



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

INFORME TÉCNICO N° 08 - 2011

INFORME TÉCNICO DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

| | |
|-------------------------------------|--|
| Medicamento | : Etravirina 100 mg Comprimido |
| Indicación/Condición Clínica | : Tratamiento de la infección por el VIH en adultos con experiencia previa a los antirretrovirales |
| Nº de Pacientes | : 50 casos |

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

- La resistencia es una mutación que permite que algún mecanismo microbiológico cambie lo suficiente para que los sistemas que la droga normalmente modifica, no existan más o sean suficientemente distintos como para que el medicamento no pueda actuar. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no escapa a esta regla y de hecho, el alto nivel de replicación viral y recambio y, la falta de un mecanismo de lectura corregida de la transcriptasa reversa, conducen a la generación espontánea de un gran número de "quasi" especies virales genéticamente diferentes y que co-existen en la misma persona. La resistencia a los antirretrovirales es la causa principal de la falla virológica de la terapia y se debe, por lo general, a una pobre adherencia por parte del paciente y/o a una baja potencia del régimen. Bajo estas circunstancias, la replicación viral no es suprimida de forma completa, permitiendo la emergencia gradual de variantes resistentes.
- El tratamiento antirretroviral de la infección por VIH ha mejorado desde que en 1996 se introdujo el tratamiento combinado potente. Se han aprobado nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción, de mayor potencia, tolerancia y actividad frente a virus multiresistentes. El objetivo del tratamiento es reducir la carga viral por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible.
- La primera línea terapéutica debería consistir en 1 Inhibidor no nucleosido (NN) + 2 inhibidores nucleosidos (AN). Ante un fracaso virológico confirmado, se debería cambiar el tratamiento antirretroviral lo antes posible para evitar el acumulo de mutaciones y la elevación de la carga viral. La segunda línea de tratamiento antirretroviral debería consistir en un Inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r) más 2AN, uno de los cuales debería ser zidovudina (AZT) o tenofovir (TDF) en función del utilizado en la primera línea terapéutica. El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento antirretroviral se conoce como terapia de tercera línea o de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizados: AN, NN e IP.



ETRAVIRINA

- Etravirina, así como Darunavir y Raltegravir, no se encuentran considerados en la Lista Modelo de medicamentos Esenciales de la OMS.¹ La decisión final de la comisión fue no incluir estos medicamentos debido a la tensión entre el enfoque de salud pública y el costo de estos esquemas de tercera línea, además de la relativa poca experiencia en estas drogas introducidas recientemente:

"The evidence submitted to the Expert Committee for all three antiretrovirals was not sufficient to allow for further definition of optimal third line regimens, particularly taking account of a public health approach. The Committee therefore chose not to add any third line antiretroviral agents to the List at this time, while being cognizant of the need to ensure that patients failing first and second line treatment have access to life prolonging options. There is therefore an urgent need to identify a cost effective, public health approach to the choice of third line antiretroviral treatments, for both adults and children."

- La guía de la OMS² formula dos recomendaciones (ambas con una fuerza de recomendación débil, y una calidad de la evidencia baja) sobre el tratamiento de tercera línea en pacientes con fracaso avanzado:
 - Los regímenes de tercera línea deberían incluir nuevos fármacos con actividad anti-VIH tales como Darunavir potenciado, Raltegravir y Etravirina.
 - Los pacientes con fracaso de un régimen de segunda línea sin nuevas opciones de tratamiento antirretroviral deben continuar con el régimen tolerado.

El grupo de trabajo admite que muchos países enfrentan dificultades financieras que podrían limitar la adopción de regímenes de tercera línea.

- La calidad de la evidencia no fue en base a un enfoque sistemático, sino a una revisión de la literatura dirigida de estudios relevantes. Con el Régimen de Base Optimizado (RBO) elegido por genotipificación y fenotipificación, y en poblaciones de estudio que no fueron de países con bajos o medianos recursos. La fuerza de la recomendación no es posible hasta obtener más información disponible del rol de la Etravirina, en el contexto del tratamiento de 3ra línea.
- Los estudios que sirvieron para su aprobación en las agencias reguladoras y para la inclusión en la guía de la OMS son: Duet 1,2, TMC-125 C223, Cohen, Montaner.
- Etravirina es un INNTI (inhibidor no nucleosido de la transcriptasa reversa) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa inversa y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN

¹ WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

² Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision. World Health Organization.



dependiente del ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima.

