



INFORME TECNICO 2015-DIGEMID-DAUM-ETES/MINSA

Solicitante: Equipo de Uso Racional de Medicamentos de la Dirección de Acceso y uso de Medicamentos-DIGEMID

Proceso: Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado: Etravirina 100 mg tableta

Indicación específica Parte del esquema de rescate, para pacientes con falla virológica, según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH.

Número de casos anuales: En la solicitud presentada por la ESN ITS/VIH SIDA indica 61 casos anuales (estimación a diciembre 2016)

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional: Etravirina

Formulación Etravirina 100mg tableta

Registros Sanitarios Vigentes Etravirina 100mg tableta: 01 Registro
Etravirina 200mg tableta: 01 Registro

III. Antecedentes

La Dirección General de Salud de las Personas a través de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida (ESN ITS/VIH SIDA), señala la necesidad de la utilización de Etravirina 100 mg tableta como parte del esquema de rescate, para pacientes con falla virológica, según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH.

La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y Sida (ESN ITS/VIH SIDA)¹ indica que:

- La Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) es una intervención sanitaria con resultados positivos en la epidemia de VIH y SIDA en nuestro país, la cual cuenta con normatividad vigente.
- Etravirina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa de segunda generación aprobado por las agencias de regulación de medicamentos y contemplado en la normatividad peruana vigente para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes previamente tratados y con resistencia a otros medicamentos antirretrovirales.

¹ Informe N° 079-2015-ESN PC ITS-VIH-SIDA/DAIS/DGSP/MINSA de fecha 14 de mayo del 2015



- Diferentes guías clínicas internacionales, incluyendo la de la Organización Mundial de la Salud, recomiendan contar con etravirina para el tratamiento de pacientes con resistencia a otros agentes antirretrovirales.
- La pauta posológica recomendada es de 200 mg (dos comprimidos de 100 mg o un comprimido de 200 mg) dos veces al día después de las comidas. Sin embargo debe utilizarse solo como parte de un régimen de combinación en el que se incluyan al menos dos y preferentemente tres drogas totalmente activas.
- Contar con tratamiento efectivo de tercera línea permitirá minimizar la transmisión de virus multirresistente y contribuir con el control del VIH en el Perú.
- Se estima un incremento de la necesidad de etravirina en el Perú, dada la cronicidad de la infección por VIH y el surgimiento de la resistencia a medicamentos antirretrovirales.
- Para el año 2016, se requiere el medicamento etravirina para garantizar la continuidad del tratamiento de los pacientes continuadores coberturados por la ESN PC ITS VIH/SIDA; así como disponer del bien para la atención de casos nuevos que pudiesen requerirlos, bajo el régimen de evaluación, criterios y procedimientos establecidos en la NTS N°097-MINSA/DGSP-V.02. A diciembre 2016, se estima un total de 61 pacientes en tratamiento con etravirina como parte de su esquema antirretroviral.

En el marco del proceso de aprobación de la Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) emitió el Informe Técnico N° 08-2011² en el cual concluye lo siguiente:

- *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 INNTR. Para los pacientes con una historia de fracaso virológico en la primera generación de INNTR, etravirina puede ser un agente eficaz. Es importante en los pacientes que tienen resistencia a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), 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 pre-tratados 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 pre-tratados, 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 INNTR; 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 neuro-psiquiátricos de los*

² DIGEMID MINSA. Informe Técnico N° 08-2011. Etravirina 100mg Tab. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=460>



INNTR 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.*
- *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 Etravirina representaría S/. 1'049,760.00.*
- *En base a la información revisada, se justificaría la inclusión de Etravirina 100 mg tableta 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.*

En el marco del proceso de utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), El Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitaria de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) emitió el Informe Técnico N° 069-2014³ en el que se concluye lo siguiente:

- *En base a la información revisada, existe evidencia de eficacia del uso de Etravirina 100 mg tabletas para el tratamiento de la infección por VIH en adultos con experiencia previa a los antirretrovirales, en base a los resultados de las pruebas de resistencia (genotipificación).*

³ DIGEMID MINSA. Informe Técnico N° 08-2011. Etravirina 100mg Tab. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=460>



IV. Estrategia de Búsqueda de Información

1. Pregunta de evaluación

¿Es efectivo/eficaz el uso de etravirina como tratamiento de rescate por falla virológica en pacientes adultos con diagnóstico de infección por VIH/Sida?

¿Es seguro el uso de etravirina en pacientes adultos con diagnóstico de infección por VIH/Sida cuando se usa a largo plazo?

2. Metodología utilizada

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Bases de Datos de DynaMed, UpToDate, Micromedex, Newport, TripDataBase, Uppsala Monitoring, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) y Pubmed; Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de Instituciones Independientes; datos de ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos; páginas web de la Organización mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria; así como una búsqueda a texto libre en internet.

En la base de datos de PubMed se realizó una búsqueda entre enero del 2014 hasta junio del 2015. Se utilizaron las siguientes palabras claves:

("HIV"[Mesh] AND "etravirine" [Supplementary Concept]) OR (hiv AND etravirine)

Se acoto un periodo de tiempo entre 01/01/2014 al 30/06/2015, Con el filtro: Systematic Reviews, Publication date from 2014/01/01 to 2015/06/31, Humans, no se obtuvieron resultados. Con el filtro: Clinical Trial, Publication date from 2014/01/01 to 2015/06/30, Humans; se obtuvo 13 artículos, los cuales no fueron incluidos en el presente informe por que el número de participantes en el estudio fue reducido y no cumplen con el objetivo de la evaluación.

V. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú⁴, se informa que desde el año 1983 hasta diciembre de 2012, se han notificado un total de 48809 casos de VIH y 29454 casos de SIDA. Como ha sido mencionado previamente, el número de casos de VIH y SIDA notificados ha presentado una tendencia decreciente desde el año 2009, para los casos de SIDA esta tendencia se dio en todos los grupos de edad, mientras que para los casos de VIH notificados, la tendencia fue más pronunciada en los menores de 15 años, en el grupo de 25 a 34 años y en el de 35 a 44 años. En el Perú al año 2012, se estima 3200 niños menores de 15 años viviendo con VIH (Spectrum/ONUSIDA, 2013). Según los datos disponibles por la notificación de casos al sistema de vigilancia, en el periodo 1986-2012 se notificaron un total de 1428 casos de VIH y 725 casos de SIDA en menores de 15 años, evidenciándose una

⁴ Ministerio de salud del Perú. Dirección epidemiológica del Perú. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>



tendencia decreciente en el número de casos notificados en el grupo de menores de 5 años de edad, desde el año 2005. La curva de casos notificados presentó mayores fluctuaciones en el grupo de 5 a 14 años, lo que posiblemente se debe a que en este grupo se notifica un mayor número de niños que no pudieron ser captados durante la atención prenatal, o que habiendo sido identificados como expuestos al VIH, sus padres abandonaron el seguimiento en los primeros 18 meses de edad, antes de determinar su estado serológico.

VI. Descripción del medicamento a evaluar

1. Farmacología

Etravirina es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) 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 dependiente de ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima⁵.

2. Farmacocinética

Etravirina como efavirenz y nevirapina, tienen un larga vida media en suero de 41 ± 20 horas por lo que debe tomarse con o después de las comidas. Los niveles plasmáticos máximos con etravirina con dosificación de 200 mg dos veces al día con comidas fue de $959 + 278$ ng/mL y las concentraciones fueron $469 + 149$ ng/ml.

La etravirina tiene una elevada unión a proteínas (99%), principalmente a la albumina y a la alfa-1-glicoproteína ácida. A pesar de un alto grado de unión a proteínas, las concentraciones de etravirina en suero y fluido cerebroespinal obtenidos a partir de 12 pacientes infectados con VIH superaron la concentración inhibitoria (CI50) contra el VIH en todas las muestras biológicas.

Etravirina como efavirenz y nevirapina, se metaboliza por el citocromo P450, pero en menor medida. Entre el 81% y 86% de la dosis se elimina sin cambios en las heces. Utiliza la isoenzima 3A4, 2C9 y 2C19 (sustrato) e induce 3A4, inhibe 2C9 y 2C19.⁶

3. Resistencia

La emergencia respecto a la resistencia a los fármacos antirretrovirales es actualmente la causa principal de fracaso terapéutico en el tratamiento de la infección por el VIH y supone un problema de salud pública, así como un problema clínico para muchos enfermos que, con los años, ven reducidas las posibles combinaciones de fármacos capaces de mantener la eficacia en la supresión de la carga viral y, a la vez, una tolerabilidad y seguridad aceptables. Existen dos grandes grupos de técnicas para la determinación de resistencia del VIH al tratamiento antirretroviral: las pruebas genotípicas las cuales evalúan mutaciones

⁵ Hospital Universitario Reina Sofía. Servicio Andaluz de Salud. Etravirina (resumen del informe para la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía). 2009

⁶ Graziani A. Pharmacology of non_nucleoside reverse transcriptase inhibitors. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de última actualización: 07 de febrero 2014] [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



en el material genético del virus, mientras que las pruebas fenotípicas evalúan la capacidad del virus para replicarse con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales.⁷

Una variedad de la población viral es el resultado de una sofisticada recombinación, eventos de replicación y/o de selección que induce a la resistencia del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Esta población viral evade a los agentes antirretrovirales, debido a cambios fenotípicos dentro y alrededor del sitio activo de la enzima. Estas mutaciones, que dan lugar a resistencia a los medicamentos, dan como resultado una reducción de la eficacia de la terapia de gran actividad antirretroviral (TARGA). Las correlaciones entre pruebas genotípicas y fenotípicas con tratamiento, historia clínica, y la importancia de las mutaciones identificadas en el VIH-1 de pacientes infectados se utilizan para determinar la presencia de mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores proteasa (IP).⁸

La enzima transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 es una enzima altamente susceptible de cometer errores en su función de transcripción reversa, introduciendo bases nitrogenadas en forma errática en el cADN y, por lo tanto, modificando la secuencia de aminoácidos en las moléculas traducidas. Por otra parte, tanto los fármacos inhibidores de TR como los inhibidores de la proteasa ejercen una presión selectiva sobre el conjunto de virus existente en un momento dado en el plasma de un sujeto infectado, seleccionando aquellos que presentan mutaciones a nivel de su genoma que los hacen más aptos a las nuevas condiciones existentes en el medio. Estos fenómenos llevan a la producción de virus defectivos pero también a la emergencia de virus con mutaciones en sitios particulares que les brindan resistencia a los fármacos utilizados.⁹

