

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento Solicitado:	Zidovudina/Lamivudina/Nevirapina 300/150/200 mg tabletas
Institución Solicitante:	ESTRATEGIA ITS-VIH SIDA
Condición (es) clínica (s):	Tratamiento naive en infección por VIH en adultos
Alternativas del PNME 2005:	Zidovudina 300mg tabletas Lamivudina 150mg tableta Nevirapina 200mg tableta
Dosificación señalada en solicitud: a) Adulto:	2 tabletas día
Número de casos estimados anual:	2006:130
Cantidad solicitada para un bimestre:	2006:31,200 tab

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TECNICO N° 09-2006

ZIDOVUDINA/ LAMIVUDINA/ NEVIRAPINA 300/150/200 mg

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

ATC:	J05AG01 Nevirapina J05AF04 Zidovudina J05AF05 Lamivudina
DCI:	Nevirapina Zidovudina Lamivudina
Grupo Terapéutico OMS:	6.4.2.3 Inhibidores de la proteasa
Precio de venta unitario:	La Estrategia ITS-VIH SIDA reporta un costo diario de S/.2.54
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero del 2006
Condición clínica evaluada:	Tratamiento naive con infección por VIH en adultos

INTRODUCCION

- El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producida por el virus de la inmunodeficiencia humana. A fines del año 2000, se estimó que más de 36 millones de personas estaban infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de esta cifra 1,4 millón eran niños menores de 15 años. El total de muertes por SIDA desde el comienzo de la epidemia se calcula en 21,8 millones, de los cuales 4,3 millones fueron niños.
- La terapia antirretroviral incluye principios activos destinados a reducir el nivel del VIH en la persona tratada. Se puede extraer sangre para medir la carga viral y de esta manera determinar la cantidad del VIH presente. Cuanto menor es la carga viral, menor será la cantidad del VIH circulante en sangre. Se ha demostrado que el riesgo de transmisión vertical de la infección por VIH aumenta cuando la carga viral materna es mayor durante el embarazo y el parto.
- Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera:

"Año de la Consolidación democrática"

1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:
Este tipo de fármacos incluye la zidovudina (ZVD, conocida también como AZT), la lamivudina (3TC), la didanosina (ddl), la estavudina (d4T) y el abacavir (ABC).
 2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:
Este tipo de fármacos incluye la nevirapina (NVP), la delavirdina y el efavirenz.
 3. Inhibidores de la proteasa: Este tipo de fármacos incluye el indinavir, el ritonavir, el nelfinavir, lopinavir, amprenavir y el saquinavir.
 4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa: Tenofovir
 5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida:
- Actualmente, para el tratamiento de la infección por VIH se utiliza la llamada terapia antirretroviral muy activa (HAART). Los cuatro esquemas HAART generalmente comprende tres fármacos antirretrovirales que usualmente son dos análogos nucleósidos y un inhibidor de proteasa o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa.⁸
 - Debido a que la erradicación del virus de la inmunodeficiencia humana no es probable con los tratamientos actuales y la interrupción del tratamiento es desaconsejable, el tratamiento para VIH es de por vida, sin embargo algunos estudios han demostrado que la adherencia¹ a los medicamentos prescritos por largo periodos de tiempo es pobre. Por lo tanto la adherencia al tratamiento es un factor crítico para el éxito de los esquemas HAART. Existen varios estudios que documentan que es necesario niveles altos de adherencia para asegurar niveles máximos y durables para la supresión del virus; la no adherencia al tratamiento antiviral puede ocasionar rebote de los niveles virales y la presencia de concentraciones subóptimas del medicamento, consecuentemente el desarrollo rápido de resistencia antibacteriana.
 - En el marco del tratamiento de la infección por VIH, son varios los factores que influyen en la adherencia al tratamiento, entre ellos se considera la utilización de la combinación de medicamentos, los cuales son difíciles de tomar debido al número de tabletas o restricciones por la alimentación; los altos costos del tratamiento; dificultades en el acceso a servicios de salud y la falta de disponibilidad de medicamentos en las áreas más remotas, entre otras.⁹ Las presentaciones a dosis fijas de los medicamentos contribuyen a mejorar la adherencia al tratamiento al disminuir el número de tabletas que ingiere el paciente.¹⁰

¹ Adherencia: grado al cual el paciente puede seguir las instrucciones médicas.

"Año de la Consolidación democrática"

- Los principios activos Zidovudina, Lamivudina y Nevirapina se encuentran incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, más no la combinación a dosis fija de Zidovudina/Lamivudina/Nevirapina 300/150/200 mg.
- En el Perú, existen 02 Registros Sanitarios vigentes a enero del presente año³ de la combinación de Zidovudina, Lamivudina y Nevirapina, 300/150/200mg en la forma farmacéutica de tabletas vía oral.

