



INFORME TÉCNICO N° 14 - 2011

I. DATOS DEL MEDICAMENTO

Medicamento solicitado	Tenofovir 300 mg/ tabletas
Indicación/Condición Clínica	Tratamiento de inicio y rescate en pacientes pediátricos infectados por VIH.
Nº de casos	30

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

- Los bebés con la inmunodeficiencia humana del virus de tipo 1 (VIH-1) tienen tasas más altas de progresión de la enfermedad y mortalidad que los niños de más edad, incluso con un alto porcentaje de linfocitos CD4 (porcentaje de células CD4). Mientras que a principios la iniciación de la terapia antirretroviral puede ser apropiado para los niños, continuar con el tratamiento de por vida es problemático, dadas las limitaciones de la disposición fármacos, la toxicidad a largo plazo de la terapia antirretroviral, problemas de adherencia, el riesgo de resistencia a la terapia antirretrovírica, y recursos limitados¹
- La terapia Antiretroviral es el pilar en el tratamiento del VIH, en el mercado se encuentran disponibles, medicamentos antiretrovirales de diferentes grupos farmacológicos uno de ellos es el Tenofovir²
- Tenofovir fue aprobado para el tratamiento del VIH para adultos y adolescentes mayores de 18 años. En el año 2010 la FDA la aprobado para ser usado en el tratamiento del VIH en niños mayores de 12 años con peso mayor o igual a 35 kg.³
- De acuerdo a la evidencia científica consultada el uso en el tratamiento del VIH es controversial en niños pequeños y adolescentes menores de 18 años porque no está establecido el perfil de eficacia y seguridad en este grupo etario.

2.1 EFICACIA

- Tenofovir disoproxil fumarato es un fosfonato acíclico análogo de nucleótido, diéster del monofosfato de adenosina con una estructura y acciones similares a Adefovir. Es un profármaco que requiere de hidrólisis diéster para la conversión a Tenofovir. Por subsecuentes fosforilación por las enzimas celulares forma difosfato de Tenofovir, Tenofovir difosfato compite con el sustrato natural 5'-trifosfato desoxiadenosina para su incorporación en la cadena de ADN viral. Después de la incorporación al ADN viral, difosfato de Tenofovir inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH por

¹ Violari A, Paed F, Cotton M, Gibb D, Babiker A, Steyn J, Madhi S, Paed F, Patrick Jean-Philippe P, McIntyre J. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. N Engl J Med 2008; 359:2233-44.

² Delia M Rivera, MD; Chief Editor: Russell W Steele, MD. Pediatric HIV Infection .Medscaape Updated: Dec 8, 2011

³ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268



interrompir la elongación de la cadena de ADN y como consecuencia evita la replicación viral⁴.

- Estudios farmacocinéticos (PK) en niños que recibieron una formulación de investigación con comprimidos de Tenofovir de 75 mg demostró que una dosis mediana única de 208 mg/m² de superficie corporal (rango de 161-256 mg/m² de superficie corporal) resultó en AUC y concentración plasmática máxima (C_{max}) del 34% y 27% que fueron menores respectivamente, en comparación con los valores reportados en adultos que recibieron una dosis diaria de 300 mg. El aclaramiento renal de Tenofovir fue aproximadamente 1,5 veces mayor en niños que en adultos, lo que posiblemente explique la exposición sistémica más baja. Esta menor exposición se produjo a pesar de que los participantes fueron tratados concomitantemente con Ritonavir, que aumenta la exposición a Tenofovir⁵.

Indicaciones aprobadas

- La FDA tiene aprobada la dosis en pacientes pediátricos (mayor o igual a 12 años de edad y mayores o igual a 35 kg de peso corporal).⁶
- No está probado por la EMA y Reino Unido para ser usado en menores de 18 años⁷.

Dosis y administración

- Para el tratamiento del VIH-1 en pacientes pediátricos mayores o igual a 12 años de edad y con peso corporal mayor o igual a 35 kg (mayor o igual a 77 libras), la dosis es de un comprimido de 300 mg una vez al día por vía oral⁸.

