



## **INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Etravirina 100mg y 200mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Parte del esquema de rescate, para pacientes con falla virológica según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH
<b>Institución que lo solicita:</b>	Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
<b>Número de casos anuales:</b>	35 casos

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Etravirina
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Etravirina 100mg tableta Etravirina 200mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Etravirina 100mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente Etravirina 200mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-----

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Bases de Datos de DynaMed, UpToDate, Micromedex, Newport, TripDataBase, Uppsala Monitoring, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) y Pubmed; Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de instituciones independientes; datos de ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos; páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria; así como una búsqueda a texto libre en internet. La búsqueda se realizó hasta 29 de mayo del 2015.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

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

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.



determinación de resistencia del VIH al tratamiento antirretroviral: las pruebas genotípicas las cuales evalúan mutaciones en el material genético del virus, mientras que las pruebas fenotípicas evalúan la capacidad del virus para replicarse con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales.<sup>3</sup>

Una variedad de la población viral es el resultado de una sofisticada recombinación, eventos de replicación y/o de selección que induce a la resistencia del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Esta población viral evade a los agentes antirretrovirales, debido a cambios fenotípicos dentro y alrededor del sitio activo de la enzima. Estas mutaciones, que dan lugar a resistencia a los medicamentos, dan como resultado una reducción de la eficacia de la terapia de gran actividad antirretroviral (TARGA). Las correlaciones entre las pruebas genotípicas y fenotípicas con el tratamiento, la historia clínica, y la importancia de las mutaciones identificadas en el VIH-1 de pacientes infectados se utilizan para determinar la presencia de mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores de proteasa (IP).<sup>4</sup>

La enzima transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 es una enzima altamente susceptible de cometer errores en su función de transcripción reversa, introduciendo bases nitrogenadas en forma errática en el cADN y, por lo tanto, modificando la secuencia de aminoácidos en las moléculas traducidas. Por otra parte, tanto los fármacos inhibidores de TR como los inhibidores de la proteasa ejercen una presión selectiva sobre el conjunto de virus existente en un momento dado en el plasma de un sujeto infectado, seleccionando aquellos que presentan mutaciones a nivel de su genoma que los hacen más aptos a las nuevas condiciones existentes en el medio. Estos fenómenos llevan a la producción de virus defectivos pero también a la emergencia de virus con mutaciones en sitios particulares que les brindan resistencia a los fármacos utilizados.<sup>5</sup> Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú<sup>6</sup>, se informa que desde el año 1983 hasta diciembre de 2012, se han notificado un total de 48809 casos de VIH y 29454 casos de SIDA. Como ha sido mencionado previamente, el número de casos de VIH y SIDA notificados ha presentado una tendencia decreciente desde el año 2009, para los casos de SIDA esta tendencia se dio en todos los grupos de edad, mientras que para los casos de VIH notificados, la tendencia fue más pronunciada en los menores de 15 años, en el grupo de 25 a 34 años y en el de 35 a 44 años. En el Perú al año 2012, se estima 3200 niños menores de 15 años viviendo con VIH (Spectrum/ONUSIDA, 2013). Según los datos disponibles por la notificación de casos al sistema de vigilancia, en el periodo 1986-2012 se notificaron un total de 1428 casos de VIH y 725 casos de SIDA en menores de 15 años, evidenciándose una tendencia decreciente en el número de casos notificados en el grupo de menores de 5 años de edad, desde el año 2005. La curva de casos notificados presentó mayores fluctuaciones en el grupo de 5 a 14 años, lo que posiblemente se debe a que en este grupo se notifica un mayor número de niños que no pudieron ser captados durante la atención prenatal, o que habiendo sido identificados como expuestos al VIH, sus padres abandonaron el seguimiento en los primeros 18 meses de edad, antes de determinar su estado serológico.

Etravirina es un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa

<sup>3</sup> García F, Domínguez M. La genotipificación y fenotipificación de la resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a los fármacos antirretrovirales. *Colomb Med* 2003; 34: 143-154

<sup>4</sup> Mata C, Escoto M, Torres B, Flores M, Vázquez M, Gálvez-Gastelum F et al. Natural polymorphisms and unusual mutations in HIV-1 protease with potential antiretroviral resistance: a bioinformatic analysis. *BMC Bioinformatics* 2014, 15:72

<sup>5</sup> Vázquez J, Solórzano F, Alvarez T, Sanchez G, Miranda G. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56(2):153-168

<sup>6</sup> Ministerio de salud del PERÚ. Dirección epidemiológica del Perú. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>



inversa y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente del ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima<sup>7</sup>.

