



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:	Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz
Indicación específica:	Tratamiento de la infección por el VIH en adultos con experiencia previa a antirretrovirales
Institución que lo solicita:	Dirección General de Salud de las Personas (DGSP) – Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA
Número de casos anuales:	4183 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Tenofovir (TDF) + emtricitabina (FTC) + efavirenz (EFV)
Formulación propuesta para inclusión	Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg + emtricitabina 200mg + efavirenz 600mg tableta
Verificación de Registro Sanitario:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME:	Tenofovir disoproxil fumarato 300mg tableta Lamivudina 150mg tableta Efavirenz 600mg tableta

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) actúa sobre el sistema inmunitario y debilita los sistemas de vigilancia y defensa contra las infecciones y algunos tipos de cáncer. A medida que el virus destruye las células inmunitarias y altera su función, la persona infectada se convierte gradualmente en inmunodeficiente. La función inmunitaria se suele medir mediante el recuento de células CD4. La inmunodeficiencia da lugar a una mayor sensibilidad a diversas infecciones y enfermedades que las personas con un sistema inmunitario saludable pueden combatir. La fase más avanzada de la infección por el VIH se conoce como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, o SIDA, y puede tardar entre 2 y 15 años en manifestarse, dependiendo del sujeto. El SIDA se define por la aparición de ciertos tipos de cáncer, infecciones u otras manifestaciones clínicas graves. El VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial, después de haber cobrado más de 36 millones de vidas hasta el 2013. En 2012, unos 35.3 millones de personas fueron infectadas por el VIH (las cifras oscilan entre 32.2 y 38.8 millones). En el África subsahariana, donde 01 de cada 20 adultos está infectado por el VIH, es la región más afectada. El 69% de la población mundial VIH-positiva vive en esa región.¹

Aunque no existe una cura para la infección, los pacientes pueden mantener controlado el virus y llevar una vida sana y productiva si siguen un tratamiento eficaz con fármacos antirretrovirales (ARV). En 2012, en los países de ingresos bajos o medios más de 9.7 millones de personas infectadas por el VIH habían recibido terapia antirretroviral².

¹ Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH/SIDA. Nota descriptiva N° 360. Octubre de 2013

² Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH/SIDA. Nota descriptiva N° 360. Octubre de 2013



El descenso de la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VIH/SIDA, así como un aumento significativo en las expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH en todo el mundo se dio lugar desde el inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TAR)³.

Debido a los nuevos datos que demuestran que el inicio precoz del TAR reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el SIDA, a finales de 2010, 88 de los 93 países que aportaron datos estaban siguiendo la nueva recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que el TAR se inicie en todos los pacientes cuando sus recuentos de linfocitos CD4 sean iguales o inferiores a 350 células/mm³.⁴

El objetivo de la terapia antirretroviral para la infección por el VIH-1 es retrasar la progresión de la enfermedad e incrementar la sobrevida mediante la consecución de la máxima y prolongada supresión de la replicación del VIH. El tratamiento estándar implica el uso de una combinación de agentes antirretrovirales, típicamente una combinación de al menos tres sustancias activas, incluyendo un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) o un inhibidor de la proteasa (IP) y dos sustancias activas de la clase nucleósido/nucleótido inhibidores de la transcriptasa inversa (INTI/NtRTI).⁵

Existen regímenes que combinan antirretrovirales que presentan alta potencia en el logro de una carga viral indetectable (VL) y que son capaces de aumentar el recuento de células CD4 a pesar que no puede erradicarse la infección por el VIH. Por lo tanto, se necesita TAR a lo largo de la vida que puede resultar en una pobre adherencia. La pobre adherencia es una de las principales razones para el fracaso terapéutico. Varias medidas se han combinado para aumentar la adherencia de los pacientes, tales como el asesoramiento para la adherencia, simplificaciones de los regímenes y el uso de nuevos fármacos con toxicidad reducida, así como el monitoreo del consumo de alcohol y su efecto sobre los pacientes. Existe evidencia que sugiere que la adherencia se puede mejorar significativamente cuando los mismos regímenes de TAR son administrados una vez al día (OD) en comparación con dos veces al día (b.i.d.).⁶

Numerosos avances en la simplificación de los regímenes de tratamiento se han realizado en los recientes años incluyendo varias combinaciones de medicamentos a dosis fija que permite la administración de dos o tres antiretrovirales en una sola tableta. Una de las opciones combina Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (TDF/FTC/EFV) en una sola tableta.⁷

La Food and Drug Administration (FDA), en 2006, y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en 2007, concedieron la autorización de marketing a una tableta conteniendo TDF/FTC/EFV en combinación a dosis fija, el primer régimen de tableta única en la historia del tratamiento del VIH. Desde entonces esta formulación ha sido preferida como tratamiento inicial en algunas Guías de Práctica Clínica.⁸

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluyó en su lista 15° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales basándose en la evidencia de la efectividad comparativa y la seguridad de dos estudios, estudio 934, publicado por Galán et al. en 2006 y un estudio

³ Permpalung N, Putcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13(16):2301-2317

⁴ Organización Mundial de la Salud (OMS). Datos fundamentales sobre la epidemia mundial de VIH y los progresos realizados en 2010. Acceso a la página web. 05-11-14

⁵ European Medicines Agency (EMA). Efavirenz Emtricitabine y Tenofovir. *Scientific Discussion.* 2007

⁶ Permpalung N, Putcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13(16):2301-2317

⁷ Deeks ED1, Perry CM. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla®): a review of its use in the management of HIV infection. *Drug* 2010;70(17):2315-2338

⁸ Libre J. and Clotet B. Once- Daily Single Tablet Regimens: A Long AND Winding Road to Excellence in Antiretroviral Treatment. *AIDS Rev.* 2012; 14: 168-78.



de observación, ANRS 1207 en 40 sujetos (publicado en un póster) que fueron presentados para la aplicación ante el Comité. Ninguno de los estudios utilizó la propuesta de la CDF en comparación con los tres componentes administrados por separado. El Comité considerando que la combinación es una de varias propuestas en las Guías de Práctica Clínicas de la OMS (es una combinación para el tratamiento de primera línea, se puede utilizar en pacientes de VIH en adultos pero no en los niños; efavirenz no debe utilizarse en mujeres embarazadas y es específicamente recomendado para uso en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B), decidió que esta CDF debe añadirse a la Lista Modelo, señalando en particular su utilidad en pacientes con infección del virus de la hepatitis B (VHB).⁹

Los ensayos clínicos recientes actualmente están focalizados a evaluar regímenes de antirretrovirales de una vez al día y regímenes de única tableta (STR)¹⁰, sin embargo existe poca información sobre el impacto de TAR de una vez al día vs dos veces al día sobre la adherencia y los resultados virológicos. En algunos pacientes con adherencia subóptima y/o fracaso virológico, la reducción de tabletas puede ser más importante que el cambio de un régimen de dos veces a un régimen de una vez al día.¹¹

IV. Tratamiento

Los medicamentos antirretrovirales (ARV) de acuerdo a su mecanismo de acción se clasifican en seis clases¹²:

- Nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa (INTR),
- No nucleósido/nucleótido inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI),
- Inhibidores de la proteasa (IP),
- Inhibidores de la fusión (IF),
- Inhibidores de transferencia de cadena de la integrasa (INSTIs), y
- Los antagonistas de CCR5.

En el mercado farmacéutico se encuentra disponible una combinación de dosis fija de tres principios activos, efavirenz (NNRTI), emtricitabina (NtRTI) y tenofovir disoproxil como fumarato (NtRTI). Esta presentación se formuló con el fin de proporcionar una terapia antirretroviral de combinación para administración como una sola tableta, una vez al día (OD) para el tratamiento de adultos infectados con el VIH-1. El fundamento para el desarrollo de esta combinación de dosis fija fue que las sustancias activas individuales han demostrado ser inhibidores potentes y selectivos de la transcriptasa inversa (RTI) de VIH-1 y que se recomienda su uso combinado en las directrices nacionales e internacionales del tratamiento de la infección el VIH-1 (por ejemplo, las directrices europeas nacionales, directrices estadounidenses y directrices de la OMS), debido a la falta de resistencia cruzada, doble antagonismo y disminución significativamente de la toxicidad. La combinación a dosis fija, por tanto, tiene por objeto simplificar los regímenes y mejorar la adherencia a la terapia¹³.

Las características importantes que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar un régimen de una vez al día (OD) son la formulación, el número de píldoras (co-formulado como un solo comprimido), la alta barrera genética contra la resistencia, algunos efectos

⁹ WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2007: (including the 15th model list of essential medicines).(15th: 2007: Geneva, Switzerland) (WHO technical report series; no. 946)

¹⁰ Permpalung N, Putcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin. Pharmacother. (2012) 13(16):2301-2317

¹¹ Nachega J, Parienti J, Olalekan, Uthman A, Gross R, Dowdy D. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. Clinical Infectious Diseases Advance Access published March 5, 2014.

¹² Permpalung N, Putcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin. Pharmacother. (2012) 13(16):2301-2317.

¹³ European Medicines Agency (EMA). Efavirenz Emtricitabine y Tenofovir. Scientific Discusión. 2007



adversos secundarios, algunas interacciones droga-droga, restricciones de administración con alimentos y lo más importante, su amplia accesibilidad. Desde un punto de vista de la farmacocinética clínica, la vida media ($T_{1/2}$) de eliminación intracelular o del plasma es el factor más importante usado en la determinación del intervalo de dosificación. Para un NNRTI, como EFV, nevirapina de liberación prolongada (NVP-XR) y rilpivirina (RPV), las vidas medias de eliminación prolongadas permiten una dosificación de una vez al día (OD). En cuanto a las otras clases, se necesitan mecanismos adicionales para aumentar las vidas medias de eliminación. Todos los NRTIs tienen que ser fosforilados intracelularmente para convertirse en activos. La mayoría de ellos deben ser trifosforilados, a excepción del tenofovir disoproxilo fumarato (TDF), que requiere difosforilación, para ser convertido en un metabolito activo. A pesar que los NRTI tienen un rápido aclaramiento plasmático, las formas activas el trifosfato intracelular y difosfato se eliminan lentamente y tienen una vida media de eliminación mucho más larga.¹⁴

En el informe de evaluación del Comité de la EMA (CHMP)¹⁵ respecto a la farmacocinética de la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV se menciona que los datos de los estudios presentados demuestran la bioequivalencia de la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV en comparación a los productos individuales; sin embargo, los datos farmacocinéticos resultantes de efavirenz difieren considerablemente de los datos históricos con respecto a la vida media. Los análisis adicionales solicitados por el CHMP indicaron que este efecto se debe principalmente a las diferencias en las poblaciones de estudio (de género y etnia) con una proporción considerable en las mujeres y los no caucásicos debido a que en estos subgrupos presenta una vida media prolongada. Se prestó especial atención al hecho que el estudio se realizó en condiciones de ayuno, lo cual no está de acuerdo con la posología del Resumen de las Características del producto (RCP) de los fármacos que contiene tenofovir aprobado actualmente en la UE/EEE.

La combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV mostró ser equivalente a los componentes administrados individualmente, sin embargo se recomienda que EFV se administre con el estómago vacío y al acostarse, ya que en un estudio de una simple dosis su ingesta con alimentos incrementó la exposición a EFV y por lo tanto incrementó los síntomas que ocurren a nivel del sistema nervioso central. Por el contrario, el TDF se recomienda que se administre con alimentos para incrementar el AUC y la C_{max} en un 35% y 15% respectivamente. Aunque esta diferencia en la biodisponibilidad entre EFV y TDF talvez no sea clínicamente relevante en aquellos pacientes que ya están en tratamiento antirretroviral completamente supresor, esto podría ser relevante para pacientes naive a TAR.¹⁶

En los Estados Unidos no hay restricciones respecto a la administración de TDF/FTC/EFV con alimentos y así mismo en los pacientes naive, sin embargo la EMA en contraste a la FDA concluyó que la combinación a dosis fija debería ser recomendado solo para mantener la supresión viral en pacientes con carga viral en plasma <50 copias/mL, ya que no se presentó la suficiente evidencia para aprobar esta tableta de combinación a dosis en pacientes naive a la TAR.¹⁷

¹⁴ Permpalung N, Putcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin. Pharmacother. (2012) 13(16):2301-2317

¹⁵ European Medicines Agency (EMA). Efavirenz Emtricitabine y Tenofovir. Scientific Discussion. 2007

¹⁶ Gallien S, Flandre P, Nguyen N, De Castro N, Molina J and et al. Safety and Efficacy of coformulated Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Single Tablet Regimen in treatment Naive Patients Infected with HIV-1. Journal of Medical virology , 2014.

¹⁷ Gallien S, Flandre P, Nguyen N, De Castro N, Molina J and et al. Safety and Efficacy of coformulated Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Single Tablet Regimen in treatment Naive Patients Infected with HIV-1. Journal of Medical virology , 2014.

