



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	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)
Solicitante:	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

Medicamento solicitado:	Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg + Emtricitabina 200mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento alternativo de pacientes con VIH (+) que tienen alguna contraindicación y reacción adversa con el uso de efavirenz
Institución que lo solicita:	Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
Número de casos anuales:	350 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Tenofovir (TDF) + Emtricitabina (FTC)
Formulación propuesta para inclusión	Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg + Emtricitabina 200mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg tableta Lamivudina 150mg tableta

Para realizar la evaluación de la combinación a dosis fija de tenofovir/emtricitabina como esquema alterativo de primera línea para el tratamiento de pacientes infectados con VIH que tienen alguna contraindicación y reacción adversa con el uso de efavirenz se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en base a la pirámide Hynes, investigando en la base datos de Uptodate, BestPractice, DynaMed, Tripdatabase, Cochrane, PubMed, y las Agencias Reguladores de la EMA y FDA, del 2005 al 2015. Los términos de búsqueda fueron "tenofovir AND emtricitabine AND HIV", "efavirenz AND adverse event". Se seleccionaron los estudios clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios pivotales y Guías de Práctica Clínica, que compararon regímenes conteniendo tenofovir/emtricitabina con otros regímenes de terapia antirretroviral y estudios con reacciones adversas reportadas con el uso de efavirenz. La información seleccionada fueron los siguientes: 04 Guías de Práctica Clínica, 02 meta-análisis, 02 revisión sistemática, 1 estudio observacional y 1 estudio pivotal.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

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

² 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.



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.³

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 antirretroviral⁴. 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)⁵. 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/mm⁶.

El objetivo de la terapia antirretroviral para la infección por el VIH-1 es retrasar la progresión de la enfermedad e incrementar la supervivencia 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)⁷. 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, el TAR a lo largo de la vida 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

³ Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH/SIDA. Nota descriptiva N° 360. Octubre de 2013

⁴ Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH/SIDA. Nota descriptiva N° 360. Octubre de 2013

⁵ Permpalung N, Putcharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin. Pharmacother. (2012) 13(16):2301-2317

⁶ 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

⁷ European Medicines Agency (EMA). Efavirenz Emtricitabine y Tenofovir. Scientific Discussion. 2007



mismos regímenes de TAR son administrados una vez al día (OD) en comparación con dos veces al día (b.i.d.).⁸

Los ensayos clínicos recientes actualmente están focalizados a evaluar regímenes de antirretrovirales de una vez al día y regímenes de única tableta (STR)⁹, sin embargo existe poca información sobre el impacto del 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 día¹⁰. A pesar que la adherencia al tratamiento anti-retroviral (TARV) ha sido establecida como un pilar fundamental en la reducción de la morbi-mortalidad de la infección por VIH/SIDA; sin embargo, su eficacia terapéutica no está exenta de problemas, ya que se han reportado efectos adversos para todos los anti-retrovirales disponibles, constituyendo la principal causa de falta de adherencia al tratamiento. Actualmente se señala que 96% de los pacientes que reciben TARV presentan, como mínimo, una situación clínica o un medicamento que podría generar problemas de inseguridad o inefectividad de la terapia. Por tanto, la identificación, prevención y manejo de las reacciones adversas e interacciones medicamentosas se considera un aspecto de gran trascendencia en la consecución de los objetivos terapéuticos en la farmacoterapia de estos pacientes.¹¹

Desde 2002, la OMS ha recomendado ya sea nevirapina (NVP) o efavirenz (EFV), como parte de la terapia antirretroviral de primera línea. El actual conjunto de directrices de tratamiento de la OMS, publicado en 2010, afirman que estos dos fármacos tienen una eficacia clínica similar pero diferente perfil de toxicidad. Una mayor incidencia de erupción, Síndrome de Stevens-Johnson, y hepatotoxicidad se ha asociado con NVP en comparación con EFV, mientras que EFV se ha asociado con una mayor incidencia de síntomas del sistema nervioso central (SNC). Además, hay la preocupación que EFV pueda ser teratogénico. Datos más recientes, sin embargo, sugieren que EFV puede tener superior eficacia clínica y disminución de la toxicidad. Por otra parte, recientes revisiones sistemáticas no han encontrado ninguna evidencia de aumento del riesgo de teratogenicidad asociado con EFV, apoyando el cambio hacia el uso efavirenz independientemente del estado de embarazo.¹²

La Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA¹³ estima que el porcentaje de pacientes que presentarían reacciones adversas asociadas a efavirenz es el 13%, esto permitiría el cambio de la CDF de tenofovir/emtricitabina/efavirenz por el esquema de la CDF de tenofovir/emtricitabina + un tercer antirretroviral + INNTI. Esta información fue sustentada con los siguientes estudios; el estudio de Cohen et al. (2014) donde se reportó que el 8.7% de pacientes (34 de 392) que recibían el esquema con TDF/FTC/EFV, descontinuaron por un evento adverso, estos eventos adversos fueron desórdenes psiquiátricos (18), desórdenes del sistema nervioso central (7), desórdenes de la piel (7) y 2 fallecimientos no relacionados con la droga de estudio; en el estudio de Daar et al. (2011), se estimó que los pacientes que cambiaron efavirenz (del esquema TDF/FTC/EFV) fue el 9% (42 de 461), y finalmente, el estudio publicado por Abgrall et al. (2013) (que incluyó 21 801 pacientes de 18 cohortes de Europa y EEUU), encontró en el

⁸ Pernalung N, Putharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13(16):2301-2317

⁹ Pernalung N, Putharoen O, Avihingsanon A, Ruxrungtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. *Expert Opin. Pharmacother.* (2012) 13(16):2301-2317

¹⁰ 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.

¹¹ Bernal F. et al. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (5): 507-512

¹² Shubber Z et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013, 27:1403–1412

¹³ Información remitida por la Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA



análisis multivariado que el 12.4% de pacientes que recibían EFV cambiaron este medicamento en un tiempo medio de 28 meses.

A continuación se muestra el número de casos por esquema de tratamiento que incluyen Lamivudina o Emtricitabina y Tenofovir¹⁴:

Esquemas de tratamiento que incluyen Lamivudina o Emtricitabina y Tenofovir

Esquema de Tratamiento PVVS	N° de pacientes a Dic – 2014
TDF+3TC+LPV/rtv	308
TDF+3TC+ATV+rtv	244
TDF+3TC+NVP	108
TDF+3TC+RAL	18
TDF/FTC*+LPV/rtv	12
TDF/FTC*+ATV+rtv	10
TDF+3TC+RAL+DRV/rtv	6
TDF+3TC+DRV/rtv	5
TDF+3TC+ABC+ATV+rtv	4
TDF+3TC+ABC+LPV/rtv	4
TDF+3TC+DRV/rtv	4
TDF+3TC+ETV	3
TDF+3TC+LPV/rtv+RAL	3
TDF+3TC+RTV	2
DRV/rtv+RAL+ETV+TDF+3TC	1
TDF+3TC+ATV+rtv+RAL	1
TDF+3TC+LPV/rtv+ETV	1
TDF+3TC+LPV/rtv+ETV	1
Total	735

* Participantes en ensayos clínicos. Reciben la coformulación a través de ONG

IV. Tratamiento

Los medicamentos antirretrovirales (ARV) de acuerdo a su mecanismo de acción se clasifican en seis clases¹⁵:

- Nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (INTI),
- No nucleósido/nucleótido inhibidores de la transcriptasa inversa (INNTII),
- 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 a dosis fija de dos principios activos, emtricitabina y tenofovir, ambos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI). El medicamento fue desarrollado combinando las mismas dosis y regímenes de los compuestos individuales con la intención de apoyar la adherencia del paciente al tratamiento¹⁶. En el informe de evaluación del Comité de la EMA (CHMP)¹⁷ respecto a la farmacocinética de la combinación a dosis fija de TDF/FTC se menciona que los datos del estudio GS-104-172 demostraron la bioequivalencia entre

¹⁴ Información remitida por la Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA

¹⁵ Pempalung N, Puthachoen O, Avihingsanon A, Ruxrungham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin. Pharmacother. (2012) 13(16):2301-2317.