Estudios que sustentan su eficacia

En la búsqueda sistemática de evidencia científica sobre la eficacia de Tenofovir se ha encontrado la siguiente información:

- El estudio 321, de 87 sujetos con experiencia de tratamiento con edades de 12 años o menos de 18 años fueron tratados con Tenofovir (n = 45) o placebo (N = 42) en combinación con un régimen de base optimizado (RBO) durante 48 semanas. La media basal del recuento de células CD4 fue de 374 células/mm³ y la media basal en plasma de VIH-1 ARN fue de 4,6 log₁₀ copias / mL. Al inicio del estudio, el 90% de los sujetos estaban asociados a sustituciones resistentes a INTI en los aislados del VIH-1. En general, el estudio no pudo demostrar una diferencia en la respuesta virológica entre Tenofovir y los grupos de tratamiento con placebo. Los análisis de subgrupos sugieren que la falta de diferencia en la respuesta virológica puede ser atribuible a los desequilibrios entre los grupos de tratamiento en la susceptibilidad viral a Tenofovir y

⁴ Tenofovir .Drugdex Evaluations. Micromedex 1, 2011

⁵ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

⁶ Food and Drug Administration. Tenofovir Ficha Técnica de aprobación del Producto.Revised. 11/2011

⁷ The electronic Medicines Compendium (eMC) contains information about UK licensed medicines. Date of Revision of the text 08-11

⁸ Food and Drug Administration. Tenofovir Ficha Técnica de aprobación del Producto.Revised 11/2011



RBO⁹. Aunque los cambios en el VIH-1 ARN en los sujetos en tratamiento altamente experimentados fueron menos de lo previsto, la comparabilidad de los datos farmacocinéticos y de seguridad a la observada en adultos apoya el uso de Tenofovir en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, que pesan más o igual a 35 kg y cuya carga de VIH-1 se espera que sea sensible a Tenofovir.¹⁰ En este estudio se presentó la mutación K65R en un paciente del grupo tratado con Tenofovir disoproxil fumarato¹¹.

- El éxito virológico de un régimen conteniendo Tenofovir se relaciona con la experiencia de tratamiento previo. En la cohorte de 115 pacientes del estudio CHIPS se obtuvieron siguientes resultados: La carga viral disminuyó a <50 copias / ml a los 12 meses de tratamiento en el 38% de los pacientes que recibían Tenofovir por primera vez, en el 50% de los pacientes en el tratamiento de Tenofovir como primera línea, en el 39% de los pacientes en terapia de segunda línea, y en el 13% de los pacientes en terapia de tercera línea o posterior. La cohorte del estudio CHIPS usó una dosis objetivo de 8 mg / kg, pero el 18% de los pacientes se les administró más del 120% de la dosis objetivo y el 37% se les administró menos de 80% de la dosis objetivo¹².
- El éxito virológico también se relaciona con la exposición al fármaco. En un estudio del Instituto Nacional de Salud (NIH), dosis únicas y estado estacionario AUC menores se asociaron con respuesta virológica inferior. Un estudio italiano, utilizó una dosis más baja que el estudio de los NIH (y reportó menos toxicidad ósea), estudiaron sólo a los sujetos que fueron bien controlados en tratamiento antirretroviral usual¹³.
- La OMS en la guía Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children establece que debido a los limitados estudios pediátricos de seguridad (en especial los posibles efectos sobre la mineralización ósea), el uso de TDF en los niños más pequeños todavía no se recomienda. Un estudio realizado en 16 niños infectados con VIH (rango de edad de 6,4 a 17,9 años) que comparaba TDF y Estavudina (d4T) después de 12 meses de tratamiento, informó que TDF no afectó la acumulación de minerales en los huesos y dio lugar a una buena respuesta inmunológica a la terapia antirretroviral. Sin embargo, un estudio con TDF como parte de la terapia de rescate en niños (rango de edad de 8,3 a 16,2 años) demostró una disminución del 6% en la densidad ósea en el 30% de los niños después de 48 semanas de tratamiento con TDF. Las investigaciones posteriores han demostrado resultados similares, lo que sugiere que el TDF puede ser de uso limitado en niños pre-púberes. En la actualidad, TDF no está aprobado para su uso en niños menores de 12 años, pero una serie de estudios pediátricos en curso y la aprobación de un indicación pediátrica aun esta en espera. La guía Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children de la OMS recomienda el uso de Tenofovir para condiciones especiales en casos de adolescentes de más de 12 años de edad con hepatitis bajo el siguiente régimen: TDF + Lamibudina o Emtricitabina + análogo no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa¹⁴.