Parámetros farmacocinéticos de tenofovir, emtricitabina y efavirenz¹⁸

Tabla 3

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y de nucleótidos (parámetros farmacocinéticos en población adulta)

Nombre genérico	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddI)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir (TDF)
Nombre comercial	Retrovir® Zidovudina Combinopharm® Zidovudina Ges® Zidovudina Biomendi® *Combivir® *Trizivir®	Videx®	Zerit®	Epivir® *Combivir® *Trizivir® *Kivexa® Lamibudina Normon®	Emtriva® *Truvada® *Atripla®	Ziagen® *Trizivir® *Kivexa®	Viread® *Truvada® *Atripla®
Fecha de autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	1/7/1988	1/6/1993	1/9/1996	1/11/1996	2/12/2003	1/9/1999	25/2/2002
Peso molecular y equivalencias	PM 267,24 ⁵ ;microM x0,267= microgramos/ml	PM 236,2 ⁵ ;microM x0,236= microgramos/ml	PM 224,2 ⁵ ; microM x0,224= microgramos/ml	PM 229,3 ⁵ ; microM x 0,229= microgramos/ml	PM 247,24 ⁵ ; microM x 0,247= microgramos/ml	PM 670,76 ⁵ ; microMx 0,671= microgramos/ml	PM 635,52 (Tenofovir disoproxil fumarato) ⁵ ; microM x0,635= microgramos/ml
Biodisponibilidad. oral	64±10% ^{a,2}	42 (±12)% ^{a,5} (comp. tamponados)	86±18% ^{a,2}	80-85% ²	93% (cáps.) ² 75% (sol oral) ²	83% ²	25% en ayunas ⁵
Efecto de los alimentos	Los alimentos grasos pueden reducir la C _{máx} un 50%, sin afectar el AUC	Videx® en cápsulas de liberación entérica se administra 2 horas después de comer, evitando ingerir ningún otro alimento hasta después de otras 1,5 horas (los alimentos reducen un 20-25% sus concentraciones plasmáticas y un 23% las de su metabolito activo intracelular ddA-TP). Probablemente escasa repercusión en el contexto de una terapia triple	Puede administrarse con o sin alimentos	Puede tomarse con o sin alimentos. (Los alimentos prolongan la absorción de 3TC pero no varían su biodisponibilidad)	Puede tomarse con o sin alimentos	Puede tomarse con o sin alimentos	La administración con una comida ligera en grasa no modificó el AUC, mientras que una comida rica en grasa aumentó un 40% el AUC ⁵
T max	0,5-1,5 horas ^{c,2}	2 horas ⁵	1 hora ⁵	1 hora ²	1-2 horas ²	1,5 horas (comprimido) ² 1,0 h (solución) ²	2,3 horas ⁷
Semivida plasmática	0,5-3 horas ^{c,2}	1,19±0,21 horas ^{a,5}	1,3 a 2,3 horas ²	5-7 horas ²	10 horas ²	1,5 horas ²	12-18 horas ²
Semivida intracelular	3 horas ⁷	25-40 horas ⁷	3,5 horas ²	16-19 horas ²	39 horas ²	20,6 horas ² (carbovir trifosfato)	PBMC: 10 horas (en células activadas); 50 horas (en células en reposo) ²
C _{max}	-	0,9 microg/ml (3,8 microM) ⁷	536±146 nanog/ml (con 40 mg/12h)(VIH+) ^{a,2}	2,0 microg/ml (300 mg/24h) ²	1,8±0,7 microg/ml ²	4,26 microg/ml (600 mg/24h) ²	326 nanog/ml ²
C _{min}	-	-	8±9 nanog/ml (con 40 mg/12h) (VIH+) ²	0,04 microg/ml (300 mg/24h) ²	0,09±0,07 microg/ml ²	-	64,4 nanog/ml ²

¹⁸ Riberaa E, Tusetb M, Martínb M y del Cachob E. Características de los fármacos antirretrovirales. Enferm Infecc Microbio IClin. 2011;29(5):362-391



Tabla 3 (Continuación)

Nombre genérico	Zidovudina (AZT)	Didanosina (ddI)	Estavudina (d4T)	Lamivudina (3TC)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)	Tenofovir (TDF)
AUC	1.400±200 nanog ^h /ml ²	2.65±1,07 microg ^h /ml ²	AUC _{0-12h} : 1.284±227 nanog ^h /ml (con 40 mg/12h) (VH+) ²	AUC _{0-24h} : 8,9 microg h/ml (300 mg/24h) ²	10,0±3,1 microg h/ml ²	11,95 microg h/ml 600 mg/24h) ²	3.324 nanog h/ml ²
UPP	<38% ²	<5% ⁵	Unión despreciable ²	<16% - 36% ²	<4% ²	Aprox. 49% ²	<7,2% ²
Vd aparente	1,6±0,6 l/kg ²	308,3±164,3 l ²	46±21 l ²	1,3 l/kg ²	1,4±0,3 l/kg (i.v.) ²	0,8 l/kg ²	800 ml/kg ²
Penetración en LCR (LCR: plasma)	0,6 [0,04 - 2,62] ^{h,2} Grado 4 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ²	21 (±0,03)% ² (tras admin. IV) ² Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ²	0,39±0,06 ² Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ²	0,12 ² Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ²	No se dispone de datos ² Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ²	30-44% ² Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ²	4% Grado 1 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ²
Aclaramiento total	1,6±0,6 l/h/kg ²	174,5±69,7 l/h ² 2164±638 ml/min ²	594±164 ml/min ²	0,32 l/h/kg ²	307 ml/min (4,03 ml/min/kg) ²	0,80±0,24 l/h/kg ²	230 ml/h/kg (aprox. 300 ml/min) ²
Aclaramiento renal	0,34±0,05 l/h/kg ²	458±164 ml/min ²	237±98 ml/min ²	280,4±75,2 ml/min ² (71%±16% del aclaramiento total) ²	86% ⁵	1,2% inalterado ⁵	160 ml/h/kg (aprox. 210 ml/min) ²
Farmacocinética: efecto de edad, raza y sexo	No se han investigado los posibles cambios en la farmacocinética relacionados con la edad o la raza. No se han observado diferencias en ambos sexos ⁵	No se han investigado los posibles cambios en la farmacocinética relacionados con la edad, raza o sexo ⁵	No se han investigado los posibles cambios en la farmacocinética relacionados con la edad. No se han observado variaciones relacionadas con la raza o el sexo ⁵	No se han investigado los posibles cambios en la farmacocinética relacionados con la edad. No se han observado variaciones relacionadas con la raza o el sexo ⁵	La farmacocinética no ha sido plenamente evaluada en pacientes de edad avanzada. No se han observado variaciones relacionadas con la raza o el sexo ⁵	No se han investigado los posibles cambios en la farmacocinética relacionados con la edad. No se han observado variaciones relacionadas con la raza o el sexo ⁵	No se han investigado los posibles cambios en la farmacocinética relacionados con la edad o la raza. No se han observado variaciones relacionadas con el sexo ⁵
Actividad	VH-1,2 ²	VH-1,2 ²	VH-1,2 ²	VH-1,2 ² VHB ²	VH-1,2 ² VHB ²	VH-1,2 ²	VH-1,2 ² VHB ²
C ₅₀ frente a VIH-1 in vitro	C ₅₀ : 0,01 - 0,49 microM ⁻² (0,00267-0,13 microg/ml)	C ₅₀ : 0,01 a 0,1 microM ⁻² (0,00236-0,0236 microg/ml)	C ₅₀ : 0,002-0,9 microg/ml (0,0089-4 microM) ²	C ₅₀ : 0,003 a 15 microM (1 μM - 0,23 microg/ml) ²	C ₅₀ : 0,00032-0,124 microg/ml (0,0013-0,5 microM) VHB: 0,01 a 0,04 microM ²	C ₅₀ : 0,08 microg/ml (0,26 microM) ²	C ₅₀ : VH-1 ₉₈ : 1-6 microM (0,635-3,81 microg/ml) (células linfoides) ² 1,1 microM (0,698 microg/ml) (HIV-1 subtipo B en PBMC) ²

*Expresado como media ± DE si no se indica lo contrario.

²Expresado como mediana ± rango intercuartil.⁵Expresado como rango.*Combinaciones de antirretrovirales a dosis fijas: Combivir[®] (zidovudina/lamivudina 300/150 mg), Trizivir[®] (zidovudina/lamivudina/abacavir 300/150/300 mg), Kivexa[®] (abacavir/lamivudina 600/300 mg), Truvada[®] (emtricitabina/tenofovir 200/245 mg), Atripla[®] (efavirenz/emtricitabina/tenofovir 600/200/245 mg).

**Tabla 4**
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (parámetros farmacocinéticos en población adulta)

Nombre genérico	Nevirapina (NVP)	Efavirenz (EFV)	Etravirina (ETR)
Nombre comercial	<i>Viramune</i> [®]	Sustiva [®] *Atripla [®]	<i>Intence</i> [®]
Fecha de autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	5/2/1998	8/5/1999	5/9/2008
Peso molecular y equivalencias	PM 266,30 ⁵ ; microM x0,266= microgramos/ml	PM 315,68 ⁵ ; microMx0,316= microgramos/ml	PM 435,28 ⁵ ; microMx0,435= microgramos/ml
Biodisponibilidad oral	93 ± 9% ^{a,2} (comprimidos) 91 ± 8% ^a (solución oral)	22% (dosis única de 600 mg con comida de alto contenido graso) ² 17% (dosis única de 600 mg con comida normal) ²	No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ²
Efecto de los alimentos	Se puede administrar con o sin alimentos. (Al administrar nevirapina con un desayuno rico en grasas, el grado de absorción fue comparable al observado en condiciones de ayuno)	Evitar las comidas ricas en grasa, pues la biodisponibilidad aumenta un 50% y podría aumentar la toxicidad	Debe administrarse con alimentos. El AUC y la C _{max} de la formulación usada en estudios de Fase III (F060) fueron un 51 y un 44% menores cuando se administró en ayunas, y un 25 y 38% menores tras un desayuno alto en fibra (en comparación con un desayuno estándar). Las diferencias en las concentraciones de ETR tras una comida con alto contenido lipídico, tras un desayuno estándar o tras un croissant no fueron clínicamente significativas
T _{max}	4 horas ²	3 - 5 horas ²	4 horas ²
Semivida plasmática	25-30 horas (tras dosis múltiples) ² 45 horas tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo	40-55 horas (tras dosis múltiples) ² 52-76 horas tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo ⁵	30-40 horas ²
C _{max}	5,74 microg/ml (5,00-7,44) (200 mg/12h) ²	4,07 microg/ml ⁵ 12,9 ± 3,7 microM (VIH+) ^{a,2}	-
C _{min}	3,73 microg/ml (3,20-5,08) (200 mg/12h) ²	5,6 ± 3,2 microM (1,77 microg/ml) (VIH+) ^{a,2}	296,74±377,52 nanog/mL (VIH+) ^{a,5}
Niveles de C _{min} sugeridos como mínimo a alcanzar	3,5 microg/ml ²	1 microg/ml ²	No ha sido determinado
AUC	109,0 microg.h/ml ² (96,0-143,5) (200 mg/12h) ²	184±73 microM.h (58,14 microg h/ml) ^{a,2}	4531,53±4543,69 nanog h/ml(VIH+) ^{a,5}
UPP	60% ²	99,5 - 99,75% ²	99,9% ²
Vd aparente	1,21±0,09 L/kg (i.v.)	-	-
Penetración en LCR (LCR:plasma)	45% ± 5% ² Grado 4 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ⁸	0,69% (entre 0,26 y 1,19%) ² Las concentraciones de EFV en LCR exceden la C ₅₀ para la cepa salvaje del virus: LCR/plasma: 0,005 (IQR 0,0026-0,0076; n=69). CSF/ C ₅₀ : 26 (IQR 8-41), tomando C ₅₀ =0,51 ng/ml ⁹ Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ⁸	No disponible ² Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ⁸
Aclaramiento total	Autoinducción: el aclaramiento oral aparente aumenta de 1,5 a 2 veces tras 2-4 semanas de tratamiento ²	-	-
Aclaramiento renal	3% inalterado ⁵	1% inalterado ⁵	La eliminación renal de fármaco inalterado es mínima ⁵
Farmacocinética: efecto de edad, raza y sexo	Sexo: niveles más altos en las mujeres (aclaramiento 13,8% menor). Esta diferencia no se considera clínicamente significativa Dado que ni el peso corporal ni el índice de masa corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del sexo no puede explicarse por el tamaño corporal. La farmacocinética de la nevirapina en adultos infectados por VIH-1 no parece modificarse con la edad (rango 19-68 años) o raza (negros, hispanos o caucásicos). No ha sido investigada específicamente en pacientes de edad superior a 65 años ²	Datos limitados sugieren que las mujeres y los pacientes asiáticos o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a efavirenz; sin embargo, no se han evidenciado diferencias importantes en el perfil de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres. No se han realizado estudios farmacocinéticos en ancianos En pacientes con la variante genética homocigótica C516T de la isoenzima CYP2B6, puede incrementarse la exposición plasmática a efavirenz. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo, sin embargo no puede excluirse la posibilidad de que aumente la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a efavirenz ²	La farmacocinética de etravirina no difiere considerablemente en los intervalos de edad (18 a 77 años) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores. No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. El número de mujeres que participaron en los ensayos fue limitado. No se observaron diferencias en función de la raza ²
Actividad	VIH-1 ²	VIH-1 ²	VIH-1 ²
C _{50/90} frente a VIH-1 in vitro	C ₅₀ :0,063 microM ² (0,017 microg/ml)	C ₉₀₋₉₅ : 0,00014-0,0021 microg/ml (0,00046-0,0068 microM) ²	C ₅₀ : 0,9 a 5,5 nanoM (0,39-2,39 nanog/ml) ²

^aExpresado como media ± DE si no se indica lo contrario.^bExpresado como mediana ± rango intercuartil.^cExpresado como rango.

