

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 24-2021

Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir 300mg+300mg+50mg CDF

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE ELECCIÓN DE LA
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
-1 (VIH-1) EN PACIENTES ADULTOS, ADOLESCENTES Y
PEDIÁTRICOS

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos
Esenciales-PNUME)

Lima, junio de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Unidad funcional de uso racional de medicamentos - UFURM



Ministerio de Salud (MINSa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra

Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

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. Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir 300mg+300mg+50mg CDF como tratamiento de primera línea de elección de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana -1 (VIH-1) en pacientes adultos, adolescentes y pediátrico. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 24-2021. Lima, Perú. Junio 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

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

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Datos epidemiológicos	5
1.2. Descripción de la tecnología de interés	6
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	6
1.2.2. Farmacodinamia	7
1.2.3. Farmacocinética	7
1.2.4. Posología y forma de administración	10
1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	11
1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	12
2. PREGUNTA CLINICA	14
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	14
3.1. Estrategia de búsqueda	14
3.2. Criterios de inclusión	15
3.3. Criterios de exclusión	15
3.4. Estudios identificados y seleccionados	15
4. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	16
4.1 SUMARIOS	16
4.2 Guías de Práctica Clínica	17
4.3 Evaluación de Tecnologías Sanitarias	25
4.4 Revisiones Sistemáticas	27
5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	29
5.1 Revisiones Sistemáticas	29
5.2 Centro Nacional de Farmacovigilancia Y Tecnovigilancia	30
6. DATOS DE CONSUMO	31
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS	31



8. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS	32
9. CONCLUSIONES	33

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.



1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de la combinación a dosis fija (CDF) de Tenofovir 300mg + Lamivudina 300mg + Dolutegravir 50mg tableta al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, como tratamiento de primera línea de elección de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos y adolescentes.

Denominación Común Internacional:	Tenofovir / Lamivudina / Dolutegravir
Formulación solicitada	Tenofovir 300mg / Lamivudina 300mg / Dolutegravir 50mg tableta
Registro Sanitario¹:	No hay RS
Alternativas en el PNUME²:	- Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg / Emtricitabina 200mg / Efavirenz 600mg tableta (combinación a dosis fija) - Tenofovir 300mg / emtricitabina 200mg (combinación a dosis fija) + efavirenz 600mg tableta - Tenofovir 300mg + lamivudina 150mg + efavirenz 200mg.
Nº de casos estimados	45,000 casos

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH o HIV) es un retrovirus que se introdujo por primera vez en humanos en África alrededor de 1920. El riesgo de transmisión de personas infectadas a no infectadas varía según la ruta de exposición, la carga viral de la persona transmisora y las intervenciones preventivas utilizadas por las personas infectadas y no infectadas en el momento de la interacción.³

Sin tratamiento, la infección por VIH conduce casi invariablemente al síndrome clínico del SIDA, que tiene una esperanza de vida de aproximadamente 3 años desde el momento del diagnóstico del SIDA.

La terapia antirretroviral (ART o TAR) puede tener un beneficio dramático para las personas que viven con el VIH y que pueden mantener la carga viral del VIH suprimida. En los pacientes que utilizan ART que permanecen virológicamente suprimidos y mantienen recuentos de células T CD4 > 500 células / mL, la supervivencia parece ser casi equivalente a la de personas sin VIH con comorbilidades similares. En los

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2021.

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Junio 2021.

³ Overview of HIV Infection. DYNAMED. Fecha de acceso: Junio 2021. <https://www.dynamed.com/condition/overview-of-hiv-infection>



pacientes que usan TAR y que permanecen virológicamente suprimidos, el riesgo de transmisión se reduce a cero (indetectable = intransmisible).

Valoración

La CDC recomienda un algoritmo de prueba de 3 pasos que incluye 2 inmunoensayos y una prueba de amplificación de ácido nucleico confirmatoria. El Western blot del VIH ya no se recomienda como prueba de diagnóstico de confirmación.

Los pacientes con infección por VIH se presentan con mayor frecuencia en la atención médica con:

- prueba de detección positiva hecha por solicitud del paciente o del médico
- VIH agudo
- Infección oportunista relacionada con el VIH
- Neoplasia maligna relacionada con el VIH

Una evaluación médica inicial debe incluir:

- un historial médico completo con atención específica a los factores de riesgo del VIH en curso, las condiciones médicas y psiquiátricas crónicas.
- enfoque específico en los medicamentos actuales, incluida la profilaxis previa o posterior a la exposición, exposiciones previas a antirretrovirales y exposiciones ocupacionales o no ocupacionales relevantes para la adquisición de patógenos oportunistas y no oportunistas.
- un examen físico completo que incluya, cuando sea apropiado, exámenes de fondo de ojo, recto y ginecológico.
- evaluación de laboratorio que incluye análisis de sangre completo, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, recuento de células T CD4 y carga viral del VIH, pruebas de resistencia al VIH, glucosa en sangre en ayunas y lípidos.
- detección de enfermedades de transmisión sexual, tuberculosis, infecciones por hepatitis B y C, toxoplasmosis y criptococosis, así como otras enfermedades fúngicas endémicas según lo indiquen las exposiciones geográficas.

Asimismo, es necesario brindar asesoramiento sobre los aspectos básicos de la infección su evolución y pronóstico, la prevención de la transmisión y prepara al paciente para comenzar el TAR según las condiciones psicosociales y médicas.

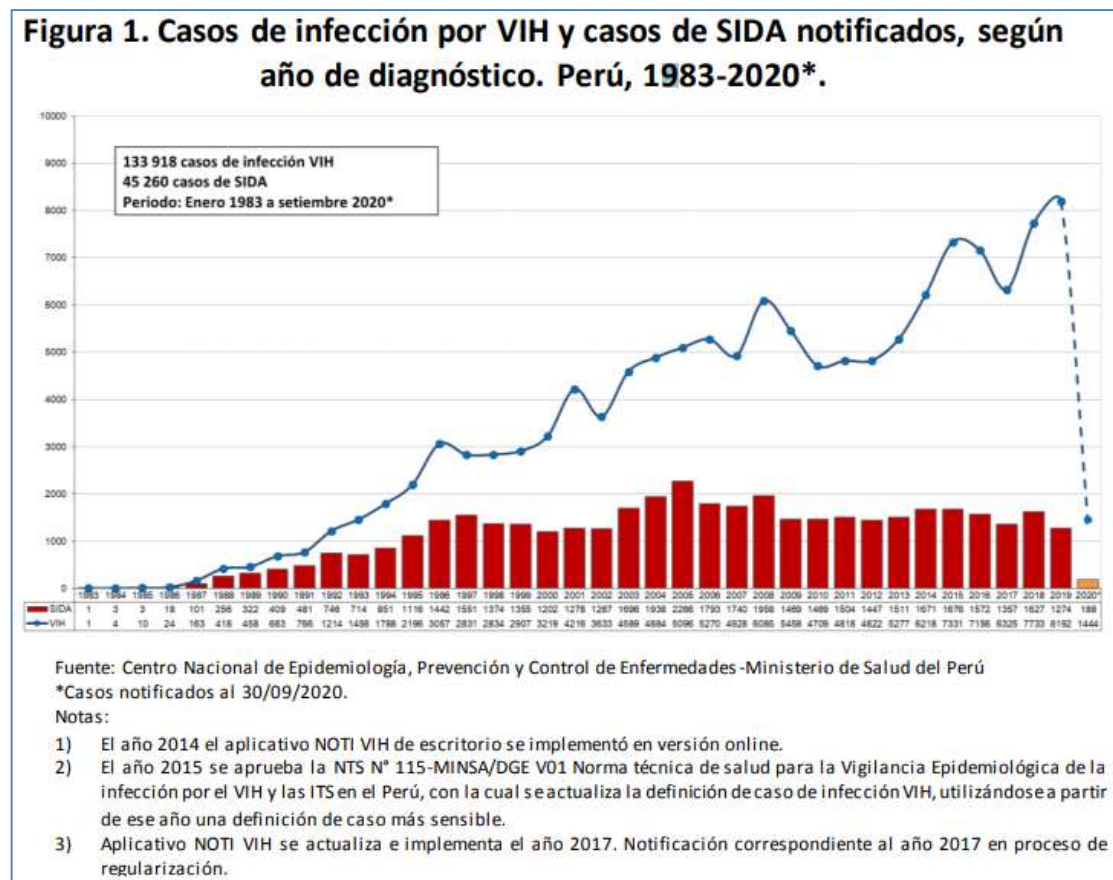
1.1.2. Datos epidemiológicos

Desde el comienzo de la epidemia, 76 millones de personas se han infectado con el virus del VIH y alrededor de 33 millones de personas han muerto a causa del VIH. A nivel mundial, 38 millones [31.6–44.5 millones] de personas vivían con el VIH a fines del 2019. Se estima que 0.7% [0.6-0.9%] de los adultos de 15 a 49 años en todo el mundo viven con VIH, aunque la carga de la epidemia continúa variando considerablemente entre países y regiones.⁴

En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades informa que desde el año 1983 en que se reportó el primer caso de sida

⁴ WHO. Global Health Observatory (GHO) data. HIVAIDS. Fecha de acceso: Junio 2021. A través de: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>

en el país, hasta setiembre de 2020 se han notificado un total de 133 918 casos de infección por VIH, de los cuales 45 260 se encuentran en estadio sida.⁵



1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

TENOFOVIR 300MG + LAMIVUDINA 300MG + DOLUTEGRAVIR 50MG CDF⁶

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico

Código ATC: J05AR27

MECANISMO DE ACCION

Dolutegravir: Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando el paso de transferencia de cadena de la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH. Los ensayos bioquímicos de transferencia de cadenas que utilizan integrasa de VIH-1 purificada y ADN de sustrato preprocesado dieron como resultado valores de CI50 de 2,7 nM y 12,6 nM.

⁵Boletín Mensual. Situación epidemiológica del VIH-Sida en el Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Fecha de acceso: Junio 2021. A través de https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/vih-sida/vih-sida_20209.pdf

⁶ Food and Drugs Administration (FDA). Ficha técnica de Tenofovir 300mg + Lamivudina 300mg + Dolutegravir 50mg Tableta. Fecha de acceso: Junio 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pepfar/210796Pl.pdf

Lamivudina (3TC): Es un análogo de nucleósido sintético. Intracelularmente, lamivudina se fosforila a su metabolito activo 5'-trifosfato, lamivudina trifosfato (3TC-TP). El principal modo de acción de 3TC-TP es la inhibición de la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1 mediante la terminación de la cadena de ADN después de la incorporación del análogo de nucleótido.

Tenofovr (TDF): Es un diéster de fosfonato de nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. El TDF requiere la hidrólisis inicial del diéster para su conversión en tenofovir y las fosforilaciones posteriores por parte de enzimas celulares para formar difosfato de tenofovir, un terminador de cadena obligado. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 compitiendo con el sustrato natural desoxiadenosina 5'-trifosfato y, después de la incorporación al ADN, mediante la terminación de la cadena del ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las ADN polimerasas α , β y de la ADN polimerasa mitocondrial y de mamíferos.