⁹ European Medicaments Agency EMA. Tenofovir. Sumario de las Características del Producto 16/08/2011

¹⁰ Food and Drug Administration. Tenofovir Ficha Técnica de aprobación del Producto.Revised 11/2011

¹¹ European Medicaments Agency EMA. Tenofovir. Sumario de las Características del Producto 16/08/2011

¹² Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

¹³ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

¹⁴ Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access: recommendations for a public health approach - 2010 revision.



- Tenofovir no está considerado en la Lista Modelo vigente de medicamentos Esenciales para niños. Esta Lista Modelo es para uso de niños menores, hasta los 12 años de edad¹⁵.
- Tenofovir no está recomendado para uso en niños. Los datos clínicos disponibles en los adolescentes infectados por el VIH-1 no son adecuados para respaldar el uso de Tenofovir disoproxil fumarato en esta población y actualmente no hay datos disponibles en niños más jóvenes.¹⁶

2.2. SEGURIDAD¹⁷

Precauciones y advertencias

- En un ensayo clínico en pacientes pediátricos infectados con el VIH-1 con edades iguales o mayores de 12 años (Estudio 321), los efectos óseos fueron similares a las personas adultas. En circunstancias normales, la densidad mineral ósea (DMO) aumenta rápidamente en este grupo de edad. En este ensayo, la tasa media de ganancia ósea fue menor en el grupo tratados con Tenofovir en comparación con el grupo placebo. Seis pacientes tratados con Tenofovir y un paciente tratado con placebo presentaron importante pérdida de la DMO (superior al 4%) de la columna lumbar a las 48 semanas. Entre los 28 sujetos que recibieron 96 semanas de Tenofovir, Z-score disminuyó -0.341 para la columna lumbar y -0.458 para el todo el cuerpo. El crecimiento del esqueleto (Talla) parece no ser afectada. Los marcadores de recambio óseo de Tenofovir en pacientes pediátricos con edad igual o mayor a 12 años, sugieren recambio óseo aumentado de acuerdo con los efectos observados en adultos¹⁸.
- Los niños más pequeños (estadios de Tanner 1 y 2) parecen estar en mayor riesgo que los niños con un desarrollo más avanzado (estadio de Tanner ≥ 3). En un estudio de fase I / II de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en una investigación de una formulación de 75 mg de Tenofovir con la participación de niños y adolescentes de 18 años, altamente pretratados, una disminución en la DMO $> 6\%$ medida por exploración con Doble Energía Absorciometría de rayos X (DXA) se reportó en 5 de 15 niños (33%) evaluados en la semana 48. Dos de los cinco niños que suspendieron Tenofovir a las 48 semanas experimentaron una recuperación parcial o total de la DMO en la semana 96. Entre los niños con disminuciones de la DMO, la mediana de la puntuación fue Tanner 1 (rango 1-3) y la edad media fue de 10,2 años, para los niños que no presentaron disminución de DMO, la mediana de la puntuación Tanner fue de 2,5 (rango 1-4) y la edad media fue de 13,2 años¹⁹.
- En un segundo estudio de 6 pacientes que recibieron la formulación disponible en el mercado Tenofovir de 300 mg, 2 niños prepúberes con experiencia disminuyó la densidad mineral ósea en un porcentaje $> 6\%$. Uno de los dos niños experimentó una disminución del 27% en la DMO, lo que exigió la retirada de Tenofovir de su tratamiento antirretroviral (TAR) con la subsecuente recuperación posterior de la DMO. La pérdida

¹⁵ WHO 3rd WHO Model List of Essential Medicines for Children. March 2011

¹⁶ European Medicaments Agency EMA. Tenofovir. Sumario de las Características del Producto 16/08/2011

¹⁷ European Medicaments Agency EMA. Tenofovir. Sumario de las Características del Producto 16/08/2011

¹⁸ Food and Drug Administration. Tenofovir Ficha Técnica de aprobación del Producto. Revised 11/2011

¹⁹ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268.