Ajuste de dosis¹⁹

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	Hemodiálisis/diálisis peritoneal (HD/CAPD)	Insuficiencia hepática (IH)
<i>Inhibidores TI, análogos nucleótido</i>			
TDF (tenofovir)	Cl \geq 50: no requiere ajuste de dosis Cl 30-49: 300 mg c/48h Cl 10-29: 300 mg c/72 a 96h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con Cl <10 sin HD	HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4h)	Dosis habitual
<i>Inhibidores de la TI, no análogos</i>			
EFV (efavirenz)	No requiere ajuste de dosis Atripla®: en pacientes con Cl <50 ml/min, utilizar los principios activos por separado	HD: no parece necesario ajustar la dosis CAPD: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente)	IH leve a moderada: dosis habitual. Dada la elevada variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar niveles plasmáticos y aparición de efectos adversos, especialmente a nivel de SNC IH grave: datos escasos. Evitar en lo posible su uso/ monitorizar niveles plasmáticos. En un paciente con Child Pugh grado C, la semivida de EFV se duplicó. En dos pacientes con IH (uno de ellos con cirrosis) el AUC de EFV aumentó 4 veces. En 3 pacientes con fibrosis >12 kPa (Fibroscan®) la C _{min} fue 2,5 veces superior a la obtenida en 15 pacientes coinfectados por VHC con fibrosis <12kPa. En otro estudio el 31% de los pacientes cirróticos presentaron unas concentraciones >4.000 ng/ml, en comparación con un 3% en los coinfectados no cirróticos
FTC (emtricitabina)	En cápsulas Cl \geq 50: 200 mg c/24h Cl 30-49: 200 mg c/48h Cl 15-29: 200 mg c/72h Cl <15: 200 mg c/96h En solución (10 mg/ml) ²⁰ : Cl \geq 50: 240 mg (24 ml) c/24h Cl 30-49: 120 mg (12 ml) c/24h Cl 15-29: 80 mg (8 ml) c/24h Cl <15: 60 mg (6 ml) c/24h Truvada®: no administrar a pacientes con Cl < 30 ml/min	HD: en comprimidos 200 mg c/96h, en solución (10 mg/ml) 60 mg (6 ml) c/24h Los días de HD administrar post-HD No se ha estudiado en diálisis peritoneal Truvada®: no administrar a pacientes en HD (administrar los componentes por separado, ajustando dosis adecuadamente)	Dosis habitual (no hay datos, pero en base a su mínimo metabolismo hepático, es poco probable que requiera ajuste de dosis)

Guías de Práctica Clínica

La Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁰ en las "Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública", establece el uso del régimen TDF/FTC/EFV en CDF de acuerdo a lo siguiente.

¹⁹ Riberaa E, Tusetb M, Martín M y del Cachob E. Características de los fármacos antirretrovirales. Enferm Infecc Microbio IClin. 2011;29(5):362-391

²⁰ World Health Organization. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública, junio de 2013.



Con qué regímenes ARV comenzar	
Tema y población	Recomendaciones
Regímenes ARV de primera línea para adultos	<ul style="list-style-type: none"> ● El TAR de primera línea debe consistir en dos INRT más un INNRT. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Como opción preferida para el TAR inicial se recomienda TDF + 3TC (o FTC) + EFV en una CDF (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>). ▪ En caso de que la combinación TDF + 3TC (o FTC) + EFV esté contraindicada o no esté disponible, se recomienda alguna de las opciones siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ AZT + 3TC + EFV ▪ AZT + 3TC + NVP ▪ TDF + 3TC (o FTC) + NVP <i>(recomendación firme, evidencias de calidad intermedia)</i>. ● Los países deben abandonar la utilización de la d4T en los regímenes de primera línea debido a su bien conocida toxicidad metabólica (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia</i>).
TAR de primera línea para embarazadas, mujeres lactantes y niños lactantes	<ul style="list-style-type: none"> ● Una CDF consistente en TDF + 3TC (o FTC) + EFV administrada una vez al día es el TAR de primera línea recomendado para mujeres lactantes y embarazadas, incluidas las que se encuentren en el primer trimestre de la gestación, así como para mujeres en edad fecunda. La recomendación se aplica tanto al TAR de por vida como al TAR iniciado con fines de PTMI y posteriormente suspendido (<i>recomendación firme, evidencias de calidad baja a intermedia: evidencias de calidad intermedia para los adultos en general, pero de calidad baja para las embarazadas y las mujeres lactantes, así como para los niños lactantes</i>). ● Los lactantes amamantados cuyas madres estén recibiendo TAR recibirán 6 semanas de profilaxis con NVP una vez al día. Los que estén recibiendo lactancia artificial recibirán 4 a 6 semanas de profilaxis con NVP una vez al día (o AZT dos veces al día). La profilaxis para el lactante debe empezar al nacer o una vez que se reconozca la exposición al VIH tras el parto (<i>recomendación firme, evidencias de calidad intermedia para los lactantes que estén recibiendo lactancia materna; recomendación firme, evidencias de calidad baja para los lactantes que solo estén recibiendo lactancia artificial</i>).

El Department of Health and Human Services of United States en la "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents"²¹, establece que las características de uno o más componentes del régimen prescrito pueden afectar a la adherencia. Regímenes simples con una dosis de una vez al día, incluyendo aquellos con bajo número de tabletas, sin considerar la alimentación, y pocos efectos secundarios o toxicidad, se asocian con niveles más altos de adherencia. Actualmente muchos regímenes antirretrovirales disponibles son mucho más fáciles de tomar y mejor tolerados que los regímenes anteriores. Los estudios han demostrado que los pacientes que toman regímenes de una vez al día tienen mayores tasas de adherencia que los que tomaban regímenes de dosificación dos veces al día. Sin embargo, los datos para apoyar o refutar la superioridad de los productos de combinación a dosis fijas de 1 tableta contra 3 tabletas (medicamentos individuales), con regímenes basados con ARV genéricos son limitados.

²¹ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Last updated May 1, 2014; last reviewed



Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> The optimal antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naive patient consists of two NRTIs in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an NNRTI, a PI boosted with ritonavir, or an INSTI (AI). The Panel recommends one of the following regimens for ART-naive patients regardless of baseline viral load or CD4 count: <p>NNRTI-Based Regimen:</p> <ul style="list-style-type: none"> EFV/TDF/FTC^a (AI) <p>PI-Based Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ATV/r plus TDF/FTC^a (AI) DRV/r plus TDF/FTC^a (AI) <p>INSTI-Based Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> DTG plus ABC/3TC^a (AI)—only for patients who are HLA-B*5701 negative DTG plus TDF/FTC^a (AI) EVG/cobi/TDF/FTC—only for patients with pre-ART CrCl >70 mL/min (AI) RAL plus TDF/FTC^a (AI) In addition to the regimens listed above, the following regimens are also recommended, but only for patients with pre-ART plasma HIV RNA <100,000 copies/mL: <p>NNRTI-Based Regimens:</p> <ul style="list-style-type: none"> EFV plus ABC/3TC^a (AI)—only for patients who are HLA-B*5701 negative RPV/TDF/FTC^a (AI)—only for patients with CD4 count >200 cells/mm³ <p>PI-Based Regimen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ATV/r plus ABC/3TC^a (AI)—only for patients who are HLA-B*5701 negative On the basis of individual patient characteristics and needs, an Alternative Regimen may in some instances be the optimal regimen for a patient. A list of Alternative Regimens can be found in Table 6. Selection of a regimen should be individualized on the basis of virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, comorbid conditions, and cost. To assist clinicians in selecting the best treatment for a patient, Table 7 highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen. <p>^a 3TC may substitute for FTC or vice versa.</p>
<p>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional</p> <p>Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert Opinion</p> <p>Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; ATV/r = atazanavir/ritonavir; cobi = cobicistat; CrCl = creatinine clearance; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate</p>

La European AIDS Clinical Society (EACS)²² en la versión 7.0 de la Guía (2013) recomienda las siguientes combinaciones a dosis fija de los fármacos ARV, ABC/3TC, TDF/FTC, EFV/TDF/FTC, RPV/TDF/FTC como se puede observar en el siguiente cuadro:

²² European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines Version 7.0.October 2013



Pautas iniciales para adultos infectados por el VIH sin TAR previo

Pautas recomendadas^(*)

Asociar un fármaco de la columna A con los fármacos que figuran en la columna B^(**)

A	B	Comentarios
ITINAN	ITIAN	
EFV ⁽ⁱ⁾ RPV ⁽ⁱⁱ⁾	ABC/3TC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ o TDF/FTC	ABC/3TC coformulado TDF/FTC coformulado EFV/TDF/FTC coformulado RPV/TDF/FTC coformulado
IP/r		
ATV/r ^(iv) DRV/r ^(v)	ABC/3TC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ o TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg c/24 h DRV/r: 800/100 mg c/24 h
ITHI		
RAL:	TDF/FTC o ABC/3TC	RAL: 400 mg c/12 h

Fármacos de pautas alternativas

IP/r	Comentarios
FPV/r LPV/r ^(vi) SQV/r	700/100 mg c/12 h o 1400/200 mg c/24 h 400/100 mg c/12 h o 800/200 mg c/24 h 1000/100 mg c/12 h
ITINAN	
NVP ^(vii)	
ITIAN	
ddl/3TC o ddl/FTC ^(viii) TDF-3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC coformulado
Inhibidores del CCR5	
MVC ^(ix)	Sólo si VIH con tropismo CCR5 ^(viii)
ITHI	
EVG + COBI	TDF/FTC coformulado ^(ix)

- * Sólo fármacos con autorización en vigor de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para iniciar el tratamiento (en orden alfabético).
- ** La disponibilidad de los medicamentos genéricos para el VIH es cada vez mejor y pueden utilizarse siempre que sustituyan al mismo fármaco sin cambiar las asociaciones en dosis fijas recomendadas.
- i EFV: no se recomienda su uso en mujeres embarazadas o en mujeres con anticoncepción no segura o fiable; se puede considerar su mantenimiento si se inició el tratamiento con EFV antes del embarazo; no activo contra las cepas VIH-2, VIH-1 grupo O.
- ii RPV: solo si CV-VIH < 100.000 copias/ml; IBP contraindicados, los antagonistas H₂ deben tomarse 12 h antes o 4 h después de la RPV.
- iii NVP: Usar con mucho cuidado en mujeres con valores de CD4 > 250 cél./µl y hombres con valores de CD4 > 400 cél./µl sólo si los beneficios compensan los riesgos; no activa contra las cepas VIH-2 y VIH-1 grupo O.
- iv El estudio CASTLE (LPV/r vs. ATV/r) ha demostrado que ATV/r se tolera mejor^[7]. La coadministración con IBP está contraindicada en personas tratadas con anterioridad. Si se estima que la coadministración es inevitable, se recomienda una estrecha vigilancia clínica, no superar dosis de IBP comparables con 20 mg de omeprazol y administrarlas unas 12 horas antes que el ATV/r.
El estudio ARTEMIS (LPV/r vs. DRV/r) ha demostrado que DRV/r es más eficaz y se tolera mejor^[8].
- v El ensayo ACTG 5142 mostró una menor eficacia viral de LPV/r vs EFV. No se observaron mutaciones de la IP en los fracasos de LPV/r + 2 ITIAN. Se observaron mutaciones en la IP en los fracasos de LPV/r + EFV. En los casos en los que la absorción oral es la única alternativa se debe utilizar LPV, especialmente en cuidados intensivos^[9].
- vi No autorizados en Europa para personas sin tratamiento previo.
- vii ABC contraindicado si HLA B*5701 es positivo. Incluso si HLA B*5701 es negativo, debe informarse del riesgo de reacción de hipersensibilidad. ABC debe utilizarse con precaución en personas con riesgo CV elevado o en personas con CV > 100.000 copias/ml.
- viii Únicamente si no se dispone o no se toleran otros ITIAN recomendados.
- ix No se debe iniciar en personas con eGFR < 70 ml/min. No se recomienda iniciar un tratamiento con EVG/COBI/TDF/FTC en personas con eGFR < 90 ml/min salvo que sea el tratamiento de referencia.

La British HIV Association en la "Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013)"²³, menciona que no se han publicado estudios que comparen directamente resultados de las formulaciones en CDF versus los medicamentos individuales para el tratamiento del VIH. Un estudio retrospectivo de una base de datos de farmacia no encontró beneficio en la adherencia para cualquier terapia antiretroviral de primera línea en CDF sobre los medicamentos por separado. Los resultados de un estudio observacional después de un cambio de Atripla a regímenes múltiples de tableta proporciona evidencia de muy baja calidad que tal vez este cambio no resulte en un aumento de los fracasos virológicos. Sin embargo, la información solo está disponible en abstract y plantean cuestionamientos metodológicos. En vista de la evidencia de mayor calidad para el apoyo de las CDF, las implicaciones y costos del fracaso al tratamiento, la evidencia es insuficiente para apoyar esta estrategia en la actualidad. En resumen las CDF apoyan la adherencia al tratamiento, y esto también podría reducir el riesgo de fracaso virológico. Sin embargo, el tamaño de este efecto aún está por definirse.

²³ British HIV Association. Guidelines for the Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013). HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 1), 1–85



La "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)"²⁴ del Ministerio de Salud del Perú establece lo siguiente:

- Los esquemas de tratamiento antirretroviral para pacientes nuevos están basados en la combinación de dos medicamentos inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR) más un medicamento inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR).
- En esta norma se recomienda como primera elección la CDF de Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz y en caso de no disponer de esta formulación se podrán emplear las alternativas mencionadas en la siguiente tabla:

TABLA 3: Esquemas de tratamiento antirretroviral en adultos con infección por VIH

Esquema de elección	Dosificación	Observaciones
Tenofovir / Emtricitabina / Efavirenz (TDF/FTC/EFV)	1 tableta de Tenofovir 300 mg / Emtricitabina 200 mg / Efavirenz 600 mg, en dosis fija combinada (DFC), cada 24 horas (al acostarse).	
Esquemas alternativos	Dosificación	Observaciones
Tenofovir / Emtricitabina + Efavirenz (TDF/FTC+EFV)	1 tableta de Tenofovir 300 mg / Emtricitabina 200 mg (DFC), MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg juntas cada 24 horas (al acostarse)	Se utilizará este esquema, cuando no se cuente con la presentación en dosis fija combinada
Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz (TDF+3TC+EFV)	1 tableta de Tenofovir 300 mg MAS 2 tabletas de Lamivudina 150 mg MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg juntas cada 24 horas (al acostarse).	Se utilizará este esquema, cuando no se cuente con la presentación en dosis fija combinada.
Abacavir / Lamivudina + Efavirenz (ABC/3TC+EFV)	1 tableta de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg (DFC) cada 24 horas MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg cada 24 horas (al acostarse).	Solamente en pacientes con CV < 100 000 copias/mL, con examen de HLA B*5701 negativo y que tengan contraindicación para el uso del esquema de elección.
Abacavir + Lamivudina + Efavirenz (ABC+3TC+EFV)	1 tableta de Abacavir 300 mg cada 12 horas MAS 1 tableta de Lamivudina 150 mg cada 12 horas MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg cada 24 horas (al acostarse).	Solamente en pacientes con CV < 100 000 copias/mL, con examen de HLA B*5701 negativo, que tengan contraindicación para el uso del esquema de elección y en ausencia de dosis fija combinada ABC/3TC.
Zidovudina / Lamivudina + Efavirenz (AZT/3TC+EFV)	1 tableta de Zidovudina 300 mg / Lamivudina 150 mg (DFC) cada 12 horas MAS 1 tableta de Efavirenz 600 mg cada 24 horas (al acostarse).	Para pacientes que tienen alguna contraindicación para el uso de Tenofovir o Abacavir.