¹⁶ European Medicines Agency (EMA). Efavirenz y Emtricitabine. Scientific Discussion. 2007

¹⁷ European Medicines Agency (EMA). Efavirenz Emtricitabine y Tenofovir. Scientific Discussion. 2007



la combinación a dosis fija de TDF/FTC y ambas sustancias administradas individualmente en la misma dosis.

Guías de Práctica Clínica

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁸ 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 ó TDF/3TC/EFV ambas en CDF.

En caso que la CDF de TDF+3TC (o FTC) + EFV esté contraindicado o no esté disponible, se pueden emplear otros regímenes administrados una o dos veces al día que contengan AZT+3TC+EFV, AZT+3TC+NVP, o TDF+3TC (o FTC) + NVP como regímenes alternativos de primera línea en pacientes que nunca hayan estado expuestos al tratamiento antirretroviral (TAR). Pese a que se consideran opciones equivalentes, tienen

potencia fármacológica preferida. Otros fármacos disponibles

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>).

¹⁸ 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.



Los fundamentos y evidencias justificativas de las directrices del paso a Tenofovir+Lamivudina (o emtricitabina) + Efavirenz como opción preferida de primera línea se basa en una revisión sistemática en la que se compararon seis regímenes que proporcionó evidencias de calidad intermedia que la administración una vez al día de la combinación de TDF+3TC (o FTC) + EFV se asocia con menos frecuencia a eventos adversos graves y proporciona una mejor respuesta terapéutica y virológica en comparación con otros regímenes administrados una o dos veces al día. Otra revisión sistemática reveló que, en comparación con los pacientes tratados con EFV, los tratados con NVP tienen dos veces más probabilidades de interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos. El Grupo de elaboración de las directrices también examinó un meta-análisis publicado y un análisis más actualizado que no mostraron un aumento del riesgo de defectos congénitos con el EFV, en comparación con otros ARV utilizados durante el primer trimestre del embarazo. La 3TC y la FTC son similares desde el punto de vista farmacológico. El TDF+3TC (o FTC) + EFV ofrece buenas posibilidades de armonizar el tratamiento en diferentes grupos de población: el TDF/FTC o el TDF/3TC son los INTI básicos preferidos en pacientes coinfectados por VIH y VHB, y pueden utilizarse en pacientes con TB y en embarazadas. El EFV es el INNTI preferido para los pacientes infectados por VIH con TB (compatibilidad farmacológica con los antituberculosos) y para los coinfectados por VIH y VHB (menor riesgo de hepatotoxicidad), y puede utilizarse en embarazadas, incluso durante el primer trimestre.

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*”¹⁹, 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.

La Guía fue actualizada en abril 2015 en las que se realizaron cambios en la lista de regímenes recomendados, alternativos y otros para pacientes naïve. Estos cambios fueron realizados en base a nuevos datos de ensayos clínicos y estudios de cohortes, así como experiencia en la práctica clínica. Entre estos cambios se consideran los siguientes:

- Cinco regímenes recomendados para la terapia antirretroviral (ART) de pacientes naïve:

Cuatro regímenes en base a inhibidores de la integrasa (INSTI) y un régimen en base a un IP potenciado con ritonavir (IP/r).