de la DMO a las 48 semanas se asoció con una mayor exposición al fármaco (área bajo la curva [AUC]). Factores que contribuyen a la exposición de altas concentraciones al fármaco en estos estudios incluyeron recibir ritonavir que aumenta las concentraciones de Tenofovir, y recibir dosis altas de Tenofovir. Aunque la mediana de la dosis inicial en la fase I / II fue de 208 mg/m² (= 7,1 mg / kg), la dosis administrada varió desde 161 hasta 256 mg/m² (3,7 a 10 mg / kg). Sin embargo, en esta cohorte de pacientes altamente pretratados, el grupo con la mejor respuesta virológica tenía estadística y significativamente mayor AUC, lo que sugiere que en la terapia de rescate Tenofovir puede tener una ventana terapéutica relativamente pequeña, especialmente en los niños en las etapas de Tanner 1 y 2. Las concentraciones en plasma del ARN-VIH (log₁₀ copias / mL) disminuyó de una concentración pretratamiento media de 5,4 log₁₀ copias / mL a 4,21 log₁₀ copias / mL a las 48 semanas de terapia. El ARN del VIH fue <400 copias / mL en 6 de los 16 participantes (37,5%) y <50 copias / ml en 4 de los 16 participantes (25%) a las 48 semanas²⁰.

- Por el contrario, ningún efecto sobre la DMO de Tenofovir se encontró en otro estudio en pacientes pediátricos en tratamiento estable con una carga viral indetectable, que fueron cambiados de Estavudina y los regímenes de Inhibidores de proteasa IP que contienen a Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz. Este estudio incluyó a niños que eran mayores, que no recibieron Ritonavir, y recibieron menores dosis de Tenofovir con exposiciones potencialmente más bajas a las drogas. Todos los pacientes en este estudio se mantuvieron clínicamente estables y virológicamente suprimidos tras el cambio al nuevo régimen. El perfil de lípidos mejoró significativamente después del cambio de Estavudina y IP a los regímenes que contienen Tenofovir/Lamivudina/Efaviren²¹.
- Aunque algunos estudios sobre el uso de Tenofovir en niños no ha identificado disminución de DMO, dado el potencial de pérdida de la DMO, algunos expertos recomiendan la obtención de una DXA antes de la iniciación de la terapia con Tenofovir y aproximadamente 6 meses después del inicio del tratamiento con Tenofovir, sobre todo en pacientes pre-púberes y en los que comienzan con la pubertad (estadios de Tanner 1 y 2). Sin embargo, teniendo en cuenta los posibles costos y la dificultad en la obtención de DXA pediátrica en algunos lugares, otros expertos sugieren evitar el uso de Tenofovir en pacientes pre-púberes y los de la pubertad precoz, especialmente para la terapia inicial. A pesar de la facilidad de uso de un medicamento una vez al día y la eficacia de Tenofovir, el potencial de pérdida de la DMO durante el importante período de la acumulación rápida ósea en la adolescencia temprana es preocupante y es necesario el uso racional de Tenofovir en este grupo de edad. Todavía hay una necesidad urgente de más investigación para desarrollar formulaciones pediátricas adecuadas y para identificar la forma más segura de la utilización de Tenofovir en niños y adolescentes²².
- Se informó de la toxicidad renal que conduce a la interrupción de Tenofovir en el 3,7% (6 de 159) de los niños infectados con el VIH-1 tratados con Tenofovir en el Estudio Colaborativo del VIH pediátrico (CHIPS) en el Reino Unido y Ireland. Se ha informado en un niño que recibió Tenofovir como un componente de la terapia de rescate incluyendo Lopinavir/ritonavir y Didanosina durante un año, posible nefrotoxicidad asociada con

²⁰ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

²¹ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

²² Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268



Tenofovir, que se manifestó como síndrome de Fanconi, reducción de depuración de creatinina y diabetes insípida²³.

