

Comisión de Enfermedades Infecciosas y Política antibiótica

Hospital Universitario Son Espases

CUESTIONARIO DE SOLICITUD

H. Universitario Son Espases el 03 de septiembre de 2014

# **DOLUTEGRAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH-1**



## SOLICITANTE

### Datos del solicitante

Nombre: Javier Murillas Angoití

Servicio:MI/Infecciosas

Categoría profesional: FEA

Su petición es:

A título individual

xHa sido consensuada en el seno de su servicio con otros compañeros

Ha sido consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio

Indique si ha recibido ayuda externa en la elaboración de esta solicitud:

SI

En caso de responder afirmativamente ¿En qué apartados recibió ayuda externa?  
Información, documentación.

### **Declaración de situaciones que podrían suponer un conflicto de intereses potencial:**

1. ¿El solicitante ha participado en algún ensayo clínico del fármaco solicitado?

NO.

2. ¿El solicitante mantiene algún tipo de relación personal, comercial o profesional con el laboratorio del fármaco solicitado?

NO.

3. ¿El solicitante interviene en algún proyecto de investigación financiado por el laboratorio del fármaco solicitado?

NO.

4. ¿Considera que existe alguna otra circunstancia que pueda modificar su juicio profesional?

NO.

Especifique en su caso los conceptos que haya señalado positivamente.

**Fecha de solicitud:**

**Firma:**

## A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

### EL MEDICAMENTO

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo.

Nombre comercial (principio activo):

Tivicay 50 mg comprimidos recubiertos con película (dolutegravir)

Denominación común internacional (DCI):

Dolutegravir (INN)

Dolutegravir sódico (sal Na) (USAN)

Denominación oficial española (DOE):

Tivicay 50mg comprimidos recubiertos con película

Grupo farmacoterapéutico:

Antivirales para uso sistémico, otros antivirales.

Clasificación ATC:

J05AX12.

2. ¿Está comercializado en España?.

✓ SI.

Por favor, indique las presentaciones comerciales y los laboratorios que las comercializan. (En caso de medicamento extranjero indique en qué países está comercializado)

Presentación comercial: TIVICAY® 50 mg comprimidos recubiertos con película x 30 comp.

Laboratorio que comercializa Tivicay®:

ViiV Healthcare UK Limited

980 Great West Road

Brentford. Middlesex. TW8 9GS . Reino Unido

3. Indicación (indicaciones) para las que se solicita en nuestro hospital.  
En combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- 4.

5. Indicaciones aprobadas oficialmente en España. <sup>1</sup>

Tivicay<sup>®</sup> está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

6. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....

✓ ...Ambulatoriamente. El fármaco es de uso hospitalario

7. ¿Cree Vd. que algún otro servicio clínico, unidad funcional o especialidad médica podría estar interesada en el manejo de este fármaco?

Este fármaco será prescrito exclusivamente por los servicios de medicina interna.

## LA INDICACIÓN

8. Haga una breve descripción del problema clínico para el que se solicita el fármaco, (incidencia y prevalencia, estadiaje, evolución, subgrupos de tratamiento, supervivencia, calidad de vida, etc.).

A nivel global, 34 millones de personas están infectadas por el VIH, con 2,7 millones de nuevas infecciones estimadas en 2010.

En España, se estima que hay entre 140.000 y 170.000 personas infectadas por el VIH, con aproximadamente 100.000 personas diagnosticadas y 85.700 en tratamiento antirretroviral. Según el último informe de vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España, en el año 2011 se notificaron 2.763 nuevos diagnósticos de VIH en la población cubierta por el informe. Si se extrapola esa cifra al conjunto de la población nacional, el número de nuevos diagnósticos de infección por el VIH en España serían en torno a 3.800-3.900.

El 45% del global de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío. según datos de la Conselleria y del hospital

El tratamiento antirretroviral (TAR) ha reducido la mortalidad entre los pacientes infectados por el VIH, transformando de esta manera la infección por el VIH de una enfermedad aguda y mortal, a una enfermedad crónica. Sin embargo, y a pesar de la eficacia del TAR y del marcado aumento en la supervivencia, la infección por el VIH se continúa asociando con una elevada morbilidad, mortalidad y costes sanitarios.

Las tasas de mortalidad entre las personas infectadas por el VIH están entre 3-15 veces por encima de la población general. Aunque parte del exceso de mortalidad observado entre los pacientes con infección por el VIH puede ser directamente

---

<sup>1</sup> Las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento. En el caso de solicitar un medicamento extranjero, enuncie las indicaciones aprobadas en el país de origen.

atribuido a la inmunodeficiencia acompañante a la infección, más de la mitad de las muertes observadas en los últimos años son atribuibles a comorbilidades no infecciosas no asociadas a SIDA.

Gracias al tratamiento antirretroviral la enfermedad por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica. Sin embargo, a día de hoy alrededor del 40% de los inicios de tratamiento interrumpen en el primer año de tratamiento debido a toxicidad de los fármacos (Jarrin I et al. Antivir Ther 2012). Por tanto, existe una necesidad de nuevos fármacos para poder iniciar tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+ de forma eficaz, capaces de lograr cargas virales indetectables y mantener las mismas a largo plazo, con buena tolerabilidad y cómoda posología, para facilitar el cumplimiento del tratamiento

9. ¿Con qué fármacos u otros tratamientos alternativos y con qué pautas se está tratando actualmente la indicación (o indicaciones) para la que se solicita el fármaco?

