



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

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

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Etravirina 100mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento de la infección por VIH en adultos con experiencia previa a los antirretrovirales. Etravirina combinada con otros medicamentos antirretrovirales, está indicada en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral, incluidas aquellas personas que presentan resistencia a los inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa
Institución que lo solicita:	Dirección General de Salud de las Personas (DGSP) Instituto Nacional de Salud del Niño
Número de casos anuales:	Dirección General de Salud de las Personas (DGSP): 35 casos Instituto Nacional de Salud del Niño: 07 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Etravirina
Formulación propuesta para inclusión	Etravirina 100mg tableta
Verificación de Registro Sanitario:	Etravirina 100mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente Etravirina 200mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME:	-----

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Etravirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) 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 enzima¹.

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:

¹ Hospital Universitario Reina Sofía. Servicio Andaluz de Salud. Etravirina (resumen del informe para la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía). 2009

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>



- *Etravirina es un fármaco de segunda generación utilizado como tratamiento de tercera línea debido al perfil de resistencia y a la mayor barrera genética frente al resto de los ITINNs. Para los pacientes con una historia de fracaso virológico en la primera generación de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI), etravirina puede ser un agente eficaz. Es importante en los pacientes que tienen resistencia a INTI, la cuidadosa selección del tratamiento antirretroviral para lograr una óptima respuesta.*
- *Etravirina ha demostrado eficacia tras 48 semanas de tratamiento en los ensayos DUET-1 y DUET-2. Se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos en estos estudios han sido pre-tratados y presentaban resistencias frente a todas las familias clásicas de antirretrovirales.*
- *Etravirina 100mg 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 200mg o dos comprimidos de 100mg dos veces al día después de las comidas. Etravirina debe utilizarse sólo como parte de un régimen de combinación en pacientes con resistencia documentada a los INNTI; para el inicio de tratamiento con Etravirina, se recomienda la adición de al menos otros dos agentes plenamente activos.*
- *El perfil de seguridad de Etravirina es similar al de otros fármacos antirretrovirales. Presenta mejoras en cuanto a los efectos adversos neuro-psiquiátricos de los INNTI pero sin embargo la incidencia de rash ha sido sensiblemente superior que la del grupo control.*
- *Las guías de práctica clínica establecen esquemas de primera, segunda y tercera línea de tratamiento. En estas guías, los medicamentos nuevos (con información aún limitada) como es el caso de Darunavir/ritonavir, Raltegravir y Etravirina son considerados dentro del esquema de tercera línea. Por lo que se sugiere establecer claramente los esquemas de tratamiento en la Norma Técnica con el fin estandarizar criterios con lo establecido en las guías internacionales para evitar confusiones con el uso inadecuado de los mismos.*
 - *La primera línea debería consistir en 2 Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR) + 1 Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INNTR).
AZT + 3TC + EFV ó NVP*
 - *La segunda línea de TARV debería consistir en un Inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r) más 2 INTR, uno de los cuales debería ser Zidovudina (AZT) o Tenofovir (TDF) en función del utilizado en la primera línea terapéutica.
ATV/r y LPV/r son los IP/r de elección para TARV de segunda línea.
Si en el régimen de primera línea se utilizó d4T o AZT, utilizar TDF + 3TC como INTR de base en el régimen de segunda línea.*
 - *El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR se conoce como terapia de tercera línea o de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizados: INTR, INNTR e IP. En los regímenes de tercera línea deberían incluirse nuevas drogas que muestren actividad contra el VIH, tales como inhibidores de la integrasa, IP/r e INNTI de segunda generación.*
- *El grupo de trabajo de la OMS admite que muchos países podrían enfrentar dificultades financieras para la adopción de regímenes de tercera línea, por lo que recomienda que los programas nacionales deberían desarrollar políticas para implementar regímenes de tercera línea teniendo en cuenta el financiamiento, la sostenibilidad y la provisión de un acceso igualitario a tratamiento antirretroviral. En nuestro país, el tratamiento de 50 pacientes por el periodo de 1 año con Etravirina*



representaría S/.1'049,760.00. Etravirina cuenta con un solo Registro Sanitario vigente, lo que significa una situación de monopolio.

- En base a la información revisada, se justificaría la inclusión de Etravirina 100mg 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.