2.1 EFICACIA

- La OMS en sus recomendaciones para un enfoque de salud pública indica que la Etravirina (ETV) más el régimen de base optimizado demostró mejor supresión viral y mejor respuesta inmunológica que solo con tratamiento de régimen de base optimizado. La rifabutina está contraindicada en aquellos pacientes que reciben Etravirina con un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) ya que los niveles de Etravirina se reduciría en un 37%. El uso de Etravirina y Raltegravir no está aprobado en pacientes menores de 16 años. La dosis recomendada de Etravirina es de 200 mg dos veces al día.³
- La FDA autoriza el uso de Etravirina, en combinación con otros agentes antirretrovirales, indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con experiencia de tratamiento previo y con virus resistente a medicamentos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y otros antirretrovirales. Esta indicación se basa en el análisis realizado en la semana 48 en 2 estudios doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, en pacientes que habían recibido tratamiento y tenían INNTI y resistencia a inhibidor de proteasa (IP). Se debe tener en cuenta los siguientes puntos para iniciar el tratamiento con Etravirina:
 - El historial de tratamiento y cuando se disponga las pruebas de resistencia, deben guiar el uso de Etravirina.
 - El uso de otros agentes activos antirretrovirales con Etravirina se asocian con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento.
 - En los pacientes que han experimentado fallo virológico en un régimen que contenga inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y régimen que contenga inhibidor nucleósido o nucleótido de la transcriptasa inversa (INTI), Etravirina no está recomendado para uso en combinación con INTI únicamente.⁴
- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) indica, Etravirina administrado conjuntamente con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales.⁵

³ Organización Mundial de la Salud. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Edición 2010

⁴ INTELENCE. Label information. Food and Drug Administration (FDA). Accesado el 25/11/11. Disponible: <http://www.fda.gov>

⁵ INTELENCE. European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use. Accesado el 15/11/11. Disponible: <http://www.ema.europa.eu>



- El New York State Department of Health AIDS Institute, recomienda que Etravirina deba utilizarse solo como parte de un régimen antirretroviral de rescate en pacientes tratados previamente, para quienes el uso de otros agentes disponibles es limitado debido a la resistencia de los INNTI aprobados con anterioridad. Para los regímenes que incluyen tanto Etravirina y un inhibidor de la proteasa, los médicos deben co-administrar Etravirina con sólo uno de los inhibidores de la proteasa como Ritonavir potenciado con Lopinavir, Darunavir o Saquinavir. Los estudios de fase III han demostrado que la Etravirina es eficaz para suprimir los niveles de ácido ribonucleico (ARN) del VIH y el aumento de los recuentos de CD4 en pacientes tratados con tres clases de resistencia, incluyendo la resistencia a los INNTI con no más de dos mutaciones. El principal efecto secundario fue el aumento del riesgo de erupción. El síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, y/o insuficiencia hepática se registraron esporádicamente.

Etravirina debe utilizarse solo como parte de un régimen de combinación en pacientes con resistencia documentada a los INNTI.⁶

- UptoDate 2011: En pacientes con una historia de fracaso virológico con los INNTI de primera generación (por ejemplo Nevirapina o Efavirenz), Etravirina puede ser un agente eficaz. Sin embargo, en pacientes con significativa resistencia a INNTI, el antirretroviral de fondo debe ser cuidadosamente seleccionado. Las estrategias preferidas de tratamiento incluyen la combinación de Etravirina con al menos dos medicamentos con plena actividad, uno de los cuales por lo general incluye Ritonavir potenciado. UptoDate no recomienda el uso de Etravirina si los resultados de las pruebas de resistencia a los medicamentos demuestran una probable resistencia a Etravirina.⁷
- En el documento de Consenso de Gesida de España sobre el tratamiento antirretroviral del adulto indica que Etravirina es un INNTI de segunda generación activo en determinados casos con infección VIH con mutaciones resistentes frente a Efavirenz y Nevirapina. Etravirina se administra dos veces al día (200 mg/12 horas) o una vez al día (400 mg/24 horas). Etravirina no está aprobada por la EMA para el tratamiento de inicio⁸

