Blaxhult, Christina Carlander, Leo Flamholz, Magnus Gisslén, Filip Josephson, Olof Karlström, Lars Navér, Veronica Svedhem, Aylin Yilmaz & Anders Sönnberg (2016): Antiretroviral treatment for HIV infection: Swedish recommendations 2016, Infectious Diseases, DOI: 10.1080/23744235.2016.1247495.

²⁰ Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) de Perú. Dirección General Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Resolución Jefatural N° 650-2013-5/INEN. NTS N° 097- MINSA 2018 DGIESP - V.03. [Accesado en octubre 2018].

| Esquemas de segunda línea y otros esquemas | Dosificación | Consideraciones |
|---|--|---|
| Basados en Tenofovir (TDF) | | |
| Tenofovir 300 mg (TDF)/ Emtricitabina 200 mg (FTC)+ Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg (LPV/r)tv | 1 tableta de TDF/FTC (DFC) cada 24 horas + 2 tabletas de LPV/r)tv cada 12 horas. | Se utilizan estos esquemas en los casos de contraindicación al uso de Efavirenz o el desarrollo de eventos adversos severos al mismo. |
| Tenofovir 300 mg (TDF) + Lamivudina 150 mg (3TC)+ Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg (LPV/r)tv | 1 tableta de TDF + 2 tabletas de 3TC cada 24 horas 2 tabletas de LPV/r)tv cada 12 horas. | |
| Tenofovir 300 mg (TDF)+ Lamivudina 150 mg (3TC)+ Dolutegravir 50 mg (DTG) | 1 tableta de TDF + 2 tabletas de 3TC + 1 tableta de DTG cada 24 horas. | |
| Tenofovir 300 mg (TDF)/ Emtricitabina 200 mg (FTC)+ Dolutegravir 50 mg (DTG) | 1 tableta de TDF/FTC (DFC) cada 24 horas + 1 tableta de DTG cada 24 horas. | |
| Basados en Abacavir (ABC) | | |
| Abacavir 600 mg (ABC)/ Lamivudina 300 mg (3TC)+ Efavirenz 600 mg (EFV) | 1 tableta de ABC/3TC (DFC) cada 24 horas + 1 tableta de EFV al acostarse. | Solamente en pacientes con CV < 100 000 |
| Abacavir 300 mg (ABC) + Lamivudina 150 mg (3TC)+ Efavirenz 600 mg (EFV) | 1 tableta de ABC cada 12 horas + 1 tableta de 3TC cada 12 horas + 1 tableta de EFV cada 24 horas al acostarse. | copias/mL, con examen de HLA B*5701 negativo. |
| Abacavir 600 mg (ABC)/ Lamivudina 300 mg (3TC) + Dolutegravir 50 mg (DTG) | 1 tableta de ABC/3TC cada 24 horas + 1 tableta de DTG cada 24 horas. | Se utilizará este esquema en los casos de contraindicación de uso de Efavirenz, o el desarrollo de eventos adversos severos al mismo. |
| Abacavir 300 mg (ABC) + Lamivudina 150 mg (3TC) + Dolutegravir 50 mg (DTG) | 1 tableta de ABC + 1 tableta de 3TC cada 12 horas + 1 tableta de DTG cada 24 horas. | Solamente en pacientes con examen de HLA B*5701 negativo, independientemente de la carga viral. |

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Se encontraron 161 referencias en Medline/PubMed; de las cuales tras la lectura de los resúmenes fueron seleccionados 02 metaanálisis en red (Kanters et al, 2016; Patel et al, 2014), 01 metaanálisis (Jiang et al, 2016) y 06 estudios clínicos que corresponden a tres grandes estudios con un seguimiento a las 48 y 96 semanas:

- SPRING-2 [Raffi et al, 2013²¹, ²²]: ensayo controlado aleatorio doble ciego de tenofovir-Df/emtricitabina o abacavir/lamivudina más raltegravir versus tenofovir-Df/emtricitabina o abacavir/lamivudina más dolutegravir.
- FLAMINGO [Clotet et al, 2014²³; Molina et al, 2015²⁴]: ensayo abierto aleatorizado, controlado, de tenofovir-Df/emtricitabina o abacavir/lamivudina más darunavir/r vs. Tenofovir-Df/emtricitabina o abacavir/lamivudina más dolutegravir.

²¹ Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al, and the SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381: 735–43.

²² Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al, and the extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 927–35.

²³ Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al, and the ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383: 2222–31.

²⁴ Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2: e127–36

- SINGLE [Walmsley et al, 2013²⁵; Stellbrink et al, 2013²⁶]: ensayo controlado aleatorio doble ciego de tenofovir-DF/emtricitabine/efavirenz (combinación de dosis fija) frente a abacavir / lamivudina más dolutegravir.

Los estudios SPRING, FLAMINGO y SINGLE fueron considerados en los metaanálisis en red. Para el análisis del presente informe, se consideró el metaanálisis en red más reciente (Kanters et al, 2016) debido a que este incluyó, además de los estudios mencionados, otros estudios con comparadores diferentes a dolutegravir considerados también en el metaanálisis de Jiang, 2016 y en el metaanálisis en red de Patel, 2014.

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Kanters et al. (2016)²⁷ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad comparativa de los regímenes de tratamiento antirretroviral (TAR) disponibles en la actualidad para el tratamiento del VIH en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años sin tratamiento previo con antirretrovirales.

Los resultados medidos fueron: Supresión viral, mortalidad, enfermedades defintorias de SIDA, discontinuaciones, discontinuaciones debido a eventos adversos y eventos adversos graves.