²⁴ 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). RM N° 962-2014/MINSA.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Nachega et al.²⁵ realizaron un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) para investigar el impacto en la adherencia al tratamiento antirretroviral y de los resultados virológicos en relación al número de tabletas y la dosis (diaria vs dos veces al día). Se realizó una búsqueda en la literatura de 4 bases de datos electrónicas hasta el 31 de marzo de 2013. En el meta-análisis fueron incluidos ECAs que compararon esquemas de TAR de una vez al día vs dos veces al día y que informaron sobre la adherencia y la supresión virológica. Los resultados fueron los siguientes:

- Diecinueve estudios cumplieron los criterios de inclusión (n=6312 pacientes adultos), como se puede observar en la siguiente tabla:

Table 1. Characteristics of Studies Included in a Meta-Analysis of Once-Daily vs Twice-Daily Antiretroviral Therapy Regimens

Study	Year	Once-Daily Regimen	Twice-Daily Regimen	Population	Follow-up, weeks	Means of Assessing Adherence	Outcomes Reported	Risk of Bias
Benson [41]	2004	FTC, D4T or AZT, and an NNRTI or a PI	3TC, D4T or AZT, and an NNRTI or a PI	Experienced-controlled	48	Pill count	Both	Low
Eron [43]	2004	LPV/r and NRTIs	LPV/r and NRTIs	Treatment-naïve	48	MEMS	Both	Low
Sosa [53]	2005	ABC, 3TC, and a PI or NNRTI	ABC, 3TC, and a PI or NNRTI	Experienced-controlled	48	Pill count	Both	Low
Gallant [5]	2006	TDF, FTC, and EFV	AZT, 3TC, and EFV	Treatment-naïve	48	Pill count	Both	Low
Kubota [44]	2006	ABC, 3TC, and a third agent	ABC, 3TC, and a third agent	Treatment-naïve	12	MEMS	Adherence	Low
LaMarca [45]	2006	ABC/3TC (FDC) + TDF + New NNRTI or PI	ABC + 3TC + TDF + new NNRTI or PI	Experienced-failing	48	Pill count	Both	Low
Portsmouth [51]	2006	D4T XR, 3TC, and EFV	D4T or AZT, 3TC, and EFV	Experienced-controlled	24	MEMS	Both	Low
Ruane [52]	2006	AZT, 3TC, ABC and EFV	AZT, 3TC, ABC and EFV	Experienced-controlled	24	MEMS	Both	Low
Molina [48]	2007	LPV/r, TDF and FTC	LPV/r, TDF and FTC	Treatment-naïve	96	MEMS	Both	Low
Parianti [49]	2007	NVP and NRTIs	NVP and NRTIs	Experienced-controlled	16	MEMS	Both	Low
Boyle [42]	2008	D4T XR, 3TC, and EFV	NRTIs and PI or NNRTI	Experienced-controlled	48	MEMS	Both	Low
Maitland [46]	2008	ABC and 3TC	ABC and 3TC	Experienced-controlled	4	MEMS	Both	Low
Molina [47]	2008	ATV/r plus TDF-FTC	LPV/r plus TDF-FTC	Treatment-naïve	48	Pill count	Both	High
Campo [24]	2010	EFV plus NRTIs	EFV plus NRTIs	Experienced-controlled	48	Pill count	Both	Low
Flexner [22]	2010	LPV/r and NRTIs	LPV/r and NRTIs	Treatment-naïve	48	MEMS	Both	Low
Gonzalez-Garcia [21]	2010	LPV/r, FTC, and TDF	LPV/r, FTC, and TDF	Treatment-naïve	96	MEMS	Both	Low
Zajdenverg [19]	2010	LPV/r and NRTIs	LPV/r and NRTIs	Experienced-failing	48	MEMS	Both	Low
Arasteh [18]	2011	NPV XR plus NRTIs	NPV IR plus NRTIs	Experienced-controlled	24	Pill count	Both	Low
Cahn [17]	2011	DRV/r and NRTIs	DRV/r and NRTIs	Experienced-failing	48	Pill count	Both	Low

The generation of the allocation sequence was adequately reported in 8 studies (42%) and inadequately reported in 11 studies (58%). Potential risk of bias likely to be introduced by incomplete data was low in 16 studies (84%), unclear in 2 studies (11%), and high in 1 study [47] (imbalanced loss to follow-up). There was evidence of selective reporting in 3 studies (16%) that reported adherence alone. Most studies used intention to treat analysis (n = 18, 95%).

Abbreviations: 3TC, lamivudine; ABC, abacavir; ATV/r, atazanavir/ritonavir; AZT, zidovudine; d4T, stavudine; DRV/r, darunavir/ritonavir; EFV, efavirenz; FDC, fixed-dose combination; FTC, emtricitabine; LPV/r, lopinavir/ritonavir; MEMS, Medication Event Monitoring System; NA, not applicable; NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NRTIs, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NVP, nevirapine; PI, protease inhibitor; TDF, tenofovir; XR, extended release.

²⁵ Nachega J, Parianti J, Uthman O, Gross R, Dowdy D, Sax P et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* published March 5, 2014

- El mayor número de tabletas fue asociado tanto con menores tasas de adherencia ($p=0.004$) y supresión virológica peor ($p<0.0001$) en ambos subgrupos (una vez al día y dos veces al día), aunque la adherencia en el subgrupo de una vez al día no fue estadísticamente significativa.
- La media de la adherencia fue ligeramente mayor en los regímenes de una vez al día que en los regímenes de dos veces al día (diferencia de medias ponderada = 2.55%; 95% intervalo de confianza [IC], 1.23-3.87; $p=0.0002$).

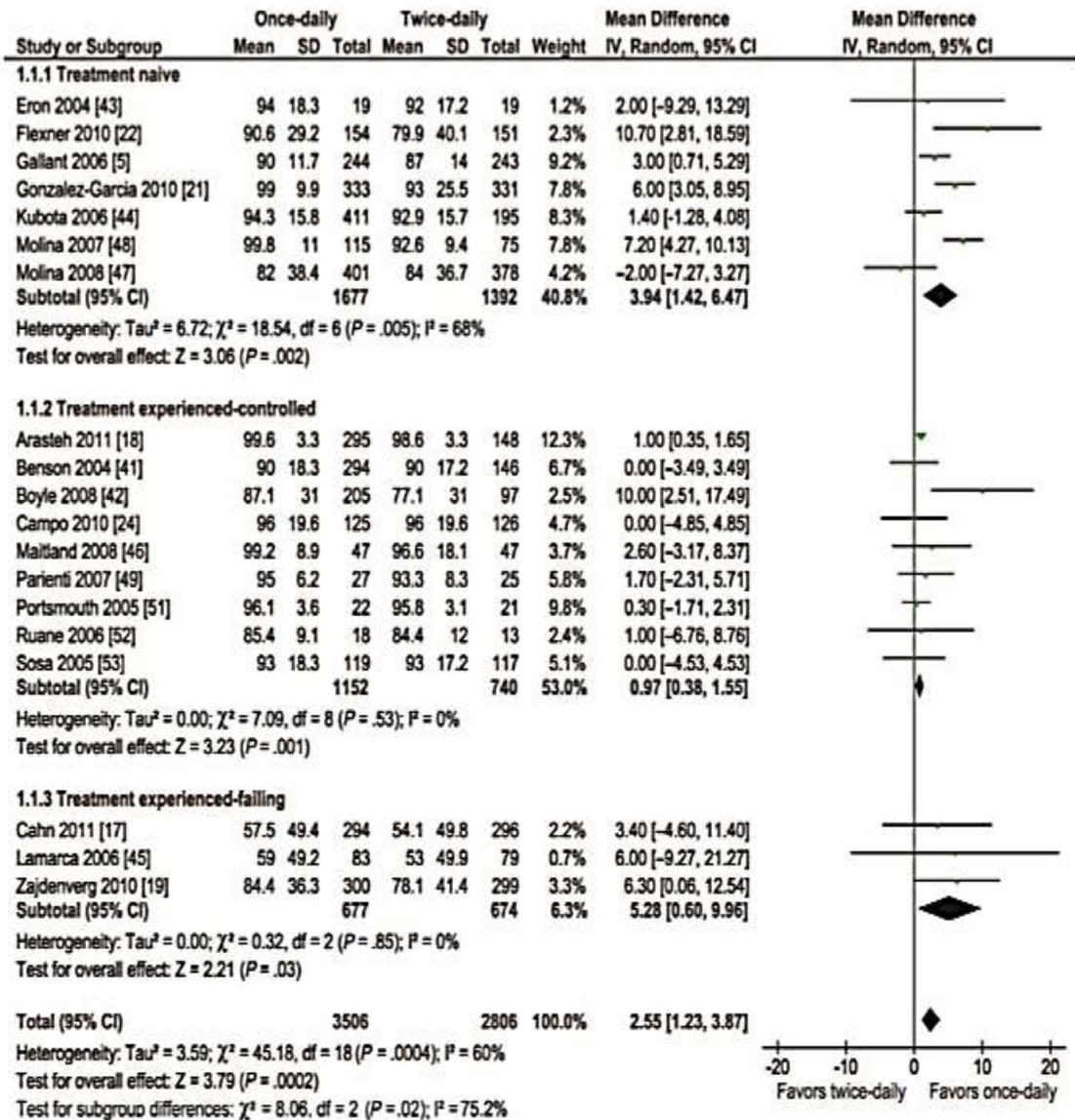


Figure 3. Forest plot of the effect of once-daily vs twice-daily antiretroviral regimens on the rate of adherence. Abbreviations: CI, confidence interval; IV, inverse variance; SD, standard deviation.

- Los pacientes con regímenes de una vez al día no lograron la supresión virológica más frecuentemente que los pacientes en regímenes de dos veces al día (riesgo relativo [RR] = 1.01; IC 95%, 0.99 a 1.03; $p=0.50$). Tanto la adherencia y la supresión de la carga viral disminuyó con el tiempo, pero la adherencia disminuyó menos con una dosis diaria que con dos dosis diarias.

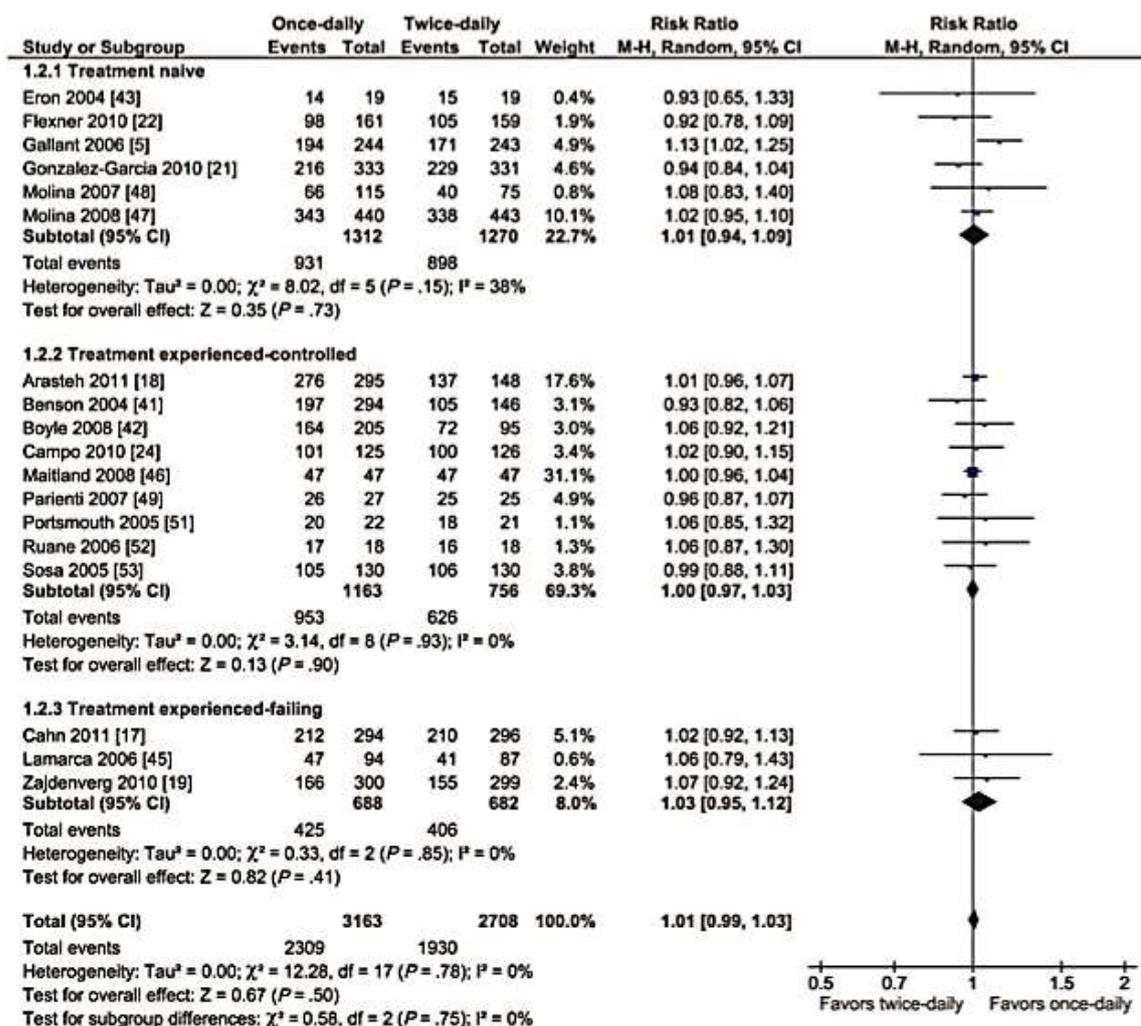


Figure 4. Forest plot of the effect of once-daily vs twice-daily antiretroviral regimens on virologic suppression (plasma RNA HIV level <50 or <200 copies/mL). Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; M-H, Mantel-Haenszel.