- Se ha informado insuficiencia renal irreversible, en un adolescente tratado con Tenofovir sin Didanosine. El aumento en orina de beta-2 microglobulina sugiere daño tubular renal proximal en 27% (12 de 44) de los niños tratados con Tenofovir en comparación con el 4% (2 de 48) de los niños no tratados con Tenofovir²⁴.
- Un estudio observacional de cohortes de 2.102 niños con VIH en los Estados Unidos sugiere un mayor riesgo de enfermedad renal (aumento de la creatinina o proteinuria) en niños tratados con TAR que incluye Tenofovir²⁵.
- Se reportó de la evaluación de la función renal prospectivamente de una cohorte de 40 paciente pediátricos con tratamiento antirretroviral con Tenofovir de 5 hospitales españoles. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 8 a 17 años (edad media 12,5 años) y habían recibido Tenofovir durante 16 a 143 meses (mediana 77 meses). Las observaciones que se realizaron fueron las siguientes: 18 pacientes tuvieron un descenso en el aclaramiento de creatinina después de al menos 6 meses de tratamiento, 28 pacientes tuvieron una reducción en la reabsorción tubular de fosfato, que se agravó con mayor tiempo de exposición de Tenofovir, y 33 pacientes con proteinuria, incluyendo 10 pacientes con proteinuria en la rango nefrótico. Sin embargo, ninguna disminución significativa en la tasa de filtración glomerular calculada se encontró en 26 niños infectados con VIH tratados con Tenofovir durante 5 years²⁶.

Reacciones adversas

- La evaluación de las reacciones adversas en pacientes de 12 a menos de 18 años de edad se basan en un ensayo clínico randomizado (Estudio 321) con 87 sujetos pediátricos infectadas con VIH-1 que recibieron el tratamiento con Tenofovir (n = 45) o placebo (N = 42) en combinación con otros agentes antirretrovirales durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas en los sujetos que recibieron el tratamiento con Tenofovir fueron consistentes con los observados en los ensayos clínicos en adultos²⁷.
- Las principales reacciones adversas son las siguientes:
 - o Más frecuentes: Náuseas, diarrea, vómitos y flatulencia.
 - o Menos frecuentes (más graves): acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados. Disminución de la DMO se han reportado en adultos y niños que toman Tenofovir, la importancia clínica de estos cambios aún no se conoce. Se han observado toxicidad renal, incluyendo aumento de la creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre (BUN), glucosuria,

²³ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

²⁴ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

²⁵ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

²⁶ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

²⁷ Food and Drug Administration. Tenofovir Ficha Técnica de aprobación del Producto. Revised 11/2011



proteinuria, fosfaturia y / o calciuria y disminución del fosfato. Varios reportes de casos de disfunción tubular renal han sido reportados en pacientes tratados con Tenofovir, los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal deben ser vigilados estrechamente²⁸.

Interacciones con medicamentos

- El aclaramiento de Tenofovir puede ser reducido por medicamentos que disminuyen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa²⁹.
- Otros análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs) como Didanosina, incrementan sus concentraciones séricas cuando se administra junto con Tenofovir. Esta combinación debe ser evitada si es posible, debido al aumento de la toxicidad de Didanosina³⁰.
- Tenofovir reduce las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la proteasa (IP) como Atazanavir. Atazanavir sin ritonavir no debe administrarse conjuntamente con Tenofovir. Además, Atazanavir y Lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de Tenofovir y se podría potenciar la toxicidad asociada³¹.

Poblaciones especiales

- **Embarazo Categoría B:** No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, Tenofovir debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.
- **Durante la lactancia:** Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que madres infectadas por VIH-1 no deben dar de lactar a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH-1. No se sabe si Tenofovir se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta tanto el potencial de transmisión del VIH-1 y el potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, las madres deben ser instruidas para que no amamenten si están tratadas con Tenofovir.
- **En pediatría** La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

2.3. COSTO

- La dosis diaria establecida por la FDA es de 300 mg una vez al día. El costo unitario de Tenofovir 300 mg tabletas es de S/.4.50 (Fuente: SEACE 2011).

²⁸ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

²⁹ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

³⁰ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268

³¹ Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268



<i>Medicamento</i>	<i>Dosis</i>	<i>Costo/ unidad S/</i>	<i>Costo/tratamiento por paciente por año S/.</i>	<i>Costo para los 200 casos S/.</i>
Tenofovir 300 mg tabletas	300 mg	4.50 ³²	1642.5	49,275

- El costo del tratamiento anual para un paciente es de S/. 1,642.50 nuevos soles; el tratamiento con Tenofovir de 30 casos solicitados por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA, representa a S/. 49,275 nuevos soles

2.4 REGISTROS

A Diciembre del 2011, Tenofovir 300 mg tabletas cuenta con 2 Registros Sanitarios vigentes, que en el inserto aprobado establecen que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de su empleo en pacientes pediátricos, menores de 18 años.