IV. Tratamiento

- La Base de Datos Micromedex³ indica que la dosis de Etravirina en adultos para el tratamiento de infección por VIH es de 200mg vía oral dos veces al día después de las comidas.
- Etravirina no se encuentra considerado en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS⁴ ni en la 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS⁵. 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.
- El Hospital de Cabueñes de España en el 2012 realizó la evaluación del medicamento Etravirina⁶ en la cual muestra las características de la etravirina en comparación con otros medicamentos con la misma indicación:

³ Micromedex Drug Summary Information. ETRAVIRINA. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

⁴ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 18th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)

⁵ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 4th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)

⁶ http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Etravirina_VIH_HCABUENES_05_2012.pdf



Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	Etravirina	Raltegravir	Maraviroc	Darunavir	Tipranavir	Enfuvirtida
Presentación	comp 100 mg	comp 400 mg	comp 150 mg comp 300 mg	comp 300 mg	caps 250 mg	vial 90 mg
Posología	200 mg/12 h	400 mg/12 h	150mg/12 h 300mg/12 h 600mg/12 h	600 mg/12 h+ 100 mg de RTV /12 h	500 mg/12h+ 200 mg RTV /12h	90 mg/12h
Características diferenciales	Inhibidor la transcriptasa inversa enzima necesaria para la para la replicación viral. La inhibición de la TI evita la formación de la cadena de ADN que posteriormente se integrará en el genoma humano. Está indicado en pacientes pretratados en combinación con otros antirretrovirales, incluido un inhibidor de la proteasa potenciado.	Inhibidor de la integrasa , enzima necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Está indicado en pacientes multitratados con fracaso virológico a pesar de estar recibiendo tratamiento.	Inhibidor del coreceptor CCR5 , que es la vía de entrada predominante del VIH en los linfocitos T. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos pre tratados infectados por cepas de VIH-1 con tropismo CCR5 detectable, en combinación con otros antirretrovirales.	Inhibidor de la proteasa (IP) del VIH-1 que inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH , previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas. Está indicado en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP)..	Inhibidor de la proteasa. Indicado en pacientes pretratados con multirresistencias a otros IP	Inhibidor de la fusión. Se une a la proteína gp41 del virus de manera específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del ARN viral en dicha célula. Indicado en altamente pretratados y resistentes a los otros grupos

Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

- The National Guideline Clearinghouse⁷ 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 NNRTI aprobados previamente.
En regímenes que incluyen tanto etravirina y un inhibidor de la proteasa, los médicos deben coadministrar 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 Institute⁸, 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 INNTI aprobados con anterioridad. Para los regímenes que incluyen tanto Etravirina y un inhibidor de la proteasa, los médicos deben coadministrar 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

⁷ 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: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>

⁸ HIV Clinical Resource. UPDATE: new antiretroviral drugs: Maraviroc, Raltegravir, Etravirine, and Rilpivirine. Office of the Medical Director, New York State Department of Health AIDS Institute. November 2011 [En línea]. hivguidelines [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/new-antiretroviral-drugs-maraviroc-raltegravir-and-etavirine/>



clases de resistencia, incluyendo la resistencia a los INNTI con no más de dos mutaciones. El principal efecto secundario fue el aumento del riesgo de erupción. El síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y/o insuficiencia hepática se registraron esporádicamente.

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

- El Servicio AIDSinfo del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.⁹ 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 VIH¹⁰, se indica lo siguiente:

En casos de segunda falla, el médico tratante solicitará genotipificación, los resultados los enviará junto con la ficha CETARGA al Comité de Expertos en Infectología para

⁹ AIDSinfo. Guidelines for the Use on Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Non-Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs). Febrero 2014 2011 [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/>

¹⁰ Resolución Ministerial N° 607-2012/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N°097-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Perú



establecer el esquema más adecuado. Los medicamentos para segunda falla incluyen: tenofovir 300mg tableta, darunavir 300mg tableta, etravirina 100mg tableta, raltegravir 400mg tableta.

Ante alguna duda sobre el esquema de manejo se deberá solicitar la opinión del Comité de Infectólogos Expertos en el Manejo Integral del adulto/a. El Comité de Expertos es el único autorizado para ofrecer esquemas que no sean los de primera o segunda línea que forman parte de la Norma Técnica de Salud.

- 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)¹¹, 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.

Recomendaciones de acuerdo a sumarios

- En la Base de Datos UpToDate¹² se señala que etravirina es eficaz en pacientes que han documentado mutaciones de resistencia a NNRTI 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

¹¹ 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.

¹² Graziani A. Pharmacology of non_nucleoside reverse transcriptase inhibitors. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



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.