En el marco del proceso de aprobación de la Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) emitió el Informe Técnico N° 08-2011<sup>8</sup> en el cual concluyó lo siguiente:

- *Etravirina es un fármaco de segunda generación utilizado como tratamiento de tercera línea debido al perfil de resistencia y a la mayor barrera genética frente al resto de los INNTR. Para los pacientes con una historia de fracaso virológico en la primera generación de INNTR, etravirina puede ser un agente eficaz. Es importante en los pacientes que tienen resistencia a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), la cuidadosa selección del tratamiento antirretroviral para lograr una óptima respuesta.*
- *Etravirina ha demostrado eficacia tras 48 semanas de tratamiento en los ensayos DUET-1 y DUET-2. Se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos en estos estudios han sido pre-tratados y presentaban resistencias frente a todas las familias clásicas de antirretrovirales.*
- *Etravirina 100mg tableta fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pre-tratados, en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.*
- *La pauta posológica recomendada es de 200mg o dos comprimidos de 100mg dos veces al día después de las comidas. Etravirina debe utilizarse sólo como parte de un régimen de combinación en pacientes con resistencia documentada a los INNTR; para el inicio de tratamiento con Etravirina, se recomienda la adición de al menos otros dos agentes plenamente activos.*
- *El perfil de seguridad de Etravirina es similar al de otros fármacos antirretrovirales. Presenta mejoras en cuanto a los efectos adversos neuro-psiquiátricos de los INNTR pero sin embargo la incidencia de rash ha sido sensiblemente superior que la del grupo control.*
- *Las guías de práctica clínica establecen esquemas de primera, segunda y tercera línea de tratamiento. En estas guías, los medicamentos nuevos (con información aún limitada) como es el caso de Darunavir/ritonavir, Raltegravir y Etravirina son considerados dentro del esquema de tercera línea.*
- *El grupo de trabajo de la OMS admite que muchos países podrían enfrentar dificultades financieras para la adopción de regímenes de tercera línea, por lo que recomienda que los programas nacionales deberían desarrollar políticas para implementar regímenes de tercera línea teniendo en cuenta el financiamiento, la sostenibilidad y la provisión de un acceso igualitario al tratamiento antirretroviral. En nuestro país, el tratamiento de 50 pacientes por el periodo de 1 año con Etravirina representaría S/.1'049,760.00.*
- *En base a la información revisada, se justificaría la inclusión de Etravirina 100mg tableta en la Norma Técnica de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) solo para el tratamiento de los pacientes adultos con fracaso a esquemas de segunda línea (según guías*

<sup>7</sup> Hospital Universitario Reina Sofía. Servicio Andaluz de Salud. Etravirina (resumen del informe para la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía). 2009

<sup>8</sup> DIGEMID MINSa. Informe Técnico N° 08-2011. Etravirina 100mg Tab. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=460>



internacionales), y siempre que se establezca mecanismos que garanticen su utilización previa autorización de un Comité responsable de la selección del esquema de tercera línea, en base a los resultados de la prueba de resistencia (genotipificación). A fin de garantizar la independencia en la toma de decisiones, se recomienda establecer la declaración de conflictos de interés por parte de los miembros del Comité.

- Teniéndose en consideración el alto costo que representa la atención con Etravirina en pacientes infectados con VIH que fracasan al tratamiento de segunda línea, la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA debe asumir las medidas que garanticen una correcta selección de pacientes candidatos a recibir la terapia con Etravirina; así como el monitoreo (presentación de informes periódicos) correspondiente de los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presentan reacciones adversas por el tratamiento a fin de evitar fracaso a esta terapia.

#### IV. Tratamiento

La Base de Datos Micromedex<sup>9</sup> indica que la dosis de Etravirina en adultos para el tratamiento de infección por VIH es de 200mg vía oral dos veces al día después de las comidas.

Etravirina no se encuentra considerada en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS<sup>10</sup> ni en la 5° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS<sup>11</sup>. La decisión final de la comisión de no incluir estos medicamentos fue debido a la tensión entre el enfoque de salud pública y el costo que estos esquemas de tercera línea representan, además de la poca experiencia con esta droga.