1.2.2. Farmacodinamia

Efectos sobre el electrocardiograma: Se ha realizado un ensayo exhaustivo de QT para dolutegravir. No se han evaluado los efectos de 3TC ni TDF como entidades únicas o de las tabletas de dosis fija de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato sobre el intervalo QT.

En un ensayo cruzado aleatorizado, controlado con placebo, 42 sujetos sanos recibieron administraciones orales de dosis única de placebo, suspensión de 250 mg de dolutegravir (exposiciones aproximadamente 3 veces superiores a la dosis de 50 mg una vez al día en estado de equilibrio), y moxifloxacina 400 mg (control activo) en secuencia aleatoria. Después del ajuste inicial y del placebo, el cambio medio máximo de QTc basado en el método de corrección de Fridericia (QTcF) para dolutegravir fue de 2,4 mseg (IC superior del 95% unilateral: 4,9 mseg). Dolutegravir no prolongó el intervalo QTc más de 24 horas después de la dosis.

Efectos sobre la función renal: El efecto de dolutegravir sobre la función renal se evaluó en un ensayo abierto, aleatorizado, de 3 brazos, paralelo, controlado con placebo en sujetos sanos ($n = 37$) que recibieron dolutegravir 50 mg una vez al día ($n = 12$), dolutegravir 50 mg dos veces al día ($n = 13$), o placebo una vez al día ($n = 12$) durante 14 días. Se observó una disminución en el aclaramiento de creatinina, determinada por recolección de orina de 24 horas, con ambas dosis de dolutegravir después de 14 días de tratamiento en sujetos que recibieron 50 mg una vez al día (disminución del 9%) y 50 mg dos veces al día (disminución del 13%).

Ninguna dosis de dolutegravir tuvo un efecto significativo sobre la tasa de filtración glomerular real o el flujo plasmático renal efectivo (determinado por el aclaramiento del fármaco sonda, para-amino hipurato) en comparación con el placebo.

1.2.3. Farmacocinética

Farmacocinética en adultos

Tabletas de dolutegravir, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir

Las exposiciones sistémicas medias de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato de los comprimidos combinados (50 mg / 300 mg / 300 mg) fueron comparables a las de los comprimidos de TIVICAY de ViiV USA (que contienen dolutegravir 50 mg), los comprimidos de EPIVIR de ViiV USA (que contienen lamivudina 300 mg) y tabletas VIREAD de Gilead sciences, Inc. EE. UU. (que contienen tenofovir

disoproxil fumarato 300 mg), respectivamente, cuando se administraron dosis únicas a sujetos sanos en ayunas y alimentados.

Dolutegravir: Después de la administración oral de dolutegravir, se observaron concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 3 horas después de la dosis. Con la dosificación de una vez al día, el estado de equilibrio farmacocinético se alcanza en aproximadamente 5 días con relaciones de acumulación promedio para AUC, C_{max} y C_{24h} que oscilan entre 1,2 y 1,5. Dolutegravir es un sustrato de glicoproteína P *in vitro*. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir. Dolutegravir se une en gran medida (mayor o igual al 98,9%) a las proteínas plasmáticas humanas según los datos *in vivo* y la unión es independiente de la concentración plasmática de dolutegravir. El volumen aparente de distribución (V_d / F) después de la administración de 50 mg una vez al día se estima en 17,4 L según un análisis farmacocinético poblacional.

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de UGT1A1 con alguna contribución del CYP3A. Después de una dosis oral única de dolutegravir, el 53% de la dosis oral total se excreta sin cambios en las heces. El treinta y uno por ciento de la dosis oral total se excreta en la orina, representado por un éter glucurónido de dolutegravir (18,9% de la dosis total), un metabolito formado por oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total) y su hidrolítico. Producto de N-desalquilación (3,6% de la dosis total). La eliminación renal del fármaco inalterado fue inferior al 1% de la dosis.

Dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas y un aclaramiento aparente (CL / F) de 1,0 L por hora según los análisis farmacocinéticos de la población.

Las propiedades farmacocinéticas de dolutegravir se han evaluado en sujetos adultos sanos y sujetos adultos infectados por VIH-1. La exposición a dolutegravir fue generalmente similar entre sujetos sanos y sujetos infectados por VIH-1.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): en 12 sujetos sin tratamiento previo que recibieron 50 mg diarios de dolutegravir más abacavir / lamivudina, la concentración media de dolutegravir en el LCR fue de 13,2 ng por ml (rango: 3,74 ng por ml a 18,3 ng por ml) de 2 a 6 horas posdosis después de 16 semanas de tratamiento. No se ha establecido la relevancia clínica de este hallazgo.

Polimorfismos en enzimas metabolizadoras de fármacos: En un metaanálisis de ensayos con sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n = 7) que confieren un metabolismo deficiente de dolutegravir tuvieron un aclaramiento de dolutegravir un 32% menor y un AUC 46% mayor en comparación con sujetos con genotipos asociados metabolismo normal a través de UGT1A1 (n = 41).

Lamivudina: después de la administración oral, 3TC se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente. Después de la administración oral de dosis múltiples de 300 mg de 3TC una vez al día durante 7 días a 60 sujetos sanos, la C_{max} en estado estacionario (C_{max}, ss) fue de 2,04 ± 0,54 mcg por ml (media ± DE) y el AUC en estado estacionario de 24 horas (AUC₂₄, ss) fue de 8,87 ± 1,83 mcg • hora por ml. La unión a las proteínas plasmáticas es baja.

Aproximadamente el 70% de una dosis intravenosa de 3TC se recupera como fármaco inalterado en la orina. El metabolismo de 3TC es una vía menor de eliminación. En humanos, el único metabolito conocido es el metabolito trans sulfóxido (aproximadamente el 5% de una dosis oral después de 12 horas). En la mayoría de los ensayos de dosis única en sujetos infectados por VIH-1, sujetos infectados por VHB o sujetos sanos con muestreo de suero durante 24 horas después de la dosificación, la

vida media de eliminación media observada ($t_{1/2}$) osciló entre 5 y 7 horas. En sujetos infectados por VIH-1, el aclaramiento total fue $398,5 \pm 69,1$ ml por minuto (media \pm DE).

Tenofovir: Las propiedades farmacocinéticas de TDF se resumen en la Tabla 8. Después de la administración oral de TDF, las concentraciones séricas máximas de tenofovir se alcanzan en 1.0 ± 0.4 horas.

Menos del 0,7% de tenofovir se une a proteínas plasmáticas humanas in vitro y la unión es independiente de la concentración en el intervalo de 0,01 a 25 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Aproximadamente del 70 al 80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como fármaco inalterado en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral única de TDF, la vida media de eliminación terminal de tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato: No se ha evaluado el efecto de los alimentos sobre las tabletas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato. Con base en las comparaciones de ensayos cruzados, no se prevé que la farmacocinética de dolutegravir, lamivudina y tenofovir se vea afectada significativamente por los alimentos, por lo que las tabletas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato pueden administrarse con o sin alimentos.

Poblaciones específicas

Deterioro hepático

Dolutegravir: Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. En un ensayo que comparó 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Puntuación B de Child-Pugh) con 8 controles sanos emparejados, la exposición de dolutegravir de una dosis única de 50 mg fue similar entre los 2 grupos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (puntuación A o B de Child-Pugh). No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (puntuación C de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de dolutegravir. Por tanto, no se recomienda el uso de dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lamivudina: Las propiedades farmacocinéticas de 3TC se han determinado en adultos con insuficiencia hepática. Los parámetros farmacocinéticos no se alteraron por la disminución de la función hepática. No se ha establecido la seguridad y eficacia de 3TC en presencia de enfermedad hepática descompensada.

Tenofovir: Se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir después de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en sujetos no infectados por el VIH con insuficiencia hepática de moderada a grave. No hubo alteraciones sustanciales en la farmacocinética de tenofovir en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos ilesos. No se requieren cambios en la dosis de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Debido a que las tabletas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato son una formulación de dosis fija y no pueden ajustarse en dosis, las tabletas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato no se recomiendan en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml por enfermedad renal en estadio (ESRD) que requiere hemodiálisis



Sexo: No existen diferencias de género significativas o clínicamente relevantes en la farmacocinética de los componentes individuales (dolutegravir, lamivudina o tenofovir disoproxil fumarato) según la información disponible que se analizó para cada uno de los individuos.

Raza: Dolutegravir y 3TC: No existen diferencias raciales significativas o clínicamente relevantes en la farmacocinética de dolutegravir o 3TC según la información disponible que se analizó para cada uno de los componentes individuales. TDF: No hubo números suficientes de grupos raciales y étnicos distintos de los caucásicos para determinar adecuadamente las posibles diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones.

Pacientes geriátricos: Dolutegravir: Los análisis de población que utilizaron datos farmacocinéticos combinados de la edad de los ensayos en adultos no tuvieron un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de dolutegravir.

3TC y TDF: la farmacocinética de 3TC o TDF no se ha estudiado en sujetos mayores de 65 años.

Pacientes pediátricos: Las tabletas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato no deben administrarse a pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg (88 libras).

Dolutegravir y 3TC: No se ha establecido la farmacocinética de la combinación de dolutegravir y 3TC en sujetos pediátricos.

TDF: Se evaluó la farmacocinética en estado estable de tenofovir en 8 sujetos pediátricos infectados por VIH-1 (de 12 a menos de 18 años). La media \pm DE Cmax y AUCtau son 0.38 ± 0.13 mcg / mL y 3.39 ± 1.22 mcg \cdot h / mL, respectivamente. La exposición a tenofovir alcanzada en estos sujetos pediátricos que recibieron dosis diarias orales de 300 mg de TDF fue similar a las exposiciones logradas en adultos que recibieron dosis de 300 mg de TDF una vez al día.

1.2.4. Posología y forma de administración

Pruebas antes del inicio y durante el tratamiento con tabletas de dolutegravir, lamivudina y fumarato de disoproxilo de tenofovir

Realice una prueba de embarazo antes de iniciar las tabletas de fumarato de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxilo en adolescentes y adultos en edad fértil. Antes o cuando se inicien las tabletas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato, realice pruebas a los pacientes para detectar la infección por el virus de la hepatitis B (VHB).

Antes del inicio y durante el tratamiento con comprimidos de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato, evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosa en orina y la proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, evaluar también el fósforo sérico.

Dosis recomendada

Las tabletas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato son un producto combinado de dosis fija que contiene 50 mg de dolutegravir, 300 mg de lamivudina (3TC) y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). El régimen de dosificación recomendado de comprimidos de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato

en pacientes adultos y pediátricos que pesen al menos 40 kg (88 libras) es de un comprimido una vez al día por vía oral con o sin alimentos.

Recomendación de dosificación con ciertos fármacos concomitantes

La dosis de dolutegravir (50 mg) en tabletas de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato es insuficiente cuando se coadministra con los medicamentos enumerados en la siguiente tabla que pueden disminuir las concentraciones de dolutegravir. Se recomienda el siguiente régimen de dosificación de dolutegravir.

Coadministered Drug	Dosing Recommendation
Efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, carbamazepine, or rifampin	An additional dolutegravir 50-mg tablet, separated by 12 hours from dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets, should be taken.