126 artículos relacionados con 71 ensayos únicos se incluyeron en el metaanálisis en red, incluidos 34 032 pacientes asignados al azar a 161 grupos de tratamiento.

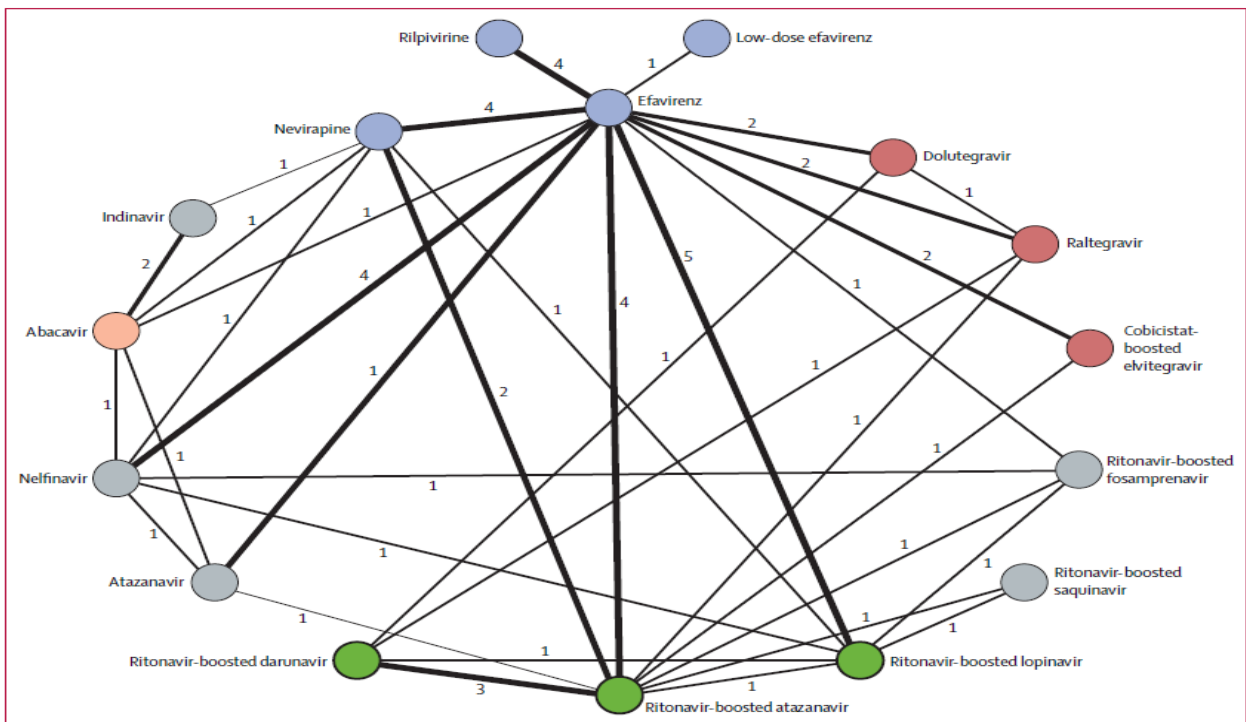


Figure 2: Network of eligible comparisons between treatments

Overall, the network included 34 032 patients randomly assigned to 161 treatment groups across 71 trials. Circles (nodes) in the diagrams represent individual treatments, lines between circles represent availability of head-to-head evidence between two treatments, and the numbers on the lines are the number of randomised clinical trials informing each head-to-head comparison. The colours represent antiretroviral classes, with grey representing protease inhibitors that are no longer commonly used in practice, which are included in the network as connectors.

²⁵ Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al, and the SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1807–18.

²⁶ Stellbrink HJ, Reyes J, Lazzarin A, et al, and the SPRING-1 Team. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013; **27**: 1771–78.

²⁷ Kanters S., Vitoria M., Socias ME, Ford N., Forrest J. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016. Published Online September 6, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30091-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30091-1)

La red global resultante estaba bien conectada (ver figura anterior). Efavirenz fue el tratamiento mejor conectado, con inhibidores de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI) y fármacos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) directamente conectados a él. Varios ensayos *cabeza a cabeza* compararon los medicamentos que contienen INSTI y los IP/r, y hubo varias fuentes de evidencia indirecta disponibles para informar las comparaciones entre efavirenz, INSTI y los IP/r. Efavirenz en dosis bajas (400mg) solo se relacionaron con efavirenz a dosis normales (600mg) a través de un ensayo *cabeza a cabeza* y, por lo tanto, se compararon con todos los otros tratamientos indirectamente.

Resultados

Supresión viral:

Para la supresión viral a las 48 semanas, Dolutegravir y Raltegravir fueron superiores a efavirenz con un odds ratio (OR) para la supresión viral de 1.87 (Intervalo creíble [CrI] 1.34 – 2.64) con Dolutegravir y OR de 1.40 (CrI: 1.02 –1.96) con Raltegravir, los resultados fueron similares a las 96 semanas; comparando Dolutegravir con Raltegravir a las 48 semanas (OR 0.75; CrI: 0.53-1.05) y 96 semanas (OR 0.76; CrI: 0.56-1.03) estos fueron similares. Las dosis bajas de efavirenz a las 48 semanas fueron similares a todos los otros tratamientos (Efavienz, Dolutegravir, Raltegravir, Nevirapina, Lopinavir/r, Darunavir/r y Rilpivirina), pero fueron estadísticamente superiores a las de nevirapina solo a las 96 semanas. Lopinavir/r tuvo un peor desempeño y fue inferior a la dosis normal de efavirenz además de todos los medicamentos INSTI. Darunavir/r fue similar a efavirenz, pero no fue superior a Dolutegravir y Raltegravir.