El tratamiento antirretroviral (TAR) se basa en combinaciones de al menos tres fármacos, y su uso de forma continuada aparte de tener un impacto enorme sobre la mortalidad, retrasa también la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios) y reduce los costes.

Todas las guías de tratamiento , , recomiendan iniciar con tres fármacos antirretrovirales, 2 análogos de nucleósidos (ITIAN) y un tercer fármaco, que puede ser un no análogos de nucleósido (ITINN), un inhibidor de la integrasa (INI) o un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r). Los fármacos antirretrovirales recomendados dentro de cada familia en las diferentes guías pueden variar.

En la guías españolas de GESIDA (tabla 1),<sup>9</sup> las combinaciones de ITIAN de elección son las formadas por tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) y abacavir/lamivudina (ABC/3TC), recomendándose el uso de las combinaciones a dosis fija de estos fármacos. Los ITINN considerados de primera línea incluyen a efavirenz y rilpivirina. Entre los IP/r, los recomendados en primera elección son darunavir/ritonavir (DRV/r) y atazanavir/ritonavir (ATV/r). Finalmente se recomiendan tres inhibidores de la integrasa como fármacos de primera línea, raltegravir, elvitegravir/cobicistat (únicamente en combinación con TDF/FTC) y dolutegravir.

En las guías también se hacen consideraciones particulares para las diferentes combinaciones. Por ejemplo, el uso de efavirenz se aconseja evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas no estabilizadas, recomendándose usar con precaución e pacientes que realicen tareas peligrosas si presentan síntomas de somnolencia, mareos y/o trastornos de la concentración. También se requiere un estudio genotípico previo que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. En relación a rilpivirina, aparte de la necesidad de hacer un test genotípico de resistencias antes de iniciar el tratamiento, se recomienda evitar su uso junto a inhibidores de la bomba de protones y se advierte que el riesgo de fracaso virológico en pacientes con una carga viral basal  $\geq 100.000$  cop/mL es mayor que el de

TDF/FTC/EFV, comentando que la EMA solo ha autorizado su uso para pacientes con carga viral basal  $\leq 100.000$  cop/mL. Entre los IPs, ATV/r se recomienda evitar en combinación con inhibidores de la bomba de protones.

Para todas las pautas que utilicen como pareja de ITIAN la combinación de TDF/FTC se recomienda que se utilicen con precaución en pacientes con insuficiencia renal, con la advertencia de que el uso conjunto de TDF con un IP/r aumenta particularmente el riesgo de nefrotoxicidad. Finalmente, para las pautas que contengan ABC/3TC se recomienda la realización previa del alelo HLA-B\*5701 y se comenta que debe ser empleada con precaución en pacientes con una carga viral basal  $\geq 100.000$  cop/mL, especialmente si el tercer fármaco es un ITINN. No se hace esta especificación para las combinaciones de ABC/3TC con raltegravir y dolutegravir.

En pacientes que requieren un cambio de tratamiento por fracaso virológico, se establece que la decisión debería estar guiada por un test genotípico de resistencias.

10. Describa según su criterio qué ventajas presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente aprobadas por la CFyT.

### **Mayor efectividad**

Dolutegravir, en combinación con abacavir/lamivudina como pareja de nucleósidos, ha demostrado tener una eficacia superior a Atripla® (efavirenz/tenofovir/emtricitabina) en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previo. La combinación de efavirenz/tenofovir/emtricitabina es el "standard of care" en pacientes que inician tratamiento antirretroviral, y es el tratamiento recomendado en todas las guías terapéuticas como terapia de inicio y el más utilizado en España.

- Dolutegravir, en combinación con abacavir/lamivudina o tenofovir/emtricitabina, ha demostrado una eficacia superior a darunavir/ritonavir (también en combinación con abacavir/lamivudina o tenofovir/emtricitabina) en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previo. Darunavir/ritonavir es un tratamiento de primera línea en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previo en todas las guías terapéuticas.

- Dolutegravir una vez al día, en combinación con abacavir/lamivudina o tenofovir/emtricitabina, ha demostrado ser no inferior a raltegravir administrado dos veces al día (también en combinación con abacavir/lamivudina o tenofovir/emtricitabina) a 48 y 96 semanas de tratamiento en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previo. A la semana 96 hubo una diferencia estadísticamente en eficacia a favor de dolutegravir en el subgrupo de pacientes con carga viral basal por encima de 100.000 cop/mL. Raltegravir es un tratamiento de primera línea para pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previo en todas las guías.

- Dolutegravir una vez al día ha demostrado una eficacia superior a raltegravir administrado dos veces al día en pacientes con fracaso virológico al tratamiento

antirretroviral y que no habían recibido previamente tratamiento con un inhibidor de la integrasa.

- Dolutegravir administrado como 50 mg dos veces al día, ha demostrado ser eficaz en sujetos infectados por cepas virales con resistencia a inhibidores de la integrasa (raltegravir y/o elvitegravir). Esta es una población de pacientes con opciones muy limitadas de tratamiento, dado que en su mayoría presentan resistencia a varias familias de antirretrovirales lo que complica la elaboración de un régimen antirretroviral apropiado y eficaz. La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148R y >2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

### **Mayor seguridad**

Dolutegravir posee un perfil de seguridad bien definido, mostrando ser un medicamento con buena tolerabilidad cuyos efectos adversos fueron generalmente leves.