- Dolutegravir/abacavir/lamivudina: solamente para pacientes quienes son HLA-B*5701 negativo **(AI)**
- Dolutegravir más tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir)/emtricitabina **(AI)**
- Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina: solamente para pacientes con tratamiento pre-antirretroviral CrCl >70mL/min **(AI)**
- Raltegravir más tenofovir/emtricitabina **(AI)**

Un régimen en base a un IP potenciado

¹⁹ 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. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 19-05-2015



- Darunavir/ritonavir plus tenofovir/emtricitabina (AI)

- Los resultados de un ensayo clínico comparativo grande en la que comparan atazanavir/ritonavir (ATV/r) más TDF/FTC con darunavir/ritonavir (DRV/r) o raltegravir (RAL) más TDF/FTC mostraron una mayor tasa de toxicidad relacionada a la interrupción en el brazo de ATV/r. Por lo tanto, ATV/r más TDF/FTC se ha cambiado de la categoría de recomendado a la alternativa.
- El Grupo también cambió EFV/TDF/FTC de la categoría de recomendado a la categoría de alternativo debido a las preocupaciones sobre la tolerabilidad de efavirenz (EFV) en los ensayos clínicos y la práctica, sobre todo la alta tasa de toxicidades relacionadas al sistema nervioso central (SNC), y una posible asociación con tendencias suicidas observado en un análisis de cuatro estudios clínicos.
- Los regímenes que figuraban en la lista como recomendado para los pacientes con una situación basal de ARN del VIH <100000copias/mL o recuento de CD4 >200células/mm³ se encuentran ahora en la categoría alternativa u otros, con la misma advertencia para limitar su uso a los pacientes con los niveles de ARN del VIH y CD4 citados.
- Dos regímenes que utilizan menos de dos INTI (DRV/r más RAL y lopinavir/ritonavir [LPV/r] más 3TC) figuran entre los otros regímenes, con la advertencia que su uso se limita a los pacientes que no pueden tomar TDF o ABC.
- Las coformulaciones de ATV y DRV con cobistat (COBI) se han adicionado al régimen alternativo.

La European AIDS Clinical Society (EACS)²⁰ 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:

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 ^(VII) o TDF/FTC	ABC/3TC coformulado TDF/FTC coformulado EFV/TDF/FTC coformulado RPV/TDF/FTC coformulado
IP/r		
ATV/r ^(IV) DRV/r ^(IV)	ABC/3TC ^(VII) 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 ^(V) 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 ^(III)	
ITIAN	
ddI/3TC o ddI/FTC ^(VIII) TDF-3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC coformulado
Inhibidores del CCR5	
MVC ^(VI)	Sólo si VIH con tropismo CCR5 ^(VII)
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 en 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)"²¹, 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.

La "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)"²² del Ministerio de Salud del Perú establece:

- 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:

Esquema de elección	Dosificación	Observaciones	Esquemas alternativos	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).		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.

²¹ 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

²² 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). Resolución N° 000000-2014-MINSA

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Nachega et al.²³ 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
Parietti [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%).



- 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; $p=0.0002$).