VII. Tratamiento

1. Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

- La Organización Mundial de Salud¹⁰ en sus Guías de Práctica Clínica consolidadas señala que se mantiene las recomendaciones establecidas en la guías de la OMS 2010. Al hacerlo, el Grupo de Desarrollo de Guías Clínicas enfatizó equilibrar la necesidad de desarrollar políticas para la tercera línea de tratamiento antirretroviral con la necesidad de ampliar el acceso a la primera y segunda línea de tratamiento. También reconocieron que muchos países tienen restricciones financieras que limitan la adopción de regímenes de tercera línea.

⁷ García F, Domínguez M. La genotipificación y fenotipificación de la resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a los fármacos antirretrovirales. *Colomb Med* 2003; 34: 143-154

⁸ Mata C, Escoto M, Torres B, Flores M, Vázquez M, Gálvez-Gastelum F et al. Natural polymorphisms and unusual mutations in HIV-1 protease with potential antiretroviral resistance: a bioinformatic analysis. *BMC Bioinformatics* 2014, 15:72

⁹ Vázquez J, Solórzano F, Alvarez T, Sanchez G, Miranda G. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56(2):153-168

¹⁰ World Health Organization. Consolidated ARV guidelines, June 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/art/thirdlineart/en/>



Los datos de los ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles indican que las personas con VIH resistente a múltiples fármacos que tienen pocas opciones de tratamiento, las combinaciones de raltegravir, etravirina y darunavir/r fue bien tolerada y se asoció con una tasa de supresión virológica similar a la esperada en las personas sin tratamiento previo.

La evidencia de los informes posteriores a la comercialización indica mayores tasas de hipersensibilidad a etravirina. Etravirina + raltegravir no está aprobado para su uso en personas menores de 16 años de edad. Existen datos limitados sobre el uso de estos nuevos medicamentos en bebés, niños y embarazo, los datos farmacocinéticos y los datos de seguridad son muy limitados.

- Brasil, en su Protocolo Clínico y Guía Clínica¹¹ para el manejo de la Infección por el VIH en adultos, señala que la indicación de fármacos de tercera línea (darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, maraviroc y enfuvertida), deben ser considerados para los pacientes con fracaso virológico y resistencia presente en al menos un antirretroviral en cada una de las tres clases de antirretrovirales (INTR, INNTR y IP), detectado por genotipificación.
- The National Guideline Clearinghouse¹² en la Guía de utilización de nuevos fármacos antirretrovirales: raltegravir, etravirina y rilpivirina indican que los médicos deben consultar con un clínico con amplia experiencia con la terapia antirretroviral antes de iniciar tratamiento con maraviroc, raltegravir, etravirina o rilpivirina. Estos medicamentos deben utilizarse de manera óptima como parte de un régimen con al menos dos agentes activos más el nuevo agente.
Etravirina se debe utilizar sólo como parte de un régimen de rescate antirretroviral en pacientes tratados previamente, para quienes el uso de otro agente disponible es limitado debido a la resistencia de los INNTR aprobados previamente.
En regímenes que incluyen tanto etravirina y un inhibidor de la proteasa, los médicos deben co-administrar etravirina con sólo uno de los siguientes inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir: lopinavir, darunavir o saquinavir.
- The New York State Department of Health AIDS Institute¹³, recomienda que Etravirina debe 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 INNTR 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 INNTR con no más de dos mutaciones. El principal efecto secundario fue el aumento del riesgo de erupción. El síndrome de Stevens-

¹¹ Ministério de Saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos. Brasilia-2013

¹² Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. New antiretroviral drugs: maraviroc, raltegravir, etravirine, and rilpivirine- New York State Department of Health. Noviembre del 2013 [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>

¹³ 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]. Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/new-antiretroviral-drugs-maraviroc-Raltegravir-and-etravirine/>



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 INNTR.

- El Servicio AIDSinfo del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.¹⁴ en su Guía para el uso de agentes antirretrovirales en la infección pediátrica por VIH, menciona lo siguiente respecto al uso de la etravirina:

- o No se ha aprobado para su uso en recién nacidos/bebés
- o No se ha aprobado su uso en niños <6 años. Los estudios en lactantes y niños de 2 meses a 6 años de edad están en marcha.
- o Las dosificaciones en niños y adolescentes de 6 a 18 años (y un peso mínimo de 16kg) son las siguientes:

Peso Corporal Kilogramo (kg)	Dosis
16 kg a <20 kg	100 mg dos veces al día
20 kg a <25 kg	125 mg dos veces al día
25 kg a <30 kg	150 mg dos veces al día
≥30 kg	200 mg dos veces al día