| | | | | | | | | | |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| EFV | 1-90 (1-40-2-59) | 1-45 (1-07-1-95) | 1-10 (0-77-1-59) | 0-69 (0-48-1-03) | 0-93 (0-74-1-18) | 0-99 (0-71-1-40) | 0-49 (0-30-0-82) | 1-19 (0-73-1-95) | 1-34 (0-92-1-94) |
| 1-87 (1-34-2-64) | DTG | 0-76 (0-56-1-03) | 0-58 (0-37-0-92) | 0-36 (0-24-0-56) | 0-49 (0-35-0-69) | 0-52 (0-37-0-74) | 0-26 (0-14-0-47) | 0-63 (0-35-1-11) | 0-71 (0-44-1-14) |
| 1-40 (1-02-2-59) | 0-75 (0-53-1-05) | RAL | 0-76 (0-49-1-18) | 0-48 (0-32-0-73) | 0-64 (0-47-0-88) | 0-68 (0-48-0-97) | 0-34 (0-19-0-61) | 0-82 (0-46-1-44) | 0-93 (0-57-1-49) |
| 1-28 (0-87-1-89) | 0-68 (0-41-1-14) | 0-91 (0-56-1-50) | EVG/c | 0-63 (0-39-1-03) | 0-84 (0-59-1-22) | 0-90 (0-57-1-44) | 0-45 (0-24-0-83) | 1-09 (0-58-1-98) | 1-22 (0-72-2-03) |
| 0-76 (0-59-0-98) | 0-40 (0-27-0-60) | 0-54 (0-37-0-78) | 0-59 (0-38-0-92) | LPV/r | 1-34 (0-96-1-85) | 1-43 (1-00-2-00) | 0-72 (0-39-1-27) | 1-73 (0-91-3-11) | 1-94 (1-12-3-21) |
| 0-90 (0-74-1-10) | 0-48 (0-33-0-69) | 0-64 (0-46-0-89) | 0-70 (0-48-1-04) | 1-18 (0-92-1-54) | ATV/r | 1-07 (0-78-1-48) | 0-54 (0-31-0-92) | 1-28 (0-73-2-20) | 1-45 (0-92-2-22) |
| 0-91 (0-66-1-28) | 0-49 (0-33-0-72) | 0-65 (0-45-0-94) | 0-71 (0-44-1-16) | 1-21 (0-87-1-69) | 1-02 (0-74-1-40) | DRV/r | 0-50 (0-27-0-90) | 1-20 (0-65-2-17) | 1-36 (0-80-2-21) |
| 0-87 (0-70-1-07) | 0-46 (0-32-0-68) | 0-62 (0-43-0-89) | 0-68 (0-44-1-04) | 1-15 (0-85-1-54) | 0-97 (0-76-1-23) | 0-95 (0-65-1-37) | NVP | 2-42 (1-18-4-88) | 2-72 (1-46-5-11) |
| 1-16 (0-67-2-02) | 0-62 (0-33-1-17) | 0-82 (0-44-1-55) | 0-90 (0-46-1-77) | 1-52 (0-83-2-59) | 1-29 (0-72-2-31) | 1-26 (0-67-2-39) | 1-33 (0-74-2-40) | low EFV | 1-13 (0-61-2-13) |
| 1-18 (0-90-1-55) | 0-63 (0-41-0-98) | 0-85 (0-55-1-28) | 0-92 (0-57-1-48) | 1-57 (1-07-2-25) | 1-32 (0-93-1-83) | 1-29 (0-83-1-98) | 1-36 (0-96-1-92) | 1-02 (0-56-1-87) | RPV |

Treatment
 48 week network results, OR (95% CI)
 96 week network results, OR (95% CI)

Figure 3: Random-effects network meta-analyses of the relative efficacy of antiretrovirals for viral suppression

Data are OR (95% CI) of the row treatment relative to the column treatment (eg, the effect of dolutegravir relative to efavirenz is 1.87 with respect to viral suppression at 48 weeks). Bold values indicate comparisons that are statistically significant. ORs above 1 indicate higher efficacy in viral suppression. OR=odds ratio. EFV=efavirenz. DTG=dolutegravir. RAL=raltegravir. EVG/c=cobicistat-boosted elvitegravir. LPV/r=ritonavir-boosted lopinavir. ATV/r=ritonavir-boosted atazanavir. DRV/r=ritonavir-boosted darunavir. NVP=nevirapine. RPV=rilpivirine.

Discontinuaciones debido a eventos adversos

Efavirenz en dosis bajas, Darunavir/r y los INSTI tendieron a ser protectores de las discontinuaciones debidas a eventos adversos relacionados con el Efavirenz en dosis estándar.

El efecto más protector con relación a efavirenz fue el de Dolutegravir (OR 0.26, CrI 95% 0.14–0.47), seguido de efavirenz en dosis bajas (0.39, CrI 95% 0.16–0.92), Rilpivirina (OR 0.41, CrI 95% 0.26-0.63), Raltegravir (OR 0.46 CrI 0.24-0.86) y Darunavir/r (OR 0.47 CrI 0.24-0.88). Efavirenz en dosis bajas no fue diferente de Dolutegravir (1.49, CrI 95% 0.52–4.20), pero el efecto estimado sugirió mayores proporciones de discontinuación debido a eventos adversos. No hubo diferencia en este resultado entre Efavirenz a dosis normales y Lopinavir/r o Nevirapina.