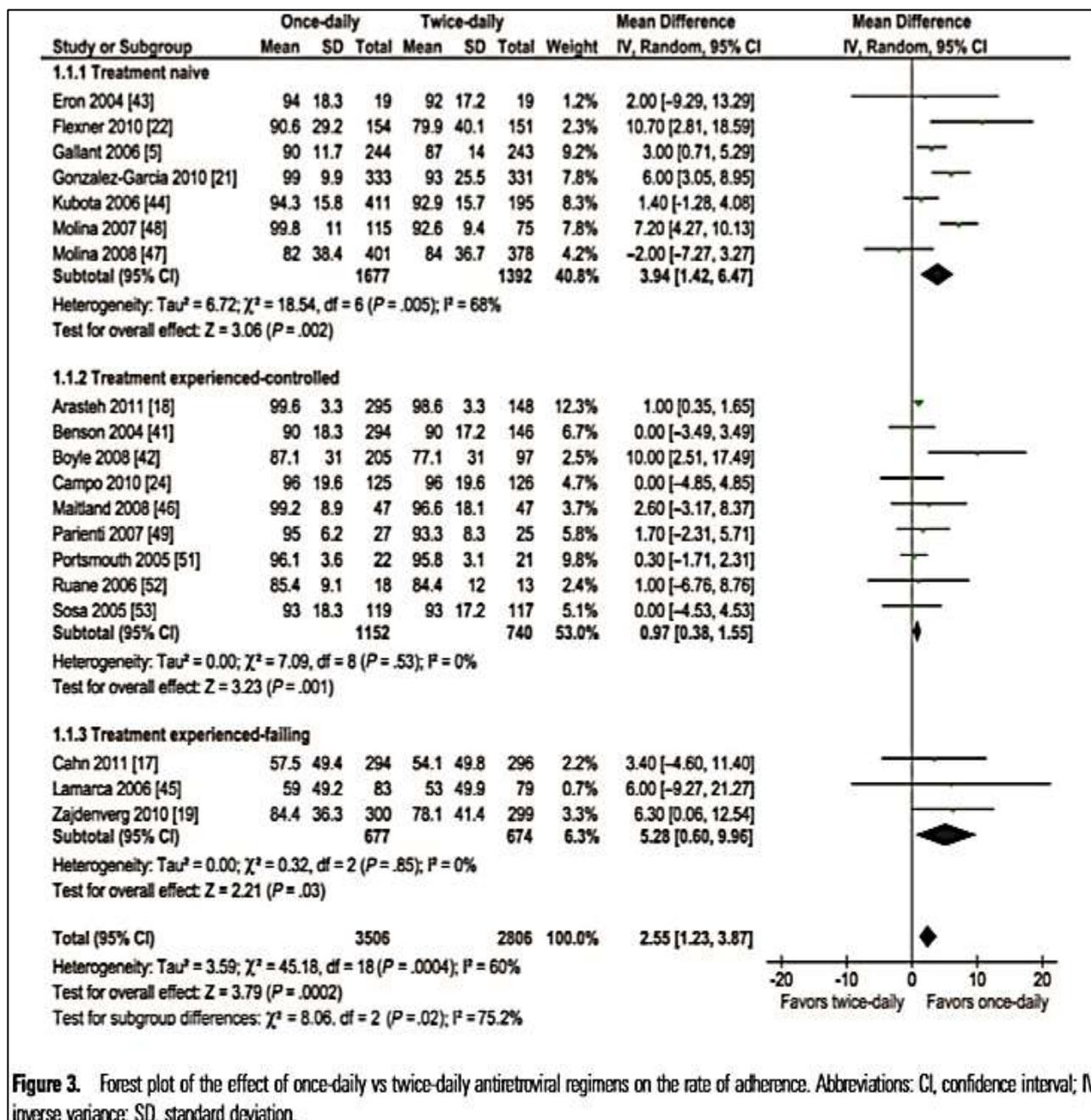


Figure 3. Forest plot of the effect of once-daily vs twice-daily antiretroviral regimens on the rate of adherence. Abbreviations: CI, confidence interval; IV, inverse variance; SD, standard deviation.

- 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.