⁶ HIV Clinical Resource. UPDATE: new antiretroviral drugs: Maraviroc, Raltegravir, Etravirine, and Rilpivirine. Office of the Medical Director, New York State Department of Health AIDS Institute. November 2011 [En línea]. hivguidelines [Fecha de consulta: Noviembre 2011]. URL disponible en: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/new-antiretroviral-drugs-maraviroc-Raltegravir-and-etravirine/>

⁷ Eric S Daar, Meena Lagnese. Selection of antiretroviral therapy for the treatment-experienced patient with drug-resistant HIV infection. UpToDate® (version 19.3). [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2011]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁸ GESIDA Grupo de Estudio del Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. España. . Enero 2011



PERÚ

Ministerio de Salud

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

| Nombre genérico | Nevirapina | Efavirenz | Etravirina |
|--|--|--|--|
| Nombre comercial | Viramune® | Sustiva® *Atripla® | Intellece® |
| Dosis recomendada | 200 mg QD x 14 días seguidas de 200 mg BID | 600 mg QD | 200 mg BID (dispersable en agua) |
| Presentaciones comerciales | comprimidos 200 mg suspensión 10 mg/mL | cápsulas 50, 100 y 200 mg y comp. 600 mg | comprimidos 100 mg |
| Biodisponibilidad oral | 93 ± 9% ^{8,9} (comprimidos) 91 ± 8% ⁸ (solución oral) | 22% (dosis única de 600 mg con comida de alto contenido graso) ¹⁰ 17% (dosis única de 600 mg con comida normal) ¹¹ | No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ¹² |
| Efecto de los alimentos | Se puede administrar con o sin alimentos. (Al administrar nevirapina con un desayuno rico en grasas, el grado de absorción fue comparable al observado en condiciones de ayuno). | Evitar las comidas ricas en grasa, pues la biodisponibilidad aumenta un 50% y podría aumentar la toxicidad. | Debe administrarse con alimentos. El AUC y la C _{max} de la formulación usada en estudios de Fase III (F060) fueron un 51 y un 44% menores cuando se administró en ayunas, y un 25 y 38% menores tras un desayuno alto en fibra (en comparación con un desayuno estándar). Las diferencias en las concentraciones de ETR administrado tras una comida con alto contenido lipídico, tras un desayuno estándar o tras un croissant no fueron clínicamente significativas. |
| Semivida plasmática | 25-30 horas (tras dosis múltiples) ¹³ 45 horas tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo. | 40-55 horas (tras dosis múltiples) ¹⁴ 52-76 horas tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo. ¹⁵ | 30-40 horas ¹⁶ |
| C _{max} | 5,74 microg/ml (5,00-7,44) (200 mg/12h) ¹⁷ | 4,07 microg/ml ¹⁸ 12,9 ± 3,7 microM (VIH+) ^{19,20} | - |
| C _{min} | 3,73 microg/ml (3,20-5,08) (200 mg/12h) ²¹ | 5,6 ± 3,2 microM (1,77 microg/ml) (VIH+) ^{22,23} | 296,74±377,52 nanog/mL (VIH+) ^{24,25} |
| AUC | 109,0 microg.h/ml ²⁶ (96,0-143,5) (200 mg/12h) ²⁷ | 184 ± 73 microM.h (58,14 microg.h/mL) ^{28,29} | 4531,53±4543,69 nanog.h/mL(VIH+) ^{30,31} |
| Cl _{50/90} frente a VIH-1 <i>in vitro</i> | Cl ₅₀ : 0,063 microM ³² (0,017 microg/mL) | Cl ₉₀₋₉₅ : 0,00014-0,0021 microg/ml (0,00046-0,0068 microM) ³³ | Cl ₅₀ : 0,9 a 5,5 nanoM. (0,39-2,39 nanog/mL) ³⁴ |
| Actividad | VIH-1 ³⁵ | VIH-1 ³⁶ | VIH-1 ³⁷ |
| Penetración en LCR (LCR:plasma) | 45% ± 5% ³⁸ Grado 4 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010) | 0,69% (entre 0,26 y 1,19%) ³⁹ Las concentraciones de EFV en LCR exceden la Cl ₅₀ para la cepa salvaje del virus: LCR/plasma: 0.005 (IQR 0.0026-0.0076; n=369). CSF/ Cl ₅₀ : 26 (IQR 8-41), tomando Cl ₅₀ =0.51 ng/mL. (Best BM. J. Antimicrob. Chemother. (2010) doi: 10.1093/jac/dkq434) Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010) | No disponible ⁴⁰ Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) (Letendre S Poster 430. Croi 2010) |
| Metabolización | Hepática CYP3A4 (Inducción) | Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición) | Hepática: - inducción de CYP3A4; - Inhibición: 2C9, 2C19 - glucuronidación |
| Excreción | Renal 80% (3% inalterado) Heces 10% | Renal 34% (1% inalterado) Heces 16-61% | Renal: < 1,2 % Excreción fundamentalmente por heces |
| Efectos adversos | Exantema Aumento de transaminasas y Hepatitis aguda | Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos | Exantema |