El Hospital de Cabueñes de España en el 2012 realizó la evaluación del medicamento Etravirina<sup>12</sup> en la cual muestran las características de la etravirina en comparación con otros medicamentos con la misma indicación:

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

<sup>9</sup> Micromedex Drug Summary Information. ETRAVIRINA. Micromedex® (version 2,0). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

<sup>10</sup> WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 19th list. April 2015

<sup>11</sup> WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th list. April 2015

<sup>12</sup> [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Etravirina\\_VIH\\_HCABUENES\\_05\\_2012.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Etravirina_VIH_HCABUENES_05_2012.pdf)



## Guías de Práctica Clínica (GPC)

La Organización Mundial de la Salud<sup>13</sup> en sus Guías de Práctica Clínica consolidadas señala que se mantiene las recomendaciones establecidas en la Guías de la OMS 2010. Al hacerlo, el Grupo de Desarrollo de Guías Clínicas enfatizó equilibrar la necesidad de desarrollar políticas para la tercera línea de tratamiento antirretroviral con la necesidad de ampliar el acceso a la primera y segunda línea de tratamiento. También reconocieron que muchos países tienen restricciones financieras que limitan la adopción de regímenes de tercera línea.

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

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

Brasil, en su Protocolo Clínico y Guía Clínica<sup>14</sup> para el manejo de la infección por el VIH en adultos, señala que la indicación de fármacos de tercera línea (darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, maraviroc y enfuvirtida), deben ser considerados para los pacientes con fracaso virológico y resistencia presente en al menos un antirretroviral en cada una de las tres clases de antirretrovirales (INTR, INNTR y IP), detectado por genotipificación.

The National Guideline Clearinghouse<sup>15</sup> en la Guía de utilización de nuevos fármacos antirretrovirales: raltegravir, etravirina y rilpivirina indican que los médicos deben consultar con un clínico con amplia experiencia con la terapia antirretroviral antes de iniciar tratamiento con maraviroc, raltegravir, etravirina o rilpivirina. Estos medicamentos deben utilizarse de manera óptima como parte de un régimen con al menos dos agentes activos más el nuevo agente. Etravirina se debe utilizar sólo como parte de un régimen de rescate antirretroviral en pacientes tratados previamente, para quienes el uso de otro agente disponible es limitado debido a la resistencia de los INNTR aprobados previamente.

En regímenes que incluyen tanto etravirina y un inhibidor de la proteasa, los médicos deben coadministrar etravirina con sólo uno de los siguientes inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir: lopinavir, darunavir o saquinavir.

The New York State Department of Health AIDS Institute<sup>16</sup>, recomienda que Etravirina debe utilizarse solo como parte de un régimen antirretroviral de rescate en pacientes tratados previamente, para quienes el uso de otros agentes disponibles es limitado debido a la resistencia de los INNTR aprobados con anterioridad. Para los regímenes que incluyen tanto Etravirina y un inhibidor de la proteasa, los médicos deben coadministrar

<sup>13</sup> World Health Organization. Consolidated ARV guidelines, June 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/art/thirdlineart/en/>

<sup>14</sup> Ministério de Saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo hiv em adultos. Brasília-2013

<sup>15</sup> Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. New antiretroviral drugs: maraviroc, raltegravir, etravirine, and rilpivirine- New York State Department of Health. Noviembre del 2013 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>

<sup>16</sup> HIV Clinical Resource. UPDATE: new antiretroviral drugs: Maraviroc, Raltegravir, Etravirine, and Rilpivirine. Office of the Medical Director, New York State Department of Health AIDS Institute. November 2011 [En línea]. hivguidelines [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/new-antiretroviral-drugs-maraviroc-Raltegravir-and-etravirine/>



Etravirina con sólo uno de los inhibidores de la proteasa como Ritonavir potenciado con Lopinavir, Darunavir o Saquinavir. Los estudios de fase III han demostrado que la Etravirina es eficaz para suprimir los niveles de ácido ribonucleico (ARN) del VIH y el aumento de los recuentos de CD4 en pacientes tratados con tres clases de resistencia, incluyendo la resistencia a los INNTR con no más de dos mutaciones. El principal efecto secundario fue el aumento del riesgo de erupción. El síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y/o insuficiencia hepática se registraron esporádicamente.

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

El Servicio AIDSinfo del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.<sup>17</sup> en su Guía para el uso de agentes antirretrovirales en la infección pediátrica por VIH, menciona lo siguiente respecto al uso de la etravirina:

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

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

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

<sup>17</sup> AIDSinfo. Guidelines for the Use on Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Non-Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs). Febrero 2014 2011 [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/>



El Ministerio de Salud de Colombia<sup>18</sup> considera dentro de sus publicaciones las alternativas terapéuticas basadas en genotipificación para los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos.

INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA REVERSA NO NUCLEÓSIDOS		
MUTACIÓN(ES)	INTERPRETACIÓN	OPCION TERAPÉUTICA
L100I	Usualmente aparece con K103N, y genera resistencia a EFV y NVP, susceptibilidad intermedia a ETR ( 2.5 en score genotípico )	Inhibidor de proteasa
K101E	Resistencia intermedia a NVP; bajo nivel de resistencia a EFV, ETR y RPV	Efavirenz
K103H/N/S/T	Resistencia a EFV, NVP. Resistencia intermedia a RVP	Etravirina, Inhibidor de proteasa
V106M	Alto nivel de resistencia A EFV, NVP.	Etravirina
E138K	Resistencia a RPV.	EFV, NVP, ETR
Y181C/L	Alto nivel de resistencia a NVP; Resistencia intermedia a EFV,RPV ; Alta resistencia a ETR ( 5.0 en score Genotípico )	Inhibidor de proteasa
Y188C/L	Alto nivel de resistencia a NVP, EFV.	Etravirina
G190/A/C/E/Q/S/T/V	Alto nivel de resistencia a NVP, EFV.	Etravirina
P225H	incrementa resistencia a EFV.	Nevirapina
M230L	Alto nivel de resistencia a NVP. Resistencia intermedia a EFV, ETR,RPV	Inhibidor de proteasa
Al menos 4 mutaciones : V90I, A98G,L100I,K101 E/H/E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, Y181C/I , GH190 A/S, M230L	Alto nivel de resistencia a ITRNN.	Inhibidor de proteasa
L100I + K103N/S	Alto nivel de resistencia a EFV, NVP. Resistencia intermedia a ETR, RPV.	Inhibidor de proteasa
L100I+K103R+V179D	Alto nivel de resistencia a EFV, NVP. Resistencia intermedia a ETR, RPV.	Inhibidor de proteasa

En la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral del adulto con infección por VIH<sup>19</sup>, se indica lo siguiente:

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

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

En la Norma Técnica de Salud para la atención integral y tratamiento antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>20</sup>, indica que en caso de primer fallo o resistencia y según genotipificación, los esquemas pueden incluir además los siguientes medicamentos antirretrovirales:

<sup>18</sup> E. Martínez. Ministerio de Salud Colombia. Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia Científica para la atención de la infección por VIH en adolescentes mayores de 13 años, adultos y mujeres residentes en Colombia. [Diapositiva] Colombia. 28 diapositivas.

<sup>19</sup> Resolución Ministerial N° 962-2014/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N°097-MINSA/DGSP-V.02 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Perú

<sup>20</sup> Resolución Ministerial N° 567-2013/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N° 102-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)". 2013 Perú.



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

### Recomendaciones de acuerdo a sumarios

En la Base de Datos UpToDate<sup>21</sup> se señala que etravirina es eficaz en pacientes que han documentado mutaciones de resistencia a INNTR considerándose que es un agente eficaz en pacientes tratados previamente con resistencia a medicamentos. Sin embargo, en pacientes tratados previamente se deben combinar con otros dos nucleósidos y se deben tener en consideración las interacciones importantes con inhibidores de la proteasa. El principal efecto secundario es el sarpullido. En estudios en animales no sugieren efectos teratogénicos aunque no se han realizado estos estudios en humanos.

### V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Schiller y Youssef-Bessier<sup>22</sup> en una revisión sistemática que incluyó seis estudios de fase II y III concluyó que la Etravirina es efectiva cuando se utiliza como parte de un régimen optimizado de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso avanzado (treatment experienced patients). Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, DUET-1 (N=612) y DUET-2 (N=593), compararon el tratamiento de Darunavir/ritonavir (DRV/r) con régimen de base optimizado basado en análogo de nucleósido combinado con Etravirina o

<sup>21</sup> Graziani A. Pharmacology of non nucleoside reverse transcriptase inhibitors. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

<sup>22</sup> Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. Clin therapy.2009;31:692-704.



placebo y el uso opcional de Enfuvirtida en pacientes con mutaciones asociadas a resistencia farmacológica. Los resultados a las 48 semanas fueron: un mayor porcentaje de pacientes tratados con Etravirina consiguieron cargas virales inferiores a 50copias/mL (61% vs 40%,  $p<0.001$ ) y mayores recuentos de CD4s (98 vs 73 células/mm<sup>3</sup>,  $p<0.001$ ). La incidencia de efectos adversos fueron similares en ambos grupos aunque el rash fue más común en los pacientes tratados con Etravirina (17% vs 9%,  $p<0.001$ ). La incidencia de efectos adversos grado 3 ó 4 fue similar en ambos grupos (25% vs 27%) pero hubo menos muertes entre los pacientes que recibieron Etravirina (1% vs 3%,  $p<0.001$ ). Los autores concluyeron que Etravirina es un INNTR efectivo cuando se usa como parte de un régimen optimizado de TARGA en pacientes adultos con VIH con tratamiento previo de INNTR.