Cuando se utilizaron las discontinuaciones por todas las causas, se encontró que todos los efectos del tratamiento en relación con efavirenz se atenuaron con solo dolutegravir y raltegravir quedando significativamente mejor que efavirenz.

Eventos adversos graves, mortalidad y enfermedades definitorias del SIDA

Debido a los datos insuficientes, los autores no pudieron sacar conclusiones sobre los eventos adversos graves. Las bajas tasas de eventos también limitaron la calidad de la evidencia con respecto a la mortalidad y las enfermedades definitorias del SIDA.

| | | | | | | | | | |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|
| EFV | 0.84 (0.49-1.43) | 0.98 (0.67-1.45) | 2.04 (0.29-54.74) | 1.02 (0.82-1.27) | 0.90 (0.65-1.26) | 0.58 (0.34-0.98) | 1.87 (1.31-2.69) | 1.00 (0.55-1.85) | 0.84 (0.61-1.14) |
| 0.26 (0.14-0.47) | DTG | 1.17 (0.77-1.77) | 2.43 (0.31-66.55) | 1.22 (0.69-2.17) | 1.08 (0.57-2.02) | 0.69 (0.33-1.46) | 2.23 (1.17-4.25) | 1.20 (0.53-2.69) | 1.00 (0.54-1.86) |
| 0.46 (0.24-0.86) | 1.74 (0.84-3.60) | RAL | 2.08 (0.28-56.73) | 1.04 (0.67-1.63) | 0.92 (0.55-1.54) | 0.59 (0.31-1.14) | 1.91 (0.13-3.25) | 1.02 (0.50-2.11) | 0.85 (0.52-1.41) |
| 0.70 (0.41-1.16) | 2.65 (1.23-5.71) | 1.52 (0.67-3.55) | EVG/c | 0.50 (0.02-3.62) | 0.44 (0.02-3.05) | 0.28 (0.01-2.18) | 0.91 (0.03-6.77) | 0.49 (0.02-3.89) | 0.41 (0.02-3.02) |
| 1.35 (0.87-2.10) | 5.16 (2.65-10.12) | 2.97 (1.38-6.42) | 1.94 (1.03-3.70) | LPV/r | 0.88 (0.60-1.30) | 0.57 (0.34-0.93) | 1.83 (1.21-2.78) | 0.98 (0.51-1.88) | 0.82 (0.56-1.20) |
| 0.89 (0.60-1.33) | 3.40 (1.75-6.77) | 1.95 (0.94-4.18) | 1.28 (0.77-2.24) | 0.66 (0.42-1.06) | ATV/r | 0.64 (0.35-1.16) | 2.07 (1.30-3.30) | 1.11 (0.55-2.24) | 0.93 (0.59-1.46) |
| 0.47 (0.24-0.88) | 1.79 (0.87-3.60) | 1.02 (0.43-2.44) | 0.67 (0.31-1.47) | 0.35 (0.19-0.62) | 0.53 (0.27-0.99) | DRV/r | 3.22 (1.71-6.10) | 1.72 (0.77-3.87) | 1.44 (0.78-2.66) |
| 1.58 (0.96-2.61) | 6.00 (2.89-12.70) | 3.47 (1.53-7.80) | 2.26 (1.18-4.44) | 1.17 (0.68-2.03) | 1.76 (1.12-2.77) | 3.36 (1.64-7.03) | NVP | 0.54 (0.26-1.09) | 0.45 (0.28-0.72) |
| 0.39 (0.16-0.92) | 1.49 (0.52-4.20) | 0.85 (0.20-2.52) | 0.56 (0.20-1.51) | 0.29 (0.11-0.76) | 0.44 (0.16-1.12) | 0.83 (0.41-1.90) | 0.25 (0.09-0.65) | low EFV | 0.83 (0.42-1.66) |
| 0.41 (0.26-0.63) | 1.57 (0.76-3.25) | 0.90 (0.42-1.96) | 0.59 (0.30-1.18) | 0.31 (0.16-0.56) | 0.46 (0.25-0.82) | 0.88 (0.41-1.90) | 0.26 (0.13-0.50) | 1.06 (0.40-2.81) | RPV |

Treatment Discontinuations because of adverse events, OR (95% CrI)
 Treatment emergent serious adverse events, OR (95% CrI)

Figure 4: Network meta-analyses comparing antiretrovirals in terms of discontinuation due to adverse events (random effects) and treatment emergent serious adverse events (fixed effects)

Data are OR (95% CrI) of the row treatment relative to the column treatment (eg, the effect of dolutegravir relative to efavirenz is 0.26 with respect to discontinuation due to adverse events). Bold values indicate comparisons that are statistically significant. ORs above 1 indicate higher risk of discontinuation due to adverse event. OR=odds ratio. CrI=credible interval. EFV=efavirenz. DTG=dolutegravir. RAL=raltegravir. EVG/c=cobicistat-boosted elvitegravir. LPV/r=ritonavir-boosted lopinavir. ATV/r=ritonavir-boosted atazanavir. DRV/r=ritonavir-boosted darunavir. NVP=nevirapine. RPV=rilpivirine.