Los investigadores en el análisis mencionaron lo siguiente:

- Curiosamente, ninguno de los ensayos aleatorios incluidos evaluó directamente el efecto de un régimen de una sola tableta, por lo cual consideran que es una pregunta sin respuesta para futuras investigaciones. Sin embargo, en el estudio, hubo una asociación negativa significativa entre la cantidad de pastillas y la supresión virológica, lo que sugiere que la simplificación del régimen con una sola tableta puede ser útil en situaciones seleccionadas.
- Hay varias posibles explicaciones para la evidente falta de impacto de la dosificación una vez al día vs dos veces al día sobre los resultados virológicos. En primer lugar, el impacto en la adherencia de la administración una vez al día fue relativamente pequeña (2.5% de aumento absoluto en la adherencia); esto fue posiblemente demasiado pequeño para dar lugar a una diferencia clínicamente significativa en la supresión virológica. En segundo lugar, un número sustancial de los ensayos incluidos en este meta-análisis fueron de duración relativamente corta. Además, los voluntarios para los ensayos clínicos son probablemente más adherentes que sus contrapartes en la práctica clínica habitual, y puede haber más recursos disponibles para apoyar la adherencia en los entornos de los ensayos clínicos. Por estas razones, la diferencia en la supresión virológica que encontraron entre los regímenes de TAR una vez al día y dos veces al día puede ser subestimado.
- Estos resultados tienen varias implicaciones prácticas importantes. En la actualidad, ya que todos los regímenes recomendados son altamente potentes, las combinaciones



de TAR deben ser seleccionados en base a factores tales como la tolerancia, interacciones potenciales con medicamentos, la preferencia del paciente para la frecuencia de dosificación y la cantidad de pastillas, así como los factores estructurales (por ejemplo, el costo, la disponibilidad de medicamentos, el acceso a la atención, la cobertura del seguro). Los esfuerzos para mejorar y sostener la adherencia no deberían limitarse a régimen de simplificación, pero se deberá considerar a las intervenciones basadas en la evidencia para mejorar la adherencia tales como el apoyo social, kits de herramientas de soporte para la adherencia (por ejemplo, organizadores de pastillas), el uso de teléfono celular y/o mensajes de texto, apoyo al tratamiento, y otras intervenciones focalizadas cuando sea necesario.

- En este meta-análisis de 19 ECA, confirmaron que los regímenes de TAR una vez al día aumentó la adherencia, en comparación con los regímenes de dos veces al día, pero la diferencia fue modesta y no se asoció con una diferencia en la supresión virológica. Es importante destacar, que encontraron que una mayor cantidad de pastillas fue asociado con menores tasas de supresión virológica, independientemente de la frecuencia de dosificación.

Parianti J. et al.,²⁶ realizaron un meta-análisis para comparar la adherencia y las tasas de supresión virológica en pacientes que reciben regímenes de tratamiento antirretroviral de una vez al día en comparación a regímenes dos veces al día en ensayos controlados aleatorizados. Los resultados fueron los siguientes:

- Se seleccionaron en el meta-análisis once estudios que incluyeron un total de 3029 pacientes. No hubo evidencia de sesgos de publicación (intercepción, 0.8; IC de 95%, -2.2 a 3.7; $p=0.58$, por prueba de Eggers') respecto a la variable principal. Los datos descriptivos de cada ensayo se puede observar en la siguiente tabla:

Table 1. Characteristics of studies included in a meta-analysis of once-daily vs. twice-daily antiretroviral therapy regimens.

Study	Year	Treatment regimen		Population or study type	All components given once per day ^a	Duration of follow-up, weeks	Means of assessing adherence
		Once-daily regimen	Twice-daily regimen				
Benson et al. [7]	2004	FTC , D4T or AZT, and an NNRTI or a PI	3TC , D4T or AZT, and an NNRTI or PI	Switch	No	48	Pill count
Boyle et al. [8]	2008	D4T XR , 3TC, and EFV	NRTIs and a PI or NNRTI	Switch	Yes	48	MEMS
Eron et al. [9]	2004	LPV-RTV and NRTIs	LPV-RTV and NRTIs	Treatment-naive subjects	No	48	MEMS
Gallant et al. [10]	2006	TDF , FTC , and EFV	AZT , 3TC , and EFV	Treatment-naive subjects	Yes	48	Pill count
Kubota et al. [11]	2006	ABC , 3TC , and a third agent	ABC , 3TC , and a third agent	Treatment-naive subjects	No	12	Pill count
Molina et al. [12]	2007	LPV-RTV , TDF, and FTC	LPV-RTV , TDF, and FTC	Treatment-naive subjects	Yes	96	MEMS
Parianti et al. [13]	2007	NVP and NRTIs	NVP and NRTIs	Switch	No	16	MEMS
Porthsmouth et al. [14]	2005	D4T XR , 3TC, and EFV	D4T or AZT , 3TC, and EFV	Switch	Yes	24	MEMS
Rode et al. [15, 18]	2008	LPV-RTV , TDF, and FTC	LPV-RTV , TDF, and FTC	Initiation	Yes	12	MEMS
Ruane et al. [16]	2006	AZT , 3TC , ABC , and EFV	AZT , 3TC , ABC , and EFV	Switch	Yes	24	MEMS
Sosa et al. [17]	2005	ABC , 3TC , and a PI or NNRTI	ABC , 3TC , and a PI or NNRTI	Switch	No	48	Pill count

NOTE. Drugs that were monitored for adherence are shown in boldface font. ABC, abacavir; AZT, zidovudine; D4T, stavudine; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; LPV, lopinavir; MEMS, Medication Event Monitoring System; NNRTI, nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NVP, nevirapine; PI, protease inhibitors; RTV, ritonavir; TDF, tenofovir; 3TC, lamivudine; XR, extended release.

^a In the once-daily regimen group.

- El meta-análisis reveló significativamente mejor adherencia (+2.9%; IC 95%, 1.0%-4.8%; $p<0.003$) entre los que recibieron regímenes de una vez al día en comparación con los que recibieron regímenes de dos veces al día. La mejor adherencia para los regímenes de una vez al día vs regímenes de dos veces al día se mantuvo estadísticamente significativa en los 11 análisis de sensibilidad realizados, después excluyeron 1 estudio individual (datos no mostrados).

²⁶ Parianti J, Bangsberg D, Verdon R, and Gardner E. Better Adherence with Once-Daily Antiretroviral Regimens: A Metaanalysis. Clin Infect Dis. 2009 February 15; 48(4): 484-488. doi:10.1086/596482.

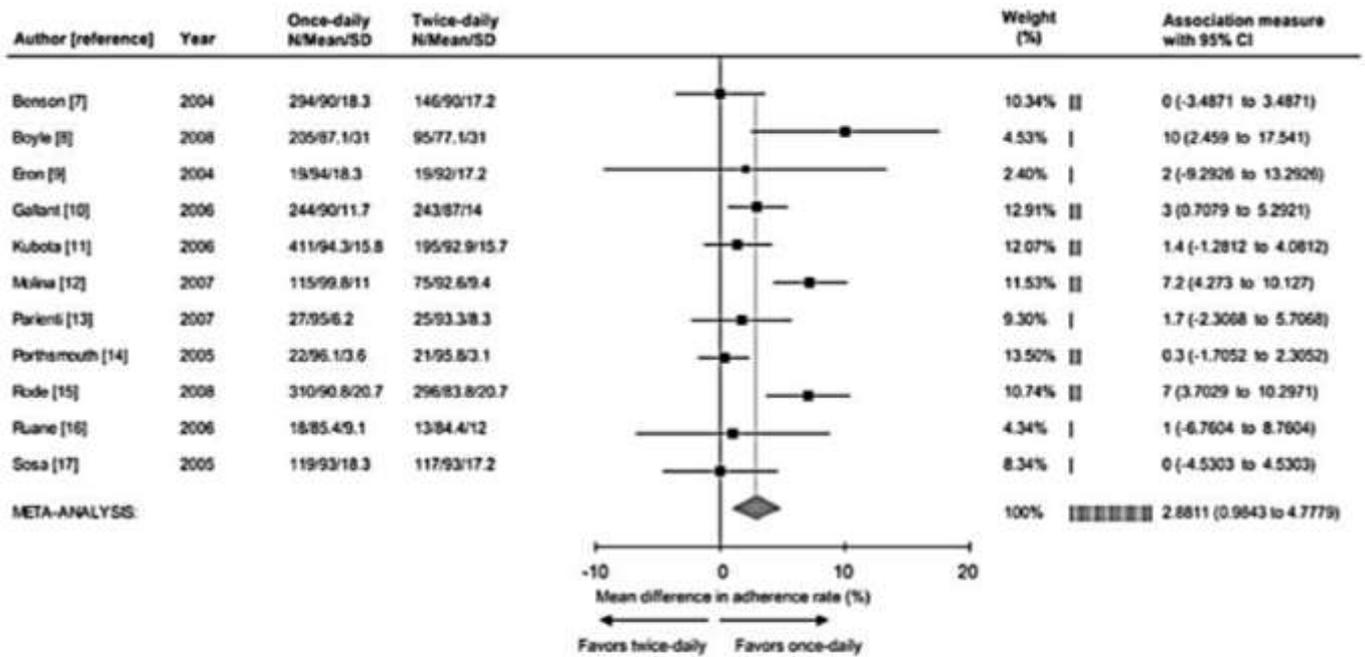


Figure 1. Forrest plot of the effect of once-daily versus twice-daily antiretroviral regimens on the rate of adherence. Adherence rate was defined as follows: (no. of taken doses/no. prescribed doses) × 100. Cochrane Q test for heterogeneity: $\chi^2 = 29.7$; degrees of freedom, 10; $P = <.001$; $I^2 = 66.4\%$. Test for overall random effect: $Z = 2.98$; $P = <.003$.

- Diez estudios que representaron 2452 sujetos, informaron respuestas virológicas finales. El meta-análisis no encontró diferencias significativas en la proporción de sujetos que alcanzaron niveles de ARN del VIH <50copias/mL (+2.2%; IC 95% -1.2 a 5.5; $p=0.21$) entre los que recibieron regímenes de una vez al día vs regímenes de dos veces al días.
- La heterogeneidad cuantitativa significativa ($I^2=66.4\%$; IC 95%, 36.4-82.2) de la magnitud del efecto de la adherencia fue explorado en el análisis de subgrupos. Entre los 5 ensayos de pacientes naive (1927 pacientes), el uso de regímenes de una vez al día mejoró significativamente la adherencia (+4.4%; IC 95%, 1.8%-7.0%; $p<0.001$) y se asoció con un mejor resultado virológico (+5.7%; IC 95%, 0.7%-10.8%; $p<0.027$). En contraste, entre los 6 ensayos que involucraron pacientes tratados previamente (1102 pacientes), el tamaño del efecto de la adherencia no fue estadísticamente significativa (+1.0%; IC 95%, -0.8 a 2.8; $p=0.29$) y no se correspondían al mejor resultado virológico (-0.7%; IC 95%, -5.2 a 3.8; $p=0.76$).
- Seis estudios (1657 pacientes) investigaron un régimen que consistió enteramente en la administración de medicamentos una vez al día. En este subgrupo, la utilización de los regímenes de una vez al día fue asociado con una mejor adherencia significativa (+4.5%; IC 95%; 1.5%-7.5%; $p<0.004$) y un mejor resultado virológico (+5.7%; IC 95%; 1.4%-10.0%; $p<0.001$). En contraste, en los 5 ensayos (1372 pacientes) en los cuales los regímenes de una vez al día y los componentes de dos veces al día fueron mezclados, el tamaño del efecto de la adherencia no fue significativa (+0.9%; IC 95%, -0.8% al 2.6%; $p=0.29$), y el tratamiento no correspondía con un mejor resultado virológico (-3.3%; IC 95%, -8.6% a 2.1%; $p=0.23$).