En los ensayos clínicos ha mostrado menor incidencia de efectos adversos y menos interrupciones de tratamiento por efectos adversos que efavirenz. En el estudio SINGLE, dolutegravir en combinación con abacavir/lamivudina tuvo menor incidencia de efectos adversos a nivel de sistema nervioso central y exantema que efavirenz en combinación con tenofovir/emtricitabina. En este estudio el grupo de dolutegravir mostró un menor impacto sobre la bioquímica hepática en comparación al grupo de efavirenz.

- En el estudio FLAMINGO dolutegravir tuvo menos interrupciones de tratamiento por efectos adversos que darunavir/ritonavir. En este estudio también se observó un menor número de diarreas en el grupo de dolutegravir en comparación al de darunavir y un menor impacto sobre los lípidos (colesterol total y LDL-colesterol).

### **Mayor barrera genética**

- Dolutegravir tiene una alta barrera a resistencia en comparación con los otros inhibidores de la integrasa. La evidencia de alta barrera a resistencia de dolutegravir procede de los resultados observados en estudios in vitro y en ensayos clínicos.

- A lo largo de todo el desarrollo clínico de dolutegravir, no se ha evidenciado ningún paciente con desarrollo de resistencia a inhibidores de la integrasa o a análogos de nucleósidos en sujetos naive al tratamiento antirretroviral que recibieron dolutegravir. El desarrollo clínico en sujetos naive al TAR incluye un estudio fase IIb (52 pacientes) y tres ensayos clínico fase III (estudios SINGLE, SPRING-2 y FLAMINGO) en los que se incluyeron 1067 pacientes. Esto es diferente de lo observado con otros medicamentos antirretrovirales incluyendo otros inhibidores de la integrasa.

- En pacientes que habían recibido tratamiento antirretroviral previo y con fracaso virológico (estudio SAILING), el desarrollo de mutaciones de resistencia en la integrasa en el brazo de dolutegravir fue significativamente menor que el desarrollo de resistencias en el brazo de raltegravir. Ninguno de los pacientes en el grupo de dolutegravir desarrolló resistencia fenotípica (reducción de la sensibilidad) a dolutegravir o raltegravir, mientras que la mayoría de los pacientes en el grupo de raltegravir si desarrollaron resistencia fenotípica raltegravir. En relación a la aparición



de resistencia en el tratamiento de base acompañante, también fue menor en el grupo de DTG que en el grupo de RAL.

- La alta barrera a resistencia de dolutegravir protege frente a la pérdida de opciones futuras de tratamiento en caso de fracaso virológico.

### **Mejora la administración: posología / vía de administración.**

- Dolutegravir se administra como un comprimido de 50 mg una vez al día sin necesidad de potenciador farmacocinético. Esto ofrece una ventaja en cuanto a número de dosis en comparación a raltegravir, que se administra dos veces al día. El otro inhibidor de la integrasa disponible, elvitegravir, necesita de un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat en su presentación de Stribild®) para poder administrarse una vez al día. La administración del potenciador farmacocinético se asocia a un mayor número de interacciones medicamentosas y tiene un impacto sobre la tolerabilidad.

- En pacientes infectados por el VIH-1 con resistencia a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica), la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg (un comprimido) dos veces al día. Los otros inhibidores de la integrasa (raltegravir y elvitegravir) no deben utilizarse en esta población de pacientes.

### **Facilidad de administración**

- Dolutegravir puede administrarse con o sin comida en sujetos sin resistencia a inhibidores de la integrasa. No hay restricciones horarias para la administración de dolutegravir. Este aspecto lo diferencia de la mayoría de antirretrovirales utilizados como terceros agentes que requieren administración con comidas (elvitegravir, rilpivirina, inhibidores de la proteasa) o en ayunas (efavirenz).

En presencia de resistencia a inhibidores de la integrasa se aconseja administrar con comidas.

- El tamaño del comprimido de Tivicay® es pequeño en comparación con la mayoría de antirretrovirales, con un diámetro de 9 mm.

### **Interacciones medicamentosas**

- Tivicay® presenta un perfil de interacciones medicamentosas manejable y previsible, y favorable en comparación con otros medicamentos antirretrovirales (ej. inhibidores de la proteasa, rilpivirina, elvitegravir potenciado, etc).

- La única contraindicación farmacológica de dolutegravir es la coadministración con dofetilida (fármaco antiarrítmico no comercializado actualmente en Europa). Se desaconseja su uso con la hierba de San Juan.

- Dolutegravir debe administrarse dos horas antes o 6 horas después que los antiácidos con contenido de calcio o magnesio, y de los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos. Dolutegravir debe administrarse 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con rifampicina, tipranavir/r, efavirenz y nevirapina.

- Debido al efecto inhibidor del transportador tubular OCT-2 (utilizado por la metformina) podría ser necesario un ajuste de dosis de metformina cuando se administre junto con dolutegravir.

## B. EFICACIA Y SEGURIDAD

Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud y que considere de mayor calidad. Seleccione **sólo** aquellos que se hayan realizado en la indicación para la que Vd. solicita el medicamento. Por favor, rellene la tabla que figura más abajo. **Rellene una tabla para cada uno de los ensayos seleccionados.** Por favor, adjunte una fotocopia legible de cada uno de los trabajos.