1.2.5. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA ⁷	EMA ⁸	AEMPS ⁹
Tenofovir disoproxil fumarato+Lamivudina+Dolutegravir CDF	Está indicado como un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos que pesen al menos 40 kg. Limitaciones de uso: No se recomienda el uso solo en pacientes con sustituciones de integrasa asociadas a resistencia o con sospecha clínica de resistencia al inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa porque la dosis de dolutegravir en comprimidos de dolutegravir, lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato es insuficiente en estas subpoblaciones	No registrado	No registrado

En el Perú, no se cuenta con registro sanitario de Tenofovir disoproxil fumarato+Lamivudina+Dolutegravir CDF.¹⁰

⁷ Food and Drugs Administration (FDA). Ficha técnica de Tenofovir 300mg + Lamivudina 300mg + Dolutegravir 50mg Tableta. Fecha de acceso: Junio 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pepfar/210796PI.pdf

⁸ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2021]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. Fecha de consulta Junio 2021. URL Disponible: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

¹⁰ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2021.



1.2.6. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

La combinación a dosis fija de Dolutegravir, 3TC (Lamivudina) y TDF (Tenofovir se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS-2019¹¹

Informe del 22 ° Comité de Expertos de la OMS¹²

El Comité de Expertos recomendó la adición de la formulación de combinación de dosis fija de dolutegravir + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato a la lista básica de la LME para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y adolescentes.

El Comité tomó en cuenta de la eficacia y seguridad demostradas de los regímenes basados en DTG en pacientes sin tratamiento previo y de que los regímenes basados en DTG ahora se recomiendan como terapia de primera línea preferida en las guías de la OMS para adultos y adolescentes que inician un tratamiento antirretroviral.

El Comité también consideró que la disponibilidad de dosis fijas de las combinaciones de terapias antirretrovirales brinda beneficios a los pacientes en términos de facilidad de administración y reducción de la cantidad de tabletas, lo que puede contribuir a mejorar la adherencia terapéutica.

Resumen de la evidencia: beneficios

La eficacia de dolutegravir (DTG) ha sido demostrada en sujetos sin tratamiento previo en tres estudios de fase III aleatorizados, controlados y multinacionales: SPRING-2, SINGLE y FLAMINGO. Los hallazgos de estos estudios fueron evaluados en la consideración de 2017 de dolutegravir por parte del Comité de Expertos y no se reproducen aquí.

Se evaluó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de un régimen basado en dolutegravir en una cohorte abierta de 564 adultos que recibieron dolutegravir en combinación con otros ARV (principalmente tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y lamivudina (3TC) o emtricitabina. (FTC) como terapia de primera o segunda línea. Entre los pacientes sin tratamiento previo que iniciaron DTG más TDF / 3TC o TDF / FTC, todos tuvieron supresión viral a los 6 meses de seguimiento y, en general, la supresión viral se produjo en el 82,9% a los seis meses.

El estudio NAMSAL ANRS asignó al azar a adultos infectados por el VIH en Camerún para recibir un régimen basado en dolutegravir (TLD) (n = 310) o un régimen que contenía efavirenz (TLE-400) (n = 303) como tratamiento de primera línea.

Los resultados preliminares de eficacia a las 48 semanas de tratamiento indican que la proporción de pacientes con ARN del VIH <50 copias / ml fue del 74,5% en el grupo de TLD y del 69% en el grupo de TLE-400. Menos pacientes con niveles iniciales de ARN del VIH > 100.000 copias / ml tuvieron una supresión virológica a <50 copias / ml: 66,2% en el brazo de TLD y 61,5% en el brazo de TLE-400. En este estudio, la supresión viral con TLD fue numéricamente más alta pero no estadísticamente superior a TLE-400; La resistencia a los NNRTI fue un determinante importante de la falla del TLE-400.

En los estudios clínicos hasta la fecha, los regímenes basados en dolutegravir fueron ya sea no inferior o superior en eficacia a los regímenes de comparación que contienen otros inhibidores de la integrasa, inhibidores de la proteasa potenciados e INNTI, independientemente de la población de pacientes. En los pacientes que iniciaron el tratamiento de primera línea, se produjo una supresión virológica exitosa en más pacientes que recibieron dolutegravir que los comparadores. Una revisión sistemática y

¹¹ World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children - 7th edition. 2019. [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2021]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

¹² The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019 (including the 21st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO Technical Report Series, No. 1021). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



un metanálisis realizado por la OMS en 2016 concluyó que entre los pacientes sin tratamiento previo, el tratamiento con un inhibidor de la integrasa (particularmente DTG) más dos NRTI, tuvo una eficacia y tolerancia superiores a los regímenes de atención estándar actual de efavirenz más dos NRTI.

Resumen de la evidencia: Seguridad

El perfil de seguridad general de dolutegravir en adultos se compara favorablemente con otros ARV incluidos en los ensayos clínicos informados anteriormente.

Ha habido múltiples informes de eventos neuropsiquiátricos entre pacientes que reciben tratamiento a base de dolutegravir desde su aprobación. Aunque dolutegravir parece producir menos de estos eventos en comparación con efavirenz en ensayos clínicos comparativos, algunos pacientes que reciben dolutegravir experimentan episodios de insomnio o depresión. La causalidad de estos eventos ha sido difícil de determinar, ya que se informa que muchos pacientes tienen antecedentes de síntomas psiquiátricos.

En la cohorte del sur de la India de pacientes de primera y segunda línea, los regímenes basados en dolutegravir fueron bien tolerados. La alanina aminotransferasa media (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) disminuyeron ligeramente en la cohorte durante el período de evaluación de 6 meses, la media de hemoglobina aumentó ligeramente y la función renal se mantuvo estable. En esta cohorte, no se informaron trastornos del sueño ni síntomas neuropsiquiátricos. La frecuencia de infecciones oportunistas disminuyó del 7,4% antes de comenzar con DTG al 3,3% después de seis meses de seguimiento.

Ninguno de los pacientes de esta cohorte interrumpió DTG durante el período de evaluación. Se informaron cuatro muertes (dos por sepsis y dos por encefalitis por citomegalovirus (CMV), consideradas no relacionadas con los ARV).

Un programa nacional de vigilancia de los resultados del parto realizado en Botswana comenzó a recopilar datos en mujeres que iniciaron el tratamiento con dolutegravir en 2014.

Un informe inicial de mujeres embarazadas que comenzaron a tomar un régimen de tratamiento basado en dolutegravir (n = 1729) o efavirenz (n = 4593) no identificó diferencias en el riesgo de resultados adversos del parto, incluso entre las que comenzaron el tratamiento durante el primer trimestre (es decir, diseño posterior al TAR). Sin embargo, un análisis intermedio de un segundo estudio de vigilancia de mujeres que quedaron embarazadas mientras ya recibían TAR (es decir, TAR antes de la concepción) identificó un número excesivo de defectos del tubo neural entre los bebés de mujeres que recibieron un régimen basado en dolutegravir. Se observaron defectos del tubo neural en 4 de 426 (0,94%) bebés nacidos de mujeres que recibieron dolutegravir en comparación con 14 de 11 300 (0,12%) bebés nacidos de mujeres que recibieron cualquier otro régimen de TAR y 61 de 66 057 (0,09%) bebés nacidos de Mujeres no infectadas por el VIH. Aunque ninguna de las mujeres afectadas estaba recibiendo suplementos de folato, no se han identificado otros factores de riesgo de defectos del tubo neural. Este estudio está en curso y se espera tener un análisis final en 2019. Mientras se esperan los resultados finales del estudio y los datos de otras fuentes, la OMS recomienda asesoramiento para mujeres en edad fértil y acceso a métodos anticonceptivos eficaces en aquellas que reciben dolutegravir. Sin embargo, también sugieren que un régimen basado en efavirenz sigue siendo seguro y eficaz en mujeres que planean quedar embarazadas.

La columna vertebral NRTI de TDF / 3TC tiene una extensa historia de uso en ART a nivel mundial y ha acumulado un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable. Las preocupaciones iniciales con respecto a la toxicidad renal y ósea potencialmente grave debido al componente TDF no se han confirmado durante años de experiencia clínica, aunque requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal significativa y, por lo tanto, no se usa generalmente en este subgrupo.

Además, los riesgos y beneficios potenciales de una implementación amplia de TLD fueron evaluados en un ejercicio de modelado de 2018 realizado por un grupo de investigadores independientes. El grupo utilizó los datos existentes para estimar la transmisión del VIH y la progresión de la enfermedad (teniendo en cuenta la resistencia a los medicamentos, la potencia de los medicamentos, la supresión viral diferencial y los resultados clínicos) para comparar los resultados de diferentes regímenes de TAR en varios escenarios. En su modelo, se advirtió el mayor número de años de vida ajustados por discapacidad en el escenario que proporciona TLD a todos los pacientes adultos sin restricciones durante 20 años en comparación a adultos con la intención de tener hijos y / o dependiendo de la documentación de supresión viral.

2. PREGUNTA CLINICA

¿En adultos, adolescentes y niños con infección por el VIH naïve al tratamiento antirretroviral, el uso de la CDF de tenofovir/lamivudina/dolutegravir es eficaz y seguro comparado con las alternativas del PNUME?

Formulación PICO:

Población	Adultos, adolescentes y niños con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana naïve a tratamiento antirretroviral
Intervención	Tenofovir/ Lamivudina / Dolutegravir 300mg+300mg+50mg combinación a dosis fija (CDF).
Comparador	<ul style="list-style-type: none">• Tenofovir 300mg + Lamivudina 300mg + Efavirez 600mg• Tenofovir/emtricitabina/Efavirenz 300mg + 200mg+600mg combinación a dosis fija
Outcome (Desenlace)	Remisión virológica Recuperación inmunológica Mortalidad Eventos adversos (EA) graves y generales

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

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 Haynes¹³ 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

¹³Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

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, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe a continuación en el anexo 1:

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- Best Practice. Hiv infection.

Guías de práctica clínica

Se encontraron 4 guías de práctica clínica:

- European AIDS Clinical Society (EACS)
- International AIDS Society-United States of America (IAS-USA)
- United States Department of Health and Human Services (DHHS)
- World Health Organization

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontró dos ETS de la CADTH

Revisiones sistemáticas (RS)

No se encontraron revisiones sistemáticas que comparen la combinación a dosis fija de tenofovir/lamivudina/dolutegravir 300mg/300mg/50mg con los medicamentos administrados por separado o con la CDF de tenofovir/emtricitabina/efavirenz 300mg/300mg/600mg.

Para el presente informe se analizó y se incluyó la RS/metaanálisis en red de Kanter y col. (2020) donde se compara tratamientos antirretrovirales de primera línea.

Estudios comparativos de eficacia y seguridad



Tampoco se encontraron ECAS con la CDF de tenofovir/lamivudina/efavirenz.

4. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

4.1 SUMARIOS

BEST PRACTICE¹⁴.

Se recomienda la terapia antirretroviral (TARV) para todos los pacientes infectados por el VIH, incluidos aquellos con infección aguda o primaria por el VIH, independientemente del recuento de CD4, ya que se ha demostrado que reduce el riesgo de progresión de la enfermedad, disminuye la enfermedad comórbida y previene la transmisión del VIH.