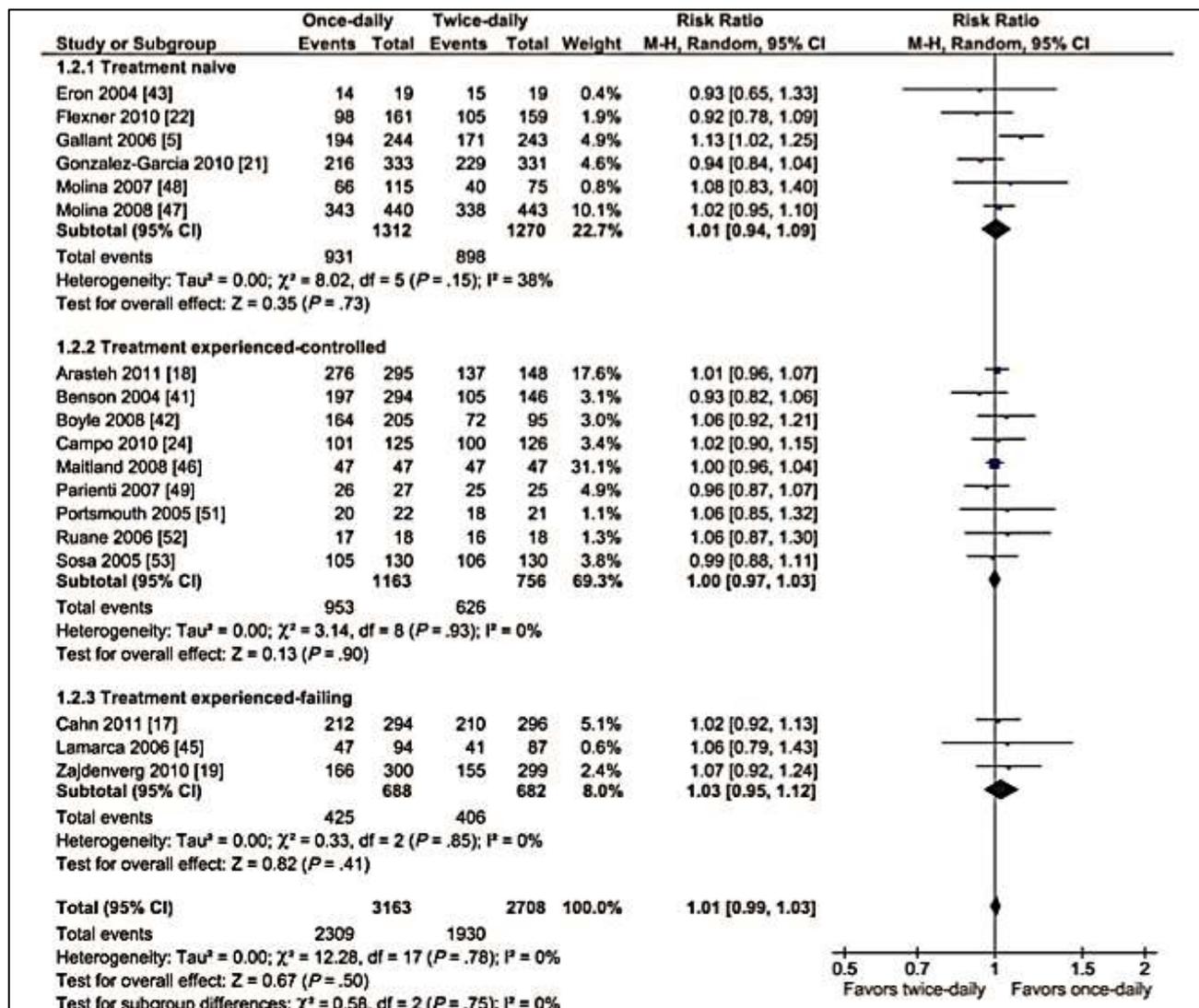


Figure 4. Forest plot of the effect of once-daily vs twice-daily antiretroviral regimens on virologic suppression (plasma RNA HIV level <50 or <200 copies/mL). Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; M-H, Mantel-Haenszel.

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 consideraron 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.,²⁴ 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.