Título código, fase y referencia	Población tamaño muestral y objetivo	Diseño del estudio duración, y brazos de comparación	Variables principales (en negrita la primaria)	Resultados (DTG vs comparador)	Comentarios
<b>Estudios en pacientes naive al TAR</b>					
1) <b>SPRING-2</b> 2) ING113086 3) Fase IIIa 4) Raffi et al. Lancet 2013; Error! Marcador no definido.	<b>Población:</b> Adultos con VIH-1 naïve a TAR <b>N=822</b> <b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de DTG vs RAL, ambos en combinación con 2 ITIAN	<b>Diseño:</b> Aleatorizado, multinacional, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad (con análisis de superioridad predefinido) <b>Duración:</b> 96 sem <b>Brazos:</b> DTG 50 mg QD + 2ITIAN vs RAL 400 mg BID + 2 ITIAN	<b>ARN VIH-1 &lt; 50 cop/mL 48s</b> ARN VIH-1 < 50 cop/mL 96s  Cambio en recuento CD4 Aparición de resistencias Incidencia y gravedad de efectos adversos  Alteraciones de laboratorio	<b>88% vs 85% (DTG no inferior a RAL)</b> 81% vs 76% (DTG no inferior a RAL), con mayor respuesta en pacientes con CV basal > 100.000 cop/mL (78% vs 63%; 15,1 (3,5 a 26,8). Globalmente, menos pacientes con no respuesta virológica (5% vs 10%) 276 cels vs 264 cels a 96 sem 0 vs 5 casos resistencia a 96 sem Tasas de EA similares; 2% discontinuaciones por EA en ambos grupos a 96 sem. Tasas similares de alt. de laboratorio	DTG QD demostró la no inferioridad frente a RAL BID, con menor proporción de pacientes con no respuesta virológica a la semana 96, particularmente entre aquellos con CV basal > 100.000 cop/ml Ningún caso de resistencia en el grupo DTG La eficacia de DTG fue similar independientemente de la pareja de ITIAN El perfil de tolerabilidad y seguridad fue similar al de RAL, considerado el ARV con mejor tolerabilidad
5) Raffi et al. Lancet Infect Dis 2013; Error! Marcador no definido.					

6) SINGLE 7) ING1144 67 8) Fase IIIa 9) Walmsey. New Eng J Med 2013;Error! Marcad or no definido	<b>Población:</b> Adultos con VIH-1 naïve a TAR <b>N=833</b> <b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de DTG + ABC/3TC vs Atripla®	<b>Diseño:</b> Aleatorizado, multinacional, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad (con análisis de superioridad predefinido) <b>Duración:</b> 144 sem <b>Brazos:</b> DTG 50 mg QD + ABC/3TC vs EFV/TDF/FTC en CDF (Atripla®)	<b>ARN VIH-1 &lt; 50 cop/mL 48s</b> ARN VIH-1 < 50 cop/mL 96s Cambio en recuento CD4  Aparición de resistencias Incidencia y gravedad de efectos adversos  12) 13) 14) Alteraciones de laboratorio	<b>88% vs 81%;p=0,003 (DTG superior a EFV/TDF/FTC)</b> 80% vs 72%;P=0,006 (DTG superior a EFV/TDF/FTC) 325 cels vs 281 a 96 sem (P=0,004) DTG superior a EFV/TDF/FTC 0 vs 7 casos a 96 sem 3% discontinuaciones vs 11%; Menos EA con DTG+ABC/3TC a 48 y 96 sem. Menos frecuencia de exantema y eventos neuropsiquiátricos con DTG+ABC/3TC 2% vs 5% aumentos grado 2-4 en ALT y AST Menor <i>turnover</i> de marcadores óseos con DTG + ABC/3TC que con Atripla®	Este es el primer estudio en el que un régimen demuestra superioridad frente a Atripla® en la población global del estudio. La superioridad se mantiene a 96 sem (no resultados todavía a 144 sem). La diferencia fue debida a la mejor tolerabilidad y menos discontinuaciones en el grupo de DTG. Ningún caso de resistencia en el grupo de DTG (tampoco a los ITIAN) Datos que sugieren menor impacto sobre el hueso de DTG+ABC/3TC vs Atripla®
10) Walmsey et al. CROI 2014;Error! Marcad or no definido					
11) Tebas et al. ICAAC 2013;Error! Marcad or no definido					
15) FLAMI NGO 16) ING1149 15	<b>Población:</b> Adultos con VIH-1 naïve a TAR	<b>Diseño:</b> Aleatorizado, multinacional, abierto, de no inferioridad (con análisis de superioridad	<b>ARN VIH-1 &lt; 50 cop/mL 48s</b> ARN VIH-1 < 50 cop/mL 96s Cambio en recuento CD4	<b>90% vs 83%;p=0,02 (DTG superior a DRV/r)</b> No disponible en junio 2014 210 cels vs 210 cels a 48 sem	Este es el primer estudio en el que un ARV (DTG) demuestra superioridad frente a DRV/r. La