La solidez de esta recomendación fue reforzada por el estudio Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START), que encontró que el riesgo de desarrollar una enfermedad grave o muerte se redujo en un 53% entre los del grupo de tratamiento temprano, en comparación con los del grupo de tratamiento diferido.

Las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) respaldan la recomendación de iniciar el TARV en todos los pacientes que viven con el VIH, independientemente del recuento de CD4. El TARV debe iniciarse inmediatamente (tan pronto como sea posible) después del diagnóstico de VIH para aumentar la aceptación del TARV y la vinculación con la atención, disminuir el tiempo hasta la supresión viral, reducir el riesgo de transmisión y mejorar la tasa de supresión virológica. La OMS recomienda ofrecer un inicio rápido del TARV a todas las personas que viven con el VIH luego de un diagnóstico confirmado y una evaluación clínica, en pacientes que estén dispuestos y listos para comenzar el tratamiento y donde no exista contraindicación clínica. El inicio rápido del TARV se define dentro de los 7 días posteriores al diagnóstico, preferiblemente el mismo día del diagnóstico. Una revisión Cochrane de siete ensayos controlados aleatorios con más de 18.000 adultos encontró que el inicio rápido (dentro de los 7 días del diagnóstico) del TARV probablemente resulte en una mayor supresión viral a los 12 meses en comparación con el inicio estándar en entornos de ingresos bajos y medios.

La elección de combinaciones de fármacos eficaces requiere experiencia, especialmente en casos complejos. El tratamiento es mejor individualizado por un médico con experiencia en el manejo del VIH.

En la mayoría de las regiones, un régimen de terapia antirretroviral de primera línea generalmente consistirá en 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) en combinación con un tercer agente (generalmente un inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa [INSTI] si está disponible, o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa [INNTI] o inhibidor de proteasa potenciado [IP]).

Algunas guías ahora también recomiendan un régimen de dos medicamentos de un INSTI más un INTI (por ejemplo, dolutegravir más lamivudina) como régimen inicial, excepto en pacientes con ARN del VIH previo al tratamiento > 500.000 copias / ml o coinfección activa por hepatitis B, o aquellos que iniciarán el TAR antes de que estén disponibles los resultados de la prueba del genotipo del VIH o la prueba del virus de la hepatitis B

¹⁴ Best Practicie. HIV infection. Last Updated 23 Apr 2021. Fecha de acceso: Junio 2021.
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/555/pdf/555/HIV%20infection.pdf>

Regímenes iniciales recomendados para la mayoría de las personas con VIH (los regímenes han demostrado una eficacia virológica duradera, buen perfil de toxicidad/tolerabilidad y facilidad de uso):

Regímenes basados en INSTI:

- Bictegravir + tenofovir alafenamida + emtricitabina; o
- Dolutegravir + abacavir + lamivudine (solo para pacientes con antígeno leucocitario humano [HLA] -B * 5701 negativo); o
- Dolutegravir + tenofovir + lamivudine o emtricitabine
- Raltegravir + tenofovir + lamivudine o emtricitabine
-

Regímenes iniciales recomendados en ciertas situaciones clínicas (estos regímenes son tolerables, pero tienen algunas desventajas en comparación con los regímenes de primera línea mencionados anteriormente, o menos de apoyo de la evidencia):

Regímenes basados en INSTI:

- Elvitegravir + cobicistat + tenofovir + emtricitabine
- Raltegravir + abacavir + lamivudine o emtricitabine (solo para pacientes con antígeno leucocitario humano [HLA] -B * 5701 negativo y ARN del VIH <100.000 copias / ml.)

Regímenes basados en IP:

- Darunabir + ritonavir o cobicistat + tenofovir + lamivudine o emtricitabina
- Atazanavir + ritonavir o cobicistat + tenofovir + lamivudine o emtricitabina
- Darunabir + ritonavir o cobicistat + abacavir + lamivudine o emtricitabina (solo para pacientes con antígeno leucocitario humano [HLA] -B * 5701 negativo)

Regímenes basados en INNTI

- Doravirina + tenofovir + lamivudine o emtricitabine
- Efavirenz + tenofovir + lamivudine o emtricitabine
- Rilpivirine + tenofovir + lamivudine o emtricitabine (solo para pacientes con ARN del VIH <100.000 copias / ml y recuento de células CD4> 200 células / microlitro).

Dolutegravir debe usarse con precaución en mujeres en edad fértil y en aquellas que están tratando de concebir. Los datos han demostrado un mayor riesgo de defectos del tubo neural con los regímenes que contienen dolutegravir (0,3%) en comparación con el TAR que no contiene dolutegravir (0,1%). No se sabe si se trata de un efecto de clase de fármaco. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con un INSTI, se debe realizar una prueba de embarazo. Los beneficios y riesgos de usar dolutegravir en el momento de la concepción deben discutirse con las mujeres en edad fértil.

El dolutegravir es una opción alternativa, más que preferida, en las personas que están tratando de concebir, así como en las personas que no están tratando de concebir pero que son sexualmente activas y no usan anticonceptivos. Dolutegravir se puede utilizar en personas que utilizan métodos anticonceptivos eficaces

4.2 Guías de Práctica Clínica

European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 2019¹⁵. Europa.

El TARV se recomienda independientemente del recuento de CD4. En determinadas situaciones (es decir, menor recuento de CD4 o embarazo), existe una mayor urgencia de iniciar el TAR de inmediato.

- En personas con infecciones oportunistas, es posible que deba posponerse el inicio del TARV.
- Una posible excepción al inicio inmediato del TAR podrían ser los controladores del VIH, las personas con recuentos altos de CD4 y VIH-VL <1000 copias / ml, aunque incluso en estas personas se ha demostrado que el inicio del TAR aumenta el recuento de CD4, disminuye la inflamación y reduce el riesgo de eventos clínicos y prevenir la transmisión del VIH
- Se recomienda la prueba de resistencia genotípica antes de iniciar el TAR, idealmente en el momento del diagnóstico del VIH; de lo contrario, antes del inicio del TAR
- Si es necesario iniciar el TAR antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas genotípicas, se recomienda seleccionar un régimen de primera línea con una barrera alta a la resistencia (por ejemplo, un inhibidor de la proteasa, dolutegravir o bictegravir combinado con:
 - tenofovir disoproxil fumarato / emtricitabina,
 - tenofovir alafenamida / emtricitabina
 - tenofovir disoproxil fumarato / lamiduvina o
 - abacavir / lamiduvina.
- El hecho de que se proponga un inicio rápido, posiblemente el mismo día del TAR a personas recién diagnosticadas o se posponga hasta evaluaciones complementarias, depende del entorno y las circunstancias médicas, las indicaciones médicas para comenzar el TAR deben ser consideradas con mayor urgencia y evitar el riesgo de pérdida de la atención.

International AIDS Society-United States of America (IAS-USA) 2020 guideline¹⁶ sobre medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en adultos.

Regímenes generalmente recomendados

- bictegravir / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (IAS-USA Grado A, Nivel Ia)
- dolutegravir plus (IAS-USA Grado A, Nivel Ia)
 - TAF / emtricitabina
 - tenofovir disoproxil fumarato (TDF) / emtricitabina
 - TDF / lamivudina
- dolutegravir / lamivudina (IAS-USA Grado A, Nivel Ia)
 - no recomendado para
 - Inicio rápido, ya que los resultados de la evaluación de laboratorio de referencia deben revisarse antes del inicio.
 - pacientes con hepatitis B crónica o nivel de ARN del VIH > 500 000 copias/ml
 - pacientes en tratamiento por infección oportunista activa
 - puede no ser apropiado para pacientes con recuento de células CD4 <200 mc/L
 - vigilar de cerca la adherencia y la respuesta virológica

¹⁵ European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines 2020. Europa. 2020. Fecha de acceso: Junio 2021.
https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf

¹⁶ Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. 2020 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel JAMA. doi:10.1001/jama.2020.17025 published online October 14, 2020. Fecha de acceso: Junio 2021.

Se pueden utilizar regímenes alternativos en función de las características clínicas individuales, las preferencias, las consideraciones económicas o la falta de disponibilidad de otras opciones.

- darunavir / cobicistat / TAF / emtricitabina
- darunavir / cobicistat más TDF / lamivudina
- dolutegravir / abacavir / lamivudina
- doravirina / TDF / lamivudina
- doravirina más TAF / emtricitabina
- efavirenz (400 mg o 600 mg) más TDF / lamivudina
- efavirenz (400 mg o 600 mg) más TDF / emtricitabina
- raltegravir más TAF (o TDF) / emtricitabina
- raltegravir más TDF / lamivudina
- si el nivel de ARN del VIH previo al tratamiento <100.000 copias / ml y el recuento de células T CD4 \geq 200 células / mL
 - rilpivirina / TAF / emtricitabina
 - rilpivirina más TDF / lamivudina

Realizar HLA-B * 5701 en todos los pacientes antes del uso de abacavir (IAS-USA Grado A, Nivel Ia), y no administrar abacavir a pacientes con pruebas positivas.

United States Department of Health and Human Services (DHHS)¹⁷ sobre el inicio del TAR en pacientes con VIH1 recomienda:

Considerar los siguientes factores al seleccionar el régimen

- factores específicos del paciente
 - carga viral previa al tratamiento (nivel de ARN del VIH) y recuento de CD4
 - resultados de las pruebas de resistencia a fármacos genotípicos del VIH
 - Estado HLA-B * 5701 si se considera abacavir
 - preferencias del paciente y potencial de adherencia
 - momento del inicio del TAR después del diagnóstico
 - condiciones comórbidas y coinfecciones
 - embarazo o potencial de embarazo
- factores específicos del régimen
 - barrera genética a la resistencia a los medicamentos
 - efectos adversos
 - interacciones fármaco-fármaco
 - conveniencia, incluida la cantidad de píldoras, la frecuencia de dosificación y los requisitos alimentarios
 - costo y acceso

Regímenes iniciales recomendados para la mayoría de los pacientes con VIH (en orden alfabético)

- bictegravir / tenofovir alafenamida (TAF) / emtricitabina (DHHS Grado A, Nivel I)
- dolutegravir / abacavir / lamivudina solo para pacientes que son HLA-B * 5701 negativos (DHHS Grado A, Nivel I)
- dolutegravir más (TAF o tenofovir disoproxil fumarato [TDF]) más (emtricitabina o lamivudina) (DHHS Grado A, Nivel I)

¹⁷ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. 2021. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>. Fecha de acceso: Junio 2021.

- dolutegravir / lamivudina, excepto en pacientes con carga viral de VIH > 500.000 copias / ml, coinfección por hepatitis B o en quienes se inicia el TAR antes de que estén disponibles los resultados de la prueba de resistencia genotípica del VIH o la prueba de hepatitis B (DHHS Grado A, Nivel I)
- raltegravir plus (TAF o TDF) más (emtricitabina o lamivudina) (DHHS Grado B, Nivel I para TDF, DHHS Grado B, Nivel II para TAF).

