



## **INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Zidovudina 10mg/mL inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Gestantes con VIH en el período de parto y post parto inmediato
<b>Institución que lo solicita:</b>	Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
<b>Número de casos anuales:</b>	1200 casos

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Zidovudina (J05AF01)
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Zidovudina 10mg/mL inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario:</b>	No hay Registro Sanitario
<b>Alternativas en el PNUME:</b>	Zidovudina 300mg tableta

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial, después de haber cobrado más de 39 millones de vidas hasta el momento. En el 2013, 1.5 millones de personas murieron por causas relacionadas con el VIH a nivel mundial, 2.1 [1.9-2.4] millones de personas fueron infectadas con VIH y a finales de ese mismo año, aproximadamente 35.0 millones de personas vivían con el VIH. África subsahariana es la región más afectada, con 24.7 [23.4 – 26.2] millones de personas con el VIH en el 2013, representando casi el 70% del total de nuevas infecciones por VIH a nivel mundial.<sup>1</sup>

La transmisión del VIH de una madre VIH positiva a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia materna se llama la transmisión de madre a hijo. En la ausencia de cualquier intervención las tasas de transmisión varían de 15 al 45%. Sin embargo, esta tasa puede reducirse a niveles por debajo del 5% con intervenciones eficaces.<sup>2</sup> Por otro lado, en los países con mayores ingresos, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), que por lo general se compone de tres drogas, ha reducido las tasas de transmisión de madre a hijo a alrededor de 1.2%, pero el TARGA no siempre está disponible en los países de bajos y medianos ingresos; en estos países, se han ofrecido

<sup>1</sup> World Health Organization. HIV/AIDS. Fact sheet N°360 [En línea]. [Actualizado jul 2014; Fecha de consulta: octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>

<sup>2</sup> World Health Organization. HIV/AIDS. Mother-to-child transmission of HIV [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/mtct/en/>



diversos regímenes antirretrovirales más simples y menos costosos a las mujeres gestantes o a sus bebés recién nacidos, o ambos.<sup>3</sup>

#### IV. Tratamiento

La terapia antirretroviral representa el pilar en la prevención de la transmisión de VIH-1 de madre a hijo. La monoterapia con zidovudina preparto, más una dosis de nevirapina durante el parto, ha sido una intervención eficaz y asequible, pero ha sido reemplazada por la terapia antirretroviral combinada estándar en mujeres quienes no califican para una terapia antirretroviral continua. En este sentido, la terapia antirretroviral combinada resulta más eficaz en la prevención de la transmisión del VIH-1 de madre a hijo que la zidovudina más una dosis de nevirapina, y tiene la ventaja adicional de reducir la transmisión del VIH y la reducción de la morbilidad y la mortalidad asociada con esta infección.<sup>4</sup>

En mujeres con ARN VIH >1000 copias/mL con parto por cesárea programado para prevenir la transmisión de la infección, la administración de zidovudina IV debe comenzar 3 horas antes del parto programado. Esta recomendación se basa en un estudio farmacocinético (PK) de zidovudina por vía oral durante el embarazo y en forma de infusión continua durante el parto. Los niveles de zidovudina materna se midieron al inicio del estudio, después de la dosis de carga IV inicial y luego de cada 3 a 4 horas hasta el parto, y en sangre del cordón umbilical. Los niveles de zidovudina sistémicos e intracelulares aumentaron desde la línea de base, pero parecieron estabilizarse después de 3 horas de infusión; los niveles de zidovudina en sangre del cordón estuvieron asociados con los niveles maternos y la duración de la infusión materna. Si se está realizando una cesárea por otras indicaciones y la carga viral de la madre es  $\leq 1000$  copias/mL cerca al momento del parto, no se requiere la administración de zidovudina IV.<sup>5</sup>

#### Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

##### ***a. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission:<sup>6</sup>***

*Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.*

Actualización: 2014

La GPC recomienda lo siguiente:

<sup>3</sup> Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD003510.

<sup>4</sup> Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. Lancet. 2014;384(9939):258-71.