- o Administrar siempre etravirina después de las comidas. El área bajo la curva (AUC) de etravirina se reduce en un 50% cuando el medicamento se toma con el estómago vacío. El tipo de alimento no afecta a la exposición a etravirina.
 - o Las tabletas de etravirina son sensibles a la humedad; por lo que se recomienda almacenar a temperatura ambiente en su envase original con el desecante.
 - o Los pacientes que no pueden tragar las tabletas de etravirina, se pueden dispensar las tabletas en líquido de la siguiente manera: colocar la tableta (s) en 5mL de agua, o al menos suficiente líquido para cubrir el medicamento y revolver bien hasta que el agua se vea lechosa. Si se desea se puede añadir más agua, jugo de naranja o leche como alternativa (nota: los pacientes no deben colocar las tabletas en el jugo de naranja o leche sin agregar primero al agua. El uso de jugo de pomelo, bebidas calientes [$>40^{\circ}\text{C}$] o bebidas carbonatadas se deben evitar). Beber de inmediato, luego enjuague el vaso varias veces con agua, jugo de naranja o leche y tragar completamente el enjuague para asegurarse que toda la dosis se consuma).
 - o No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No hay información disponible de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática grave.
 - o No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- En la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral del Adulto con infección por VIH¹⁵, se indica lo siguiente:

¹⁴ AIDSinfo. Guidelines for the Use on Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Non-Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs). [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/>

¹⁵ Resolución Ministerial N° 962-2014/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N°097-MINSA/DGSP-V.02 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Perú



En pacientes con falla virológica, los medicamentos disponibles como parte del esquema de rescate son Atazanavir, Lopinavir, Darunavir, Raltegravir, **Etravirina** y Maraviroc, los cuales se elegirán de acuerdo al resultado de la prueba de genotipificación para VIH.

Para el uso de medicamentos como Darunavir, Raltegravir, Etravirina y Maraviroc, se requiere la autorización del Comité de Expertos en Atención Integral del adulto con Infección por VIH.

- En la Norma Técnica de Salud para la atención integral y tratamiento antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹⁶, indica que en caso de primer fallo o resistencia y según genotipificación, los esquemas pueden incluir además los siguientes medicamentos antirretrovirales:

Antirretroviral (ARV)	Dosis por Kg de peso:
Ritonavir (RTV).	350 – 400 mg x m ² por dosis cada 12 horas.
Nelfinavir (NFV)	2 – 13 años de edad: 45 a 55 mg/kg 2 veces al día Máximo: 1,250mg por dosis
Saquinavir. (SQV).	750 mg x m ² por dosis cada 12 horas.
Tenofovir (TDF). Uso aprobado para niños mayores de 12 años y > 30Kg de peso	300 mg cada 24 horas
Lopinavir/ritonavir (LPV/rtv)	6m-12años: 230 mg LPV x m ² x dosis cada 12 hrs 7 a 15 Kg: 12 mg/kg LPV cada 12 horas 15 a 40 Kg: 10 mg/kg LPV cada 12 horas > 40 Kg y adolescentes: 400mg LPV por dosis cada 12 horas Máximo 400 mg LPV x dosis Incrementar dosis si se usa con Nevirapina o Efavirenz
Atazanavir/ritonavir (ATV/rtv) Uso aprobado para niños mayores de 6 años.	6–18 años: 15 a <25 kg: ATV 150 mg + RTV 80 mg cada 24 horas 25 a <32 kg: ATV 200 mg + RTV 100 mg cada 24 horas 32 a <39 kg: ATV 250 mg + RTV 100 mg cada 24 horas ≥39 kg: ATV 300 mg + RTV 100 mg cada 24 horas
Darunavir/ritonavir (DRV/rtv) Uso aprobado para niños mayores de 06 años.	6–18 años: 20–30 kg: DRV 375 mg + RTV 50 mg cada 12 hrs 30–39 kg: DRV 450 mg + RTV 60 mg cada 12 hrs ≥40 kg: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12hrs ≥18 años: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 hrs
Raltegravir Uso aprobado para niños mayores de 16 años.	400 mg cada 12 horas.

¹⁶ Resolución Ministerial N° 567-2013/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N° 102-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)". 2013 Perú.



Recomendaciones de acuerdo a sumarios

- La Base de Datos Micromedex¹⁷ indica que la dosis de Etravirina en adultos para el tratamiento de infección por VIH es de 200 mg vía oral dos veces al día después de las comidas.
- En la Base de Datos UpToDate¹⁸ se señala que etravirina es eficaz en pacientes que han documentado mutaciones de resistencia a INNTR considerándose que es un agente eficaz en pacientes tratados previamente con resistencia a medicamentos. Sin embargo, en pacientes tratados previamente se deben combinar con otros dos nucleósidos y se deben tener en consideración las interacciones importantes con inhibidores de la proteasa. El principal efecto secundario es el sarpullido. En estudios en animales no sugieren efectos teratogénicos aunque no se han realizado estos estudios en humanos.

VIII. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Cesar C. Shepherd B et al¹⁹. Realizaron un estudio observacional con el objetivo de estimar la necesidad y uso de regímenes de tercera línea en pacientes que inician terapia antirretroviral en América Latina, y determinar los factores asociados a la necesidad de fármacos de tercera línea. Las localidades que proporcionaron datos para este estudio fueron: Buenos Aires-Argentina, Rio de Janeiro-Brasil, Tegucigalpa-Honduras, Ciudad de México-México y Lima-Perú. En este estudio se incluyeron adultos naive (≥ 18 años) que inician su primer régimen TARGA durante o después del 1 de enero del 2000. La base de datos indica que el cierre del estudio es variado según el lugar (octubre del 2012-Argentina, abril del 2013-Brasil, febrero del 2013 Honduras y México y mayo del 2013-Perú). Los resultados primarios fueron: 1) Iniciar un régimen de primera línea. 2) Fracaso virológico después de comenzar un régimen de segunda línea.