Genotipificación

Las resistencias del VIH al tratamiento antirretroviral¹³, desde el punto de vista genético los virus están provistos de una gran capacidad de adaptación a los cambios introducidos en su medio natural. El VIH fundamenta esta cualidad en diversos mecanismos, entre los que cabe destacar cuatro:

- La retrotranscriptasa que carece de actividad exonucleasa 3' a 5', que actúa como correctora de errores.
- Tanto las proteínas estructurales como aquellas con actividad funcional poseen una notable plasticidad funcional.
- El virus presenta una alta tasa de replicación, que permite generar del orden de 10^{10} nuevos viriones cada día.
- Está bien documentado que en un determinado momento coexisten en cada persona infectada todas las posibles cuasiespecies del VIH-1.

Por la notable heterogeneidad genética del VIH se producen procesos evolutivos, como la mutación que dará paso a la selección de cuasiespecies en virtud de su capacidad de supervivencia en un ambiente hostil (un medicamento antiviral), generándose por tanto un proceso de selección de aquellas que presenten características de supervivencia más favorables en estas circunstancias. Como las mutaciones aparecen en forma espontánea y simplemente se seleccionan bajo la presión selectiva de los fármacos, actualmente el VIH-1 tiene capacidad de desarrollar resistencia frente a todos los antirretrovirales disponibles e incluso una capacidad potencial frente a moléculas que están por diseñarse.

El Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana del 2014¹⁴, indica que las variantes resistentes pueden detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas. Las genotípicas detectan cambios específicos en el genoma de las enzimas diana de los fármacos antirretrovirales, mientras que las fenotípicas determinan la respuesta de la población viral mayoritaria a concentraciones crecientes de los fármacos antirretrovirales. Ambas comparten limitaciones como dificultad de detección cuando la población mutada es inferior al 20% de la población viral o cuando la carga viral plasmática es inferior a 1000 copias/mL, aunque existen técnicas que soslayan estos inconvenientes. Las técnicas genotípicas son las que se utilizan en la asistencia clínica dado que son más sencillas, rápidas y accesibles. Está indicado efectuar un estudio de resistencia antes del tratamiento antirretroviral de inicio y en pacientes tratados que presentan fracaso virológico. En los pacientes con fracaso virológico es imperativo efectuar un estudio de resistencias para adecuar el nuevo tratamiento antirretroviral al perfil de mutaciones de VIH.

La Guía para el manejo de VIH/SIDA¹⁵ del Ministerio de Salud de Colombia recomienda para el uso de pruebas de genotipificación lo siguiente:

- No ordenar pruebas de genotipificación en pacientes con problemas activos de incumplimiento, intolerancia o inconsistencia en la toma de medicamentos.
- Siempre confirmar el fracaso virológico y la carga viral mayor a 1000 copias antes de ordenar una prueba de genotipificación.

¹³ F García. M Domínguez. La genotipificación y fenotipificación de la resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a los fármacos antirretrovirales. Colombia Médica Vol. 34 N°3, 2003

¹⁴ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. GeSIDA. Documento de consenso de GeSIDA /Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. España 2014.

¹⁵ Ministerio de Salud de Colombia. Programa de Apoyo a la Reforma de Salud-PARS. Guía para el Manejo de VIH/Sida Basada en la Evidencia Colombia.



- La prueba de genotipificación debe realizarse en pacientes que se presentan con un segundo o tercer fracaso terapéutico previa autorización del experto en enfermedades infecciosas o VIH-SIDA. La prueba de genotipificación debe interpretarse con la participación de un experto en enfermedades infecciosas o en VIH-SIDA.
- La conducta que se derive de la información de las pruebas de genotipificación debe ser siempre supervisada por un experto en enfermedades infecciosas o en VIH-SIDA.
- El paciente debe estar consumiendo el régimen que fracasa en el momento en que se le toma la muestra para la prueba de genotipificación o encontrarse aún dentro de las dos o cuatro semanas posteriores a su suspensión.

El Ministerio de Salud de Colombia¹⁶ considera dentro de sus publicaciones las alternativas terapéuticas basadas en genotipificación para los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos.

INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA REVERSA NO NUCLEÓSIDOS		
MUTACIÓN(ES)	INTERPRETACIÓN	OPCION TERAPÉUTICA
L100I	Usualmente aparece con K103N, y genera resistencia a EFV y NVP; susceptibilidad intermedia a ETR (2.5 en score genotípico)	Inhibidor de proteasa
K101E	Resistencia intermedia a NVP; bajo nivel de resistencia a EFV, ETR y RPV	Efavirenz
K103H/N/S/T	Resistencia a EFV, NVP. Resistencia intermedia a RVP	Etravirina, Inhibidor de proteasa
V106M	Alto nivel de resistencia A EFV, NVP.	Etravirina
E138K	Resistencia a RPV.	EFV, NVP. ETR
Y181C/L	Alto nivel de resistencia a NVP; Resistencia intermedia a EFV,RPV ; Alta resistencia a ETR (\$.0 en score Genotípico)	Inhibidor de proteasa
Y188C/L	Alto nivel de resistencia a NVP, EFV.	Etravirina
G190/A/C/E/Q/S/T/V	Alto nivel de resistencia a NVP, EFV.	Etravirina
P225H	incrementa resistencia a EFV.	Nevirapina
M230L	Alto nivel de resistencia a NVP. Resistencia intermedia a EFV, ETR,RPV	Inhibidor de proteasa
Al menos 4 mutaciones : V90I, A98G,L100I,K101 E/H/E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, Y181C/I , GH190 A/S, M230L	Alto nivel de resistencia a ITRNN.	Inhibidor de proteasa
L100I + K103N/S	Alto nivel de resistencia a EFV, NVP. Resistencia intermedia a ETR, RPV.	Inhibidor de proteasa
L100I+K103R+V179D	Alto nivel de resistencia a EFV, NVP. Resistencia intermedia a ETR, RPV.	Inhibidor de proteasa

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Schiller y Youssef-Bessier¹⁷ en una revisión sistemática que incluyó seis estudios de fase II y III concluyó que la Etravirina es efectiva cuando se utiliza como parte de un régimen optimizado de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso avanzado (treatment experienced patients). Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, DUET-1 (N=612) y DUET-2 (N=593), comparan el tratamiento de Darunavir/ritonavir (DRV/r) con régimen de base optimizado basado en análogo de nucleósido combinado con Etravirina o placebo y el uso opcional de Enfuvirtida en pacientes con mutaciones asociadas a resistencia farmacológica. Los resultados a las 48 semanas fueron: un

¹⁶ E. Martínez. Ministerio de Salud Colombia. Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia Científica para la atención de la infección por VIH en adolescentes mayores de 13 años, adultos y mujeres residentes en Colombia. [Diapositiva] Colombia. 28 diapositivas.

¹⁷ Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. Clin therapy.2009;31:692-704.



mayor porcentaje de pacientes tratados con Etravirina consiguieron cargas virales inferiores a 50copias/mL (61% vs 40%, $p<0.001$) y mayores recuentos de CD4s (98 vs 73 células/mm³, $p<0.001$). La incidencia de efectos adversos fueron similares en ambos grupos aunque el rash fue más común en los pacientes tratados con Etravirina (17% vs 9%, $p<0.001$). La incidencia de efectos adversos grado 3 ó 4 fue similar en ambos grupos (25% vs 27%) pero hubo menos muertes entre los pacientes que recibieron Etravirina (1% vs 3%, $p<0.001$). Los autores concluyeron que Etravirina es un INTI efectivo cuando se usa como parte de un régimen optimizado de TARGA en pacientes adultos con VIH con tratamiento previo de INTI.

VI. Resumen de la evidencia en seguridad

The National Guideline Clearinghouse¹⁸ 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 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 Lacombe¹⁹ 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.

¹⁸ 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: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>

¹⁹ L Surgers. K Lacombe. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: A systematic review. Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology. April 2013



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 casos²⁰.

	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 Tecnovigilancia²¹, indica que en el 2011 se reportó 01 caso de reacción adversa con etravirina en un adulto manifestándose con erupción cutánea.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Medicamento	Dosis (mg)/día	Costo/unidad S/.	Costo/dosis/día S/.	Costo/dosis/mes S/.
Etravirina 100mg tableta	400mg	17.94 ²²	71.76	2152.80

- El costo por paciente en un mes de tratamiento considerando solo etravirina es de S/. 2152.80 nuevos soles y S/. 26192.40 nuevos soles en un año.
- En los 35 casos que se solicita el uso de este medicamento en un mes el costo sería de S/. 75348.00 nuevos soles y en un año sería S/. 916734.00 nuevos soles.

Los consumos reportados de Etravirina tableta hasta Agosto del 2014 fueron los siguientes:

²⁰ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

²¹ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

²² MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a junio del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>



Año	Unidades Consumidas ²³
2011	2358
2012	2313
2013	4430
2014*	13576

*Los reportes del consumo del 2014 son hasta el mes de Agosto

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

Food and Drug Administration (FDA)²⁴ 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)²⁵ 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.

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Etravirina 100mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que su uso es altamente especializado y es considerado como parte de los esquemas de tercera línea en el manejo de la infección por VIH.

²³ MINSA. Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional.

²⁴ Food and Drug Administration (FDA). ETRAVIRINE [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

²⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Etravirina [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.