Regímenes iniciales recomendados en determinadas situaciones clínicas

- pueden ser los regímenes preferidos para algunos pacientes, pero también pueden tener posibles desventajas en comparación con los regímenes recomendados o pueden tener datos de apoyo limitados
- Regímenes basados en el INSTI: elvitegravir / cobicistat / (TAF o TDF) / emtricitabina (DHHS Grado B, Nivel I para TDF o TAF) (consulte a continuación las consideraciones para las personas en edad fértil)
- Regímenes basados en IP
 - darunavir potenciado preferido sobre atazanavir potenciado, en general
 - (darunavir / cobicistat o darunavir / ritonavir) más (TAF o TDF) más (lamivudina o emtricitabina) (DHHS Grado A, Nivel I)
 - (atazanavir / cobicistat o atazanavir / ritonavir) más (TAF o TDF) más (lamivudina o emtricitabina) (DHHS Grado B, Nivel I)
 - (darunavir / cobicistat o darunavir / ritonavir) más abacavir / lamivudina solo para pacientes que son HLA-B * 5701 negativos (DHHS Grado B, Nivel II)
- Regímenes basados en INNTI
 - doravirina / TDF / lamivudina (DHHS Grado B, Nivel I)
 - doravirina más tenofovir alafenamida / emtricitabina (DHHS Grado B, Nivel III)
 - efavirenz más (TAF o TDF) más (emtricitabina o lamivudina)
 - efavirenz 600 mg más TDF más (emtricitabina o lamivudina) (DHHS Grado B, Nivel I)
 - efavirenz 400 mg / TDF / lamivudina (DHHS Grado B, Nivel I)
 - efavirenz 600 mg más TAF / emtricitabina (DHHS Grado B, Nivel II)
 - rilpivirina / (TAF o TDF) / emtricitabina solo para pacientes con ARN del VIH antes del tratamiento <100.000 copias y recuento de CD4 > 200 células / mL (DHHS Grado B, Nivel I)
- si abacavir, TAF y TDF no se pueden utilizar o no son óptimos
 - dolutegravir más lamivudina, excepto en pacientes con carga viral del VIH > 500.000 copias / ml, coinfección por hepatitis B o en quienes se inicia el TAR antes de que estén disponibles los resultados de la prueba de resistencia genotípica del VIH o la prueba de hepatitis B (DHHS Grado A, Nivel I)
 - darunavir / ritonavir más raltegravir dos veces al día para pacientes con ARN del VIH antes del tratamiento <100.000 copias y recuento de CD4 > 200 células / mL (DHHS Grado C, Nivel I)
 - darunavir / ritonavir una vez al día más lamivudina (DHHS Grado C, Nivel I)
- Consideraciones sobre el uso de inhibidores de la integrasa en adultos y adolescentes en edad fértil.
 - realizar una prueba de embarazo (DHHS Grado A, Nivel III)
 - consideraciones sobre dolutegravir
 - ✓ Discutir los beneficios y riesgos del uso de dolutegravir en el momento de la concepción, incluido el bajo riesgo de defectos del tubo neural, así como la relativa falta de información sobre la seguridad de otros agentes antirretrovirales comúnmente recetados en el momento de la concepción,

- para que el paciente pueda tomar una decisión informada (DHHS Grado A , Nivel III)
- ✓ para personas que intentan concebir (DHHS Grado B, Nivel II)
 - Los regímenes preferidos incluyen raltegravir, atazanavir / ritonavir o darunavir / ritonavir más TDF / emtricitabina, TDF / lamivudina o abacavir / lamivudina.
 - Opción alternativa de dolutegravir
 - ✓ para las personas que no planean concebir pero que no usan anticonceptivos y la opción alternativa de dolutegravir sexualmente activa (DHHS Grado B, Nivel II)
 - ✓ para las personas que utilizan métodos anticonceptivos eficaces, dolutegravir es una de las opciones recomendadas, pero se deben analizar los riesgos y beneficios para permitir una toma de decisiones informada (DHHS Grado A, Nivel III)
 - considerar un enfoque similar para el TAR que contenga bictegravir (DHHS Grado A, Nivel III)
 - no se debe prescribir elvitegravir / cobicistat durante el embarazo debido a concentraciones inadecuadas del fármaco durante el segundo y tercer trimestre (DHHS Grado A, Nivel II)

Organización Mundial de la Salud (OMS) (2019)¹⁸. Actualización de recomendaciones sobre regímenes antirretrovirales de primera y segunda línea

La OMS en su guía titulada "Recomendaciones actualizadas sobre regímenes antirretrovirales de primera y segunda línea" recomienda como régimen de primera línea preferido lo siguiente:

- En adultos y adolescentes: DTG combinado con tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC).
- En niños: DTG combinado con abacavir (ABC) + 3TC.

Box 1. Recommendations: first- and second-line ART regimens

First-line ART regimens*
1. Dolutegravir (DTG) in combination with a nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NRTI) backbone is recommended as the preferred first-line regimen for people living with HIV initiating ART <ul style="list-style-type: none">• Adults and adolescents^b (<i>strong recommendation, moderate-certainty evidence</i>)• Infants and children with approved DTG dosing (<i>conditional recommendation, low-certainty evidence</i>)
2. Efavirenz at low dose (EFV 400 mg) in combination with an NRTI backbone is recommended as the alternative first-line regimen for adults and adolescents living with HIV initiating ART ^c (<i>strong recommendation, moderate-certainty evidence</i>)
3. A raltegravir (RAL)-based regimen may be recommended as the alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available (<i>conditional recommendation, low-certainty evidence</i>)
4. A RAL-based regimen may be recommended as the preferred first-line regimen for neonates (<i>conditional recommendation, very-low-certainty evidence</i>)

*See Table 1 for ARV drug selection.
^bSee Box 2 on women and adolescent girls of childbearing potential using DTG.
^cExcept in settings with pretreatment HIV drug resistance to EFV/nevirapine (NVP) exceeding 10%.

Evidencia

¹⁸ Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Adultos y adolescentes

Una revisión sistemática actualizada realizada en 2018 evaluó la eficacia y seguridad de DTG entre las personas que viven con el VIH que comienzan la terapia de primera línea. La revisión incluyó 70 ensayos con 33148 personas asignadas al azar a 161 brazos de tratamiento. El análisis mostró evidencia de calidad alta a moderada de que un régimen con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) más DTG fue en general más eficaz (con mayor supresión viral y tasas de recuperación del recuento de células CD4 y menor riesgo de interrupción del tratamiento) que dos INTR más EFV 600 para adultos sin tratamiento previo. DTG también tuvo una mejor eficacia de supresión viral que otros inhibidores de la integrasa. Los regímenes que contienen DTG y EFV 600 fueron comparables con respecto a la mortalidad, las enfermedades definitivas del SIDA y la aparición de eventos adversos graves.

DTG tiene otras ventajas en comparación con EFV 600 mg, incluido un menor potencial de interacciones medicamentosas, una mediana de tiempo más corta para la supresión viral y una barrera genética más alta para desarrollar resistencia a los medicamentos. Su vida media prolongada, su bajo costo y su dosis baja significan que es factible incluir este fármaco en una combinación de dosis fija una vez al día. DTG también ha documentado actividad clínica e in vitro contra la infección por VIH-2, que es naturalmente resistente al EFV. La disponibilidad de este medicamento como una formulación genérica de dosis fija y las posibles reducciones de precios aplicables a la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos también respaldan el uso recomendado de DTG como la opción preferida para iniciar el TAR. DTG ha sido asociado con un mayor riesgo de insomnio y otras reacciones adversas neuropsiquiátricas, que merece una mayor investigación. En comparación con otros medicamentos ARV, la evidencia hasta la fecha no sugieren una mayor ocurrencia de otros eventos adversos graves a corto plazo, incluyendo eventos cardiovasculares, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune o comportamiento suicida.

Identificar los regímenes más adecuados para los adolescentes es de vital importancia dado el riesgo demostrado de adherencia subóptima en comparación con los adultos en algunos entornos, que los coloca en alto riesgo de fracaso del tratamiento y desarrollo de resistencia a los medicamentos. En este contexto, se ha dado un alto valor a los regímenes más aceptables, tolerables y tolerantes para adolescentes. Existe evidencia limitada sobre la efectividad de DTG versus EFV entre adolescentes; el Grupo de Desarrollo de Directrices respaldó la validez de extrapolar los datos de eficacia de ensayos con adultos cuando no se dispone de evidencia comparativa directa de eficacia en adolescentes.

La experiencia clínica y programática con DTG en países de ingresos bajos y medianos es limitada, y aún se desconoce la seguridad a largo plazo de DTG. Un posible problema de seguridad relacionado con los defectos del tubo neural entre los bebés nacidos de mujeres que estaban tomando DTG en el momento de la concepción se ha identificado a partir de un análisis de un estudio observacional en curso en Botswana. Se necesitan más datos sobre la seguridad y la eficacia de tomar DTG en el momento de la concepción y entre las personas que reciben rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis asociada al VIH. Se están realizando evaluaciones programáticas y ensayos clínicos que pueden informar las políticas futuras.

Recién nacidos y niños



La seguridad, tolerabilidad, eficacia y farmacocinética favorable de DTG para niños mayores de seis años se han demostrado en el corto plazo. Sin embargo, hay limitada experiencia con el uso de DTG en niños menores de seis años. Datos farmacocinéticos preliminares de un ensayo en curso con niños respaldan el uso de un enfoque de dosificación simplificado de 50 mg para adultos en niños que pesan 25 kg o más. De manera similar a lopinavir / ritonavir (LPV / r), DTG supera el alto nivel de resistencia a los INNTI previos al tratamiento, y un estudio reciente de 17 cohortes mostró que DTG puede lograr una buena supresión viral en niños mayores de seis años que pesan más de 15 kg y; es seguro y tolerable fuera de un entorno de ensayo controlado aleatorio. Se está identificando la dosificación apropiada basada en el peso para niños menores de seis años y que pesen menos de 15 kg, y se espera una dosificación aprobada para fines de 2019.

Todavía se está investigando la dosificación para el tratamiento de la tuberculosis asociada al VIH en niños.

El grupo de optimización de medicamentos antirretrovirales pediátricos, un grupo asesor de la OMS, ha respaldado la validez de extrapolar los datos de eficacia de los ensayos con adultos cuando no se dispone de evidencia de eficacia comparativa directa para niños. A menos que exista una justificación específica, la seguridad y los datos farmacocinéticos para niños deben seguir siendo la base para considerar cualquier nuevo medicamento ARV para las guías de tratamiento para bebés y niños que viven con el VIH. Debido a que falta evidencia comparativa entre la DTG y el estándar actual de atención en niños (EFV para niños mayores de tres años y LPV / r para niños menores de tres años), los datos se extrapolaron de estudios con adultos. En el análisis de datos de adultos, DTG fue superior a un régimen basado en LPV / r en términos de supresión viral a las 48 y 96 semanas, suspensión y eventos adversos graves emergentes y comparación indirecta de eventos adversos.