<p>17) Fase IIIb 18) Clotet et al. Lancet 2014; Error! Marcador no definido</p>	<p><b>N=484</b> <b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de DTG vs DRV/r, ambos en combinación con 2 ITIAN</p>	<p>predefinido) <b>Duración:</b> 96 sem <b>Brazos:</b> DTG 50 mg QD + 2ITIAN vs DRV/r 800/100 mg QD + 2 ITIAN</p>	<p>Aparición de resistencias Incidencia y gravedad de efectos adversos Alteraciones de laboratorio</p>	<p>0 vs 0 casos a 48 sem 2% discontinuaciones vs 4%; menor incidencia de diarrea con DTG (17% vs 29%) Menor aumento en colesterol LDL (3,1mg/dl vs. 14,1mg/dl, p&lt;0.001)</p>	<p>superioridad fue particularmente evidente en el subgrupo de pacientes con CV viral basal &gt; 100.000 cop/mL (93% vs 70%) La eficacia de DTG fue similar independientemente de la pareja de ITIAN Ningún caso de resistencia en el grupo DTG Mejor perfil lipídico que DRV/r y mayor comodidad (menos comprimidos)</p>
---	--	---	--	--	---

**Estudios en pacientes pretratados con fracaso virológico pero naive a INI**

<p>19) SAILIN G 20) ING1117 62 21) Fase IIIa 22) Cahn et al. Lancet 2013; Error! Marcador no definido</p>	<p><b>Población:</b> Adultos con VIH-1 con TAR pero en fracaso virológico (dos ARN VIH-1 consecutivas &gt; 400 cop/mL), naive a INI, con resistencia a dos o más clases de ARV y con uno o dos ARV activos para el tratamiento optimizado de base <b>N=715</b> <b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de</p>	<p><b>Diseño:</b> Aleatorizado, multinacional, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad (con análisis de superioridad predefinido) <b>Duración:</b> 48 sem <b>Brazos:</b> DTG 50 mg QD vs RAL 400 mg BID; ambos en combinación con un tratamiento optimizado de base seleccionado por el investigador, con 1 ó 2 ARV completamente activos</p>	<p><b>ARN VIH-1 &lt; 50 cop/mL 48s</b>  Cambio en recuento CD4 Aparición de resistencias  Incidencia y gravedad de efectos adversos Alteraciones de laboratorio</p>	<p><b>71% vs 64%;p=0,03 (DTG superior a RAL)</b> Menos fracasos virológicos con DTG que con RAL (6% vs 12%)  162 cels vs 153 cels 4 vs 17 casos (significativamente menos casos de resistencia con DTG; diferencia ajustada -3,7%, IC95% - 6,1 a -1,2; p=0.003). 3% discontinuaciones vs 4%; Tasas de EA similar en ambos grupos Alt. laboratorio similar en ambos grupos</p>	<p>Este es el primer estudio en el que un ARV se muestra superior a RAL, en cualquier población. DTG QD se mostró superior a RAL BID. La diferencia fue debida a menor respuesta virológica con RAL que con DTG, sobre todo en pacientes con CV basal &gt; 50.000 cop/mL y pacientes que no tenían DRV/r activo. La aparición de resistencia fue significativamente menor con DTG. Ningún paciente en el grupo de DTG desarrollo resistencia fenotípica a</p>
---	--	--	---	---	---

	DTG vs RAL en pacientes pretratados naive a INI				DTG o a INI. De los 4 pacientes que mostraron mutaciones en la integrasa a DTG, uno tenía ya resistencia en el basal y en otro se evidenció un polimorfismo.
<b>Estudios en pacientes pretratados con fracaso virológico y con resistencia a INI</b>					
23) VIKING -3 ING112574 Fase IIIa Castagna et al. J Infect Dis 2014; Error! Marcador no definido.  Vavro et al. EUDRW 2014; Barcelona. Abstract O_10. Error! Marcador no definido.	<b>Población:</b> Adultos con VIH-1 con TAR pero en fracaso virológico y con resistencia a INI. Presencia de resistencia a al menos dos clases de ARV además de los INI. El 56% fueron pacientes con enfermedad avanzada (diagnóstico de SIDA) y con muchos años previos de tratamiento (media de 13 años). <b>N=183</b> <b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad de DTG en pacientes con replicación viral activa y resistencia documentada a RAL o elvitegravir	<b>Diseño:</b> Estudio no comparativo de un solo brazo de tratamiento. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron DTG 50 mg BID durante 7 días mientras continuaban recibiendo el régimen de tratamiento que había fracasado. En el día 8, el régimen de base fue optimizado hasta conseguir una puntuación de sensibilidad (OSS) $\geq 1$ y se continuó DTG. <b>Duración:</b> 48 sem <b>Brazos:</b> DTG 50 mg BID en combinación con un tratamiento optimizado de base (sin RAL)	<b>Cambio medio en ARN VIH-1 desde basal al día 8</b>  <b>ARN VIH-1 &lt; 50 cop/mL 24s</b>  Seguridad	<b>Descenso de 1,43 log<sub>10</sub> cop/mL (IC95% -1,52 A -1,34; P&lt;0,001).</b>  <b>69% pacientes con ARN VIH-1 &lt; 50 cop/mL</b> (84% en ausencia de la mutaciones en posición 148) El análisis multivariante mostró que la presencia de la mutación Q148 + $\geq 2$ mutaciones se correlacionó con una menor respuesta en descenso de la carga viral en el día 8, y con una menor respuesta a la semana 24.  3% discontinuaciones por EA	DTG BID fue eficaz en rescate avanzado en pacientes con enfermedad muy avanzada y con muy pocas opciones terapéuticas.  Aunque la población con resistencia a INI es pequeña, es una población con muy escasas opciones terapéuticas en la que el uso de DTG puede tener un alto beneficio.  La tasa de eficacia de DTG en ausencia de la mutación 148, es similar a la observada en estudios con DTG en pacientes sin resistencia a INI.  Se observó una baja tasa de discontinuaciones por EA, similar a la observada en estudios en los que se utilizó DTG QD.