<sup>5</sup> Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accesado (04 Nov 2014)

<sup>6</sup> Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accesado (04 Nov 2014)



Tabla N° 1. Recomendaciones del panel, según AIDSinfo

Grupo	Recomendaciones
En mujeres embarazadas infectadas con VIH que nunca han recibido antirretrovirales (naive)	<i>"Todas las mujeres embarazadas infectadas por el VIH deben recibir un régimen antirretroviral combinado potente (ARV) para reducir el riesgo de transmisión perinatal del VIH (A-I)".</i>
En mujeres embarazadas infectadas con el VIH que actualmente reciben TAR	<i>"En general, las mujeres embarazadas infectadas por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado (TARC) y reciben atención durante el primer trimestre, deben continuar con el tratamiento durante el embarazo, asumiendo que el régimen es tolerado y eficaz en la supresión de la replicación viral (carga viral VIH-1 inferior a los límites más bajos de detección del ensayo) (A-II)".</i>
En mujeres embarazadas infectadas con VIH que han recibido previamente tratamiento antirretroviral o profilaxis, pero actualmente no reciben TAR	<i>"Elegir e iniciar un régimen de TARC basado en los resultados de las pruebas de resistencia e historia previa del TAR, evitando fármacos con potencial teratogénico o con potencial adverso conocido para la madre (A-II)"</i>
Profilaxis/Terapia ARV intraparto	<i>"La Zidovudina IV debe ser administrado a mujeres infectadas por el VIH con ARN &gt;1000 copias/mL (o ARN del VIH desconocido), cerca al parto (A-I), pero no es necesario para las mujeres infectadas por VIH que reciben regímenes de TARC que tienen ARN ≤1000 copias/mL consistentemente al final del embarazo y cerca al parto, y no hay preocupación con respecto a la adherencia del régimen (B-II)."</i> <i>"Las mujeres con estado de VIH desconocido que se presentan en labor de parto deben ser sometidos a prueba rápida de anticuerpos para VIH (A-II). Si los resultados son positivos, se debe hacer una prueba de confirmación tan pronto como sea posible y fármacos antirretrovirales para la madre (zidovudina IV)/niño (profilaxis de combinación ARV) deben iniciarse dependiendo de los resultados de la prueba de confirmación (A-II). Si la prueba de confirmación de VIH es positiva, se debe continuar con medicamentos ARV para niños durante 6 semanas (A-I); si la prueba de confirmación del VIH es negativa, los medicamentos ARV deben ser suspendidos."</i>
Profilaxis ARV del niño	<i>"El componente neonatal del régimen de 6 semanas de quimioprofilaxis con zidovudina se recomienda generalmente para todos los recién nacidos expuestos al VIH para reducir la transmisión perinatal del VIH (A-I). Sin embargo, un régimen de 4 semanas de quimioprofilaxis neonatal puede ser considerado cuando la madre ha recibido la terapia antirretroviral combinada estándar (TARC) durante el embarazo, con supresión viral consistente y sin preocupaciones relacionadas con la adherencia de la madre (B-II)."</i> <i>La Zidovudina, en dosis apropiadas para la edad gestacional, debería iniciarse tan pronto como sea posible, preferiblemente dentro de 6 a 12 horas después del parto (A-II)."</i> <i>Los bebés nacidos de mujeres infectadas por VIH que no han recibido TAR deben recibir profilaxis con zidovudina administrada durante 6 semanas en combinación con tres dosis de nevirapina en la primera semana de vida (es decir, al nacer, a las 48 horas, y 96 horas después de la segunda dosis), comenzado lo antes posible después del nacimiento (A-I)"</i>

**b. World Health Organization:<sup>7</sup>****Uso de antirretrovirales para tratar a las embarazadas y prevenir la infección por el VIH en los lactantes**

Actualización: 2012

<sup>7</sup> Organización Mundial de la Salud. Uso de antirretrovirales para tratar a las embarazadas y prevenir la infección por el VIH en los lactantes [Internet]. Geneva: WHO; 2012 [Actualizado abr 2012; citado 10 oct 2014]. Disponible: [http://www.who.int/hiv/pub/mtct/programmatic\\_update2012/es/](http://www.who.int/hiv/pub/mtct/programmatic_update2012/es/)



En la **Tabla N° 2**, se muestra las opciones de tratamiento para los programas de prevención de transmisión materna infantil de VIH.

