

Bogotá, 1 de agosto de 2023

Doctora:

**CLAUDIA MARCELA VARGAS PELAEZ**

Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

Ministerio de Salud y Protección Social

[cvargasp@minsalud.gov.co](mailto:cvargasp@minsalud.gov.co)

**Asunto:** respuestas a la consulta del caso DOLUTEGRAVIR

**Ref:** recomendación 12 Guía de Práctica Clínica (GPC) para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes

Apreciada Doctora,

De acuerdo a lo solicitado en la reunión celebrada el día 28 de julio de 2023, en relación a los comentarios presentados específicamente relacionados con el considerando de la resolución 881 de 2023, que señala: "Que, atendiendo a esta recomendación basada en la evidencia científica, Colombia desde el año 2021 actualizó la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes estableciendo en la *Recomendación 12* que los regímenes preferidos en personas con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico de infección por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, son aquellos basados en Dolutegravir", el equipo técnico del IETS, se permite manifestar lo siguiente.

#### PREGUNTA 1

- **Por otro lado, menciona que "... la Recomendación 12, la misma guía expresa que la fuerza de la evidencia para esta recomendación es "moderada a baja". Existe en la misma recomendación 12 otra opción: Regímenes alternativos: Raltegravir en combinación con otros antirretrovirales...".**

Si bien, la resolución cita la Guía de Práctica Clínica para VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes, la **Recomendación 12, de la misma guía expresa que la fuerza de la evidencia para esta recomendación es "moderada a baja"**. Existe en la misma recomendación 12, otra opción: *Regímenes alternativos: Raltegravir en combinación con otros antirretrovirales*. Esto implica que la misma guía reconoce que la fuerza de la evidencia es entre moderada y baja y que las otras opciones terapéuticas ofrecen también un balance positivo entre efectividad y seguridad que permiten por lo tanto garantizar el acceso al derecho a la salud de la población en mención.

#### PREGUNTA 2

- **Porque se escogió el DTG como medicamento de primera línea en la GPC de Colombia, existiendo otros ARV que son similares al DTG.**



A continuación, se procede a dar respuesta a los dos interrogantes:

Es necesario diferenciar los conceptos, y en tal sentido, no es lo mismo certeza de la evidencia que fuerza de la recomendación.

“La calidad (certeza) de la evidencia refleja el grado en que nuestra confianza en el estimativo del efecto es adecuado para soportar una recomendación particular.

La aproximación GRADE implica separar la calidad de la evidencia para cada desenlace importante y a continuación determinar la calidad global de la evidencia a lo largo de los desenlaces”

Lo anterior quiere decir que, cuando se lleva a cabo la generación de una pregunta para una guía de práctica clínica, la misma va acompañada de los desenlaces que se consideran de importancia para una recomendación dada y se debe realizar la evaluación de la calidad (certeza) de la evidencia para cada una. Esta evaluación se encuentra descrita, para cada desenlace y comparación de intervenciones analizada, en los anexos de la guía de práctica clínica.

En el cuadro final, donde se encuentra la recomendación 12, se menciona que la certeza de la evidencia es de moderada a baja. Esto es, la certeza de la evidencia más baja encontrada entre todas las evaluadas para todos los desenlaces. Es decir, que existieron desenlaces con certeza de la evidencia desde alta hasta baja, pero globalmente en el cuadro final, se anota la más baja.

De acuerdo lo anterior, lo que quiere decir la clasificación de la certeza de la evidencia, según el manual GRADE es:

Grado	Definición
<b>Alta</b>	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto.
<b>Moderada</b>	Hay una confianza moderada en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que este cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
<b>Baja</b>	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
<b>Muy baja</b>	Se tiene muy baja confianza en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.

Fuente: Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013). Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>

Cómo ejemplo, para un desenlace dado, p. ej. Mortalidad, la certeza de la evidencia puede ser alta porque proviene de estudios con grandes tamaños de muestra, bajo riesgo de



sesgos y estimativos del efecto precisos, pero para otro desenlace diferente de mortalidad, como suspensión por intolerancia, la certeza de la evidencia pudo ser baja porque la información provenía de estudios pequeños, observacionales, con estimativos del efecto más imprecisos. En este caso, la certeza global de la evidencia para esa recomendación sería la más baja.

En el caso de la recomendación en mención, cómo se puede revisar en el anexo 6.5 de la GPC, el cual contiene las tablas de síntesis de evidencia GRADE y las calificaciones de certeza de la evidencia para cada desenlace crítico, se encuentra que hubo desenlaces como mayor probabilidad de carga viral indetectable a diferentes tiempos de seguimiento con Dolutegravir vs otros medicamentos con certeza de la evidencia alta y para otros desenlaces la certeza de la evidencia pudo cambiar por los argumentos mencionados.

Así mismo, en dicho anexo se encuentran resultados de comparaciones provenientes de estudios individuales y metanálisis que evaluaron los desenlaces críticos de todas las posibles comparaciones, incluyendo Dolutegravir vs los demás para cada desenlace.

Por otra parte, la fuerza de la recomendación se refiere al "grado de confianza de un panel de una guía, en que los efectos deseados de una intervención son mayores que los efectos indeseables, o viceversa, a lo largo de los pacientes para los cuales está dirigida la recomendación".