III. CONCLUSIONES

1. Tenofovir disoproxil fumarato es un fosfonato acíclico análogo de nucleótido, diéster del monofosfato de adenosina con una estructura y acciones similares a Adefovir. Es un profármaco que requiere de hidrólisis diéster para la conversión a Tenofovir. Subsecuentes fosforilaciones por acción de las enzimas celulares forma difosfato de Tenofovir, Tenofovir difosfato compite con el sustrato natural 5'-trifosfato desoxiadenosina para su incorporación en la cadena de ADN viral. Después de la incorporación al ADN viral, Tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH por interrumpir la elongación de la cadena de ADN y como consecuencia evita la replicación viral
2. Tenofovir está aprobado por la FDA, para su uso en el tratamiento de pacientes con infección por el VIH-1 en niños mayores de 12 años; sin embargo la EMA y el Organismo Regulador de Medicamentos del Reino Unido, aprueban su utilización sólo en mayores de 18 años; la Agencia Europea de Medicamentos sostiene que los estudios que sustentan la eficacia y seguridad de Tenofovir no respaldan su uso en adolescentes menores de 18 años.
3. Tenofovir no está incluido en la Lista Modelo vigente de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para niños (menores de 12 años). En el país, Tenofovir 300 mg tabletas cuenta con 2 Registros Sanitarios vigentes, que en su inserto aprobado se especifica que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de su empleo en pacientes pediátricos menores de 18 años.
4. La OMS en la guía Antiretroviral Therapy of HIV infection in infants and children establece que debido a los limitados estudios pediátricos de seguridad, en especial los posibles efectos sobre la mineralización ósea, no se recomienda el uso de TDF en los

³² SEACE 2011.



niños más pequeños. La OMS recomienda el uso de Tenofovir en adolescentes de más de 12 años de edad en condiciones especiales de casos de hepatitis.

5. En una monografía de Tenofovir citada en la guía del NIH se sostiene que a pesar de la facilidad de uso de una vez al día y la eficacia de Tenofovir, el potencial de pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) durante el importante período de la acumulación rápida ósea en la adolescencia temprana es preocupante y es necesario el uso racional de Tenofovir en este grupo de edad.
6. Tenofovir puede ser afectado en su actividad por el desarrollo de mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa. En el único estudio clínico con el que se sustenta el uso de Tenofovir en menores de 12 años se observó el desarrollo del mutante K65R en un paciente del grupo tratado con Tenofovir disoproxil fumarato.
7. Las principales reacciones adversas menos frecuentes y más graves reportadas son: acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, disminución de la DMO en adultos y niños. También se ha observado toxicidad renal, incluyendo aumento de la creatinina sérica, nitrógeno de urea en sangre (BUN), glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria, y varios reportes de casos de disfunción tubular renal. Dado el potencial de pérdida de la DMO, algunos expertos recomiendan la obtención de una DXA antes de iniciar la terapia con Tenofovir y aproximadamente 6 meses después del inicio del tratamiento,
8. El costo de Tenofovir para los 30 casos solicitados por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Infecciones de Transmisión Sexual y VIH/SIDA, corresponde a S/49,275 Nuevos soles. El costo de este tratamiento con Tenofovir puede verse incrementado, por los costos de monitorización del fármaco, manejo de reacciones adversas y fracaso a régimen del tratamiento elegido.
9. En base a la información revisada solo se justificaría la inclusión de Tenofovir 300mg tabletas en la Norma Técnica de Atención Integral de Niños con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en casos de resistencia primaria, secundaria (según genotipificación) en pacientes mayores de 18 años y situaciones especiales como en niños mayores de 12 años en co-morbilidad con hepatitis, previa evaluación por un Comité responsable de la selección del tratamiento.
10. Teniendo en consideración el alto costo de los medicamentos antirretrovirales y la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA, debe asumir las medidas necesarias que garanticen la correcta selección de los pacientes candidatos a recibir terapias con Tenofovir, así como el monitoreo (presentación de informes periódicos) correspondiente a los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presentan reacciones adversas por el tratamiento, a fin de evitar el fracaso a las terapias establecidas y garantizar la seguridad de su uso en población pediátrica y adolescente.

Lima, 15 de Diciembre del 2011

MCN/SVL/HMP/hmp