**Tabla N° 2.** Tres opciones para los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI)

	La mujer recibe:		El lactante recibe:
	Tratamiento (si el recuento de CD4 es $\leq$ 350 células/mm <sup>3</sup> )	Profilaxis (si el recuento de CD4 es $>$ 350 células/mm <sup>3</sup> )	
<b>Opción A*</b>	Triple terapia antirretroviral que se inicia en el momento del diagnóstico y continúa de por vida	Antes del parto: AZT desde las 14 semanas de gestación Durante el parto: desde su inicio, una sola dosis de NVP y la primera dosis de AZT/3TC Después del parto: AZT/3TC diariamente durante 7 días	NVP diariamente desde el nacimiento hasta 1 semana después del cese completo de la lactancia materna; si no es amamantado o si la madre está siendo tratada, hasta las 4-6 semanas de vida
<b>Opción B*</b>	El mismo ARV inicial para ambos <sup>b</sup> :		NVP o AZT diariamente desde el nacimiento hasta las 4 o 6 semanas de vida, independientemente del método de alimentación
	Triple terapia antirretroviral que se inicia en el momento del diagnóstico y continúa de por vida	Triple terapia antirretroviral que comienza desde las 14 semanas de gestación y continúa durante el parto y el nacimiento si no amamanta o hasta 1 semana después de la interrupción de la lactancia materna	
<b>Opción B+*</b>	Lo mismo para el tratamiento y la profilaxis <sup>b</sup> :		NVP o AZT diariamente desde el nacimiento hasta las 4 o 6 semanas de vida, independientemente del método de alimentación
	Triple terapia antirretroviral independientemente del recuento de CD4, que se inicia tan pronto como se establece el diagnóstico <sup>c</sup> y continúa de por vida		

Nota: La expresión «triple terapia antirretroviral» se refiere a la adopción de una de las opciones de tratamiento con tres medicamentos plenamente supresores. Las abreviaciones de drogas en el cuadro: AZT (azidothymidina, zidovudina (ZDV)); NVP (nevirapina); 3TC (lamivudina).

\* Recomendado en las directrices de 2010 de la OMS sobre prevención de la TMI.

<sup>b</sup> Se aplica solamente al TARV de primera línea basado en el EFV; el TARV basado en la NVP no se recomienda para la profilaxis (CD4  $>$  350).

<sup>c</sup> No se han formulado recomendaciones formales para la opción B+, pero presumiblemente el TARV debería comenzar en el momento del diagnóstico.

### c. **British HIV Association**<sup>8</sup>

Guías para el manejo de la infección por el VIH in mujeres embarazadas.

Actualización: 2014

Con respecto al uso de infusión intravenosa de zidovudina durante el parto, esta se recomienda en las siguientes circunstancias:

*“Para mujeres con una carga viral de ARN VIH  $>$ 1000 copias/mL en plasma quienes se presentan en labor de parto, o con rotura de membranas o quienes son admitidas a cesárea programada. **Clasificación: 1C***

*Para mujeres no tratadas que se presentan en labor de parto o con rotura de membranas en los que no se conoce la carga viral actual. **Clasificación: 1C***

*En mujeres con monoterapia con zidovudina sometidas a cesárea planificada menor, puede considerarse el uso de zidovudina IV. La administración oral continua es una alternativa razonable. **Clasificación: 1B”***

<sup>8</sup> Taylor GP, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). HIV Medicine. 2014;15 (Suppl. 4): 1–77.

**d. Ministerio de Salud<sup>9</sup>****Norma Técnica de Salud para la profilaxis de la transmisión madre-niño del VIH y la sífilis congénita.**

Actualización: 2014

En la Norma Técnica nacional, la zidovudina en inyectable se registra como recomendación en 3 escenarios, de gestantes diagnósticas con VIH (**Tabla N° 3**).