Los autores concluyeron que entre los pacientes sin tratamiento antirretroviral, el uso de un INSTI más dos INTI, particularmente Dolutegravir y Raltegravir, tiene una eficacia y una tolerancia superiores a los regímenes de Efavirenz más dos INTI, y Efavirenz en dosis bajas es no inferior a la dosis estándar de Efavirenz, su tolerancia mejorada podría ser parte de una solución más grande para mejorar la continuidad del tratamiento con efavirenz, lo cual es un desafío, particularmente en países con bajos y medianos ingresos.

Cabe señalar, que si bien Dolutegravir, Raltegravir, dosis bajas de Efavirenz e incluso Darunavir/r tendieron a ser protectores de la discontinuación debida a eventos adversos comparada con Efavirenz en dosis estándar; este metaanálisis en red, debido a que los datos fueron insuficientes no proporcionó información de eventos adversos graves, ni de mortalidad que es la principal preocupación de la DGIESP con el uso de Efavirenz 600mg.



b. ENSAYOS CLÍNICOS

SPRING-2 [Raffi et al, 2013^{28, 29}]: Basado en un ensayo aleatorio de no inferioridad, 827 adultos con infección por VIH-1 y copias de ARN del VIH-1 de $\geq 1,000$ copias / ml asignadas al azar a dolutegravir 50 mg una vez al día frente a raltegravir 400 mg dos veces al día

Los pacientes recibieron tenofovir / emtricitabina o abacavir / lamivudina coformulados según el criterio del médico.

El criterio de no inferioridad fue un límite inferior de IC95% $> -10\%$ para la diferencia en las tasas de supresión viral entre los grupos.

Comparación de dolutegravir versus raltegravir a las 48 semanas

- ARN del VIH-1 <50 copias / ml en 88% frente a 85% (diferencia ajustada 2.5%, IC95% -2.2% a 7.1% , no inferioridad).
- El aumento medio en el recuento de células T CD4 fue de 230 células / mL en ambos grupos de tratamiento
- Similar resultado a la semana 96 de seguimiento.
- Eventos adversos graves relacionados con el fármaco $<1\%$ frente a 1%

FLAMINGO [Clotet et al, 2014³⁰; Molina et al, 2015³¹]: Basado en un ensayo abierto aleatorizado, controlado; 488 adultos (edad media 34 años, 85% hombres) con infección por VIH-1 (carga viral $\geq 1,000$ copias/ml) y sin tratamiento antirretroviral previo fueron aleatorizados a dolutegravir 50 mg por vía oral una vez al día versus darunavir 800 mg más ritonavir 100 mg por vía oral una vez al día durante 96 semanas.

Todos los pacientes recibieron inhibidores nucleósido de la transcriptasa inversa (tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina según el investigador).

El éxito virológico definido como una carga viral <50 copias / ml.

En un ensayo diseñado para probar la no inferioridad de dolutegravir, pero se realizó un análisis de superioridad después de la no inferioridad

Comparando Dolutegravir versus Darunavir reforzado con ritonavir en un análisis provisional de 48 semanas:

- Éxito virológico en 90% frente a 83% ($p = 0,025$).
- Eventos adversos graves en el 11% frente al 5% (no se informó el valor de p)
- Discontinuación debido a eventos adversos en 2% vs. 4%

Fallo virológico en $<1\%$ en cada grupo.

SINGLE [Walmsley et al, 2013³²; Stellbrink et al, 2013³³]: Basado en un ensayo, 844 pacientes con VIH naive al tratamiento y nivel de ARN del VIH $> 1,000$ copias / ml aleatorizados a 1 de 2 tratamientos una vez al día durante 96 semanas.

- Dolutegravir 50 mg más Abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg
- Efavirenz 600 mg / Tenofovir 300 mg / Emtricitabina 200 mg

²⁸ Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al, and the SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381: 735–43.

²⁹ Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al, and the extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 927–35.

³⁰ Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al, and the ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383: 2222–31.

³¹ Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV* 2015; 2: e127–36

³² Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al, and the SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369: 1807–18.

³³ Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al, and the SPRING-1 Team. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013; 27: 1771–78.

El 98,7% tuvo ≥ 1 dosis de la medicación del estudio y se incluyeron en el análisis. Comparando dolutegravir más abacavir/lamivudina vs. efavirenz/tenofovir/emtricitabina

- ARN del VIH <50 copias/ml en 88% frente a 81% ($p = 0,003$)
- La media del tiempo para la supresión viral fue: 28 días frente a 84 días ($p < 0,001$).
- Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos en 2% frente a 10%.
- Dolutegravir más abacavir-lamivudina asociada con aumento del recuento de células CD4 ($p < 0,001$)
- mayor riesgo de insomnio y menor riesgo de mareos, sueños anormales, erupción y ansiedad

Los estudios SPRING, FLAMINGO y SINGLE para la variable discontinuación del tratamiento por eventos adversos graves, solo mostraron frecuencia de eventos adversos graves.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. ENSAYOS CLÍNICOS

Hoffman et al. (2016)³⁴ En un estudio de cohorte de pacientes infectados por el VIH que habían iniciado el tratamiento con un Inhibidor de la Integrasa (INSTI) en dos grandes clínicas alemanas (ambulatorio) entre 2007 y 2016, compararon las tasas de discontinuación debido a eventos adversos (EA) dentro de los 2 años de comenzar el tratamiento con dolutegravir, raltegravir o elvitegravir/cobicistat. También evaluaron los factores asociados con la discontinuación de dolutegravir.