Por estas razones, el Grupo de Desarrollo de Directrices acordó que la DTG debería recomendarse como el régimen de primera línea preferido para los niños para los que existe una dosis aprobada de DTG (con la certeza de la evidencia calificada como baja debido a la extrapolación de estudios con adultos). A mediados de 2018, DTG se puede utilizar para niños mayores de seis años que pesen al menos 15 kg; Se espera una dosis aprobada de hasta cuatro semanas para fines de 2019. Debido a la experiencia limitada con DTG en niños, el Grupo de Desarrollo de Directrices también recomendó que debe tomarse para implementar un monitoreo activo de toxicidad de rutina.

Para los niños para quienes la dosis aprobada para DTG no está disponible, RAL es el único inhibidor de la integrasa que se puede utilizar desde el nacimiento. La aprobación de RAL se basó en datos de ensayos con niños que demostraron farmacocinética, seguridad, tolerabilidad y eficacia adecuadas de RAL para lactantes, niños y adolescentes entre cuatro semanas y 18 años y datos de farmacocinética y seguridad para recién nacidos. El RAL reduce con éxito la carga viral entre los lactantes con una carga viral alta y es seguro y bien tolerado por los recién nacidos y los lactantes con alto riesgo de infección. Su capacidad para reducir rápidamente la carga viral lo convierte en un candidato apropiado para el uso de primera línea entre bebés y niños pequeños para quienes la dosis de DTG aún no está disponible. Datos recientes respaldan el uso de RAL para niños con infección por tuberculosis asociada al VIH y que reciben tratamiento antituberculoso que contiene rifampicina (RAL en dosis de 12 mg / kg administrados dos veces al día como una formulación oral masticable).

Actualmente no hay evidencia directa que evalúe la eficacia del TAR basado en RAL versus LPV / a base de EFV en niños que viven con el VIH que inician el tratamiento. Similar a DTG, el Grupo de Desarrollo de Directrices extrapoló evidencia de estudios en

los que participaron adultos que muestra que RAL es superior a EFV y LPV / r en términos de supresión viral, con menos personas interrumpieron debido a eventos adversos y menos eventos adversos graves. La certeza de la evidencia fue baja, porque los datos fueron extrapolados de adultos.

RAL y NVP son actualmente la única opción de tratamiento para recién nacidos. Debido a que se carece de evidencia comparativa entre RAL y NVP para los recién nacidos, es necesario la extrapolación de los estudios de eficacia con adultos. Según los datos para adultos, el RAL en combinación con un esqueleto de NRTI apropiado para la edad es superior a un régimen basado en NVP en términos de supresión viral y cambio en el recuento de células CD4. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas para ningún otro resultado. La certeza de la evidencia se calificó como muy baja porque los datos se extrapolaron de adultos.

Table 1. Preferred and alternative first-line regimens in adults and adolescents

Populations			Preferred first line regimen	Alternative first line regimen(s)	Special situations
Adult men and adolescent boys			TDF + 3TC (or FTC) + DTG	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600mg	AZT + 3TC + EFV 600mg
Adult women and adolescent girls	Pregnant or breastfeeding ^a			TDF + 3TC (or FTC) + EFV 400mg	TDF + 3TC (or FTC) + PI/r ^b
	Not of childbearing potential				
	of child-bearing potential	Offered and using effective contraception		Choose to use DTG after informed choice	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600mg
Offered but not using effective contraception or without access to contraception or want to become pregnant ^a		Choose to use EFV after informed choice	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r ^b	TDF + 3TC (or FTC) + RAL	
Children			ABC + 3TC + DTG ^c	ABC + 3TC + LPV ABC + 3TC + RAL ^d	ABC + 3TC + EFV ^e (or NVP) AZT + 3TC + EFV ^e (or NVP) AZT + 3TC + LPV/r (or RAL)
Neonates			AZT + 3TC + RAL	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ^f

^a Based on programmatic practicality and uncertainty surrounding possible DTG effects after the neural tube closes at 28 days of gestation as noted by the originator and FDA, previous safe period after 8 weeks is now extended to after the first trimester. In practice, the majority of women will not yet know that they are pregnant during the first 8-12 weeks of pregnancy.

^b If the national prevalence of pre-treatment resistance to EFV or NVP is 10% or higher or if no other alternatives are available.

^c For age and weight groups with approved DTG dosing.[§]

^d RAL can be used as an alternative regimen if LPV/r solid formulations are not available.

^e EFV should not be used for children younger than three years of age.

^f If starting after 2 weeks of age.

[§] Women of childbearing potential who intend to become pregnant or who are not otherwise using or accessing effective contraception can receive DTG based regimens if they have been informed of the potential increase in the risk of neural tube defects (at conception and up to the end of first trimester) (See tables on page 24-25). However, many vulnerable and at-risk adolescent girls and women may not be able to negotiate when they want to become pregnant and/or might not be aware they are pregnant.

Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)¹⁹. MINSA. 2020.

El inicio del TARV debe realizarse dentro del plazo más corto posible. De no haber completado la evaluación del equipo multidisciplinario, estas se completarán posterior al inicio del TAR y su indicación.

Los esquemas de tratamiento antirretroviral para pacientes nuevos están basados en la combinación de dos (2) medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), más un tercer medicamento, el cual debe elegirse de acuerdo a la evaluación individual de los pacientes.

El esquema de primera línea de elección para pacientes adultos con infección por VIH, sin antecedentes de uso de antirretrovirales será:

Tabla 3: Esquema de Primera Línea para el Tratamiento Antirretroviral de la infección por VIH.

Esquema de elección	Dosis
Tenofovir 300mg/Lamivudina 300mg /Dolutegravir 50mg	1 Tableta en DFC cada 24 horas

DFC: Dosis Fija Combinada.

Si el esquema de elección está contraindicado o si se presentan eventos adversos relacionados al uso de Dolutegravir, el esquema alternativo será:

Esquema	Dosis
Tenofovir 300mg/Lamivudina 300mg /Efavirenz 400mg o Tenofovir 300mg/Emtricitabina 200mg /Efavirenz 600mg	1 Tableta en DFC cada 24 horas

4.3 Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). De la revisión de la CADTH se obtuvieron 2 recomendaciones de interés:

Recomendación del comité canadiense de expertos en drogas: Dolutegravir (2014)²⁰

El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda que se incluya dolutegravir para el tratamiento del VIH en adultos y niños de 12 años o más que no hayan recibido tratamiento previo y que hayan recibido tratamiento, en combinación con otros antirretrovirales.

¹⁹ NTS N°169-MINSA/2020/DGIESP "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Resolución Ministerial N° 1024-2020-MINSA. Fecha de acceso: Junio 2021. <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1482085/Resoluci%C3%B3n%20Ministerial%20N%C2%B01024-2020-MINSA.PDF>

²⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2014). CDEC Final Recommendation: Dolutegravir. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_tivicay_august_20_2014.pdf . Fecha de acceso: Junio 2021.

Razones de la recomendación:

- a. 2 ensayos controlados aleatorios (ECA) realizados en pacientes sin tratamiento previo demostraron que dolutegravir no era inferior a raltegravir (SPRING-2; N = 822) y, en combinación con abacavir / lamivudina, superior a efavirenz / tenofovir / emtricitabina (SINGLE; N = 833). Un ECA (SAILING; N = 724) demostró que dolutegravir fue superior al raltegravir en pacientes con experiencia en el tratamiento.
- b. Al precio presentado y la dosis recomendada (\$ 18,50; 50 mg una vez al día), el dolutegravir es menos costoso que el raltegravir (\$ 27,00; 400 mg dos veces al día).

Recomendación del comité canadiense de expertos en drogas: Dolutegravir/Lamivudine (2019)²¹

El Comité Canadiense de Expertos en Drogas de CADTH (CDEC) recomienda que se reembolse dolutegravir / lamivudina (DTG / 3TC) como un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes de 12 años o más y que pesen al menos 40 kg, sólo si se cumplen las siguientes condiciones.

Condiciones de reembolso

- Criterios de iniciación

El paciente debe no haber recibido ningún tratamiento antirretroviral (TAR) y tener una carga viral de VIH-1 ≤ 500.000 copias / ml.

- Condiciones de prescripción

El paciente debe estar bajo el cuidado de un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con VIH.

- Condiciones de precios

El costo de DTG / 3TC *no debe exceder el costo total del tratamiento del plan de medicamentos con el régimen alternativo menos costoso utilizado para el tratamiento del VIH-1, incluidos los componentes individuales utilizados en combinación.*

Razones de la recomendación

- a. Dos ensayos de fase III, aleatorios, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos, controlados con activos, de diseño idéntico, de fase III, en adultos sin tratamiento previo con infección por VIH-1 y con un virus del ácido ribonucleico (ARN) del VIH-1 carga de 1.000 copias / ml a ≤ 500.000 copias / ml (GEMINI-1, N = 719 y GEMINI-2, N = 722) comparó un régimen de 2 fármacos de DTG + 3TC con un régimen de 3 fármacos de DTG + tenofovir disoproxil fumarato / emtricitabina (TDF / FTC). Se demostró que la *combinación DTG + 3TC no es inferior a DTG + TDF / FTC* para lograr la supresión viral (proporción de pacientes con una carga viral del VIH-1 <50 copias / ml en la semana 48) utilizando un margen de no inferioridad aprobado por la FDA del 10%.
- b. Al precio presentado, la *formulación de un solo comprimido de DTG / 3TC es más costosa que los componentes individuales*. Si bien el reanálisis CADTH de un modelo de costo-utilidad presentado por el fabricante sugiere que DTG / 3TC está asociado con costos más bajos y mayores años de vida ajustados por calidad (AVAC) que los comparadores estudiados, estos resultados son inciertos debido a

²¹ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (2019). Common Drug Review: CADTH Canadian Drug Expert: Dolutegravir/Lamivudine (DOVATO — ViiV Healthcare ULC). Fecha de acceso: Junio 2021. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0601%20Dovato%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%202019_for%20posting.pdf

limitaciones intrínsecas a la estructura del modelo, las limitaciones del metanálisis en red (NMA) que informó las estimaciones de efectividad clínica y la incertidumbre con respecto a la durabilidad a largo plazo (> 48 semanas) de la supresión viral con DTG / 3TC. Además, este análisis se basó en los precios disponibles públicamente para todas las terapias y es posible que no refleje los costos actuales del plan de medicamentos.