**Tabla N° 3.** Uso de zidovudina por vía IV en el tratamiento antirretroviral y manejo de la gestante

Escenarios	Manejo de la gestante y el recién nacido
<b>Escenario 1 (VIH-E1):</b> Gestante infectada por VIH, diagnosticada durante la atención prenatal.	<b>En el manejo antirretroviral de la gestante:</b> <i>Se iniciará terapia antirretroviral triple desde las 14 semanas de gestación en adelante.</i>  <b>En el manejo del parto:</b> <i>Para las gestantes diagnosticadas con VIH durante el embarazo, la cesárea electiva es la vía de parto, para lo cual será programada oportunamente. El día del parto la gestante independientemente del esquema que reciba, se le administrará <b>Zidovudina IV</b>.</i>
<b>Escenario 2 (VIH-E2):</b> Gestante VIH que estuvo recibiendo TARGA antes de su embarazo.	<b>En el manejo del parto:</b> <i>Idem Escenario 1</i>
<b>Escenario 3 (VIH-E3):</b> Gestante diagnosticada con infección VIH durante el trabajo del parto.	<b>Manejo antirretroviral durante trabajo de parto:</b> <i>La gestante diagnosticada recibirá: TDF 300mg VO c/24h; 3TC 150mg VO c/12h; EFV 600mg VO c/24h; <b>Zidovudina IV</b>. La dosis recomendada es 2mg/kg peso durante la primera hora de infusión. Continuar a 1mg/kg/hora durante las siguientes horas hasta el momento de ligar el cordón umbilical.</i>

**Abreviaturas:** 3TC: Lamivudina; TDF: Tenofovir; FTC: Emtricitavina

**Recomendaciones de acuerdo a sumarios****BestPractice<sup>10</sup>**

Las mujeres infectadas por VIH en TARGA deben continuar con su régimen actual a menos que estén en una combinación de fármacos potencialmente teratogénicos. El TARGA debe iniciarse en todas las gestantes VIH-seropositivas, independientemente de su recuento de CD4 o carga viral, para prevenir la transmisión vertical de la infección. Para gestantes infectadas con VIH-1 con niveles de ARN VIH-1 >1000 copias/mL, o desconocido, a 38 semanas de gestación, se recomienda una cesárea electiva. **[Evidencia B]**

En la **Tabla N° 4** se muestra el manejo de la infección de VIH durante el proceso de gestación y alumbramiento.

<sup>9</sup> Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 619-2014/MINSA: NTS N°108-MINSA/DGSP - V.01. Norma técnica de salud para la profilaxis de la transmisión madre-niño del VIH y la sífilis congénita. Lima: MINSA; 2014

<sup>10</sup> BestPractice. HIV infection in pregnancy: Treatment [Internet]. London: BMJ Publishing Group Limited; c2014 [Actualizado 02 ago 2013; citado 10 oct 2014]. Disponible: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/556/treatment.html>

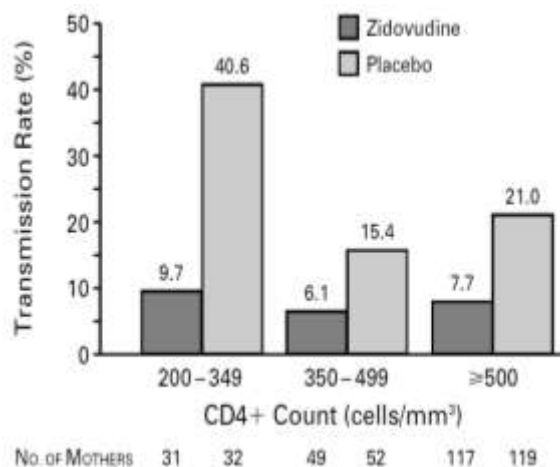
**Tabla N° 4:** Manejo de la infección por VIH en gestación según BestPractice