Se iniciaron un total de 1950 terapias basadas en Inhibidores de la Integrasa en 1704 pacientes elegibles para el análisis dentro del período de observación. Las tasas estimadas de cualquier evento adverso y de eventos adversos neuropsiquiátricos que llevaron a la discontinuación a los 12 meses fueron de 7.6% y 5.6%, respectivamente, para dolutegravir ($n = 985$), 7.6% y 0.7%, respectivamente, para elvitegravir ($n = 287$), y 3.3% y 1.9%, respectivamente, para raltegravir ($n = 678$). Se observaron efectos adversos neuropsiquiátricos que condujeron a la interrupción del tratamiento con dolutegravir más frecuentemente en mujeres [cociente de riesgo (HR) 2.64; Intervalo de confianza (IC) del 95% 1.23–5.65; $P = 0.012$], en pacientes mayores de 60 años (HR: 2.86; IC 95%: 1.42–5.77; $P = 0.003$).

Los autores concluyeron que en esta gran cohorte, la tasa de discontinuación del tratamiento con dolutegravir debido a eventos adversos neuropsiquiátricos fue significativamente más alta que para otros INSTI, en casi el 6% en 12 meses. A pesar de las limitaciones de este estudio retrospectivo, las tasas de interrupción casi tres veces mayores observadas entre las mujeres y los pacientes de mayor edad subrayan la necesidad de una mayor investigación, especialmente en las poblaciones de pacientes que generalmente están poco representadas en los ensayos clínicos.

Elzi et al. (2017)³⁵ Un estudio de cohorte prospectivo (Swiss HIV Cohort Study) para comparar la frecuencia y los factores de riesgo de las discontinuaciones del tratamiento relacionadas con la toxicidad entre raltegravir y dolutegravir.

De los 4041 pacientes que iniciaron TAR que contenían Raltegravir ($n=2091$) o Dolutegravir ($n=1950$), 568 pacientes suspendieron la TAR durante el primer año, lo que corresponde a una tasa de 15.5 [IC95% 14.5–16.9] discontinuaciones por 100 pacientes/año. 10 pacientes con raltegravir (0,5%) y dos pacientes con dolutegravir (0,1%) demostraron fracaso virológico. El motivo principal de la discontinuación del tratamiento antirretroviral fue la conveniencia

³⁴ Hoffmann C., Welz T. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV Medicine (2016). DOI: 10.1111/hiv.12468.

³⁵ Elzi et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir for the Swiss HIV Cohort Study Group. AIDS 2017, 31:1853–1858

expresada como el deseo del paciente, la decisión del médico o la simplificación del tratamiento (n=302). La toxicidad ocurrió en el 4,3% de los pacientes tratados con raltegravir y en el 3,6% con dolutegravir, respectivamente. En el análisis multivariable, el único factor de riesgo independiente para discontinuar el tratamiento antirretroviral debido a la toxicidad fue el sexo femenino (cociente de riesgo 1.98, IC95% 1.45–2.71, P <0.001).

Las complicaciones neuropsiquiátricas fueron los eventos adversos tóxicos notificados con mayor frecuencia y más frecuentes en el dolutegravir (n=33, 1.7%) en comparación con el grupo de raltegravir (n=13, 0.6%). El riesgo de discontinuación por neurotoxicidad fue menor para raltegravir que para dolutegravir en el análisis multivariable (cociente de riesgo 0,46; IC95%: 0,22 a 0,96, p = 0,037).

b. Reportes de reacciones adversas en FDA y EMA

FDA³⁶ Las reacciones adversas más comunes de intensidad moderada a severa e incidencia al menos el 2% (en los que recibieron dolutegravir en cualquier ensayo con adultos) son Insomnio, fatiga y dolor de cabeza.

EMA³⁷ Tabla de reacciones adversas reportadas por el uso de dolutegravir

| | | |
|---|-----------------|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad (ver sección 4.4) |
| | Poco frecuentes | Síndrome de Reconstitución Inmune (ver sección 4.4)** |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuentes | Insomnio |
| | Frecuentes | Sueños anormales |
| | Frecuentes | Depresión |
| | Frecuentes | Ansiedad |
| | Poco frecuentes | Ideas o intentos de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica) |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Mareo |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Náuseas |
| | Muy frecuentes | Diarrea |
| | Frecuentes | Vómitos |
| | Frecuentes | Flatulencia |
| | Frecuentes | Dolor abdominal alto |
| | Frecuentes | Dolor abdominal |
| | Frecuentes | Molestia abdominal |
| Trastornos hepatobiliares | Poco frecuentes | Hepatitis |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción |
| | Frecuentes | Prurito |

³⁶ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de TIVICAY® (Dolutegravir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³⁷ European Medicine Agency (EMA).Ficha técnica de TIVICAY® (Dolutegravir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/>



| | | |
|---|-----------------|--|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Poco frecuentes | Artralgia |
| | Poco frecuentes | Mialgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Fatiga |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes | Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) |
| | Frecuentes | Aumento de creatinfosfoquinasa (CPK) |

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Según la información brindada por la Dirección de Prevención y Control de VIH/SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual y Hepatitis, Dolutegravir sería utilizado en 1000 pacientes adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con contraindicación o reacción adversa con el uso de efavirenz. El costo informado por la DGIESP es de S/18.00³⁸ por cada tableta de Dolutegravir.

| Medicamento | Dosis diaria | Costo diario | Costo tratamiento año-paciente | 1000 pacientes |
|---------------------------|--------------|---------------------|--------------------------------|----------------|
| Dolutegravir 50mg tableta | 1 tableta | 18.00 ³⁹ | 6570 | 6 570 000 |

Dolutegravir, sin considerar los costos de los antirretrovirales que componen el régimen de base optimizada, representaría un gasto anual adicional al sistema de salud de S/ 6 570 000.