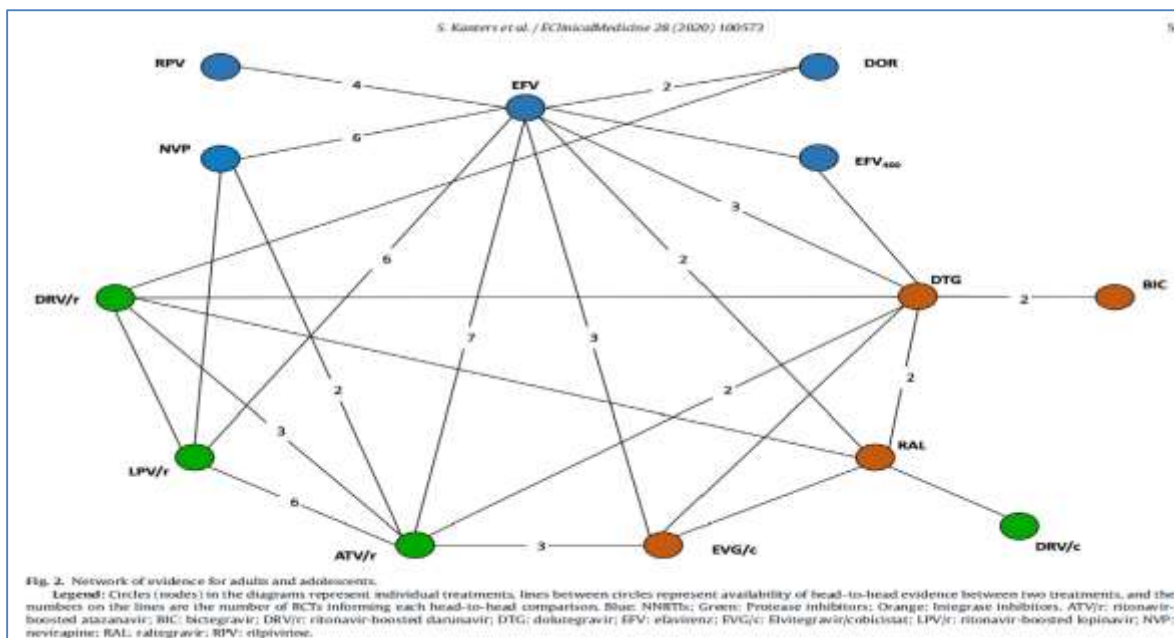
4.4 Revisiones Sistemáticas

Kanters et al. (2020)²² realizaron una revisión sistemática y metanálisis en red con la finalidad de determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad comparativas de DTG y EFV₄₀₀ en relación con EFV, cada uno con una columna vertebral TDF + 3TC / FTC, como régimen de TAR de primera línea.

Actualizaron y ampliaron la base de evidencia de las pautas globales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Realizaron búsquedas en Embase, Medline y CENTRAL el 28 de febrero de 2020 para actualizar la revisión sistemática de la literatura de los ensayos clínicos que comparan el TAR de primera línea recomendado que informaron las guías anteriores de la OMS. Los resultados incluyeron supresión viral, cambio en el recuento de células CD4, mortalidad, eventos adversos (EA) graves y generales, interrupción, interrupciones debido a EA; y nuevos resultados: farmacoresistencia, EA neuropsiquiátricos, supresión viral temprana, aumento de peso y resultados del parto. Los efectos comparativos se evaluaron mediante metanálisis en red y la certeza de la evidencia se evaluó mediante el marco GRADE.

Identificaron 156 publicaciones pertenecientes a 68 ensayos para la población primaria.



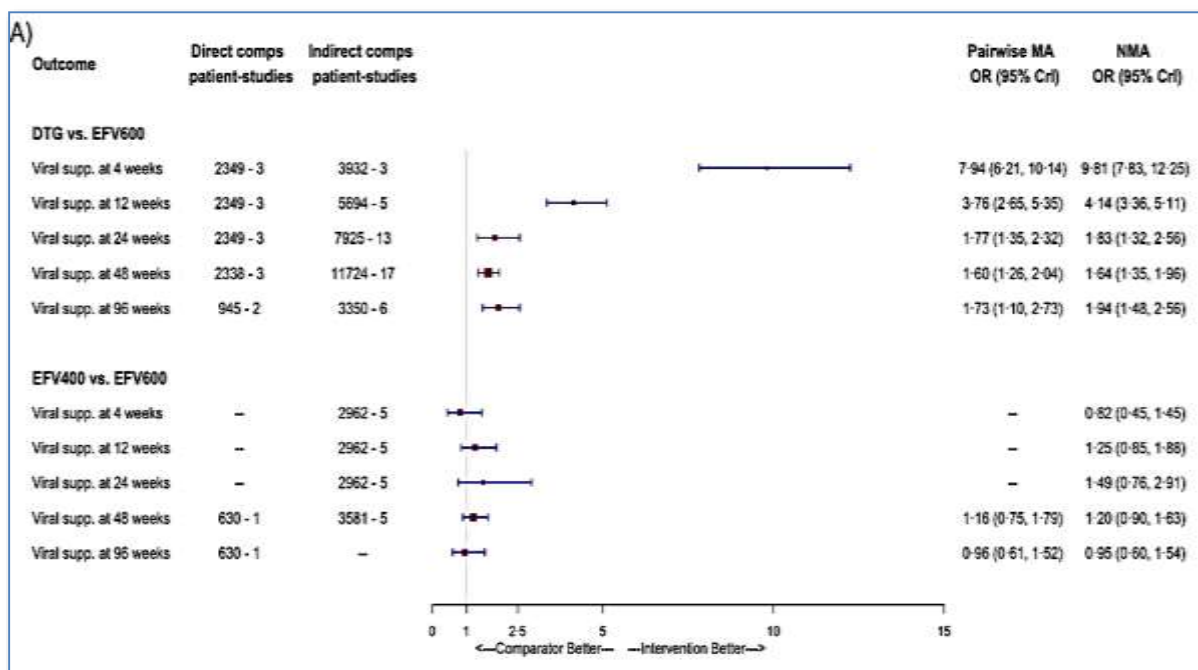
²² Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, Doherty M, Penazzato M, Rangaraj A, Ford N, Thorlund K, Anis PAH, Karim ME, Mofenson L, Zash R, Calmy A, Kredo T, Bansback N. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Oct 16;28:100573. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100573. PMID: 33294805; PMCID: PMC7700905. Fecha de acceso: junio 2021.

Resultados:

Supresión viral

En general, encontraron evidencia de alta certeza de supresión viral duradera con DTG en relación con EFV y EFV₄₀₀ y certeza moderada de que probablemente haya una supresión viral no inferior con EFV₄₀₀ en relación con EFV. DTG tenía probabilidades significativamente más altas de conducir a la supresión en todos los puntos de tiempo en relación con EFV (OR: 1.64; intervalo de credibilidad del 95% [CrI]: 1.35 – 1.96 a las 48 semanas y OR: 1.94; CrI 95%: 1.48 – 2.56 a las 96 semanas). Por el contrario, el OR entre las dos dosis de EFV no fue estadísticamente significativo, con EFV₄₀₀ emergiendo marginalmente mejor (OR: 1.20; CrI 95%: 0.90 – 1.63 a las 48 semanas). Los resultados del análisis restringido a personas con viremia inicial > 100,000 copias / mL fueron similares a la base de evidencia completa a las 48 semanas, pero DTG y EFV₄₀₀ parecieron comparables a las 96 semanas (OR: 1.06; 95% CrI: 0.55 – 2.09). Es importante destacar que los ajustes por diferencias en la columna vertebral en el análisis de subgrupos solo fueron factibles a las 48 semanas.

Forest plot de los odds ratios obtenidos a través de metanálisis en red que comparan dolutegravir con efavirenz en dosis estándar y bajas: para (A) medidas de eficacia.



Cambio en el recuento de células CD4

De manera similar, hubo una alta certeza de que el DTG era más eficaz que el EFV para aumentar los recuentos de células CD4 en cada punto de tiempo, con un aumento en los recuentos de células CD4 que oscilaban entre 41 células / ml y 57 células / ml. El EFV₄₀₀ fue diferenciable del EFV en dosis estándar a las 48 y 96 semanas, y el tamaño del efecto fue aproximadamente la mitad del observado con DTG.

Resistencia

Ningún paciente con DTG desarrolló resistencia al inhibidor de la integrasa (9 ensayos; 2639 pacientes) y las probabilidades de desarrollar resistencia a los tratamientos de anclaje fueron menores que para EFV (OR: 0.13; 95% CrI: 0.04 – 0.47). Aunque no hubo eventos de DTG, hubo suficientes eventos en otros tratamientos en la red para

establecer una alta certeza de la protección de DTG con respecto a la selección de farmacorresistencia.

Interpretación: La evidencia apoya la elección de dolutegravir en combinación con lamivudina/emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato como el régimen preferido de primera línea y los regímenes basados en dosis bajas de efavirenz como alternativa. El dolutegravir puede considerarse eficaz, seguro y tolerable.

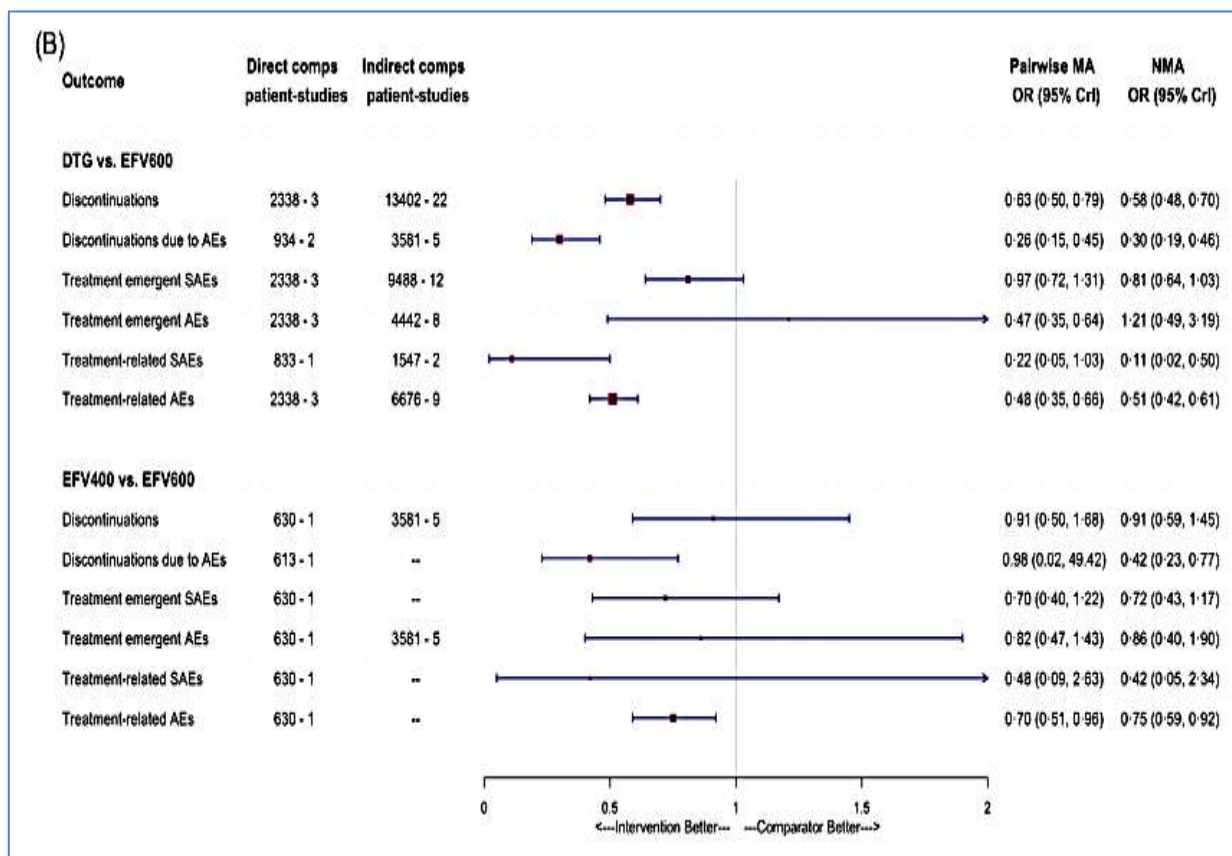
Financiamiento: OMS.