Opciones de tratamiento	<38 semanas sin trabajo de parto (independientemente del nivel de ARN)			Con niveles de ARN VIH-1 >1000 copias/mL: a las 38 semanas o en labor de parto	Con niveles de ARN VIH-1 <1000 copias/mL: a las 38 semanas o en labor de parto	Bebé nacido de madres VIH-positivas
<b>1° LÍNEA</b>				Parto por cesárea + AZT 2mg/kg IV, como dosis de carga; luego 1mg/kg/h infusión IV	Parto normal + AZT 2mg/kg IV, como dosis de carga durante el parto; luego 1mg/kg/h infusión IV hasta que el bebé es dado a luz	AZT, o AZT + NVP; + Suspender lactancia
1° opción	AZT + 3TC	AZT + 3TC	AZT + 3TC			
2° opción	ABC/3TC	ABC/3TC	ABC/3TC			
3° opción	TDF/FTC; ó DDI + 3TC; ó D4T + 3TC	TDF/FTC; ó DDI + 3TC; ó D4T + 3TC	TDF/FTC; ó DDI + 3TC; ó D4T + 3TC			
<b>Más (+)</b>						
1° opción	NVP	NFV	LPV/r			
2° opción	EFV		SQV + rtv			
3° opción			ATV + rtv			

**Abreviaturas:** AZT: Zidovudina; 3TC: Lamivudina; ABC: Abacavir; TDF: Tenofovir; FTC: Emtricitavina; DDI: Didanosina; D4T: Estavudina; EFV: Efavirenz; NVP: Nevirapina.

**V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

En un estudio controlado con placebo, en 402 parejas madre-hijo, la tasa de transmisión del VIH-1 fue de 7.6% (IC95%, 4.3–12.3%) con el tratamiento con zidovudina y 22.6% (IC95%, 17–29%) con placebo (p<0.001). Las tasas de transmisión en el grupo placebo se incrementaron conforme el conteo de células CD4+ disminuía (**Figura N° 1**). Entre las madres que tuvieron mediciones de ARN plasmático, tanto al ingreso del estudio como en el parto, quienes estaban en el grupo zidovudina tuvieron valores de ARN 1.7 veces (0.24 log) menores al parto que los del grupo placebo (reducción media, 0.28 vs. 0.04 log copias/mL; p=0.001). Hubo una reducción media significativa (0.34 log) entre las madres tratadas con zidovudina cuyos niveles de ARN al ingreso superaba las 1000 copias/mL frente a los del grupo placebo (0.8 log), pero la reducción neta fue similar (0.26 log).<sup>11</sup>



**Figura N° 1:** Tasas de transmisión VIH-1 en los grupos de estudio, de acuerdo al conteo de células CD4+ al ingreso. El número de madres estudiadas en cada subgrupo se muestra en la parte inferior de la figura.

En el año 2011, Siegfried, et al., publicaron una revisión de intervención, para determinar si, y en qué medida, los regímenes antirretrovirales dirigidos a reducir el riesgo de

<sup>11</sup> Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1996;335(22):1621-9.



transmisión de VIH de madre a hijo, logran una disminución clínicamente útil en el riesgo de transmisión, y su efecto sobre la mortalidad y morbilidad materna e infantil. Llegando a la conclusión que un régimen triple de combinación de antirretrovirales es más eficaz en el largo plazo. En los países donde los regímenes de medicamentos antirretrovirales "triples" aún no están disponibles de forma rutinaria, se deben considerar regímenes antirretrovirales más cortos y menos costosos para reducir la transmisión de la madre al niño, ya que hay buena evidencia que los beneficios asociados a este tipo de intervención son mayores que los riesgos potenciales. Sin embargo, aún no está claro qué régimen es mejor, pero una combinación de AZT antes del parto, durante el parto y después del parto; y AZT y 3TC dado a las madres y sus bebés durante una semana después del parto o un régimen que implica una dosis única de NVP administrada a las madres en labor de parto y a los bebés inmediatamente después del parto parece ser eficaz y viable. La monoterapia con AZT también es útil, especialmente si incluye un componente de tratamiento prenatal prolongado. Cuando las mujeres infectadas por el VIH se presentan tarde al parto, la profilaxis post-exposición al bebé con una dosis única de NVP inmediatamente después del nacimiento más AZT durante las primeras 6 semanas después del parto resulta beneficioso.<sup>12</sup>