En total se incluyeron 5 853 pacientes que iniciaron TARGA. (882 de Argentina, 1382 de Brasil, 918 de Honduras, 674 de México y 1997 de Perú), la mediana de edad fue de 35 años, los varones representaron el 70% de los pacientes, la mediana de CD4 fue de 147 células/mm³ y el 41% tuvieron SIDA antes de la TARGA. La mayoría de los pacientes (85%) inicio un régimen que contenía un INNTR; los inhibidores de la proteasa potenciado fueron prescritos como primer régimen en 697 pacientes (12%). La mediana de seguimiento fue de 3,5 años. La incidencia acumulada de pérdida durante el seguimiento fue del 8% a los 3 años, 14% a los 5 años y 21% a los 7 años. La frecuencia media de las mediciones del VIH-1 ARN registrado en la base de datos fue de 2,6 por año.

¹⁷ Micromedex Drug Summary Information. ETRAVIRINA. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

¹⁸ Graziani A. Pharmacology of non_nucleoside reverse transcriptase inhibitors. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de última actualización: 07 de febrero 2014] [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

¹⁹ Cesar C, Shepherd BE, Jenkins CA et al. Use of third line antiretroviral therapy in Latin America. PLoS One. 2014 Sep 15;9(9):e106887



Tabla 1. Cohort description:

	N	Summary
Male	5853	70% (4078)
Age of first HAART	5853	35 (29-43)
Probable route of infection	5853	
Heterosexual		51% (2986)
MSM		30% (1783)
IDU		1% (38)
Other/Unknown		18% (1046)
AIDS at first HAART	4776	41% (1953)
CD4 at first HAART	5032	147 (56-259)
HIV-1 RNA at first HAART (log ₁₀)	3798	5.0 (4.5-5.4)
Initial HAART regimen	5853	
NNRTI		85% (4988)
BOOSTED PI		12% (697)
PI		2% (120)
3 NRTI		1% (44)
Other		0% (4)
Site	5853	
CMH-Argentina		15% (882)
FC-Brazil		24% (1382)
IHSS/HE-Honduras		16% (918)
INCMNSZ-Mexico		12% (674)
IMTAvH-Peru		34% (1997)
Years of Follow-up	5853	3.5 (1.5-6.0)

Categorical variables are reported as percentages (count).
Continuous variables are reported as medians (interquartile range).
doi:10.1371/journal.pone.0106887.t001

A lo largo del seguimiento, 993 pacientes (71%) iniciaron un régimen de segunda línea, de estos pacientes 310 (31%) experimentaron fracaso virológico después de comenzar el régimen de segunda línea. El tiempo medio desde el inicio de la TARGA a la falla de segunda línea fue de 3,3 años. Estos pacientes iniciaron TARGA con una mediana de CD4 de 107 células/mm³ y el 62% experimentaron un evento previo de SIDA, el 12% de estos pacientes (36) murieron, el 10% (32) de los fracasos se produjeron mientras se interrumpió el tratamiento.



Tabla 2. Second line virologic failure. Patient descriptive statistics

	N	Summary
Age at first HAART	310	33 (28–40)
Male	310	62% (191)
Probable route of infection	310	
Heterosexual		52% (162)
MSM		27% (83)
IDU		2% (6)
Other/Unknown		19% (59)
AIDS at first HAART	252	62% (155)
CD4 at first HAART	244	107 (38–246)
HIV-1 RNA at first HAART (log ₁₀)	198	5.0 (4.6–5.5)
Initial HAART	310	
NNRTI		80% (249)
BOOSTED PI		15% (47)
PI		3% (8)
3 NRTI		2% (6)
Other		0% (0)
Site	310	
CMH-Argentina		18% (57)
FC-Brazil		40% (124)
IHSS/HE-Honduras		5% (15)
INCMNSZ-Mexico		10% (31)
IMTAvH-Peru		27% (83)
Started a 3rd line regimen	310	
Yes		7% (21)
Years from HAART start to 2nd line failure	310	3.3 (1.9–5.0)
Years from start of 2nd line regimen to failure	310	0.9 (0.5–1.7)
Second line regimen	310	
3TC, AZT, LPV, RTV		20% (62)
3TC, DDI, LPV, RTV		9% (27)
3TC, D4T, LPV, RTV		8% (24)
3TC, ATV, AZT, RTV		7% (22)
3TC, ATV, RTV, TDF		6% (20)
OTHER		50% (155)

Categorical variables are reported as percentages (count).
Continuous variables are reported as medians (interquartile range).
doi:10.1371/journal.pone.0106887.t002