	(EVG).				
24) VIKING -4 ING116529 Fase III Akil et al. EACS 2013. <sup>i</sup>	<p><b>Población:</b> Adultos con VIH-1 con TAR pero en fracaso virológico y con resistencia a INI. Presencia de resistencia a al menos dos clases de ARV además de los INI. El 64% fueron pacientes con enfermedad avanzada (diagnóstico de SIDA) y con muchos años previos de tratamiento (media de 17 y 13 años en cada grupo).</p> <p><b>N=30</b></p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia de DTG vs placebo en pacientes infectados por VIH-1 con resistencia a INI 8 días</p>	<p><b>Diseño:</b> Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir DTG BID durante 7 días junto con el tratamiento que estaba en fracaso (monoterapia funcional con DTG) versus placebo en combinación con el tratamiento en fracaso.</p> <p><b>Duración:</b> 8 días</p> <p><b>Brazos:</b> DTG 50 mg BID en monoterapia funcional vs placebo; ambos en combinación con un TAR que está en fracaso virológico</p>	<p><b>Cambio medio en ARN VIH-1 desde basal al día 8</b></p> <p>Seguridad</p>	<p><b>Mayor descenso en ARN VIH-1 con DTG vs placebo tras 8 días (diferencia de -1,16 log<sub>10</sub> cop/mL (IC95% -1,52 a -0,80; P&lt;0,001)</b></p> <p>Ningún sujeto discontinuó el tratamiento por EA. No hubo EA grave relacionados con el fármaco</p>	<p>La monoterapia funcional con DTG BID fue superior a placebo en una población muy experimentada al TAR, con resistencia a INI, con enfermedad avanzada y pocas opciones terapéuticas.</p> <p>Este estudio confirma la actividad antiviral de DTG en esta población. La ausencia de actividad antiviral en el grupo placebo pone de manifiesto la ausencia de contribución del tratamiento de base que está en fracaso.</p> <p>Al igual que en el VIKING-3, la respuesta fue menor en pacientes con la mutación Q148 + ≥ 2 mutaciones secundarias</p>







10. ¿Existen otros estudios que puedan aportar información de interés y no sean ensayos clínicos, pero que desee aportar por alguna razón?.

#### Guías de Práctica Clínica

Dolutegravir se incluye como un fármaco recomendado en primera línea de tratamiento en las guías nacionales de GESIDA9 y Plan Nacional del SIDA (PNS), y en las principales guías internacionales que han sido actualizadas después de su aprobación (guías americanas del DHHS),<sup>10</sup> tanto en combinación con abacavir/lamivudina (ABC/3TC) como en combinación con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC).

#### Revisiones

Algunas revisiones recientes de dolutegravir son:

- Osterholzer DA, Goldmann M. Dolutegravir: A Next-Generation Integrase Inhibitor for Treatment of HIV Infection. Clin Infect Dis 2014; publicado online 20 mayo 2014; DOI: 10.1093/cid/ciu221
- Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Labarga P, De Mendoza C, Soriano V. Dolutegravir, abacavir and lamivudine as HIV therapy. Expert Opin. Pharmacother. (2014) 15(7):1051-1057
- Blanco JL, Whitlock GG. Dolutegravir: an exciting new kid on the block. Expert Opin. Pharmacother 2014;15:573-82.

### C. EFECTIVIDAD Y APLICABILIDAD

11. ¿Cree Ud. que las conclusiones de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro Hospital? <sup>2</sup>

- SI.  
 NO.

#### **-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

#### **-Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

La evidencia aportada por dolutegravir de superioridad frente a los antiretrovirales de elección hasta ahora viene refrendada por ensayos clínicos sin ninguna pega metodológica y con un elevado número de pacientes evaluados.

En pacientes naïve al TAR, DTG se ha comparado con 3 fármacos recomendado en primera línea por todas las guías terapéuticas: raltegravir (RAL), efavirenz (EFV) y darunavir/ritonavir (DRV/r), mostrando no inferioridad frente a RAL y superioridad frente a EFV (administrado como Atripla®) y

<sup>3</sup> Es decir, ¿podría existir algún factor que condicionara la efectividad del tratamiento, como por ejemplo, no disponibilidad de pruebas diagnósticas o de medidas de soporte de los enfermos, características clínicas o sociales diferentes de nuestros enfermos respecto a los de los ensayos clínicos, efectos de la curva de aprendizaje, etc.?

darunavir/ritonavir. En ninguno de los tres estudios se observó emergencia de resistencia con DTG, ni a inhibidores de la integrasa ni a análogos de nucleósidos.

En pacientes pretratados y con fracaso virológico, que no habían recibido tratamiento previo con inhibidores de la integrasa, DTG se comparó con el otro inhibidor de la integrasa disponible, RAL, mostrando superioridad en el análisis principal de eficacia. DTG también seleccionó de forma significativa menos mutaciones en la integrasa, no observándose ningún caso de resistencia fenotípica a DTG.

En pacientes pretratados con resistencia a inhibidores de la integrasa y limitadas opciones terapéuticas (pacientes con enfermedad avanzada y muchos años previos de TAR), DTG también se mostró eficaz a la dosis de 50 mg dos veces al día (BID).