- La International AIDS Society del 2010 recomienda el uso de Etravirina tras el fallo del esquema basado en INNTI en un nuevo esquema que incluya al menos un análogo de nucleósido totalmente activo y un IP/r. El uso de Etravirina sola con dos análogos de nucleósidos no está recomendado.⁹

⁹ International AIDS Society-USA Panel. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2010 Recommendations.



- Schiller y Youssef-Bessier en una revisión sistemática que incluyó seis estudios de fase II y III concluyó que la Etravirina es efectiva cuando se utiliza como parte de un régimen optimizado de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso avanzado (treatment experienced patients). Los ensayos clínicos aleatorizados (ECCA) de fase III, DUET-1 (N=612) y DUET-2 (N=593), comparan el tratamiento de Darunavir/ritonavir (DRV/r) con régimen de base optimizado basado en análogo de nucleósido combinado con Etravirina o placebo y el uso opcional de Enfuvirtide en pacientes con mutaciones asociadas a resistencia farmacológica. Se dispone de los resultados preliminares a las 48 semanas: un mayor porcentaje de pacientes tratados con Etravirina consiguieron cargas virales inferiores a 50 copias/mL (61% vs 40%, $p < 0.001$) y mayores recuentos de CD4s (98 vs 73 células/mm³, $p < 0.001$). La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos aunque el rash fue más común en los pacientes tratados con Etravirina (17% vs 9%, $p < 0.001$). La incidencia de efectos adversos grado 3 ó 4 fue similar en ambos grupos (25% vs 27%) pero hubo menos muertes entre los pacientes que recibieron Etravirina (1% vs 3%, $p < 0.001$). Los autores concluyen que Etravirina es un INNTI efectivo cuando se usa como parte de un régimen optimizado de TARGA en pacientes adultos con VIH con tratamiento previo de INNTI¹⁰

DOSIS

- Según la FDA y la EMA, la dosis oral recomendada de Etravirina es de 200 mg (un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg) dos veces al día después de las comidas. El tipo de alimento no afecta la exposición a Etravirina. Los pacientes que son incapaces de tragar el comprimido entero de Etravirina, pueden dispersar el comprimido en un vaso de agua, una vez disuelto, los pacientes deben remover la dispersión y beberlo inmediatamente.^{11, 12}

2.2. SEGURIDAD

- Los datos de los estudios DUET 1 y DUET 2 muestran que el 91.5% de los pacientes tratados con Etravirina y 92.1% del brazo de placebo informaron de al menos un evento adverso durante el periodo de tratamiento. En el cuadro adjunto se presenta la incidencia comparada de efectos adversos en pacientes expuestos durante 48 semanas en los estudios controlados DUET 1 y 2.^{13, 14}

¹⁰ Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin therapy*.2009;31:692-704.

¹¹ INTELENCE. Label information. Food and Drug Administration (FDA). Accesado el 25/11/11. Disponible: <http://www.fda.gov>

¹² INTELENCE. European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use. Accesado el 15/11/11. Disponible: <http://www.ema.europa.eu>

¹³ Madruga JV et al. Efficacy and safety of TMC125(etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1: 24 week results from a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2007; 370:29-38.