En una Cohorte Perinatal Francesa (ANRS-EPF), se analizaron los resultados de todas las mujeres infectadas por VIH-1 que dieron a luz del 1 de enero 1997 al 31 diciembre de 2010, que habían recibido tratamiento ARV durante el embarazo y no dieron lactancia materna. Se identificaron las características maternas y obstétricas relacionadas con la falta de AZT intravenosa y se comparó su asociación con la tasa de transmisión vertical y otros parámetros infantiles, de acuerdo con diversos factores de riesgo. Los resultados del estudio mostraron que la AZT intravenosa se utilizó en el 95.2% de los 11538 partos. La edad avanzada, multiparidad, parto prematuro y el parto vaginal se asociaron con la falta de AZT intravenosa (n=554). En las mujeres que dieron a luz con carga viral  $\geq 1000$  copias/mL, la tasa global de transmisión vertical fue mayor sin AZT, que con AZT intravenosa (7.5% vs 2.9%,  $p=0.01$ ); sin embargo, no hubo tal diferencia cuando el neonato recibió terapia de intensificación postnatal. Entre ellos, en el 77% de las mujeres que tenían una carga viral  $< 400$  copias/mL, no hubo diferencia en la tasa de transmisión vertical (0% sin AZT intravenosa vs 0.6% con ZDV intravenosa;  $p=0.17$ ). La AZT intravenosa no se asoció con un aumento de la toxicidad hematológica a corto plazo o con el nivel de lactato.<sup>13</sup> Ver **Tabla N° 5**.

<sup>12</sup> Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD003510.

<sup>13</sup> Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al; ANRS-EPF CO1-CO11 Study Group. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era?. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):903-14.

**Tabla N° 5:** Tasas de transmisión Madre a Hijo entre gestantes infectadas por VIH-1 que reciben antirretrovirales durante el embarazo, mediante el uso de zidovudina intravenosa: Cohorte perinatal francesa ANRS CO1-CO11, 1997-2010

Characteristics	All <sup>a</sup> , % (no./No.)			<400 copies/mL, % (no./No.)			400-999 copies/mL, % (no./No.)			≥1000 copies/mL, % (no./No.)		
	No Intravenous ZDV	Intravenous ZDV	PValue	No Intravenous ZDV	Intravenous ZDV	PValue	No Intravenous ZDV	Intravenous ZDV	PValue	No Intravenous ZDV	Intravenous ZDV	PValue
All births (N = 10 753)	1.8 (9/514)	0.9 (95/10239)	.06	0 (0/341)	0.6 (42/7576)	.17	0 (0/28)	0.9 (5/554)	.61	7.5 (8/107)	2.9 (45/1561)	.01
Mode of delivery												
Vaginal	1.6 (5/316)	0.8 (30/3696)	.16	0 (0/243)	0.5 (16/3027)	.26	0 (0/9)	1.9 (3/161)	.85	8.2 (4/49)	3.1 (11/365)	.07
Emergency cesarean	2.0 (1/51)	1.1 (22/194)	.48	0 (0/29)	0.8 (11/1489)	.99	0 (0/4)	0 (0/95)	NA	6.3 (1/16)	3.8 (11/289)	.48
Elective cesarean	2.2 (2/92)	0.8 (30/3809)	.15	0 (0/47)	0.4 (11/2597)	.65	0 (0/13)	0.7 (2/272)	.91	6.9 (2/29)	1.9 (16/825)	.07
Postnatal prophylaxis												
ZDV monotherapy	2.1 (5/292)	0.8 (54/7088)	.02	0 (0/201)	0.5 (30/5600)	.30	0 (0/13)	0.6 (2/330)	.93	10.2 (6/59)	2.5 (24/955)	<.01
Any intensification <sup>b</sup>	1.9 (3/155)	2.0 (35/1794)	.99	0 (0/93)	1.0 (11/1061)	.32	0 (0/14)	1.1 (2/182)	.86	4.8 (2/42)	4.1 (21/513)	.83
Gestational age, wk												
<37	3.0 (3/98)	2.1 (26/1213)	.48	0 (0/56)	1.2 (10/842)	.99	0 (0/6)	6.4 (4/63)	.99	7.4 (2/27)	5.1 (11/218)	.64
≥37	1.5 (6/413)	0.8 (69/9002)	.13	0 (0/285)	0.5 (32/6721)	.24	0 (0/22)	0.2 (1/493)	.96	7.6 (6/79)	2.5 (34/1341)	<.01
Term births: ≥37 GW (n = 9415)												
Mode of delivery												
Vaginal	0.8 (2/263)	0.7 (23/3373)	.88	0 (0/209)	0.5 (13/2785)	.32	0 (0/7)	0.7 (1/145)	.25	5.6 (2/36)	2.8 (9/319)	.37
Emergency cesarean	3.6 (1/28)	0.9 (13/1460)	.23	0 (0/16)	0.5 (6/1144)	.99	0 (0/2)	0 (0/69)	NA	10.0 (1/10)	3.4 (7/208)	.32
Elective cesarean	2.7 (2/74)	0.7 (23/3458)	.04	0 (0/39)	0.4 (10/2364)	.68	0 (0/11)	0 (0/253)	NA	9.5 (2/21)	1.8 (13/743)	.01
Postnatal prophylaxis												
ZDV monotherapy	1.7 (4/236)	0.7 (42/6313)	.06	0 (0/169)	0.5 (25/5024)	.36	0 (0/10)	0 (0/295)	NA	9.8 (4/41)	2.1 (17/830)	<.01
Any intensification <sup>b</sup>	1.7 (2/121)	1.6 (24/1527)	.95	0 (0/75)	0.7 (6/900)	.48	0 (0/11)	0.6 (1/158)	.93	6.1 (2/33)	3.9 (17/436)	.54