Cesar C. Shepherd B et al<sup>23</sup>, realizaron un estudio observacional con el objetivo de estimar la necesidad y uso de regímenes de tercera línea en pacientes que inician terapia antirretroviral en América Latina, y determinar los factores asociados a la necesidad de fármacos de tercera línea. Las localidades que proporcionaron datos para este estudio fueron: Buenos Aires-Argentina, Rio de Janeiro-Brasil, Tegucigalpa-Honduras, Ciudad de México-México y Lima-Perú. En este estudio se incluyeron adultos naive ( $\geq 18$  años) que inician su primer régimen TARGA durante o después del 1 de enero del 2000. La base de datos indica que el cierre del estudio es variado según el lugar (octubre del 2012-Argentina, abril del 2013-Brasil, febrero del 2013-Honduras y México, y mayo del 2013-Perú). Los resultados primarios fueron: iniciar un régimen de primera línea y fracaso virológico después de comenzar un régimen de segunda línea.

En total se incluyeron 5853 pacientes que iniciaron TARGA (882 de Argentina, 1382 de Brasil, 918 de Honduras, 674 de México y 1997 de Perú), la mediana de edad fue de 35 años, los varones representaron el 70% de los pacientes, la mediana de CD4 fue de 147células/mm<sup>3</sup> y el 41% tuvieron SIDA antes de la TARGA. La mayoría de los pacientes (85%) inicio un régimen que contenía un INNTR; los inhibidores de la proteasa potenciado fueron prescritos como primer régimen en 697 pacientes (12%). La mediana de seguimiento fue de 3.5 años. La incidencia acumulada de pérdida durante el seguimiento fue del 8% a los 3 años, 14% a los 5 años y 21% a los 7 años. La frecuencia media de las mediciones del VIH-1 ARN registrada en la base de datos fue de 2.6 por año.

<sup>23</sup> Cesar C, Shepherd BE, Jenkins CA et al. Use of third line antiretroviral therapy in Latin America. PLoS One. 2014 Sep 15;9(9):e106887

**Table 1. Cohort description.**

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

Categorical variables are reported as percentages (count).

Continuous variables are reported as medians (interquartile range).

doi:10.1371/journal.pone.0106887.t001

A lo largo del seguimiento, 993 pacientes (71%) iniciaron un régimen de segunda línea, de estos pacientes 310 (31%) experimentaron fracaso virológico después de comenzar el régimen de segunda línea. El tiempo medio desde el inicio de la TARGA a la falla de segunda línea fue de 3.3 años. Estos pacientes fueron altamente inmunocomprometidos en TARGA con una mediana de CD4 de 107 células/mm<sup>3</sup> y el 62% experimentaron un evento previo de SIDA. 36 de estos pacientes (12%) murieron posteriormente. 32 (10%) de los fracasos se produjeron mientras hubo una interrupción del tratamiento.

**Table 2.** Second line virologic failure. Patient descriptive statistics.

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

Categorical variables are reported as percentages (count).

Continuous variables are reported as medians (interquartile range).

doi:10.1371/journal.pone.0106887.t002

Durante todo el período de seguimiento, 44 (0.8%) pacientes iniciaron un régimen de tercera línea. Entre regímenes de tercera línea, 37 (84%) contenía raltegravir, 20 (45%) contenían darunavir, 10 (23%) contenían etravirina, y 1 (2%) contenía enfuvirtida. Los regímenes de tercera línea más comunes fueron: raltegravir + IP no darunavir (22, 38%), raltegravir + darunavir (12, 21%), darunavir + INTR (10, 17%) y raltegravir + INTR (6, 10%). El número de regímenes antes de iniciar el régimen de tercera línea fue de 1 a 8, con una mediana de 3 regímenes anteriores. Ocho pacientes sólo tenían un régimen previo, y por lo tanto cambiaron directamente de la primera a la tercera línea. (Seis de estos pacientes se inició con un régimen basado en INNTR y dos comenzaron con un IP potenciado, tres fueron reportados haber cambiado a una tercera línea debido al fracaso virológico, los otros cinco cambiaron por otras razones no especificadas.) El tiempo medio desde el inicio del TARGA hasta inicio de tratamiento de segunda línea fue de 3.3 años, la mediana de tiempo desde el inicio del TARGA hasta comenzar un régimen de tercera línea fue 4.0 años. Ningún paciente de Perú y sólo uno de Honduras iniciaron un régimen



de tercera línea. Cinco (11%) pacientes que iniciaron terapia de tercera línea posteriormente murieron; las muertes ocurrieron a los 0.5, 3.2, 3.2, 4.8, y 6.3 meses después de iniciar el régimen de tercera línea.

**Table 3.** Third line regimen patient's characteristics.

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

Categorical variables are reported as percentages (count).