¹⁴ Lazzarin A et al. Efficacy and safety of TMC125(etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-2: 24 week results from a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2007; 370:39-48.



| Efectos Adversos (EA) | Tratamiento TBO+ETV (599 pacientes) % | Tratamiento TBO + PBO (604 pacientes) % |
|---|---------------------------------------|---|
| Algún EA por cualquier causa | 96 | 96 |
| EA de grado 3 o 4 | 33 | 35 |
| Interrupción de tratamiento debido a EA | 7 | 6 |
| EA graves | 20 | 23 |
| Muertes (por cualquier causa) | 2 | 3 |
| EA mas comunes | | |
| • Rash (cualquier tipo) | 19 | 11 |
| • Diarrea | 18 | 24 |
| • Nauseas | 15 | 13 |
| • Dolor de cabeza | 11 | 13 |
| EA de Interes | | |
| • Alteracion del sistema nervioso | 17 | 20 |
| • Alteraciones psiquiátricas | 17 | 20 |
| • Efectos adversos hepaticos | 7 | 6 |

TBO= tratamiento de base optimizado; ETV= Etravirina; PBO=placebo

- La OMS en sus Recomendaciones para un enfoque de salud pública indica las reacciones adversas que se puede producir por Etravirina:
 - Erupción cutánea (2% de discontinuación por esta causa en ensayos clínicos)
 - Reacciones de Hipersensibilidad han sido reportadas, caracterizadas por erupción cutánea, síntomas constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica, incluyendo fracaso hepático.
 - Nauseas.¹⁵
- Micromedex 2011 :
 - Reacciones adversas comunes:
 - Dermatológicas: Rash (10%)
 - Hepática: ALT / SGPT nivel elevado (1% a 6%), AST / SGOT nivel elevado (1% al 6%)
 - Neurológicas: parestesia, grado 2 o superior (inferior al 2%), neuropatía periférica de grado 2 a 4 (4%)
 - Reacciones adversas serias:
 - Cardiovasculares: infarto de miocardio, grado 2 o superior (inferior al 2%)
 - Dermatológicas: Eritema multiforme (0,5% o menos), erupción cutánea, erupción cutánea de grado 2 a 4 (10%), grado 3 a 4

¹⁵ Organización Mundial de la Salud. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Edición 2010



- (1,3%), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
 - Hepática: hepatitis, grado 2 o superior (inferior al 2%)
 - Inmunológico: reacciones de hipersensibilidad (inferior al 2%), síndrome de reconstitución inmune, grado 2 o superior (inferior al 2%)
 - Músculo esquelético: rabdomiólisis¹⁶
- La EMA indica que no existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Etravirina en mujeres embarazadas. Se ha observado que Etravirina pasa a la placenta en ratas embarazadas, pero no se sabe si también ocurre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.¹⁷

2.3 COSTO

| Medicamento | Dosis (mg) | Costo/Unidad S/. | Costo/Dosis/día S/. | Costo/Dosis/mes S/. |
|------------------------|------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Etravirina 100 mg Comp | 400 mg/día | 14.58 ¹⁸ | 58.32 | 1,749.60 |

- El costo por paciente en un mes de tratamiento con Etravirina es de S/. 1,749.60
- En 50 pacientes el costo al mes sería S/. 87,480.00
- El costo de tratamiento con Etravirina en 50 pacientes en un año sería S/.1'049,760.00

2.4 REGISTROS SANITARIOS

- A Diciembre del 2011, sólo se cuenta con 1 Registro Sanitario vigente del principio activo Etravirina 100 mg comprimido.

III. CONCLUSIÓN

- Etravirina es un fármaco de segunda generación utilizado como tratamiento de tercera línea debido al perfil de resistencia y a la mayor barrera genética frente al resto de los ITINNs. Para los pacientes con una historia de fracaso virológico en la primera generación de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI),

¹⁶ Drugdex® Evaluations ETRAVIRINE. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2011]. URL disponible en: <http://www.thomsonhc.com/>

¹⁷ INTELENCE. European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use. Accedido el 15/11/11. Disponible: <http://www.ema.europa.eu>

¹⁸ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). FONDO DE SALUD PERSONAL POLICÍA NACIONAL (FOSPOLI) 10/11/2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2011]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



Etravirina puede ser un agente eficaz. Es importante en los pacientes que tienen resistencia INTI, la cuidadosa selección del tratamiento antirretroviral para lograr una óptima respuesta.