Abbreviation: GW, gestational weeks; NA, not applicable; No., the total number of women with available data for the concerned category; no., the number of HIV infection among women; ZDV, zidovudine.

<sup>a</sup> Levels of viral load were missing for 584 women.<sup>b</sup> Dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor (ZDV + lamivudine) or combination antiretroviral therapy.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En el Informe Técnico N° 15-2011<sup>14</sup>, en la evaluación de seguridad de la Zidovudina 200mg inyectable, señala lo siguiente:

*“Los eventos adversos reportados durante la administración intravenosa de Zidovudina infusión IV son similares a los reportados con la administración oral, la neutropenia y anemia se detectaron con más frecuencia. La administración intravenosa a largo plazo más allá de 2 a 4 semanas no ha sido estudiada en adultos, y puede mejorar los eventos adversos hematológicos. Reacción local, dolor e irritación leve durante la administración intravenosa se producen con poca frecuencia.*

*En el estudio (ACTG 076) Zidovudina fue bien tolerado en madres y niños. Los eventos adversos en: Las madres: No se produjeron muertes en ningún grupo. Las tasas de toxicidad hematológica grave (18 con ZDV y 16 con placebo; p=0.82) y toxicidad bioquímica grave (7 con ZDV y 2 con placebo; p=0.09) no fueron significativamente diferentes. Los lactantes: La frecuencia de anemia (Hb < 9.0g/dl) en las primeras seis semanas de vida fue mayor en el grupo de ZDV (44 con ZDV versus 24 con placebo; p=0.001); de estos lactantes, cuatro de cada grupo presentaron un Hb < 7.0g/dl. La anemia se resolvió a las 12 semanas.”*

<sup>14</sup> [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/15-11\\_Zidovudina\\_200mg.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/15-11_Zidovudina_200mg.pdf)





## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Desde el punto de vista de costos, no se puede establecer la conveniencia de uso de la Zidovudina 10mg/mL en inyectable frente a la formulación en tabletas, dado que no cuenta con registro sanitario activo, y desde el 2010 no se comercializa en nuestro país. Además, no se registra información histórica sobre precios en el SEACE<sup>15</sup> ni en el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.<sup>16</sup>

## VIII. Resumen del estatus regulatorio

### Indicación y dosificación aprobada

La solución inyectable de zidovudina se encuentra aprobada por la FDA desde febrero del 1990; y está indicado en la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH (como parte de un régimen que incluye: zidovudina oral, comenzando entre 14 y 34 semanas de gestación, **zidovudina intravenosa durante el parto**, y zidovudina en jarabe para el recién nacido después del nacimiento.<sup>17</sup>

En la AEMPS<sup>18</sup>, la zidovudina inyectable se encuentra indicado para el tratamiento a corto plazo de las manifestaciones graves de infección VIH en pacientes con SIDA que no pueden ser tratados con las formas orales de zidovudina (si es posible, la solución para perfusión no debe utilizarse en monoterapia para esta indicación); y como quimioprofilaxis, puede ser utilizada en gestantes VIH positivas (con más de 14 semanas de gestación) para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH y para profilaxis primaria de la infección producida por VIH en niños recién nacidos; la solución para perfusión sólo debe utilizarse cuando no es posible aplicar el tratamiento por vía oral (excepto durante el parto y fase expulsiva).