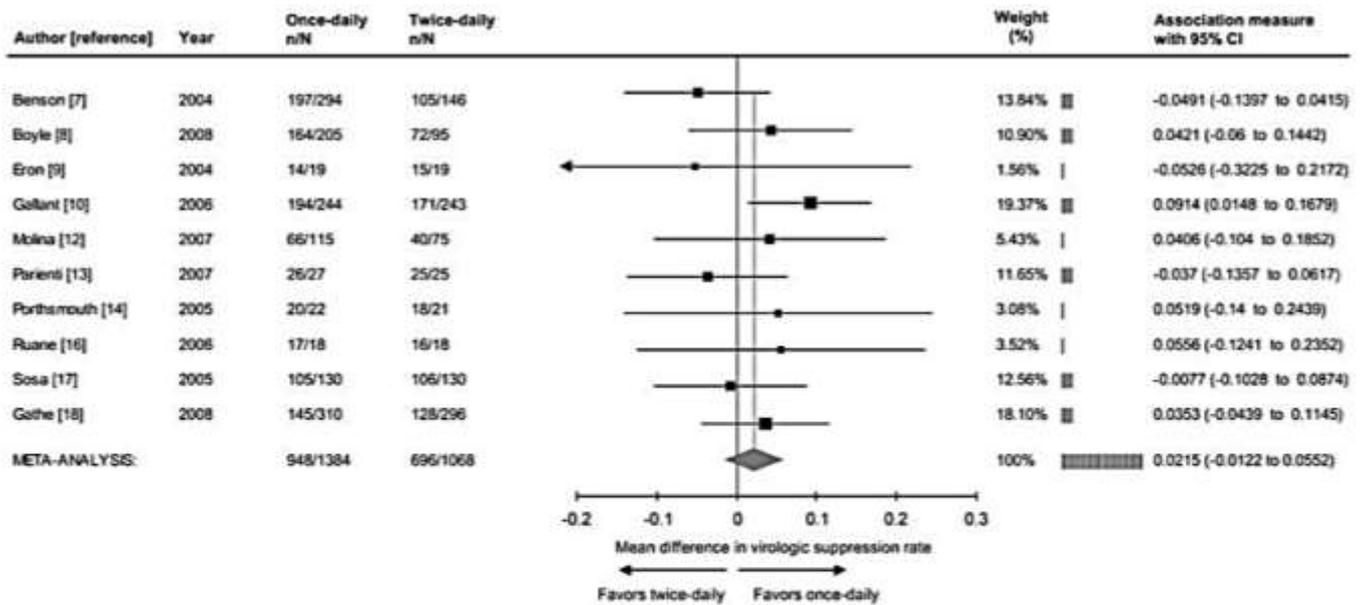


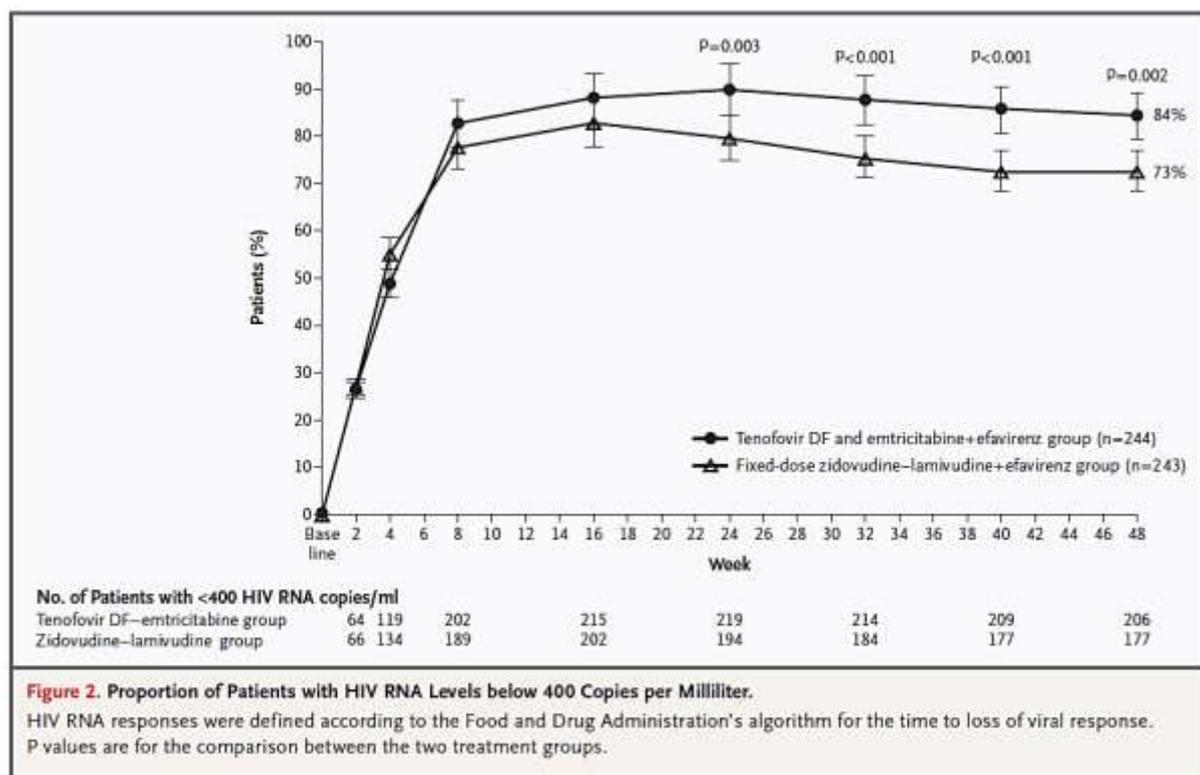
Figure 2. Forrest plot of the effect of once-daily versus twice-daily antiretroviral regimens on viral suppression. Viral suppression was defined as a plasma RNA HIV level <50 copies/mL in the intent-to-treat analysis, with missing equals failure. In the study by Gathe et al. [18], data represent week 12 results among subjects with Medication Event Monitoring System evaluation (Dr. Rode, personal communication, December 2008). Week 48 results are 77% and 76% for once-daily and twice-daily regimens, respectively. Cochrane Q test for heterogeneity: $\chi^2 = 8.2$; degrees of freedom, 9; $P = .43$; $I^2 = 0.0\%$. Test for overall random effect: $Z = 1.25$; $P = .21$. n, No. of subjects with viral suppression; N, total sample size.

Los investigadores en el análisis mencionaron lo siguiente:

- Existen varias limitaciones en el estudio. Las diferencias observadas podría haber sido debido a las drogas en sí, en lugar de la frecuencia con que fueron tomadas cada día. La mayoría de los estudios tuvieron períodos relativamente cortos de seguimiento y reclutaron pacientes quienes tenían altamente adherencia al tratamiento en entorno de los ensayos clínicos. El impacto de la frecuencia de la dosificación en la adherencia y los resultados virológicos pueden diferir en las poblaciones menos adherentes que se encuentran en la práctica clínica habitual. El efecto de la frecuencia de dosificación también puede ser diferente con períodos de seguimiento más largos, porque la adherencia disminuye con el tiempo. Finalmente, porque solo se midió la tasa de adherencia para régimen de dosis única o régimen de dos veces al día, el potencial para la exposición diferencial a la droga, lo cual aumenta el riesgo de resistencia, no fue evaluado.
- La disponibilidad de la combinación de regímenes antirretrovirales de una dosis diaria representa un considerable avance, que ha sido bien recibida por los pacientes. En base a los resultados, concluyeron que la dosificación una vez al día mejoró la adherencia, particularmente al inicio del tratamiento y si todos los medicamentos fueron administrados una vez al día. Además, estos efectos fueron compatibles con un mejor resultado virológico en los subgrupos seleccionados. Sin embargo, los médicos deben ser conscientes que el impacto del objetivo de la dosificación una vez al día vs dos veces al día en las tasas de adherencia es modesto. Debido a que la adherencia a los regímenes de medicación es un comportamiento complejo con múltiples factores en juego, los esfuerzos para mejorar la adherencia no deben limitarse a la prescripción de medicamentos una vez al día. Otros factores, incluyendo la tolerabilidad, la potencia, y el riesgo potencial de resistencia, dado el patrón de adherencia individual del paciente, son consideraciones importantes en la selección del régimen óptimo para cada paciente

Gallant et al.²⁷, realizaron un estudio prospectivo, abierto, aleatorizado, multicéntrico de no inferioridad en 517 pacientes con infección del VIH que no habían recibido previamente tratamiento antirretroviral y que fueron asignados al azar para recibir un régimen de tenofovir disoproxilo fumarato (DF), emtricitabina y efavirenz una vez al día (grupo de tenofovir-emtricitabina) o un régimen de zidovudina y lamivudina a dosis fija dos veces al día más efavirenz una vez al día (grupo de zidovudina-lamivudina). El criterio principal de evaluación fue la proporción de pacientes sin resistencia basal a efavirenz en quienes el nivel de ARN del VIH fue <400copias/mL en la semana 48 del estudio. Los resultados fueron los siguientes:

- A la semana 48, significativamente más pacientes en el grupo de tenofovir-emtricitabina alcanzaron y mantuvieron niveles de VIH ARN de menos de <400copias/mL, que fue el resultado primario (84% vs 73%, respectivamente; IC 95 % para la diferencia entre los dos grupos fue 4% a 19%; p=0.002). Esta diferencia excluye la inferioridad del régimen de tenofovir DF, emtricitabina, efavirenz, indicando una respuesta significativamente mayor con este régimen. También se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con niveles de VIH ARN de <50copias/mL (80% en el grupo de emtricitabina tenofovir vs 70% en el grupo de zidovudina lamivudina; IC 95% para la diferencia, 2% a 17%; p=0.02) y en el aumento del recuento de células CD4 (190 vs 158 células por milímetro cúbico respectivamente; IC 95% para la diferencia, 9 a 55; p=0.002).



Este estudio realizado por Gallant et al., es uno de los 5 estudios pivotaes que sirvió de sustento para la autorización de comercialización por la FDA y la EMA, sin embargo no se empleó la CDF de TDF/FTC/EFV, se usaron los medicamentos antirretrovirales por separado y el comparador fue otro régimen TAR constituido por Zidovudina/Lamiduvina en CDF y Efavirenz lo que no permite evidenciar los beneficios que presenta la CDF en relación a los medicamentos en forma separada. En ninguno de los estudios pivotaes

²⁷ Gallant J, De Jesus E, Arribas J, Pozniak A, Gazzard A. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. N Engl J Med 354;3 www.nejm.org january 19, 2006



presentados para la autorización de comercialización por las Agencias Regulatoras de Medicamentos de la FDA y la EMA se han comparado directamente la CDF de TDF/FTC/EFV vs los medicamentos por separado.

La evidencia de la efectividad comparativa y la seguridad de la aplicación de TDF/FTC/EFV presentada al Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁸ consistió en dos estudios, el estudio 934, publicado por Gallant et al. (2006) y un estudio de observación, ANRS 1207 en 40 sujetos (presentada como un póster solamente). Ninguno de los estudios utilizó la CDF propuesta. Gallant et al. compararon los tres componentes administrados por separado con un CDF de AZT/3TC más efavirenz, y el estudio de observación parece haber utilizado los componentes individuales. La evidencia de la seguridad se basa en el uso de los componentes individuales y en combinación, no como una CDF, y es como se presenta en las otras aplicaciones. También se proporcionaron informes de seguridad posteriores a la comercialización a partir de la utilización de la CDF, pero informaron eventos adversos sólo de las formas separadas. La causalidad en relación con el uso del CDF no se evaluó. No hubo evidencia de uso de esta combinación en entornos de escasos recursos. El Comité señaló que se propone la fijación de precios diferencial de la CDF a través de un programa de acceso, aunque los detalles no fueron proporcionados en la solicitud. El Comité observó que esta combinación es una de varias propuestas de las Guías terapéuticas de la OMS, y es una combinación para el tratamiento de primera línea. La combinación se puede utilizar en pacientes de VIH en adultos, pero no en los niños; efavirenz no debe utilizarse en mujeres embarazadas. Es específicamente recomendado para uso en pacientes coinfectados con el VHB. Existe un producto de calidad adecuada, que contiene las dosis apropiadas de los componentes y no ha habido un estudio clínico usando los componentes de la CDF en las mismas dosis y un pequeño estudio observacional utilizando este CDF.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

El estudio pivotal realizado por Dejesus²⁹ et al., evaluó una estrategia de simplificación para pacientes infectados por el VIH-1 con carga viral indetectable sometidos a un régimen de terapia basal (SBR) y que fueron cambiados a un régimen de única pastilla que consistió de Tenofovir disoproxil fumarato/Emtricitabina/Efavirenz (TDF/FTC/EFV). En este estudio, las tasas de abandonos fueron similares (TDF/FTC/EFV 11%, SBR 12%); mas abandonos por eventos adversos ocurrieron en el brazo de TDF/FTC/EFV vs SBR (5% vs 1%), más comúnmente para los síntomas del sistema nervioso. Los eventos adversos emergentes del tratamiento (de todos los grados) se produjeron en al menos el 5% de los sujetos, en la tabla siguiente se resumen por sistema y término de referencia según MedDRA.

²⁸ WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2007: (including the 15th model list of essential medicines).(15th: 2007: Geneva, Switzerland) (WHO technical report series; no. 946)

²⁹ Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez J, Louis Sloan, Ward D and et al. Simplification of Antiretroviral Therapy to a Single-Tablet Regimen Consisting of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Unmodified Antiretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-1–Infected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr _ Volume 51, Number 2, June 1, 2009



TABLE 4. Treatment-Emergent AEs (All Grades) Reported for at Least 5% of Patients

Subjects (%) With AEs by System and Preferred Term*	Prior NNRTI		Prior PI		Total	
	EFV/FTC/TDF (n = 95)†	SBR (n = 45)‡	EFV/FTC/TDF (n = 108)	SBR (n = 52)	EFV/FTC/TDF (n = 203)	SBR (n = 97)
Gastrointestinal disorders and administration site conditions	25	18	26	27	26	23
Diarrhea	8	9	8	8	8	8
Nausea	2	4	6	8	4	6
General disorders	14	9	19	25	17	17
Fatigue	4	0	9	8	7	4
Pyrexia	2	2	2	8	2	5
Infections and infestations	47	51	37	36	42	43
Bronchitis	8	2	5	6	6	4
Nasopharyngitis	6	7	2	2	4	4
Sinusitis	5	4	5	8	5	6
Metabolism and nutrition	5	9	7	11	6	10
Hyperlipidemia	1	4	1	6	1	5
NSS disorders	15	18	29	10	22	13
Somnolence	0	0	6	0	3	0
Headache	4	11	6	4	5	7
Dizziness	5	2	18	2	12	2
Psychiatric disorders	22	9	32	8	28	8
Anxiety	3	0	6	2	4	1
Depression	7	4	8	4	8	4
Insomnia	3	0	6	0	4	0
Abnormal dreams	5	0	9	0	7	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	10	27	18	23	14	25
Cough	6	9	8	10	7	9
Nasal congestion	2	9	0	2	1	5
Pharyngolaryngeal pain	1	0	2	11	1	6
Sinus congestion	2	0	6	8	4	4
Skin and subcutaneous tissue disorders	18	13	20	6	19	9
Rash	5	2	6	2	5	2

*Preferred terms were mapped according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).
†EFV/FTC/TDF = single-tablet regimen (EFV/FTC/TDF).
‡SBR = patients randomized to stay on their baseline antiretroviral regimen.