Durante el período de seguimiento, 44 (0,8%) pacientes iniciaron un régimen de tercera línea. Los regímenes de tercera línea, 37 (84%) contenía raltegravir, 20 (45%) contenían darunavir, 10 (23%) contenían etravirina, y 1 (2%) contenían enfuvirtida. Regímenes de tercera línea más comunes fueron: raltegravir + IP no darunavir (22, 38%), raltegravir + darunavir (12, 21%), darunavir + INTR (10, 17%) y raltegravir + INTR (6, 10%). El número de regímenes antes de iniciar el régimen de tercera línea fue de 1 a 8, con una mediana de 3 regímenes anteriores. Ocho pacientes sólo tenían un régimen previo, y por lo tanto cambiaron directamente de la primera a la tercera línea. (Seis de estos pacientes se inició con un régimen basado en INNTR y dos comenzaron con un IP potenciado, tres reportaron cambio a tercera línea debido al fracaso virológico, los otros cinco cambiaron por otras razones no especificadas.) El tiempo medio desde el inicio de TARGA hasta inicio de tratamiento de segunda línea fue de 3,3 años, la mediana de tiempo desde el

inicio de TARGA hasta comenzar un régimen de tercera línea fue 4,0 años. Sólo un paciente en Honduras inició régimen de tercera línea, en el Perú ningún paciente inicio régimen de tercera línea, Cinco (11%) pacientes que inician terapia de tercera línea posteriormente murieron; las muertes ocurrieron 0,5, 3,2, 3,2, 4,8, y 6,3 meses después de iniciar el régimen de tercera línea.

Tabla 3. Third line regimen patient's characteristics.

	N	Summary
Age at first HAART	44	34 (31–44)
Male	44	68% (30)
Probable route of infection	44	
Heterosexual		41% (18)
MSM		39% (17)
IDU		0% (0)
Other/Unknown		20% (9)
AIDS at first HAART	41	63% (26)
CD4 at first HAART	34	63 (26–130)
CD4 closest to 3rd line regimen	37	165 (83–348)
HIV1-RNA at first HAART (log ₁₀)	24	4.9 (4.4–5.0)
HIV1-RNA closest to 3rd line regimen	38	3.7 (2.9–4.4)
Years from HAART start to 3rd line regimen	44	4.0 (1.6–7.6)
Number of regimens prior to 3rd line	44	
1		18% (8)
2		25% (11)
3		20% (9)
4		23% (10)
5		5% (2)
6		5% (2)
8		5% (2)
Site	44	
CMH-Argentina		27% (12)
FC-Brazil		43% (19)
IHSS/HE-Honduras		2% (1)
INCMNSZ-Mexico		27% (12)
IMTAvH-Peru		0% (0)

Categorical variables are reported as percentages (count).
Continuous variables are reported as medians (interquartile range).
doi:10.1371/journal.pone.0106887.t003

Los autores del estudio concluyen que puede ser necesarios los regímenes de tercera línea en al menos 6% de los pacientes en América Latina tras cinco años de iniciar TARGA, una proporción importante dado al gran número de pacientes con TARGA en la región.

IX. Resumen de la evidencia en seguridad

The National Guideline Clearinghouse²⁰ en la Guía de utilización de nuevos fármacos antirretrovirales: raltegravir, etravirina y rilpivirina indica que los efectos secundarios principales con etravirina incluye erupción cutánea de leve a moderada, que puede

²⁰ Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. New antiretroviral drugs: maraviroc, raltegravir, etravirine, and rilpivirine- New York State Department of Health. Noviembre del 2013 [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>



resolverse con tratamiento. Síndrome de Stevens-Jhonson, eritema multiforme y/o insuficiencia hepática fueron muy poco frecuentes; el desarrollo de cualquiera de estas condiciones garantiza la inmediata interrupción.

Etravirina no debe administrarse conjuntamente con otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI); cualquier inhibidor de la proteasa no potenciado (es decir, administrado sin ritonavir).

Debido a que la etravirina es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 hepático y un inductor/inhibidor de esta enzima, las interacciones medicamentosas significativas pueden ocurrir con medicamentos concurrentes.

L Surgers y K Lacombe²¹ realizaron una revisión sistemática para evaluar los eventos hepatotóxicos reportados en siete nuevos medicamentos antirretrovirales etravirina, rilpivirina, maraviroc, raltegravir, dolutegravir, elitegravir y darunavir.

Para etravirina se revisó el ensayo clínico en fase III (DUET I y II), en el cual después de 96 semanas de seguimiento no se observó la presencia de hepatotoxicidad clínicamente relevante con el uso de etravirina. En todos los reportes este evento varió entre leve a moderado.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2014 para el medicamento Etravirina 472 clases de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) haciendo un total de 2470 casos²².