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

AGENCIAS REGULADORAS

En la Food and Drug Administration (FDA)⁴⁰, Dolutegravir se encuentra aprobado desde el 2013, indicado en:

- Combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en pacientes pediátricos con un peso mínimo de 30 kg.
- Combinación con rilpivirina como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos para reemplazar el actual régimen antirretroviral en aquellos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 menos de 50 copias por ml) en un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses con ningún antecedente de fracaso del tratamiento o sustituciones conocidas asociadas con resistencia a cualquiera de los agentes antirretrovirales

La European Medicines Agency (EMA)⁴¹, el 2014, autorizó el uso de Dolutegravir en la Unión Europea, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

³⁸ Memorándum N° 1772-2018-DGIESP/MINSA. Expediente N° 18-038497.

³⁹ Memorándum N° 1772-2018-DGIESP/MINSA. Expediente N° 18-038497.

⁴⁰ European Medicine Agency (EMA).Ficha técnica de TIVICAY® (Dolutegravir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/>

⁴¹ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de TIVICAY® (Dolutegravir) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD^{42,43}

Dolutegravir 50 mg tableta se encuentra considerada en la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2017), pero no en la 6ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para Niños.

| 6.4.2.4 Integrase inhibitors | |
|-------------------------------------|---|
| dolutegravir | Tablet: 50 mg |
| raltegravir* | Tablet (chewable): 25 mg; 100 mg. Tablet: 400 mg <i>*for use in pregnant women and in second-line regimens in accordance with WHO treatment guidelines.</i> |

XI. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

1. La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) la autorización de uso del medicamento Dolutegravir 50mg tableta, no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento antirretroviral de pacientes adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en los casos de contraindicación al uso de Efavirenz o el desarrollo de eventos adversos graves al mismo. Según el informe, los casos estimados por la DGIESP para el año 2019 es de 1000 casos.
2. Efavirenz se ha utilizado ampliamente como parte de la terapia de primera línea en una combinación triple. Los efectos secundarios observados con efavirenz incluyen toxicidad del sistema nervioso central (SNC), transaminasas hepáticas elevadas y prolongación del intervalo QT. En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas notificadas frecuentemente fueron, entre otras, mareos, insomnio, somnolencia, falta de concentración y sueños extraños. El 19% de los pacientes experimentaron síntomas del SNC con una intensidad de moderada a grave (grave 2%) en comparación con el 9% (grave 1%) de los pacientes del grupo control. Solo el 2% de los pacientes tratados con efavirenz interrumpió el tratamiento debido a estos síntomas.

En ensayos clínicos los efectos adversos psiquiátricos graves reportados con efavirenz fue < del 1% (reacciones maníacas 0.1%, reacciones paranoide 0.4%, comportamiento agresivo 0.4%, intentos de suicidio fallidos 0.4%, ideas suicidas 0.6%) salvo la depresión grave que fue 1.6%. En una revisión sistemática se reportó que no hubo diferencia entre el tratamiento con efavirenz y otros agentes antirretrovirales de primera línea en el riesgo de cualquier evento adverso grave. La tasa de ideación suicida fue baja (0.6%) y no se informaron suicidios.

3. El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, informó que durante el año 2017 se reportaron 326 reacciones adversas a efavirenz, de las cuales 08 corresponden a reacciones adversas graves (2.5%), dentro de ellas ideación suicida (0.3%).

⁴² World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017

⁴³ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. 2017

4. Dolutegravir (DTG), es un inhibidor de la integrasa que se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de T_{max} de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad depende de la composición del alimento, alimentos con alto contenido en grasas aumentó el AUC (0-∞), la C_{max} de DTG. Por lo tanto, se recomienda tomar DTG con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa. DTG se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas y está presente en el líquido cefalorraquídeo, en el tracto genital femenino y masculino. DTG se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. DTG tiene una vida media terminal de ~ 14 horas poblacional.
Efectos adversos:
Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: insomnio, sueños anormales, depresión, ansiedad; poco frecuentes: ideas o intento de suicidio (especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica)
Trastornos del SNC: Muy frecuentes: cefalea; frecuentes: mareo.
5. En los sumarios, Dynamed no hace ninguna recomendación. Sin embargo UpToDate refiere que los efectos secundarios de la salud mental a menudo disminuyen con un cambio de efavirenz a un inhibidor de la integrasa como raltegravir o elvitegravir, o a otro inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa, como la rilpivirina.
Aunque, efavirenz es más comúnmente asociado con los efectos secundarios del SNC, aproximadamente del 5 al 10 por ciento de los pacientes no toleran el dolutegravir. Varios estudios han encontrado que el dolutegravir puede causar insomnio, dolor de cabeza y otros síntomas. Estos efectos secundarios generalmente se resuelven cuando el agente se cambia a otra opción; sin embargo, no está claro si se resuelven cuando se utiliza un inhibidor de la integrasa diferente.
También hay reportes de depresión grave con raltegravir y dolutegravir, y se ha sugerido que, para algunos individuos, los efectos secundarios neuropsiquiátricos pueden ser un efecto de clase de los inhibidores de la integrasa. Los autores refieren, que en su experiencia, estos efectos secundarios graves para la salud mental son raros, pero si ocurren, sugieren cambiar la terapia
6. En las Guías de Práctica Clínica:
 - La OMS en el caso de contraindicación a efavirenz recomienda sustituir efavirenz por nevirapina; en el caso de ginecomastia sustituir efavirenz por nevirapina u otra clase terapéutica (ya sea un inhibidor de integrasa o inhibidor de proteasa), en el caso de síntomas del SNC recomiendan usar efavirenz a una dosis más baja (400 mg / día) o sustituirlo por nevirapina o un inhibidor de la integrasa (Dolutegravir) si EFV 400 mg no es efectivo para reducir los síntomas. En el caso de reacciones de hepatotoxicidad grave o hipersensibilidad, recomiendan sustituir efavirenz por otra clase terapéutica (inhibidores de la integrasa o inhibidor de proteasa).
 - La guía de la European AIDS Clinical Society, recomienda cambiar medicamentos individuales con la misma barrera genética (por ejemplo, cambio de efavirenz a raltegravir) es virológicamente seguro en ausencia de resistencia al nuevo compuesto.
 - La guía Sueca, recomienda cambiar efavirenz por rilpivirina, en pacientes con una respuesta satisfactoria al tratamiento y sin un fracaso previo del tratamiento que presentan efectos secundarios de efavirenz (nivel de recomendación A).
7. La DGIESP en la Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto con infección por el VIH recomienda, reemplazar Efavirenz por Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg ó Dolutegravir 50mg en los casos de contraindicación al uso de Efavirenz o el desarrollo de eventos adversos graves al mismo.