12. ¿Existe, a su juicio, algún subgrupo de pacientes que pueda beneficiarse especialmente del tratamiento solicitado?

13. ¿Cuál sería el lugar en terapéutica del fármaco solicitado, en caso de ser incluido en nuestro centro? <sup>3</sup>

El tratamiento de la infección crónica por VIH-1 en pacientes naive.

---

<sup>4</sup> Por ejemplo, línea de tratamiento propuesta, condiciones clínicas que deben reunir los candidatos, tratamiento de rescate, etc.

## E. EVALUACIÓN ECONÓMICA

14. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc. para el fármaco?. Por favor, reseñe la cita y aporte copia.

- Si.  
 No.

CITA BIBLIOGRÁFICA
1.

15. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique si Vd. cree que el nuevo fármaco:

- Reemplazará completamente al tratamiento actual.  
 Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)  
 Se añadirá al tratamiento actual para la inmensa mayoría de los pacientes.  
 Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes.

16. En caso de no realizarse una sustitución absoluta del tratamiento actual, o de introducir el nuevo tratamiento solo en determinados subgrupos de pacientes, ¿en qué proporción de pacientes estima que se utilizará el nuevo fármaco?.

17. Cuál es actualmente la prevalencia y la incidencia del problema clínico objeto de indicación de este fármaco en nuestro hospital  
Actualmente se ven alrededor de 100 pacientes nuevos por año, de los que casi el 75% reciben combinación de no análogos y 25 % combinaciones con inhibidores de la proteasa. El dolutegravir podría representar un 25% de las nuevas prescripciones de pacientes naive.

18. ¿La introducción del nuevo fármaco supondrá un cambio en la utilización de tratamientos concomitantes?. En caso afirmativo detallar la respuesta.

19. ¿Cuáles serían las posibles repercusiones de la introducción del fármaco sobre la prescripción a pacientes no ingresados (Atención Primaria, Consultas Externas, etc.)?

No serían esperables

20. En el caso de que los hubiera, señale y desarrolle los ahorros que pudieran derivarse de la introducción del nuevo fármaco:

- ✓ En medicamentos para tratamiento de efectos secundarios como dislipemia.
- ✓ Menor número de visitas extra por toxicidad
- ✓ Menores tasas de abandono de tratamiento por efectos adversos, mejorando la adherencia y evitando segundas líneas de tratamiento más costosas

## BIBLIOGRAFÍA

- . Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2013
- . Zwahlen M, Harris R, May M, et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 2009; 38:1624–33.
- . Cockerham L, Scherzer R, Zolopa A, et al. Association of HIV infection, demographic and cardiovascular risk factors with all-cause mortality in the recent HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:102–6.
- . Zwahlen M, Harris R, May M, et al. Mortality of HIV-infected patients starting potent antiretroviral therapy: comparison with the general population in nine industrialized countries. *Int J Epidemiol* 2009; 38:1624–33.
- . Antinori A, Coenen T, Costagliola D, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Medicine* 2011; 12:61-64.
- . Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antiviral Ther* 2010; 15(Suppl1):3-8.
- . Buchacz K, Armon C, Palella FJ, et al. CD4 cell counts at HIV diagnosis among HIV outpatient study participants, 2000-2009. *AIDS Res Treat* 2012; 2012:869841
- . Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.
- . Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización de enero de 2014. <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>. Acceso realizado el 23 de junio de 2014.
- . Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso realizado el 23 de junio de 2014.
- . The European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical Management and Treatment of HIV infected adults in Europe. Versión 7.0. Disponible en: [http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines\\_Online\\_131014.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf). Acceso realizado el 6 de mayo de 2014.
- . Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2013
- . WHO. Key facts on HIV epidemic in Spain and progress in 2011. Disponible en: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/191092/Spain-HIVAIDS-Country-Profile-2011-revision-2012-final.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/191092/Spain-HIVAIDS-Country-Profile-2011-revision-2012-final.pdf). Acceso realizado el 28 de octubre de 2013.

- . Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA en España. Actualización 30 de junio de 2012. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHsida\\_Junio2012.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHsida_Junio2012.pdf). Acceso realizado el 29 de octubre de 2013
- . Ficha Técnica de Tivicay. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002753/WC500160680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf). Acceso realizado el 23 de junio de 2014.
- . Ficha técnica de Isentress. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000860/WC500037405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf). Acceso realizado el 6 de mayo de 2014.
- . Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. 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.
- . Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. 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
- . Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*.2013;382:700-8
- . Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014; [Epub ahead of print]
- . Vavro CL, Huang J, Avatapally C, et al. Durable Efficacy and Limited Integrase Resistance Evolution in Subjects Receiving Dolutegravir After Failing Prior Integrase Inhibitor (INI) Regimens: Week 48 Results from VIKING-3. *EUDRW* 2014; Barcelona, Spain. Abstract O\_10.
- . Kobayashi M, Yoshinaga T, Seki T, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:813–21.
- . Ficha técnica de Vitekta. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002577/WC500155576.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002577/WC500155576.pdf). Acceso realizado el 6 de mayo de 2014.
- . Walmsley S, Antela A, Clumeck N. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2013; 369:1807
- . Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al on behalf of 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
- . Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Clumeck N, Liu YP, et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 27-35.
- . Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012;379:2439-48
- . DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379:2429-38.
- . Walmsley S, Berenguer J, Khuong-Josses M, et al. Dolutegravir Regimen Statistically Superior to Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabine: 96-Week Results From the SINGLE Study (ING114467). 21st CROI 2014; 3-6 de marzo de 2014; Boston, MA. Poster 337
- . McColl DJ, Chen X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: bringing IN a new era of antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2010;85:101–18.