FARMACOLOGIA

- El principio activo nevirapina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (RT). A diferencia de los análogos de los nucleótidos, para ser activa no necesita de una fosforilación, su acción es unirse a la RT e inactivar la enzima de una manera no competitiva. Lamivudina y Zidovudina son inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa.^{11,12,13}
- La nevirapina se absorbe rápidamente y no es afectado por los alimentos, se distribuye ampliamente, cruza la placenta y se excreta en la leche materna; cerca del 60% se une a proteínas plasmáticas y alcanza su concentración máxima a las 4 horas, se metaboliza extensamente a nivel hepático, los metabolitos son primariamente eliminados en orina y un pequeño porcentaje del fármaco es excretado en las heces.¹¹
- Lamivudina se absorbe rápidamente después de una administración oral, se distribuye en el espacio extravascular presentando un volumen de distribución independiente de la dosis y que no es relacionado con el peso corporal y menos del 36% se une a proteínas plasmáticas; por metabolismo, el 5.6% genera el metabolito trans-sulfoxido; presenta una biodisponibilidad de 66% en niños y 87% en adultos y su tiempo de vida media es de 2 horas en niños y 5-7 horas en adultos; se elimina sin cambios a nivel renal.¹²
- La zidovudina se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal (aprox. 66 a 70%). Presenta una significativa penetración en el líquido cefaloraquídeo y cruza la placenta. Aproximadamente 25 a 38% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Presenta metabolismo de primer paso, se metaboliza a nivel hepático hasta metabolitos inactivos. El $t_{1/2}$ es de 1 hora. Se elimina principalmente por vía renal, específicamente por filtración glomerular y secreción tubular (63 a 95%). Siguiendo la vía oral, aproximadamente 72 a 74% del fármaco es excretado como metabolitos en la orina y 14 a 18% sin sufrir metabolismo; siguiendo la administración intravenosa 45 a 60% es excretado como metabolitos y 18 a 29% sin sufrir metabolismo.¹³

"Año de la Consolidación democrática"

SEGURIDAD

- La nevirapina tiene los siguientes efectos adversos: erupción, síndrome de *Stevens-Johnson* y raramente necrólisis epidérmica tóxica; hepatitis o ictericia; náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, somnolencia, fatiga, fiebre; reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema y urticaria.¹¹
- La zidovudina se encuentra asociada a los siguientes efectos adversos: anemia, granulocitopenia, náusea, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, confusión, diarrea, rash, fiebre, mialgias, miopatía, acidosis láctica y en forma menos frecuente convulsiones; encefalopatía, cardiomiopatía, hepatitis colestásica, ataxia pasajera.¹³
- Los efectos adversos descritos con lamivudina son: náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal; tos; cefalea, fatiga, insomnio; malestar, fiebre, erupción, alopecia, enfermedades musculares; síntomas nasales; neuropatía periférica descrita; raramente hepatitis; neutropenia, anemia, trombocitopenia y aplasia de células rojas; acidosis láctica; se ha descrito aumento de enzimas hepáticas y de amilasas séricas.¹²
- Un ensayo clínico en el que se comparaba nelfinavir/zidovudina/lamivudina vs. nevirapina/zidovudina/lamivudina para el tratamiento de pacientes naive con infección por VIH, reportaron en el grupo de nevirapina/zidovudina/lamivudina 18 pacientes (25%) con algún efecto adverso, se discontinuó la nevirapina en 7 casos debido a la elevación de las transaminasas hepáticas, 4 por rash y 1 por vómitos; la zidovudina fue discontinuada en 7 pacientes debido a neutropenia y/o anemia, no hubo casos de lipodistrofia.¹⁵
- Un ensayo clínico evaluó la seguridad de los esquemas antirretrovirales con medicamentos genéricos en pacientes con infección por HIV, dentro de los esquemas evaluados se encuentra la nevirapina/ zidovudina/ lamivudina, los autores reportan que el 26% de los pacientes presentaron reacciones adversas similares a las reportadas en otros estudios por los medicamentos originales, el 10% de los pacientes discontinuó el uso debido a los efectos adversos.¹⁶
- Pujari y col. realizaron un ensayo clínico en el que evaluaron la efectividad de la combinación a dosis fijas de nevirapina/zidovudina/lamivudina y en el que reportan las reacciones adversas de rash en el 6% de los pacientes, hepatitis clínica en el 3.2%, náusea, vómitos y diarrea en el 15.5% (n=1291).¹⁷

"Año de la Consolidación democrática"

EFICACIA CLINICA

- Un ensayo clínico randomizado comparó la eficacia de nelfinavir con la nevirapina, ambos en asociación con zidovudina/lamivudina y encontraron que luego de 12 meses, el 60% y 75% de pacientes dentro del esquema de nelfinavir y nevirapina respectivamente disminuyó el RNA viral <200 copias/ml y hubo un aumento en el recuento de las células CD4 en ambos grupos sin diferencia estadística significativa. Los autores concluyen que el esquema de nevirapina/zidovudina/lamivudina tiene igual eficacia al esquema con nelfinavir. Como primera línea de tratamiento para la infección por VIH. ¹⁵