- Etravirina ha demostrado eficacia tras 48 semanas de tratamiento en los ensayos DUET-1 y DUET-2. Se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos en estos estudios han sido pretratados y presentaban resistencias frente a todas las familias clásicas de antirretrovirales.
- Etravirina 100 mg tabletas fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pretratados, en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.
- La pauta posológica recomendada es de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg dos veces al día después de las comidas. Etravirina debe utilizarse sólo como parte de un régimen de combinación en pacientes con resistencia documentada a los INNTI; para el inicio de tratamiento con Etravirina, se recomienda la adición de al menos otros dos agentes plenamente activos.
- El perfil de seguridad de Etravirina es similar al de otros fármacos antirretrovirales. Presenta mejoras en cuanto a los efectos adversos neuropsiquiátricos de los INNTI pero sin embargo la incidencia de rash ha sido sensiblemente superior que la del grupo control.
- Las guías de práctica clínica establecen esquemas de primera, segunda y tercera línea de tratamiento. En estas guías, los medicamentos nuevos (con información aún limitada) como es el caso de Darunavir/ritonavir, Raltegravir y Etravirina son considerados dentro del esquema de tercera línea. Por lo que se sugiere establecer claramente los esquemas de tratamiento en la Norma Técnica con el fin estandarizar criterios con lo establecido en las guías internacionales para evitar confusiones con el uso inadecuado de los mismos.
 - La primera línea debería consistir en 2 Inhibidores Nucleosidos de la Transcriptasa Reversa (INTR) + 1 Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INNTR).
AZT + 3TC + EFV ó NVP
 - La segunda línea de TAR debería consistir en un Inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r) más 2 INTR, uno de los cuales debería ser Zidovudina (AZT) o Tenofovir (TDF) en función del utilizado en la primera línea terapéutica.

ATV/r y LPV/r son los IP/r de elección para TARV de segunda línea.
Si en el régimen de primera línea se utilizó d4T o AZT, utilizar TDF + 3TC como INTR de base en el régimen de segunda línea.



- El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR se conoce como terapia de tercera línea o de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizados: INTR, INNTR e IP. En los regímenes de tercera línea deberían incluirse nuevas drogas que muestren actividad contra el VIH, tales como inhibidores de la integrasa, IP/r e INNTI de segunda generación.
- El grupo de trabajo de la OMS admite que muchos países podrían enfrentar dificultades financieras para la adopción de regímenes de tercera línea, por lo que recomienda que los programas nacionales deberían desarrollar políticas para implementar regímenes de tercera línea teniendo en cuenta el financiamiento, la sostenibilidad y la provisión de un acceso igualitario a tratamiento antirretroviral. En nuestro país, el tratamiento de 50 pacientes por el periodo de 1 año con Etravirine representaría S/.1'049,760.00. Etravirina cuenta con un solo Registro Sanitario vigente, lo que significa una situación de monopolio.
- En base a la información revisada, se justificaría la inclusión de Etravirina 100 mg tabletas en la Norma Técnica de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) solo para el tratamiento de los pacientes adultos con fracaso a esquemas de segunda línea (según guías internacionales), y siempre que se establezca mecanismos que garanticen su utilización previa autorización de un Comité responsable de la selección del esquema de tercera línea, en base a los resultados de la prueba de resistencia (genotipificación). A fin de garantizar la independencia en la toma de decisiones, se recomienda establecer la declaración de conflictos de interés por parte de los miembros del Comité.
- Teniéndose en consideración el alto costo que representa la atención con Etravirina en pacientes infectados con VIH que fracasan al tratamiento de segunda línea, la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA debe asumir las medidas que garanticen una correcta selección de pacientes candidatos a recibir la terapia con Etravirina; así como el monitoreo (presentación de informes periódicos) correspondiente de los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presentan reacciones adversas por el tratamiento a fin de evitar fracaso a esta terapia.

Lima, 5 de Diciembre del 2011

MCN/SVL/JSR/jsr