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

5.1 Revisiones Sistemáticas

Kanters et al. (2020)²³ La tolerabilidad es un área de mayor certeza tanto para DTG como para EFV₄₀₀ en relación con EFV₆₀₀. Ambos demostraron un gran efecto del tratamiento para la discontinuación debido a eventos adversos (DAEs), con OR de 0.30 y 0.42, respectivamente. DTG también tuvo baja probabilidad (OR: 0.58; 95% CrI: 0.48 – 0.70) de interrupciones generales en relación con EFV₆₀₀, mientras que el EFV₄₀₀ fue comparable a EFV.

Forest plot de los odds ratios obtenidos a través de metanálisis en red que comparan dolutegravir con efavirenz en dosis estándar y bajas: para (B) medidas de tolerabilidad y seguridad.



²³ Kanters S, Vitoria M, Zoratti M, Doherty M, Penazzato M, Rangaraj A, Ford N, Thorlund K, Anis PAH, Karim ME, Mofenson L, Zash R, Calmy A, Kredo T, Bansback N. Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Oct 16;28:100573. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100573. PMID: 33294805; PMCID: PMC7700905. Fecha de acceso: junio 2021.

Para la seguridad general, todos los tratamientos fueron comparables con respecto a los EA y Eventos adversos serios (EAS) emergentes del tratamiento, pero DTG y EFV 400 fueron más seguros en relación con EFV con respecto a los EA y EAS relacionados con el tratamiento. DTG pareció estar asociado con menos eventos adversos neuropsiquiátricos en relación con EFV. Es de destacar que la razón de posibilidades de los trastornos del sueño fue 1.40 (95% CrI: 0.96–2.04), lo que sugiere comparar DTG y EFV en el análisis por pares, pero 0.58 (95% CrI: 0.05- 4.74) al combinar evidencia directa e indirecta; lo que sugiere una baja certeza de su beneficio o daño a este respecto.

Recientemente, ha surgido el problema potencial del aumento de peso. Desafortunadamente, la base de pruebas es escasa. A las 48 semanas, DTG dio lugar a un adicional de + 1.63 kg (95% CrI: 0.56 – 2.70) en relación con EFV, y aumentó a + 3.56 kg (95% CrI: 0.75 – 6.40) a las 96 semanas en el ensayo ADVANCE entre pacientes con columna vertebral basada en TDF. Las ganancias de peso fueron mayores en los pacientes que usaban columnas vertebrales basadas en TAF.

La evidencia apoyó el uso de dolutegravir entre personas coinfectadas por TB-VIH y mujeres embarazadas. Se observaron resultados de nacimiento adversos en el 33,2% de los embarazos gestionados con dolutegravir y en el 35,0% de los embarazos gestionados con efavirenz. La dosis baja de efavirenz tuvo una eficacia y seguridad comparable a la dosis estándar de efavirenz, pero condujo a menos discontinuación por eventos adversos (OR: 0.70; 95% CrI: 0.50-0.92).

5.2 Centro Nacional de Farmacovigilancia Y Tecnovigilancia²⁴

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia informó que a la fecha se han presentado 6 sospechas de reacciones adversas al dolutegravir.

DATOS GENERALES

Total de Casos_ : 4

Total de SRAM: 6

DATOS DE SRAM SEGÚN CLASIFICACION POR SISTEMAS Y ORGANOS

PT	SOC
Cefalea	Trastornos del sistema nervioso
Cefalea	Trastornos del sistema nervioso
Cefalea	Trastornos del sistema nervioso
Vómitos	Trastornos gastrointestinales
Urticaria	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Cefalea	Trastornos del sistema nervioso

²⁴ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. ; [actualizado al 02 julio 2021, citado julio 2021].

6. DATOS DE CONSUMO

Los consumos de TDF/3TC/DTG CDF reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud desde febrero del año 2020 a febrero del el año 2021 fue 663,726 unidades. A continuación se muestra la tabla de los consumos disgregado por establecimiento de salud.

ESTABLECIMIENTO DE SALUD	TOTAL_CONSUMO
HOSPITAL DE RIOJA	150
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	120
HOSPITAL MOYOBAMBA	1080
HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO	21240
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLINICO QUIRURGICO DANIEL ALCIDES CARRION DE HUANCAYO	360
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "FELIPE SANTIAGO ARRIOLA IGLESIAS"	847
HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE	8040
HOSPITAL RICARDO CRUZADO RIVAROLA DE NASCA	450
HOSPITAL DE APOYO II - 1 NUESTRA SEÑORA DE LAS MERCEDES - PAITA	2580
HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA	545
HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL CUSCO	5205
HOSPITAL NACIONAL SERGIO E. BERNALES	3180
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	3300
HOSPITAL NAC. DANIEL A. CARRION	28947
C.S. II-I CONTAMANA	90
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA	166980
HOSPITAL ANTONIO LORENA DEL CUSCO	2710
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	33652
HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	128509
HOSPITAL PROVINCIAL ASCOPE "ROSA SANCHEZ DE SANTILLAN"	30
HOSPITAL DE APOYO CHEPEN	60
HOSPITAL GRAL. JAEN	120
HOSPITAL SANTA MARIA DE NIEVA	2616
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO	44662
HOSPITAL DE VENTANILLA	1082
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	32014
HOSPITAL SAN JOSE DE CHINCHA	11550
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO	82046
HOSPITAL DE APOYO SANTA ROSA	37543
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS	240
HOSPITAL GOYENECHÉ	18090
HOSPITAL SANTA MARIA DEL SOCORRO	2710
HOSPITAL DE APOYO GUSTAVO LANATTA LUJAN	22978

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos reportados en el Fondo Estratégico de OPS publicado hasta 31 de Diciembre del 2021.

**Costo tratamiento por paciente al año**

Medicamento	Dosis diaria	Costo unitario ²⁵ S/.	Cantidad tabletas al mes	Costo tratamiento/ mes/paciente S/.	Costo tratamiento/ año/ paciente S/.
TDF/3TC/DTG	300mg/300mg/50mg CDF	0.77	30 TDF/3TC/DTG	23.06	276.72
TDF/FTC/EFV	300mg/200mg/600mg CDF	0.80	30 TDF/FTC/EFV	23.97	287.64
TDF + 3TC + EFV	1 tab 300mg + 2 tab 150mg + 1 tab 600mg	0.29 0.48 0.33	30 TDF + 60 3TC + 30 EFV	33.00	396.00

Fondo Estratégico: TDF/3TC/DTG x 30 tabletas = \$6.30 al tipo de cambio (3.66)= 23.06

Fondo Estratégico: TDF/FTC/EFV x 30 tabletas = \$6.55 al tipo de cambio (3.66)= 23.97

8. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

- La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicitó la inclusión al PNUME del medicamento tenofovir/lamivudina/dolutegravir 300mg/300mg/50mg tableta en combinación a dosis fija (CDF), como régimen de primera línea de elección para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana -1 (VIH-1) (+). El número de casos estimados por la DGIESP es de 45,000 casos al año.
- La tecnología evaluada es una combinación de tres fármacos; tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y lamivudina (3TC) que son inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa más dolutegravir (DTG) un inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa. Esta tecnología actualmente no cuenta con registro sanitario en nuestro país.
- Se encuentra autorizada en la FDA como un régimen completo para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos y adolescentes que pesen al menos 40 kg.
- La formulación en combinación de dosis fija de dolutegravir + lamivudina + tenofovir disoproxil fumarato se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS desde el año 2019. El Comité de Expertos recomendó la inclusión de esta formulación a la LME para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y adolescentes en base a la eficacia y seguridad demostradas de los regímenes basados en DTG en pacientes sin tratamiento previo y a la recomendación de la guía de la OMS que la considera

²⁵ Fondo Estratégico de OPS. Medicamentos antiretrovirales. Válido hasta el 31 de Diciembre 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. <https://www.paho.org/es/tag/precios-fondo-estrategico>

como terapia de primera línea preferida para adultos y adolescentes que inician un tratamiento antirretroviral.

- De acuerdo a BestPractice, dolutegravir/lamivudina/tenofovir es una de las 4 combinaciones terapéuticas recomendadas como primera línea de tratamiento para los pacientes VIH.
- La CADTH recomienda el reembolso de dolutegravir/lamivudina como un régimen completo en adultos y adolescentes de 12 años o más y que pesen al menos 40 kg, sólo si el paciente no ha recibido previamente ningún tratamiento antirretroviral (TAR) y tiene una carga viral de VIH-1 ≤ 500.000 copias / ml. El paciente debe estar bajo el cuidado de un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con VIH y el costo de DTG / 3TC no debe exceder el costo total del tratamiento del plan de medicamentos con el régimen alternativo menos costoso utilizado para el tratamiento del VIH-1, incluidos los componentes individuales utilizados en combinación.
- Las guías de la *European AIDS Clinical Society (EACS)*, *International AIDS Society-United States of America* y *United States Department of Health and Human Services* señalan que además de la educación al paciente y del inicio inmediato del uso de TARV, uno de los esquemas recomendados como primera línea es la CDF de tenofovir/ lamivudina / Dolutegravir para el tratamiento de adultos con infección por VIH.
- La guía de la OMS en sus recomendaciones para el manejo antirretroviral de primera y segunda línea para adolescentes y adultos consideran como el régimen de primera línea a Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina (o Emtricitabina) + Dolutegravir. Asimismo, el régimen alternativo de primera línea es Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Efavirenz 400.
- La Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana recomienda como tratamiento de primera línea de elección a la CDF de tenofovir disoproxil fumarato/Lamivudina/Dolutegravir.
- La revisión sistemática y meta-análisis de Kanters et al (2020) concluye que la evidencia apoya la elección de dolutegravir en combinación con lamivudina/emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato como el régimen preferido de primera línea y los regímenes basados en dosis bajas de efavirenz como alternativa. El dolutegravir puede considerarse eficaz, seguro y tolerable.
- El costo promedio por año para tratar a un paciente con TDF/3TC/DTG CDF 300 mg / 300 mg / 50mg tableta es de S/. 276.72.

9. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Tenofovir disoproxil fumarato / Lamivudina / Dolutegravir CDF 300 mg / 300 mg / 50mg tableta como esquema de primera línea para el tratamiento de la infección por el virus de la Inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en niños, adolescentes y adultos; el Equipo Técnico acuerda incluirlo al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

**ANEXO N° 1****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:

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultado
CADTH	dolutegravir AND lamivudine AND tenofovir	Resultados: 14. Relevantes: 2.
PubMed	("Lamivudine"[Mesh] OR lamivudine) AND ("Tenofovir"[Mesh] OR tenofovir) AND ("dolutegravir" [Supplementary Concept] OR dolutegravir OR Tivicay OR GSK1349572) Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review.	Resultados: 6. Relevantes: 2
Cochrane Library	(dolutegravir OR DTG) AND (lamivudine or 3TC) AND (tenofovir OR TAF OR TDF) in Title Abstract Keyword - in Cochrane Reviews, Trials (Word variations have been searched)	Resultados: 0.