	WHO-ART terminology	Total	2006	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
1	Rash	108	0	0	22	25	13	19	19	10
3	Lipodystrophy	41	0	0	2	17	3	0	16	3
4	Fever	34	0	2	9	8	5	3	6	1
5	Hepatitis	31	0	1	10	12	2	2	3	1
6	Fatigue	30	0	0	6	16	0	0	6	2
7	Diarrhoea	28	0	1	6	11	2	1	2	5
8	Renal failure acute	28	0	2	10	6	3	1	3	3
9	Anaemia	27	0	2	5	4	6	0	4	6
10	Drug interaction	26	0	0	1	6	4	5	6	4
11	Ptosis	26	0	0	0	13	0	0	12	1
12	Nausea	26	0	0	4	9	3	0	8	2
13	Hepatic enzymes increased	26	0	0	9	7	1	6	2	1
14	Hepatocellular damage	26	0	0	8	10	3	3	2	0
15	Immune reconstitution syndrome	26	0	3	9	8	2	0	4	0
16	Abortion	24	0	0	3	3	1	2	11	4
17	Abdominal pain	24	0	2	4	5	2	0	6	5
18	Rash erythematous	24	0	0	1	8	3	2	8	2
19	Rash maculo-papular	23	0	0	3	5	4	2	9	0
20	Diplopia	23	0	0	0	11	0	0	12	0
21	PTSGOT increased	22	0	1	6	6	2	2	4	1

Asimismo a nivel nacional la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia²³, indica que en el 2011 se reportó 01 caso de reacción adversa con etravirina en un adulto manifestándose con erupción cutánea.

²¹ L Surgers. K Lacombe. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: A systematic review. Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology. April 2013

²² The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

²³ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

X. Resumen de la evidencia comparativa en consumos y costos

Los consumos de etravirina tabletas reportados en el MINSA hasta marzo del 2015 fueron los siguientes²⁴:

Año	Unidades Etravirina 100mg tabletas	Unidades Etravirina 200mg tabletas
2011	2358	0
2012	2313	0
2013	4430	0
2014	18452	0
2015*	36989	0

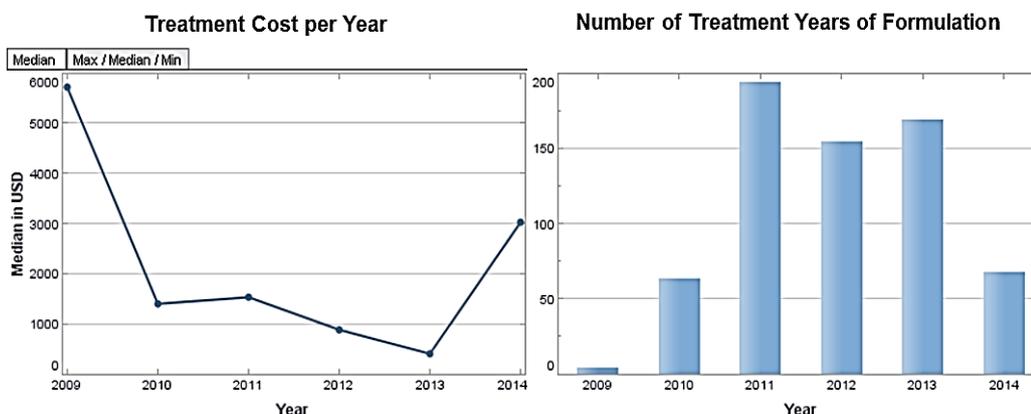
*Los reportes del consumo del 2015 son hasta el mes de Marzo

Costos obtenidos de acuerdo a precios locales

Medicamento	Dosis (mg)/día	Costo/unidad S/.	Costo/dosis/día S/.	Costo/dosis/mes S/.
Etravirina 100mg tableta	400mg	17.94 ²⁵	71.76	2 152.80

- La base de datos Global Price Reporting Mechanims²⁶ de la OMS muestra los datos de las tendencias de los costos de tratamiento y números de tratamiento por año hasta el 2014 del medicamento etravirina 100 mg tableta.

Current Selections	
IN Name	Etravirine [ETV]
Strength	100 mg
Manufacturer	Aspen Pharmacare Ltd.; Janssen-Cilag S.p.A.
Generic	generic; originator



Data	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Median treatment cost per year	5,712.89	1,397.09	1,530.21	879.76	401.88	3,023.05
Number of treatment years of formulation	4	63	194	154	169	68
Number of transactions	3	25	23	41	20	9

²⁴ MINSA. Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional.

²⁵ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a Marzo del 2015 [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁶ World Health Organization- WHO. Global Price Reporting Mechanism. [Internet]. [Fecha de consulta: 22 Mayo 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/Default.aspx>



XI. Resumen del estatus regulatorio

- Etravirina no se encuentra considerado en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS²⁷ ni en la 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS²⁸. La decisión final de la comisión de no incluir estos medicamentos fue debido a la tensión entre el enfoque de salud pública y el costo que estos esquemas de tercera línea representan, además de la poca experiencia con esta droga.

- Indicaciones aprobadas

Food and Drug Administration (FDA)²⁹ establece que Etravirina en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) en pacientes mayores de 6 años de edad previamente tratados con antirretrovirales, que presentan resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI) y a otros agentes antirretrovirales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁰ considera que la Etravirina administrada 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 y en pacientes pediátricos previamente tratados con antirretrovirales a partir de los 6 años de edad. La indicación en adultos se basa en los análisis a la semana 48 de 2 ensayos Fase III en pacientes ampliamente tratados en los que se investigó Etravirina en combinación con un tratamiento de base optimizado que incluía darunavir/ritonavir.

La indicación en pacientes pediátricos se basa en los análisis a la semana 48 de un ensayo Fase II de un solo brazo en pacientes pediátricos previamente tratados con antirretrovirales.