COSTOS DE LA COMBINACION A DOSIS FIJA DE NEVIRAPINA/ LAMIVUDINA/ ESTAVUDINA EN COMPARACION CON LAS PRESENTACIONES INDIVIDUALES

Para la adquisición y prescripción de la combinación a dosis fija de nevirapina/lamivudina/ estavudina se tiene que considerar lo siguiente:

Coste tratamiento/día y coste/mensual en pacientes adultos:

- La dosificación de Zidovudina/Lamivudina/Nevirapina para el tratamiento de la infección de VIH en pacientes adultos es de 300/150/200 mg. dos veces al día.
- Las siguientes tablas resumen la comparación de costos entre ambos regimenes de tratamiento. ¹⁸

Principio Activo	Presentación	Dosis/día (mg)	Costo por tableta (\$./)	Costo diario (\$./)	Costo Mensual (\$./)
Nevirapina/ Lamivudina/ Zidovudina (combinación)	200 150 30	400 300 60	4.15	8.3	249
Nevirapina	200	400	0.29	0.58	17.4
Lamivudina	150	300	0.175	0.35	10.5
Zidovudina	300	60	0.6	1.2	36.0
					63.9

Fuente. Base de datos SISMED-DIGEMID

DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

Principio Activo	Presentación	Dosis/día (mg)	Costo por tableta (\$./)	Costo diario (\$./)	Costo Mensual (\$./)
Nevirapina/ Lamivudina/ Zidovudina (combinación)	200 150 300	400 300 600	0.42	0.84	25.2
Nevirapina	200	400	0.13	0.26	7.8
Lamivudina	150	300	0.10	0.20	6.0
Zidovudina	300	600	0.21	0.42	12.6
					26.04

Fuente: International Drug Price Indicator Guide¹⁹

- La diferencia de costo mensual entre ambos tratamientos es de \$/ -185.00 por paciente a favor de la utilización de los principios activos como monofármacos, cuando se toma en cuenta la información del SISMED; y de \$/ 0.84 por paciente con los precios de referencia a nivel internacional.

III. CONCLUSIONES

1. Los principios activos nevirapina, lamivudina y zidovudina se encuentran incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente como monofármacos. La combinación a dosis fijas de estos principios activos no se encuentra considerada en el Petitorio Nacional ni dentro de la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.
2. En nuestro país, la combinación a dosis fija de nevirapina, lamivudina y zidovudina se encuentra presente en 02 productos con registro sanitario vigente
3. La adherencia es un factor importante para el éxito en el tratamiento de la infección por VIH, a la que se contribuye con la disminución de la ingesta del número de tabletas.
4. La combinación a dosis fijas de nevirapina/lamivudina y zidovudina 200/150/300mg, es efectiva para el tratamiento de pacientes adultos con infección por VIH, y las reacciones adversas descritas son similares a las descritas con los principios activos en forma separada.
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Nevirapina/Lamivudina/Zidovudina, 200/150/300mg tabletas**, autorizada por la Estrategia Sanitaria ITS-VIH SIDA se encontraría justificada para el tratamiento de pacientes adultos naive con infección por VIH, sólo si el costo de adquisición de la presentación a dosis fijas es costo efectiva a sus equivalentes como monofármacos considerados en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
7. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
8. Talbot M. HIV infection. Clin Evid 2004 April.
9. Paterson DL. et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes patients with HIV infection Annals of Internal Medicine, 2000; 133:21-30.
10. Escobar I. et al. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy Annals of Pharmacotherapy, 2003;37:775-781.
11. Drugdex Evaluations. Nevirapina. Micromedex. Accesado Febrero 2006.
12. Drugdex Evaluations. Lamivudine. Micromedex. Accesado Febrero 2006.
13. Drugdex Evaluations. Zidovudine. Micromedex. Accesado Febrero 2006.
14. Vezina H, Henry K, Ravindran G, Chupad A, et al. A randomized crossover study to determine bioequivalence of generic and brand name nevirapine, zidovudine and lamivudine in HIV-negative women in India. J Acquir Imm Def Syndr 2006;41:131-136.
15. Podzamczar D, Ferrer E. Consiglio E, Gatell J. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients. Antiv Ther 2002;7:81-90.
16. Kumarasamy N, Solomon S, Chaguturu S, Mahajan A. The safety, tolerability and effectiveness of generic antiretroviral drug regimens for HIV-infected patients in south India. AIDS 2003;17(15):2267-2269.
17. Pujari S, Patel A, Naik E, Patel K, Dravid A, et al. Effectiveness of generic fixed-dose combinations of highly active antirretroviral therapy for treatment of HIV infection in India. J Acquir Immun Defic Syndr 2004;37:1566-1569.
18. Base de precios SISMED

DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

19. International Drug Price Indicator Guide. 2004. Accesado en Febrero 2006 en <http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&id=1&temptitle=Introduction&module=DMP&language=English>

Lima 28 de Febrero del 2006

SVL/SRR/srr

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