8. En el metaanálisis en red, donde se evaluaron los terceros agentes de primer línea, los autores concluyeron que entre los pacientes sin tratamiento antirretroviral, el uso de un INSTI más dos INTI, particularmente dolutegravir y raltegravir, tiene una eficacia y una tolerancia superiores a los regímenes de efavirenz más dos INTI, y efavirenz en dosis bajas (400mg) es no-inferior a la dosis estándar de efavirenz (600mg), su tolerancia mejorada podría ser parte de una solución más grande para mejorar la continuidad del tratamiento con efavirenz, lo cual es un desafío, particularmente en países con bajos y medianos ingresos. Cabe señalar, que si bien Dolutegravir, Raltegravir, Efavirenz en dosis bajas e incluso Darunavir/r tendieron a ser protectores de la discontinuación debida a eventos adversos comparada con Efavirenz en dosis estándar, este metaanálisis en red, no proporcionó información de eventos adversos graves, ni de mortalidad que es la principal preocupación de la DGIESP con el uso de efavirenz 600mg, debido a que los datos de los estudios fueron insuficientes.

Los estudios SPRING, FLAMINGO y SINGLE para la variable discontinuación del tratamiento por eventos adversos graves, solo mostraron frecuencia de eventos adversos graves.

En un estudio de cohorte (Hoffman, 2016) se reportaron que la tasa de discontinuación del tratamiento con dolutegravir debido a eventos adversos neuropsiquiátricos fue significativamente más alta que para raltegravir o elvitegravir/c, en casi el 6% en 12 meses, otro estudio de cohorte (ELZI, 2017) reportó que las complicaciones neuropsiquiátricas fueron los eventos adversos tóxicos notificados con mayor frecuencia y más frecuentes con Dolutegravir (1.7%) en comparación con el raltegravir (0.6%). El riesgo de discontinuación por neurotoxicidad fue menor para raltegravir que para dolutegravir en el análisis multivariable (cociente de riesgo 0,46; IC95%: 0,22 a 0,96, $p = 0,037$).

9. Dolutegravir, sin considerar los costos de los antirretrovirales que componen el régimen de base optimizada, representaría un gasto anual adicional al sistema de salud de S/ **6'570,000**.
10. Dolutegravir, no se encuentra incluido en el PNUME, pero sí Lopinavir/r, alternativa considerada en la Norma Técnica. Asimismo, en Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de la TBC, ITS, VIH SIDA y malaria se encuentra incluido el medicamento raltegravir. Considerando que dolutegravir y raltegravir, tiene una eficacia y una tolerancia superiores a los regímenes de efavirenz y Lopinavir/r; el uso de Dolutegravir sería una alternativa para la atención de este grupo de pacientes en la que el uso de efavirenz está contraindicado o presentan reacción adversa grave al mismo.

XII. CONCLUSIONES

En relación a lo anteriormente indicado, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, autoriza el uso del medicamento Dolutegravir 50 mg tableta única y exclusivamente en aquellos pacientes adultos con infección del VIH en los que el uso de efavirenz esté contraindicado o presentan reacción adversa grave al mismo con las siguientes condiciones:

- La DGIESP, a través de su Dirección de prevención y Control de VIH/SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual y Hepatitis; dada la incidencia de eventos adversos graves con el uso de efavirenz, deberá realizar la determinación adecuada del número de casos para el tratamiento con Dolutegravir, así como el monitoreo y seguimiento de una correcta utilización, de acuerdo a la condición autorizada por DIGEMID y lo establecido en la Norma Técnica de Salud, dado el alto impacto económico que este representaría a nuestro sistema de salud público.



- La DGIESP, debe garantizar que el personal de salud identifique y notifique toda sospecha de reacción adversa que se pueda presentar con el uso de Dolutegravir de acuerdo a lo establecido a la normatividad vigente e
- Informar a la DIGEMID cada seis meses el número de los casos que determine el uso de Dolutegravir.

Asimismo, teniendo en cuenta la información proporcionada por el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de la DIGEMID, en la cual los eventos adversos graves reportados con el uso de efavirenz durante el año 2017 no supera los 10 casos, sugerimos a la DGIESP reconsiderar el número de casos estimados para el año 2019.