En la base de medicamentos de la *Health Canada*,<sup>19</sup> la zidovudina, se encuentra autorizada para ser indicada, en el tratamiento de la infección de VIH cuando la terapia antirretroviral está garantizada; así mismo, también está indicada en la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH como parte de un régimen que incluye zidovudina oral comenzando entre 14 y 34 semanas de gestación, por vía intravenosa (AZT) durante el parto, y la administración en jarabe (AZT) para los recién nacidos después del nacimiento.

Por otro lado, tanto en la EMA<sup>20</sup> como MHRA,<sup>21</sup> la solución inyectable de zidovudina no se encuentra registrada y autorizada para su comercialización.

Cabe señalar, que la zidovudina en inyectable, se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS tanto para adultos como para niños<sup>22,23</sup>. En

<sup>15</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado-Perú. [citado 15 oct 2014]. Disponible: [http://www2.seace.gob.pe/?scriptdo=PKU\\_CONSULTA\\_TOP.doview&\\_CALIFICADOR\\_=PORTLET.1.117.0.21.81&\\_REGIONI D\\_=1&\\_PORTLETID\\_=117&\\_ORDERID\\_=0&\\_PAGEID\\_=21&\\_CONTENTID\\_=81&\\_USERID\\_=3C!-USERID--%3E&\\_PRIVILEGEID\\_=1](http://www2.seace.gob.pe/?scriptdo=PKU_CONSULTA_TOP.doview&_CALIFICADOR_=PORTLET.1.117.0.21.81&_REGIONI D_=1&_PORTLETID_=117&_ORDERID_=0&_PAGEID_=21&_CONTENTID_=81&_USERID_=3C!-USERID--%3E&_PRIVILEGEID_=1)

<sup>16</sup> Observatorio de Productos farmacéuticos. Sistema nacional de Información de Precios. Digemid. MINSA [citado 15 oct 2014]. Disponible: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

<sup>17</sup> U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA [Internet]. United States: U.S. Food and Drug Administration; c2014 [citado 15 oct 2014]. Disponible: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>

<sup>18</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Versión 0.4. España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; c2014 [citado 15 oct 2014]. Disponible: <http://aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

<sup>19</sup> Drug Product Database Online Query [Internet]. Canada: Health Canada; c2014 [citado 15 oct 2014]. Disponible: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/info.do?code=88833&lang=eng>

<sup>20</sup> Human medicine: Find medicine [Internet]. European Union: European Medicines Agency; c2014 [citado 15 oct 2014]. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid=)

<sup>21</sup> Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency [Internet]. UK: Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency; 2013 [Actualizado set 2013; citado 15 set 2014]. Disponible: <http://www.mhra.gov.uk/>



nuestro país, la zidovudina en inyectable no cuenta con registro sanitario activo, desde el 2010, y hasta el momento sólo se contaron con dos productos registrados, siendo registrado por primera vez en 1997<sup>24</sup>.

## **IX. Conclusiones**

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Zidovudina 10mg/mL inyectable, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a su eficacia en el manejo de la profilaxis en la transmisión vertical del VIH de madre a hijo durante la gestación.

---

<sup>22</sup> WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 18 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado 0ct 2013; citado 15 oct 2014]. Disponible: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML\\_18\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1)

<sup>23</sup> WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 4 Ed. Geneva: WHO; 2013 [Actualizado 0ct 2013; citado 15 oct 2014]. Disponible: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc\\_4\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93143/1/EMLc_4_eng.pdf?ua=1)

<sup>24</sup> Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; c2014 [citado 15 oct 2014]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>