En general, los acontecimientos adversos observados en el estudio fueron consistentes con los reportados previamente en otros ensayos que evaluaron EFV con TDF y FTC o 3TC. No hubo eventos adversos no esperados o nuevos. Más pacientes abandonaron con consentimiento en el brazo SBR vs EFV/FTC/TDF (7% vs a 2%).

La tasa de filtración glomerular estimada (por Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal) se mantuvo sin cambios durante 48 semanas en ambos brazos (cambio en la mediana <1mL.min 1.73m).

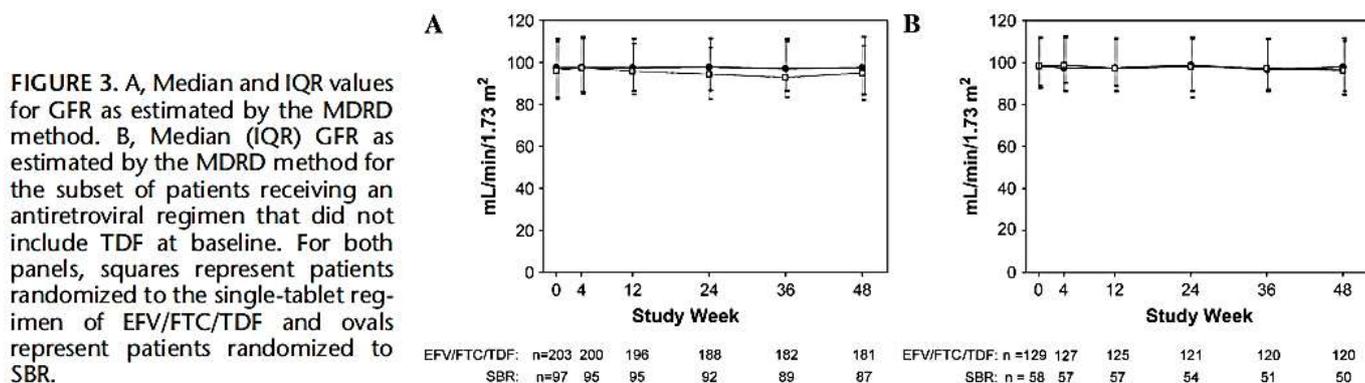


FIGURE 3. A, Median and IQR values for GFR as estimated by the MDRD method. B, Median (IQR) GFR as estimated by the MDRD method for the subset of patients receiving an antiretroviral regimen that did not include TDF at baseline. For both panels, squares represent patients randomized to the single-tablet regimen of EFV/FTC/TDF and ovals represent patients randomized to SBR.



TABLE 5. Fasting Lipid Results at Baseline and Change from Baseline Values at Week 48

	Prior NNRTI		Prior PI		Total	
	EFV/FTC/TDF (n = 95)*	SBR (n = 45)†	EFV/FTC/TDF (n = 108)	SBR (n = 52)	EFV/FTC/TDF (n = 203)	SBR (n = 97)
Total cholesterol (mg/dL)						
Baseline	195 (169–224)	185 (168–206)	185 (167–215)	191 (164–225)	191 (168–218)	189 (164–218)
Change at week 48	-6.0 (-14 to 0.1)	2.0 (-11 to 13)	4.0 (-4.9 to 9.1)	0.0 (-9.8 to 9.0)	-1.5 (-7.3 to 2.6)	1.0 (-7.0 to 7.7)
LDL cholesterol (mg/dL)						
Baseline	113 (90–135)	98 (85–116)	111 (92–138)	118 (92–135)	112 (91–136)	108 (89–127)
Change at week 48	-5 (-12 to 1)	-3 (-11 to 2)	0 (-6 to 4)	-4.0 (-10 to 3)	-2.0 (-7 to 1)	-4.0 (-9 to 1)
HDL cholesterol (mg/dL)						
Baseline	45 (38–55)	45 (36–57)	41 (36–48)	44 (38–50)	43 (37–50)	44 (36–53)
Change at week 48	-1.0 (-3 to 0.5)	0.5 (-2 to 3.0)	5.0 (3–7)‡	0 (-1 to 5)	1.5 (1–3)	0 (-1 to 3)
Total cholesterol to HDL ratio						
Baseline	4.1 (3.6–5.1)	3.8 (3.3–4.9)	4.6 (3.6–5.4)	4.3 (3.6–5.5)	4.3 (3.6–5.3)	4.3 (3.4–5.3)
Change at week 48	-0.02 (-0.3 to 0.2)	0.08 (-0.6 to 0.5)	-0.3 (-0.6 to -0.2)	-0.06 (-0.4 to 0.3)	-0.2 (-0.4 to -0.1)	0.05 (-0.4 to 0.2)
Triglycerides (mg/dL)						
Baseline	150 (104–218)	149 (92–288)	153 (104–206)	173 (87–204)	152 (104–211)	170 (87–260)
Change at week 48	-9.0 (-48 to 10)	-8.0 (-56 to 83)	-29 (-65 to -26)§	1.0 (-29 to 25)	-20 (-50 to -15)¶	-3 (-29 to 39)

Results expressed as median (IQR).

LDL, low-density lipoprotein.

*EFV/FTC/TDF = patients randomized to single-tablet regimen (EFV/FTC/TDF).

†SBR = patients randomized to continue their same baseline antiretroviral regimen.

‡P = 0.044 for EFV/FTC/TDF vs. SBR.

§P = 0.007 for EFV/FTC/TDF vs. SBR.

¶P = 0.035 for EFV/FTC/TDF vs. SBR.

En el estudio de Gallant et al.³⁰, se encontró que en el análisis de seguridad basado en 511 pacientes quienes recibieron algunos de los medicamentos del estudio, los eventos adversos (grados de severidad 2 a 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad modificados del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas) se produjeron en 163 de 257 pacientes (63%) en el grupo de emtricitabina/tenofovir y en 161 de 254 pacientes (63%) en el grupo de zidovudina/lamivudina. Las anomalías en las pruebas de laboratorio (grados 2 a 4) se presentaron en 142 de 254 pacientes (56%) en el grupo de tenofovir/emtricitabina y 142 de 251 pacientes (57%) en el grupo de lamivudina/zidovudina.

Table 2. Adverse Events (Grades 2 through 4) and Laboratory Abnormalities (Grades 2 through 4) through 48 Weeks.*		
Variable	Tenofovir– Emtricitabine Group	Zidovudine– Lamivudine Group
	no./total no. of patients (%)	
Adverse event	163/257 (63)	161/254 (63)
Dizziness	21/257 (8)	18/254 (7)
Nausea	20/257 (8)	15/254 (6)
Diarrhea	17/257 (7)	10/254 (4)
Fatigue	18/257 (7)	14/254 (6)
Depression	11/257 (4)	17/254 (7)
Headache	13/257 (5)	10/254 (4)
Rash	12/257 (5)	10/254 (4)
Insomnia	11/257 (4)	13/254 (5)
Anemia	1/257 (<1)	13/254 (5)
Laboratory abnormality†	142/254 (56)	142/251 (57)
Amylase (≥132 U/liter)	44/254 (17)	32/251 (13)
Triglycerides (≥400 mg/dl)	34/254 (13)	34/251 (14)
Creatine phosphokinase (men, ≥499 U/liter; women, ≥424 U/liter)	31/254 (12)	38/251 (15)
Neutrophils (<1000/mm ³)	18/254 (7)	35/251 (14)
Hematuria (>10 RBC/HPF)	22/254 (9)	15/251 (6)
Alanine aminotransferase (men, ≥109 U/liter; women, ≥86 U/liter)	20/254 (8)	18/251 (7)
Aspartate aminotransferase (men, ≥91 U/liter; women, ≥86 U/liter)	18/254 (7)	18/251 (7)

* Values are for events that occurred in not less than 5 percent of patients in either of the two treatment groups. To convert the value for triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.0113. RBC denotes red cell, and HPF high-power field.

† The numbers are actual levels.

³⁰ Gallant J, DeJesus E, Arribas J, Pozniak A, Gazzard A, Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. N Engl J Med 354;3 www.nejm.org january 19, 2006



Significativamente más pacientes en el grupo de lamivudina/zidovudina presentaron eventos adversos que resultaron en la interrupción de la medicación del estudio ($p=0.02$). La causa más común de interrupción del régimen zidovudina/lamivudina y efavirenz fue una marcada anemia (14 pacientes vs a 0 en el grupo de tenofovir/emtricitabina; $p<0.001$). Entre estos 14 pacientes, la mediana del nivel de hemoglobina al inicio del estudio fue de 13.8g por decilitro (rango, 10.8-16.0), el cual se redujo a su punto más bajo de 6.9g por decilitro (rango, 3.7 a 9.3), antes de la interrupción del régimen zidovudina/lamivudina y efavirenz. Siete pacientes recibieron eritropoyetina antes de la interrupción y siete pacientes recibieron transfusiones. De estos 14 pacientes, 1 fue de raza negra y 13 fueron varones; la media del recuento de CD4 al inicio del estudio fue de 95 células por milímetro cúbico (rango, 4-294). No hubo condiciones médicas coexistentes obvias o medicamentos no antirretrovirales que podrían haber contribuido a su anemia.

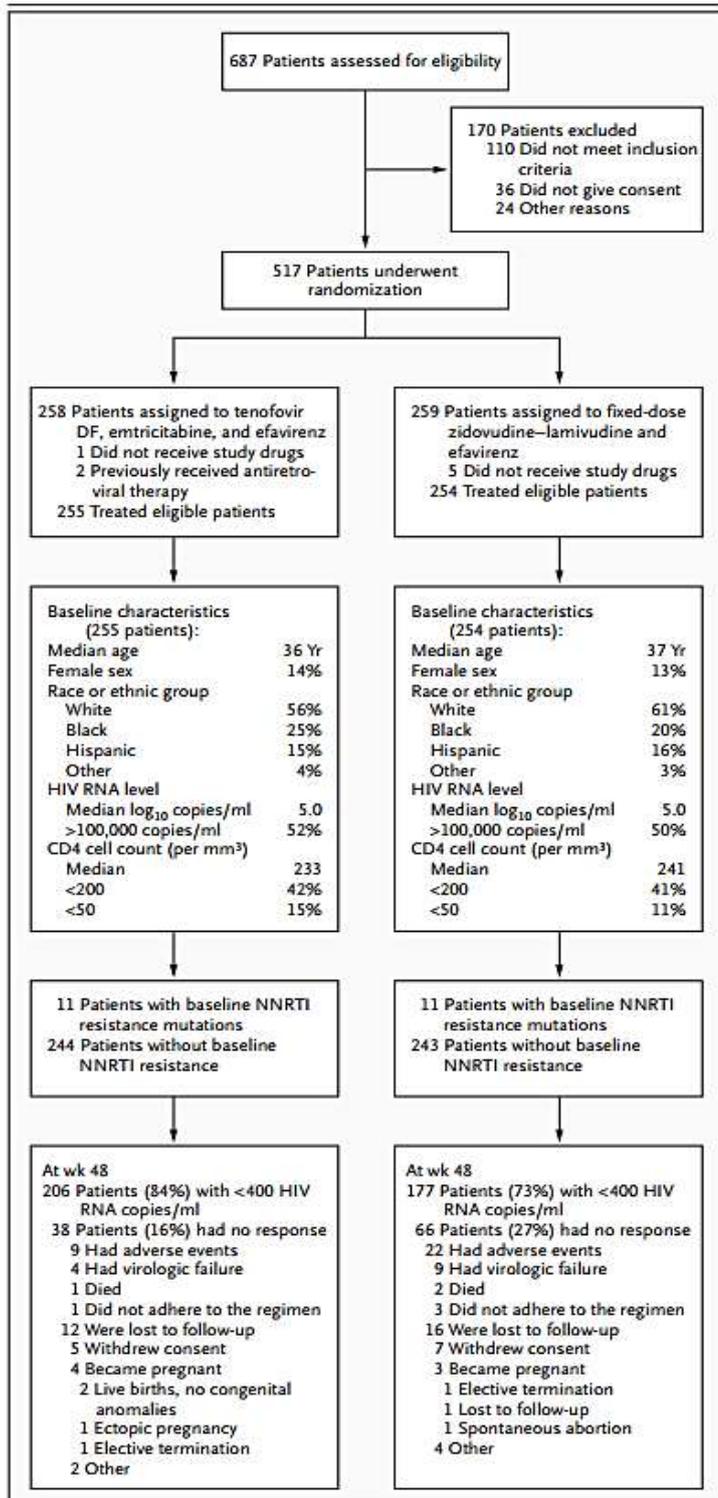


Table 3. Adverse Events Resulting in Discontinuation in the Safety Population through 48 Weeks.*

Event	Tenofovir–Emtricitabine Group (N=257)	Zidovudine–Lamivudine Group (N=254)
	number (percent)	
Any adverse event	10 (4)	23 (9)
Anemia	0	14 (6)
Nausea	1 (<1)	4 (2)
Fatigue	0	3 (1)
Vomiting	0	2 (1)
Rash (NNRTI-associated)	2 (1)	0
Neutropenia	0	2 (1)

* Values are for events that occurred in two or more patients in either of the two treatment groups. NNRTI denotes nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor.

Figure 1. Characteristics of Patients at Baseline and at Week 48.

Race or ethnic group was determined by the investigators. HIV denotes human immunodeficiency virus, and NNRTI nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor.



Siguieron de cerca los marcadores de la función renal. La seguridad renal fue similar en los dos grupos sobre las 48 semanas del estudio, y ningún paciente discontinuó los fármacos del estudio debido a eventos renales. Hubo cambios en los dos grupos en el promedio de la tasa de filtración glomerular medido por el método Cockcroft-Gault o la modificación de la dieta en las ecuaciones de la enfermedad renal, desde el inicio hasta la semana 48 (método Cockcroft Gault: cambios en la GFR en el grupo de tenofovir/emtricitabina, -1mL por minuto [-0.02mL por segundo], y en el grupo zidovudina/lamivudina, +6mL por minuto [0.1mL por segundo]; la modificación de la dieta en las ecuaciones de la enfermedad renal: cambio en los dos grupos, menos de -1mL por minuto por 1.73m²). No hubo anomalías confirmadas calificadas en cuanto a la gravedad en los niveles séricos de creatinina o fósforo en el grupo de tenofovir/emtricitabina, sin embargo niveles tóxicos fueron encontrados en tres pacientes (1%) en el grupo de lamivudina/zidovudina. No hubo casos de síndrome de Fanconi.