Continuous variables are reported as medians (interquartile range).

doi:10.1371/journal.pone.0106887.t003

Los autores del estudio concluyeron que puede ser necesario los regímenes de tercera línea en al menos 6% de los pacientes en América Latina a los 5 años de iniciar el TARGA, una proporción importante dado al gran número de pacientes con TARGA en la región.

## VI. Resumen de la evidencia en seguridad

The National Guideline Clearinghouse<sup>24</sup> en la Guía de utilización de nuevos fármacos antirretrovirales: raltegravir, etravirina y rilpivirina indica que los efectos secundarios principales con etravirina incluye erupción cutánea de leve a moderada, que puede resolverse con tratamiento. Síndrome de Stevens-Jhonson, eritema multiforme y/o

<sup>24</sup> Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. New antiretroviral drugs: maraviroc, raltegravir, etravirine, and rilpivirine- New York State Department of Health. Noviembre del 2013 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>



insuficiencia hepática fueron muy poco frecuentes; el desarrollo de cualquiera de estas condiciones garantiza la inmediata interrupción.

Etravirina no debe administrarse conjuntamente con otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI); cualquier inhibidor de la proteasa no potenciado (es decir, administrado sin ritonavir). Debido a que la etravirina es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 hepático y un inductor/inhibidor de esta enzima, las interacciones medicamentosas significativas pueden ocurrir con medicamentos concurrentes.

L Surgers y K Lacombe<sup>25</sup> realizaron una revisión sistemática para evaluar los eventos hepatotóxicos reportados en siete nuevos medicamentos antirretrovirales etravirina, rilpivirina, maraviroc, raltegravir, dolutegravir, elitegravir y darunavir.

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

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2014 para el medicamento Etravirina 472 clases de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) haciendo un total de 2470 casos<sup>26</sup>.

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

Asimismo a nivel nacional la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia<sup>27</sup>, indica que en el 2011 se reportó 01 caso de reacción adversa con etravirina en un adulto manifestándose con erupción cutánea.

<sup>25</sup> L Surgers, K Lacombe. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: A systematic review. Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology. April 2013

<sup>26</sup> The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

<sup>27</sup> The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>



## VII. Resumen de la evidencia comparativa en consumos y costos

### A. Consumos:

#### Datos Obtenidos del Ministerio de Salud:

##### Pacientes que reciben antirretrovirales de tercera línea

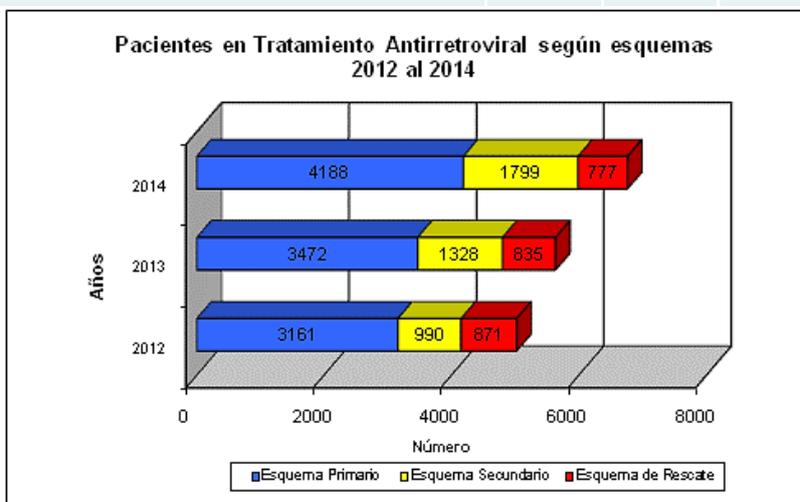
	2011	2012	2013	2014	Mar-15
Etravirina 100mg tableta					
Casos	0	1	3	18	22
Tabletas por mes	0	120	360	2160	2640
Tabletas por año	0	1460	4380	26280	32120

Fuente:

Reporte de hoja de monitoreo TARGA de las DISA/DIRESA/GERESA e IGSS (fuente de abastecimiento: DARES/MINSA). Incluye pacientes atendidos en establecimientos del MINSA, ONGs y Sanidades de las FFAA y PNP

#### Datos Obtenidos de EsSalud:

INDICADORES	2012	2013	2014
Total de Pacientes en TARV	5022	5635	6764
Casos Nuevos con tratamiento ARV	440	579	738



Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA

#### Consumos reportados por ESSALUD:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO UNIDADES				
		2010	2011	2012	2013	2014
Etravirina 100mg tableta	TB			10794	43060	81142

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA (EsSalud)