El panel de una guía debe considerar no solamente la calidad o certeza en la evidencia sino otros criterios para la determinación de la fuerza de esta recomendación; así, en la guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica en Colombia se menciona: *"Una vez se cuenta con la calidad de la evidencia científica para los desenlaces críticos e importantes, se deben discutir los siguientes elementos para la formulación de cada una de las recomendaciones: Calidad de la evidencia global para todos los desenlaces críticos, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias de los pacientes y utilización de recursos; las discusiones y acuerdos alcanzados respecto a estos elementos deben ser incluidos dentro del reporte de la guía para sustentar las decisiones subyacentes a las recomendaciones formuladas y su fuerza".* Lo anterior, se enmarca dentro del tercer principio de la Medicina Basada en la Evidencia que tiene en cuenta lo descrito para generar recomendaciones de práctica clínica, en un proceso denominado de evidencia hacia la decisión.

Cómo se menciona en la justificación de la recomendación, todo lo anterior fue tenido en cuenta para su generación, y se describen, tanto en la justificación, como posteriormente en detalle, lo que explica los elementos de balance de riesgo beneficio, preferencias de los pacientes, análisis de uso de recursos, entre otras.

Durante el desarrollo de la guía, se llevó a cabo también una evaluación económica que soporta el procesos anterior, y que respondía a la pregunta: ¿Cuál es el resultado en costo-efectividad de los esquemas de terapia antirretroviral (TAR) inicial con edad igual o mayor a 18 años con diagnóstico reciente de infección por VIH, incluidas gestantes, sin experiencia



previa con antirretrovirales?. La conclusión fue que el esquema 3TC+DTG es el de mayor costo-efectividad. Esta afirmación, se mantiene cuando se consideran distintos umbrales a disposición a pagar y con diferentes análisis de sensibilidad. Adicionalmente, los esquemas que contenían Dolutegravir se encontraban dentro de aquellos considerados como dominantes por su resultado en cuanto a años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Dentro de las justificaciones entonces, que dan respuesta a la observación emitida, se encuentran las siguientes, descritas en la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes:

- “La evidencia evaluada mostró superioridad en términos de efectividad y seguridad de dolutegravir, comparado con los demás antirretrovirales. Esquemas basados en dolutegravir han mostrado consistentemente superioridad en términos de supresión viral y reducción de la progresión de la enfermedad, con mejor adherencia en relación con eventos adversos (menor suspensión del tratamiento debido a eventos adversos con dolutegravir que con otros medicamentos). También, se ha descrito menos frecuencia de aparición de resistencia en pacientes manejados con dolutegravir”
- “Bictegravir mostró un perfil de seguridad y efectividad similar al de dolutegravir, pero el panel no lo considera como primera línea de manejo, debido a que no está disponible en el país. Sin embargo, dada la alta calidad de la evidencia que respalda su indicación en esta población, el panel considera que es una estrategia a considerar dependiendo de su aprobación por la autoridad competente una vez surta los procesos de registro sanitario en el país”.
- “Raltegravir y elvitegravir/cobicistat han mostrado efectividad en términos de supresión viral con menor progresión de la enfermedad, y comparten un perfil de seguridad y efectividad similar, y el panel considera que son estrategias de manejo alternativas para el manejo de los pacientes adultos viviendo con VIH. En particular con elvitegravir/cobicistat, se requiere para atender las posibles contraindicaciones en el tratamiento por interacción medicamentosa”. Esto quiere decir que se consideran alternativas, cuando no se encuentren disponibles o exista contraindicación para el uso de Dolutegravir o Bictegravir como integrantes del esquema de tratamiento antirretroviral de inicio.
- “Los regímenes basados en doravirina han mostrado un perfil de seguridad y efectividad similar al de elvitegravir o raltegravir, y se encuentra disponible en el país”.
- “Estas recomendaciones están alineadas con las preferencias y valores de los pacientes, quienes prefieren un régimen que prolongue el periodo libre de enfermedad, con baja frecuencia de eventos adversos. Los eventos adversos se han descrito como una barrera para la adherencia al tratamiento”.



- “Los regímenes recomendados se encontraron dentro de las estrategias más costo efectivas, comparado con otros regímenes previos recomendado, de acuerdo al estudio de costo efectividad llevado a cabo por el grupo desarrollador de la guía”.
- “Así mismo, quedan como recomendaciones fuertes a favor aquellas intervenciones con mayor factibilidad de implementación inmediata, como es el caso de dolutegravir, raltegravir y elvitegravir. Los regímenes basados en bicitegravir y doravirina no pueden ser implementados inmediatamente, ya que no están disponibles en el país, pero dada la alta calidad de la evidencia que respalda su formulación, el panel considera que el país y los pacientes viviendo con VIH se beneficiarían de indicar que son alternativas de manejo una vez estén disponibles en el país y hayan surtido los procesos regulatorios correspondientes y demuestren ser costo efectivas frente a las otras moléculas evaluadas en el desarrollo de esta GPC”.

Con esto damos por respondidas las preguntas dentro del alcance y competencia del IETS

Atentamente,



**ADRIANA MARÍA ROBAYO GARCIA**  
Directora Ejecutiva

Elaboró: Unidad de Síntesis de la Evidencia- IETS  
Revisó: Natalia Martínez Duarte—Coordinadora jurídica  
Vobo: Luz Mery Barragán Gonzales- Subdirectora general y de operaciones