La hiperpigmentación fue confirmada o no podía descartarse en siete pacientes en el grupo de tenofovir/emtricitabina y en cuatro del grupo zidovudina/lamivudina (p=0.54). Todos los casos fueron leves excepto en un paciente en el grupo zidovudina/lamivudina. Ningún paciente interrumpió los fármacos del estudio debido a la hiperpigmentación.

Los pacientes en el grupo de tenofovir/emtricitabina tuvieron el más bajo incremento medio en los niveles de colesterol total desde el basal en ayunas (21mg por decilitro [0.54 mmol por litro]) que aquellos en el grupo de zidovudina/lamivudina (35mg por decilitro [0.91 mmol por litro]; p<0.001) y los niveles de lipoproteínas de baja densidad en ayunas (13mg por decilitro [0.34 mmol por litro] vs a 20mg por decilitro [0.52 mmol por litro]; p=0.01). El aumento del valor basal en ayunas de los niveles de lipoproteína de alta densidad fue significativamente mayor en el grupo de zidovudina/lamivudina (9mg por decilitro [0.23 mmol por litro]) que en el grupo de tenofovir/emtricitabina (6mg por decilitro [0.16 mmol por litro], p=0.004). El aumento del valor basal en los niveles medios de triglicéridos en ayunas no fue significativamente diferente en los dos grupos (3mg por decilitro [0.03 mmol por litro] en el grupo de tenofovir/emtricitabina vs 31mg por decilitro [0.35 mmol por litro] en el grupo de zidovudina/lamivudina, p=0.38).

Los pacientes en los dos grupos ingresaron al ensayo con el mismo peso medio (76kg [168 libras]). Hasta la semana 48, los pacientes en el grupo de tenofovir/emtricitabina tuvieron un aumento del estado basal en la media del peso corporal de 2.1kg (4.6 libras), en comparación con 1.1kg (2.4 lb) entre los del grupo zidovudina/lamivudina (p=0.14). En la semana 48, según lo medido por absorciometría de energía dual de rayos X, la grasa total de los miembros fue significativamente menor en un subgrupo de 49 pacientes en el grupo de zidovudina/lamivudina quienes se sometieron a exploración en un subgrupo de 51 pacientes en el grupo de tenofovir/emtricitabina (media, 6.9kg [15.2 libras] vs 8.9kg [19.6 libras]; p=0.03).

En este estudio también se realizó un análisis genotípico. Los datos genotípicos fueron recolectados en 35 pacientes que cumplían los criterios para el análisis de resistencia. En general, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. De las mutaciones causadas de la exposición a inhibidores de la transcriptasa inversa, M184V/I, que pueden seleccionarse ya sea por lamivudina o emtricitabina, se detectaron en dos pacientes en el grupo de tenofovir/emtricitabina, en comparación con siete pacientes en el grupo de zidovudina/lamivudina. K65R, que puede seleccionarse por tenofovir DF, no se detectó en 34 pacientes para los que había datos genotípicos disponibles (12 pacientes en el grupo tenofovir/emtricitabina y 22 pacientes en el grupo zidovudina/lamivudina).

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de rebote viral (confirmado por los niveles de VIH ARN de >400copias/mL) entre los dos grupos (3% [7 de 244 pacientes] en el grupo zidovudina/lamivudina y 1% [2 de 243 pacientes] en el grupo tenofovir/emtricitabina, p=0.11). En ocho de nueve pacientes que tuvieron rebote viral, desarrollaron mutaciones de resistencia (dos pacientes en el grupo emtricitabina/tenofovir [uno con una mutación de tipo salvaje, el otro con una mutación de resistencia a efavirenz] y siete pacientes en el grupo zidovudina/lamivudina [todos los siete tuvieron una mutación



de resistencia a efavirenz, cinco tuvieron M184V/I, y uno tubo una mutación análogo de la timidina]).

Table 1. Genotypic Analysis through 48 Weeks of Treatment.*

Variable	Tenofovir– Emtricitabine Group (N= 244)	Zidovudine– Lamivudine Group (N= 243)
No. of patients in genotypic analysis	12	23†
Genotype		
Wild-type	3	5
Any resistance mutation	9	17
K65R	0	0
Any M184V/I	2	7
Any efavirenz resistance mutation‡	9	16
Efavirenz resistance mutation plus M184V	2	6
Any thymidine analogue resistance mutation	0	1

* Twenty-two patients with baseline NNRTI resistance were excluded from the analysis.

† Genotyping of one patient in the zidovudine–lamivudine group failed for technical reasons.

‡ Of mutations resulting from exposure to the nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor efavirenz, the K103N mutation developed in 21 of 25 patients; others that developed include K101E, K103E, V108I/M, V179D, Y188H, G190A/S/E, P225H, and M230L.

La Food and Drug Administration (FDA) en la Ficha Técnica aprobada de la combinación a dosis fija³¹, se menciona la siguiente advertencia e información sobre seguridad:

Advertencia: acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis y exacerbación de la hepatitis B post tratamiento

Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleósidos, incluyendo tenofovir disoproxilo fumarato, un componente de la CDF, en combinación con otros antirretrovirales.

No está aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), la seguridad y la eficacia de la CDF no han sido establecidas en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1. Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B han sido reportados en pacientes que han interrumpido EMTRIVA® o VIREAD®, que son componentes de la CDF. La función hepática debe ser monitoreada estrechamente, tanto con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que descontinúan la CDF. De ser necesario, el inicio de la terapia anti-hepatitis B puede estar justificada.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Se ha encontrado una evaluación económica realizada por All Wales Medicines Strategy Group (Reino Unido)³² sobre los datos presentados por el fabricante de la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV. Estos datos presentaron comparaciones con otros medicamentos a dosis fija así como datos de los costos de la terapia, con respecto a estos últimos, la organización realizó la observación que en los costos del medicamento presentados por el fabricante no tuvieron en cuenta el impacto presupuestario neto de la

³¹ FDA. Efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (ATRIPLA). Ficha Técnica de aprobación del producto.2013

³² All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (Atripla®) – February 2009



utilización del medicamento en lugar de otros regímenes, simplemente calcularon los costos de la terapia con respecto al medicamento y el costo de las visitas clínicas en función del número de pacientes que se estimaba recibirían tratamiento en los años 1 a 5. Además de las incertidumbres mencionadas anteriormente, los costos de la clínica en cada año más allá de 1 año parecen ser incorrectos. Por lo tanto, las estimaciones que se presentaron de acuerdo a la siguiente tabla deben ser interpretadas con precaución.

Table 1. Company cost estimates for Atripla® therapy

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
No. patients	150	279	408	537	668
Drug cost	£94,035	£174,905	£255,775	£336,645	£417,515
Clinic cost	£55,500	£47,730	£47,730	£47,730	£47,730
Total	£149,535	£222,635	£303,505	£384,375	£465,265

En febrero del 2009 la AWMSG estableció las siguientes recomendaciones, sin embargo consideró que efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (como fumarato) no es adecuado para la atención compartida dentro del NHS Gales.

Recommendation of AWMSG

Efavirenz / emtricitabine / tenofovir disoproxil (as fumarate) (Atripla®) is recommended as an option for use within NHS Wales for the treatment of HIV-1 infection in adults with virological suppression to HIV-1 RNA levels of <50 copies/ml on their current combination antiviral therapy for more than three months and in accordance with current BHIVA guidance.

AWMSG is of the opinion that efavirenz / emtricitabine / tenofovir disoproxil (as fumarate) (Atripla®) is not suitable for shared care within NHS Wales.

Según la Base de Datos Newport los precios de la CDF³³, son los siguientes:

País	Precio (S/.)
USA	190.10
UK	83.80
Ecuador	7.09
Chile	64.82
Argentina	59.88

	Costo por dosis diaria de la CDF (S/.)	Costo por dosis diaria de los medicamentos por separado (S/.)
USA	190.10	158.67
UK	83.80	55.73
Ecuador*	7.09	9.87
Chile*	64.82	63.78
Argentina	59.88	56.00

Fuente: Newport (2015). Elaboración Propia

*En Chile y Ecuador no se comercializa Emtricitabina individualmente. No se incluyó en el análisis.

³³ Base de datos Newport (2015). Elaboración Diego Ricse Morales



En el Perú los precios de los medicamentos antiretrovirales en combinación en dosis fija así como de forma individual son los siguientes:

TDF/FTC/EFV en combinación a dosis fija

- Según la Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA el precio es de S/. 10.00³⁴
- No se ha encontrado otros precios nacionales

Precios individuales de los medicamentos

- Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg (equivalente a 245mg tenofovir disoproxilo) tableta = S/. 3.57³⁵
- Lamivudina 150mg tableta = S/. 0.10³⁶
- Efavirenz 600mg tableta = S/. 0.64³⁷

Considerando el precio de los medicamentos en forma individual en el Perú y el precio de la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV enviado por la ESN ITS VIH/SIDA, se ha realizado la evaluación del costo de tratamiento considerando solo el precio. Este análisis se muestra en el siguiente cuadro:

Costo de tratamiento por paciente durante un año

	Tenofovir disoproxil fumarato 300mg tableta	Lamivudina 150mg tableta	Efavirenz 600mg tableta	Costo total de medicamentos por separado	TDF/FTC/EFV 300mg+200mg+600mg (CDF) tableta
Precio unitario (S/.)	3.57	0.10	0.64		10.00
Dosis	300mg 1v/d	150mg 2v/d	600mg 1v/d		1v/d
N° tabletas/dosis/día	1	2	1		1
Costo/mes (S/.)	107.10	6.00	19.20	132.30	300.00
Costo/año (S/.)	1303.05	73.00	233.60	1609.65	3650.00
Costo incremental del tratamiento por un año/paciente					2040.35

VIII. Resumen del estatus regulatorio

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)³⁸ autorizó su comercialización para la indicación en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos de 18 años de edad o mayores con supresión virológica a niveles de ARN del VIH-1 de <50copias/mL en su terapia antirretroviral combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fallo virológico en ninguna terapia antirretroviral previa y debe haberse comprobado que no han albergado cepas del virus con mutaciones que confieran una resistencia significativa a ninguno de los tres componentes que contiene antes del inicio de su primer régimen de tratamiento antirretroviral.

La Food and Drug Administration (FDA)³⁹ autorizó la comercialización de TDF/FTC/EFV para ser usado solo como un régimen completo o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección VIH-1 en adultos y pacientes

³⁴ Estrategia Sanitaria Nacional de ITS.VIH/SIDA y SIDA

³⁵ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

³⁶ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

³⁷ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

³⁸ Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000797/WC500028102.pdf

³⁹ Food and Drug Administration. Ficha Técnica. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021937s034lbl.pdf



pediátricos de 12 años de edad a más. No está aprobado para usarlo en pacientes con hepatitis B.

La Autoridad Nacional del Medicamento y Productos de Salud de Portugal⁴⁰ aprobó su comercialización en el año 2007 para uso estricto en ambiente hospitalario.

Product	
Simple View Extended View	
Atripla	
Product Name	Atripla
Formulation	Film-coated tablet - Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir 600 mg + 200 mg + 245 mg
Strength	Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir 600 mg + 200 mg + 245 mg
Therapeutic Area	ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE
Route of Administration	Oral use
Domain	Human
Authorised By	Portugal, 13 December 2007
Authorisation Status	Approved
Product Legal Status	Restricted (followed in hospital environment) - subject to MP
Marketing Authorisation Holder	Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences Ltd, Dublin, Irlanda
Pharmaceutical Product	Pharmaceutical_Product - 1
Presentation	Atripla - 30 unit(s)

El Scottish Medicines Consortium NHS Scotland⁴¹, el 07 de marzo 2008 aceptó su uso bajo ciertas condiciones que se resumen en el siguiente cuadro:

<p>ADVICE: following an abbreviated submission</p> <p>efavirenz 600mg, emtricitabine 200mg, tenofovir disoproxil 245mg as fumarate (Atripla[®]) is accepted for use in NHS Scotland for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults with virologic suppression to HIV-1 RNA levels of < 50 copies/ml on their current combination antiretroviral therapy for more than three months. Patients must not have experienced virological failure on any prior antiretroviral therapy and must be known not to have harboured virus strains with mutations conferring significant resistance to any of the three components contained in this fixed dose combination prior to initiation of their first antiretroviral treatment regimen.</p> <p>It may be used to simplify the regimen of patients for whom this combination is indicated (see above) and in whom all three agents are appropriate components at the doses provided by this fixed dose combination.</p>
--

La combinación a dosis fija de Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir se encuentra incluida en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

**Essential Medicines
WHO Model List**

18th edition

FIXED-DOSE COMBINATIONS	
efavirenz + emtricitabine* + tenofovir	<p>Tablet: 600 mg + 200 mg + 300 mg (disoproxil fumarate equivalent to 245 mg tenofovir disoproxil).</p> <p>* FTC is an acceptable alternative to 3TC, based on knowledge of the pharmacology, the resistance patterns and clinical trials of antiretrovirals.</p>

⁴⁰ Autoridad Nacional del Medicamento y Productos de Salud.
http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=44058&dci=ZW10cmljaXRhYmlu&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&ch_nm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1

⁴¹ Scottish Medicines Consortium NHS Scotland.

http://www.scottishmedicines.org.uk/files/efavirenz_emtricitabine_tenofovir_Atripla_Abbreviated_FINAL_March_2008_for_website.pdf



IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg + Emtricitabina 200mg + Efavirenz 600mg tableta en combinación a dosis fija (CDF), el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), porque no se han encontrado estudios clínicos comparativos entre la CDF y los medicamentos individuales que permitan observar los beneficios o riesgos de la CDF.