## B. Costos:

### Costos obtenidos de acuerdo a precios locales

Medicamento	Dosis (mg)/día	Costo/unidad (S/.)	Costo/dosis/día (S/.)	Costo/dosis/mes (S/.)
Etravirina 100mg tableta	400mg	17.94 <sup>28</sup>	71.76	2152.80
Etravirina 100mg tableta	400mg	13.85 <sup>29</sup>	55.40	1662.00

En la base de datos de SEACE<sup>30</sup>, SIS MINSA<sup>31</sup>, OBSERVATORIO DE PRECIOS<sup>32</sup>, Global Price Reporting Mechanims-WHO<sup>33</sup>, Health Action International (HAI Global)<sup>34</sup>, Fondo Estratégico de la OPS<sup>35</sup>, International Drug Price Indicator Guide (MSH),<sup>36</sup> Medecins Sans Frontieres (MSF)<sup>37</sup>, no se encontraron precios de Etravirina de 200mg tableta.

En la base de datos<sup>38</sup> de precios de fábrica máximos de venta al gobierno en Brasil indica los siguientes para etravirina:

- Etravirina 100mg tableta: \$ 2.90 USD
- Etravirina 200mg tableta: \$ 5.81 USD

En el banco de precios en salud de Brasil<sup>39</sup>, no se encuentran precios de etravirina 100mg y 200mg tableta.

### Costo del consumo reportado por ESSALUD:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO EN SOLES (S/.)				
		2010	2011	2012	2013	2014
Etravirina 100mg tableta	TB			149496.90	596759.00	1062912.72

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA (EsSalud)

<sup>28</sup> MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y Diresas a Marzo del 2015 [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

<sup>29</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). DARES 06/01/2014. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>30</sup> Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

<sup>31</sup> MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y Diresas a noviembre del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

<sup>32</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

<sup>33</sup> World Health Organization- WHO. Global Price Reporting Mechanism. [Internet]. [Fecha de consulta: 22 Mayo 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/Default.aspx>

<sup>34</sup> Health Action International-HAI Global. Working to increase acces to essential medicines and improve the rational use of medicines. [Internet]. [Fecha de consulta: 21 Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.haiweb.org/>

<sup>35</sup> Organización Panamericana de la Salud. Fondo Estratégico. [Internet]. [Fecha de consulta: 21 Mayo 2015]. URL disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=1159&Itemid=452&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=1159&Itemid=452&lang=es)

<sup>36</sup> Management Sciences for health (MSH). International Drug Price Indicator Guide. [Internet]. [Fecha de consulta: 21 Mayo 2015]. URL disponible en: <http://erc.msh.org/mainpage.cfm?file=1.0.htm&module=DMP&language=English>

<sup>37</sup> Medecins Sans Frontieres. Untangling the web of Antiretroviral Price Reductions 17th Edition-July 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: 22 Mayo 2015]. URL disponible en: [http://www.msffaccess.org/sites/default/files/MSF\\_UTW\\_17th\\_Edition\\_4\\_b.pdf](http://www.msffaccess.org/sites/default/files/MSF_UTW_17th_Edition_4_b.pdf)

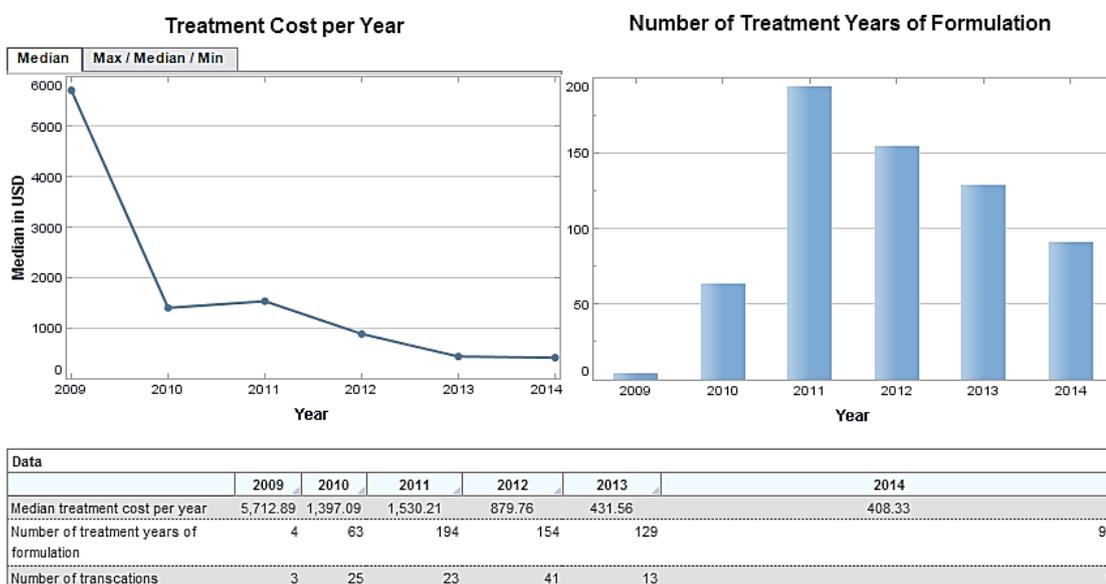
<sup>38</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos-CMED. [Internet]. Actualizado al 14 de mayo del 2015 [Fecha de consulta: 25 Mayo 2015]. URL disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/posuso/regulacaodemercado/>