- En la base de datos de NEWPORT³¹ se encontró que en varios países la fecha estimada de vencimiento de la patente para etravirina es el 2019. En la misma base de datos el "Libro Naranja" de Estados Unidos sobre patentes indica:

US Orange Book									
Active Ingredient	Patent Applicant	US Brand Name	NDA/ANDA Number	Patent Number	Patent Type	Patent Details Patent Expiry Date	Exclusivity Type	Exclusivity Expiry Date	Dose Form
etravirine	Janssen Pharmaceutica Co Inc	INTELENCE	022187	6878717	Product; Constraining	05 Nov 2019			Tablet
etravirine	Janssen Pharmaceutica Co Inc	INTELENCE	022187	7037917	Product; Constraining	13 Dec 2020			Tablet
etravirine	Janssen Pharmaceutica Co Inc	INTELENCE	022187	7887845	Product; Constraining	25 Mar 2019			Tablet
etravirine	Janssen Pharmaceutica Co Inc	INTELENCE	022187	8003789	Product; Constraining	01 Nov 2019			Tablet
etravirine	Janssen Pharmaceutica Co Inc	INTELENCE	022187				NPP (i)	26 Mar 2015	Tablet

²⁷ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 19th list. April 2015

²⁸ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th list. April 2015

²⁹ Food and Drug Administration (FDA). ETRAVIRINE [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³⁰ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Etravirina [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

³¹ Thomson Reuters. NEWPORT™. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo del 2015]. URL disponible en:

<http://thomsonreuters.com/en/products-services/pharma-life-sciences/pharma-business-development/newport-premium.html>



- En la base de datos *List of Prequalified Medicinal Products*³² de la OMS Etravirina de 100 mg (11/09/2012) y 25 mg (21/10/2013) es precalificado.

Therapeutic area	INN	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference no.	Date of PQ	Status
HIV	Etravirine	Tablets 25mg	Janssen-Cilag International NV, Belgium	Janssen-Cilag SpA, Latina, Italy	HDPE bottle 120	HA600 (a)	21-Oct-2013	
HIV	Etravirine	Tablets 100mg	Janssen-Cilag International NV, Belgium	Janssen-Cilag SpA, Latina, Italy (Manufacturing, packaging, release testing and final QC release)	HDPE bottle 120	HA532 (a)	11-Sep-2012	

XII. Conclusiones

- Según la FDA y EMA: Etravirina en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) en pacientes mayores de 6 años de edad previamente tratados con antirretrovirales, que presentan resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI) y a otros agentes antirretrovirales
- En la revisión realizada sobre la eficacia y seguridad de etravirina en pacientes diagnosticados con VIH/Sida con falla virológica, no se encontraron nuevos estudios de calidad (revisiones sistemáticas y ensayos clínicos) desde enero del 2014 a junio del 2015, con respecto al informe anterior.
- Etravirina ha demostrado eficacia tras 48 semanas de tratamiento en los ensayos DUET-1 y DUET-2.
- Las guías internacionales de práctica clínica para el manejo de la infección por el VIH en adultos, indican que los fármacos de tercera línea entre los que se indica etravirina, deben ser considerados para los pacientes con fracaso virológico y resistencia a otros antirretrovirales.
- La dosis de etravirina en adultos para el tratamiento de infección por VIH es de 200 mg vía oral dos veces al día después de las comidas.
- En los pacientes con fracaso virológico es necesario realizar las pruebas de genotipificación para adecuar el nuevo tratamiento antirretroviral al perfil de mutaciones de VIH.
- Entre los principales efectos secundarios de etravirina se menciona a la erupción cutánea de leve a moderada, que puede resolverse con tratamiento. El Síndrome de Stevens-Johnson, el eritema multiforme y/o la insuficiencia hepática fueron muy poco frecuentes; por lo cual, el desarrollo de cualquiera de estas condiciones deberá interrumpirse de manera inmediata la administración de la etravirina.
- Respecto a la eficacia y seguridad de la utilización de etravirina 100 mg tableta aún es desconocida en periodos largos de tiempo y en poblaciones grandes. Asimismo, las Guías de Práctica Clínica y las evidencias sobre la seguridad revisadas establecen que cuando se administra etravirina de forma crónica, se debe realizar un seguimiento intensivo a los pacientes y las reacciones adversas desarrolladas (a

³² World Health Organization - WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: 22 Mayo 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>



través de una farmacovigilancia activa), así como la monitorización del perfil hepático principalmente.

- En este sentido, es opinión de esta Dirección General justificar la utilización del medicamento Etravirina 100mg tableta, requerido por la Dirección General de Salud de las Personas, solo para el tratamiento de los pacientes con fracaso virológico y resistencia a otros antirretrovirales, y siempre que se establezcan mecanismos que garanticen una correcta selección de los pacientes con 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); así como el seguimiento intensivo de los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presenten reacciones adversas por el tratamiento, a fin de evitar el fracaso a esta terapia.
- Con respecto al número de casos, corresponde a la Estrategia Sanitaria su determinación así como las medidas necesarias para evitar la pérdida económica asociada a este medicamento (debido a su alto costo que representa el tratamiento con este fármaco).

MHP/ISR/isr