- . Hazuda DJ. Resistance to inhibitors of the human immunodeficiency virus type 1 integration. *Braz J Infect Dis* 2010;14:513–8.
- . Temesgen Z, Siraj DS. Raltegravir: first in class HIV integrase inhibitor. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:493–500.
- . Tebas P, Kumar P, Hicks C, et al. 48 week bone marker changes with dolutegravir plus abacavir/lamivudine vs. tenofovir/emtricitabine/efavirenz: the SINGLE trial. 53rd ICAAC. September 10-13, 2013. Denver. Abstract H-1461.
- . Min S, Sloan L, DeJesus E, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011;25:1737–45. Erratum: *AIDS* 2013;27:673.
- . Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:111–8.
- . Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from the randomized SPRING-1 trial. *AIDS* 2013;27:1771–8.
- . Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis* 2013;207:740–8.
- . Akil B, Blick G, Hagins D, et al. Activity of dolutegravir (DTG) 50 mg BID vs placebo (PBO) over 7 days of functional monotherapy in patients harbouring raltegravir- and/or elvitegravir-resistant virus: primary endpoint results of the VIKING-4 study (ING116529). 14th European AIDS Conference (EACS); 16–19 October 2013; Brussels, Belgium

## Clasificación de las solicitudes

Las solicitudes se clasificarán según el procedimiento descrito en esta misma página y emitiendo una decisión según el cuadro de la página siguiente.

1. Una ausencia total de datos, o datos insuficientes en los apartados más importantes (preguntas 1,2,3,17 y/o Tabla apartado B) pueden considerarse excluyente, dado que implica la ausencia de algún requisito fundamental y prácticamente obliga a desestimar la solicitud, incluyéndose en la **Categoría A-1**. Si la solicitud se considera relevante, la comisión podrá requerirle más información o las modificaciones necesarias para garantizar que se cumplen los requisitos básicos y ser reevaluada.
2. Si la indicación para la que se solicita el fármaco es tratada de forma ambulatoria, el fármaco no es de Uso Hospitalario (pregunta 5) **y no es precisa su administración durante la hospitalización**, se clasificará como **Categoría A-2**
3. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detecta ausencia de ensayos clínicos, o ensayos con problemas metodológicos importantes, o ensayos sin resultados clínicamente relevantes, se clasifica en **Categoría B-1**.
4. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detectan ensayos clínicos de calidad en los que los que existen resultados clínicamente relevantes que informan de un peor perfil de eficacia/seguridad del nuevo fármaco frente a la alternativa actualmente existente en el hospital se clasifica en **Categoría B-2**.
5. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) no hay criterios para la elección entre el nuevo fármaco o las alternativas y tampoco existe diferencia en el perfil de coste efectividad, el nuevo fármaco puede considerarse equivalente terapéutico a las terapias ya existentes y se clasifica en **Categoría C**. Esta decisión puede venir motivada por dos situaciones:
  - ✓ Existen ensayos clínicos comparativos con la alternativa en los que los que se demuestra equivalencia terapéutica
  - ✓ O BIEN existen resultados clínicamente relevantes en ensayos paralelos de cada alternativa frente a un tercer comparador cuya metodología, población de estudio, variable de resultado y otras características relevantes son similares

Las condiciones de mercado y las implicaciones que pueda tener la inclusión o no de la nueva alternativa equivalente en la gestión del hospital conducirá, según los casos, a la **Categoría C-1** o **Categoría C-2**.

6. **Si los resultados de los ensayos clínicos** sobre eficacia, efectividad y seguridad presentan ventajas clínicas significativas frente a la alternativa terapéutica actualmente disponible en el hospital, O BIEN el perfil de coste efectividad es claramente favorable, se incluirá en la guía, retirando o no el fármaco alternativo

7. La clasificación en la **Categoría D**, o en la **Categoría E** dependerá de la necesidad de prevenir efectos adversos, garantizar que el manejo se realizará únicamente por los clínicos más expertos, de adecuar que sólo las subpoblaciones de pacientes para las que el medicamento ha sido ensayado sean tratadas con el mismo, **o cualquier otra circunstancia en la cual su uso es más eficiente**



Teniendo en cuenta los criterios anteriores, la Comisión de Farmacia y Terapéutica clasificará el fármaco en una de las siguientes categorías,

figurando explícitamente en el acta de la sesión correspondiente.

<b>A- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT por ausencia de algunos requisitos básicos.</b>
<b>A-1- NO SE INCLUYE EN LA GFT porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud</b>
<b>A-2- NO SE INCLUYE EN LA GFT por estar indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las unidades de día</b>
<b>B-1- NO SE INCLUYE EN LA GFT por <u>insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad</u></b>

\$\$

---

<sup>i</sup>. Akil B, Blick G, Hagins D, et al. Activity of dolutegravir (DTG) 50 mg BID vs placebo (PBO) over 7 days of functional monotherapy in patients harbouring raltegravir- and/or elvitegravir-resistant virus: primary endpoint results of the VIKING-4 study (ING116529). 14th European AIDS Conference (EACS); 16–19 October 2013; Brussels, Belgium. Abstract PE7/3.