<sup>39</sup> Portal da Saúde, Banco de Preços em Saúde-Brasil. [Internet]. [Fecha de consulta: 22 Mayo 2015]. URL disponible en: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/acessoPublico/cadastroRealizadoSucesso.jsf>



En la base de datos Global Price Reporting Mechanism<sup>40</sup> de la OMS muestran los datos de las tendencias de los costos de tratamiento y números de tratamiento por año hasta el 2014 del medicamento etravirina 100mg tableta.

<b>IN Name</b> <input checked="" type="checkbox"/> Etravirine [ETV] <input type="checkbox"/> Abacavir + Lamivudine + Zidovudine [ABC+3TC+ZDV] <input type="checkbox"/> Abacavir + Lamivudine + Zidovudine ABC+[3TC+ZDV] <input type="checkbox"/> Abacavir + Lamivudine [ABC+3TC]		<b>Strength</b> <input checked="" type="checkbox"/> 100 mg <input type="checkbox"/> Others...	<b>Generic</b> <input checked="" type="checkbox"/> generic <input type="checkbox"/> originator <input type="checkbox"/> Others...
<b>Region</b> <input checked="" type="checkbox"/> East Asia and Pacific <input type="checkbox"/> Europe and Central Asia <input type="checkbox"/> Latin America and the Caribbean <input type="checkbox"/> Middle East and North Africa	<b>Income Level</b> <input type="checkbox"/> Low income <input type="checkbox"/> Lower-middle income <input type="checkbox"/> Upper-middle income <input type="checkbox"/> Others...	<b>HDI Group</b> <input type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Low <input type="checkbox"/> Medium <input type="checkbox"/> n/a	<b>Manufacturer</b> <input checked="" type="checkbox"/> Aspen Pharmacare Ltd. <input type="checkbox"/> Janssen-Cilag S.p.A. <input type="checkbox"/> Others...
<b>Current Selections</b>			
IN Name	Etravirine [ETV]		
Strength	100 mg		
Manufacturer	Aspen Pharmacare Ltd., Janssen-Cilag S.p.A.		
Generic	generic, originator		



## VIII. Resumen del estatus regulatorio

La Food and Drug Administration (FDA)<sup>41</sup> establece que Etravirina en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) en pacientes mayores de 6 años de edad previamente tratados con antirretrovirales, que presentan resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI) y a otros agentes antirretrovirales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>42</sup> considera que la Etravirina administrada conjuntamente con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el

<sup>40</sup> World Health Organization – WHO. Global Price Reporting Mechanism. [Internet]. [Fecha de consulta: 22 Mayo 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/Default.aspx>

<sup>41</sup> Food and Drug Administration (FDA). ETRAVIRINE [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

<sup>42</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Etravirina [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales y en pacientes pediátricos previamente tratados con antirretrovirales a partir de los 6 años de edad. La indicación en adultos se basa en los análisis a la semana 48 de 2 ensayos Fase III en pacientes ampliamente tratados en los que se investigó Etravirina en combinación con un tratamiento de base optimizado que incluía darunavir/ritonavir.

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

En la base de datos de NEWPORT<sup>43</sup> se encontró que en varios países la fecha estimada de vencimiento de la patente para etravirina es el 2019. En la misma base de datos el "Libro Naranja" de Estados Unidos sobre patentes indica:

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

En la base de datos "List of Prequalified Medicinal Products"<sup>44</sup> de la OMS, Etravirina de 100mg (11/09/2012) y 25mg (21/10/2013) se encuentra precalificado.

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

## IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Etravirina 100mg y 200mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con falla virológica según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y con autorización previa del Comité de Expertos en atención integral de pacientes infectados con VIH/SIDA.

<sup>43</sup> Thomson Reuters. NEWPORT™. [Internet]. [Fecha de consulta: Mayo del 2015]. URL disponible en: <http://thomsonreuters.com/en/products-services/pharma-life-sciences/pharma-business-development/newport-premium.html>

<sup>44</sup> World Health Organization- WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: 22 Mayo 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>