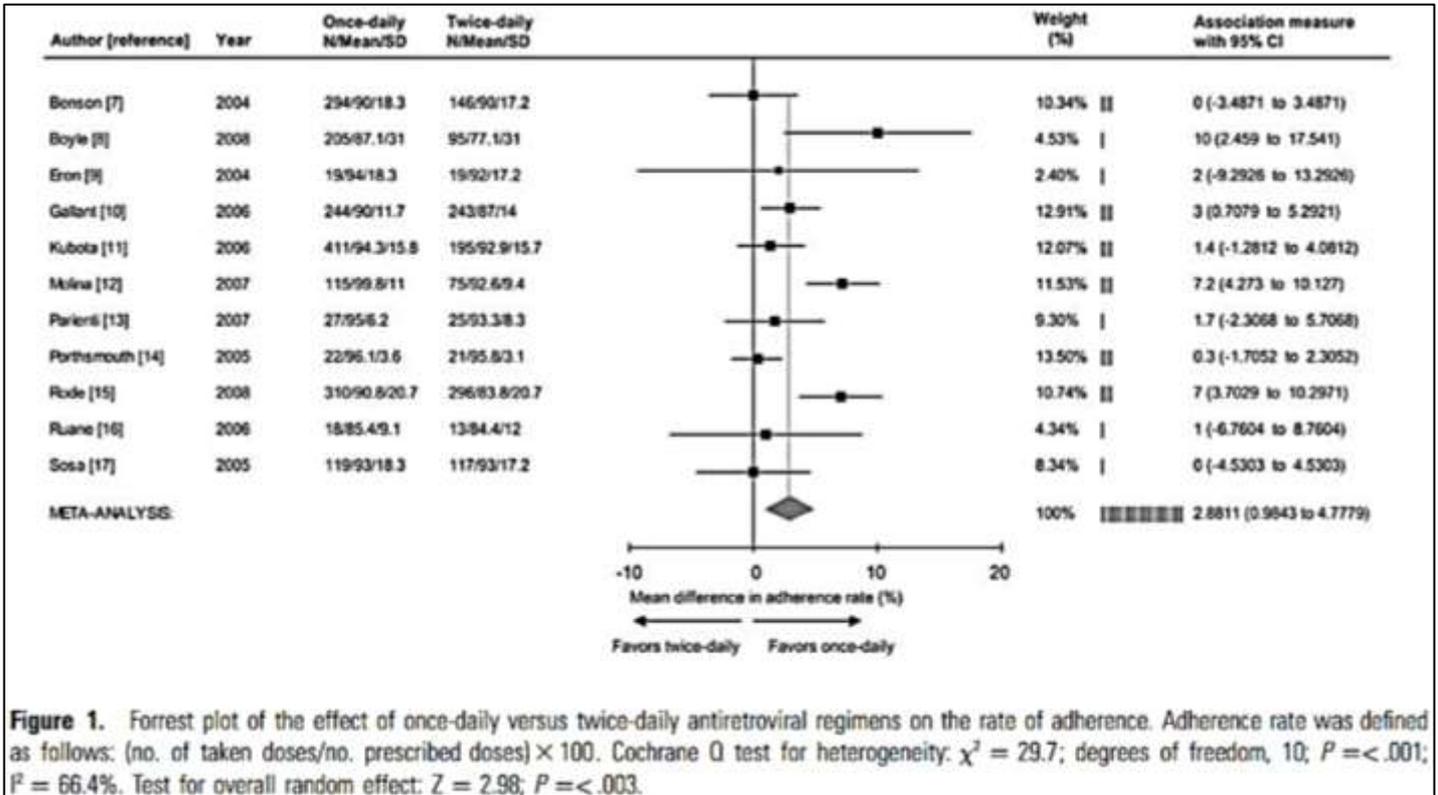
Study	Year	Treatment regimen		Population or study type	All components given once per day ^a	Duration of follow-up, weeks	Means of assessing adherence
		Once-daily regimen	Twice-daily regimen				
Benson et al. [7]	2004	FTC , D4T or AZT, and an NNRTI or a PI	3TC , D4T or AZT, and an NNRTI or PI	Switch	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-naïve subjects	No	48	MEMS
Gallant et al. [10]	2006	TDF , FTC , and EFV	AZT , 3TC , and EFV	Treatment-naïve subjects	Yes	48	Pill count
Kubota et al. [11]	2006	ABC , 3TC , and a third agent	ABC , 3TC , and a third agent	Treatment-naïve subjects	No	12	Pill count
Molina et al. [12]	2007	LPV-RTV , TDF, and FTC	LPV-RTV , TDF, and FTC	Treatment-naïve 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.

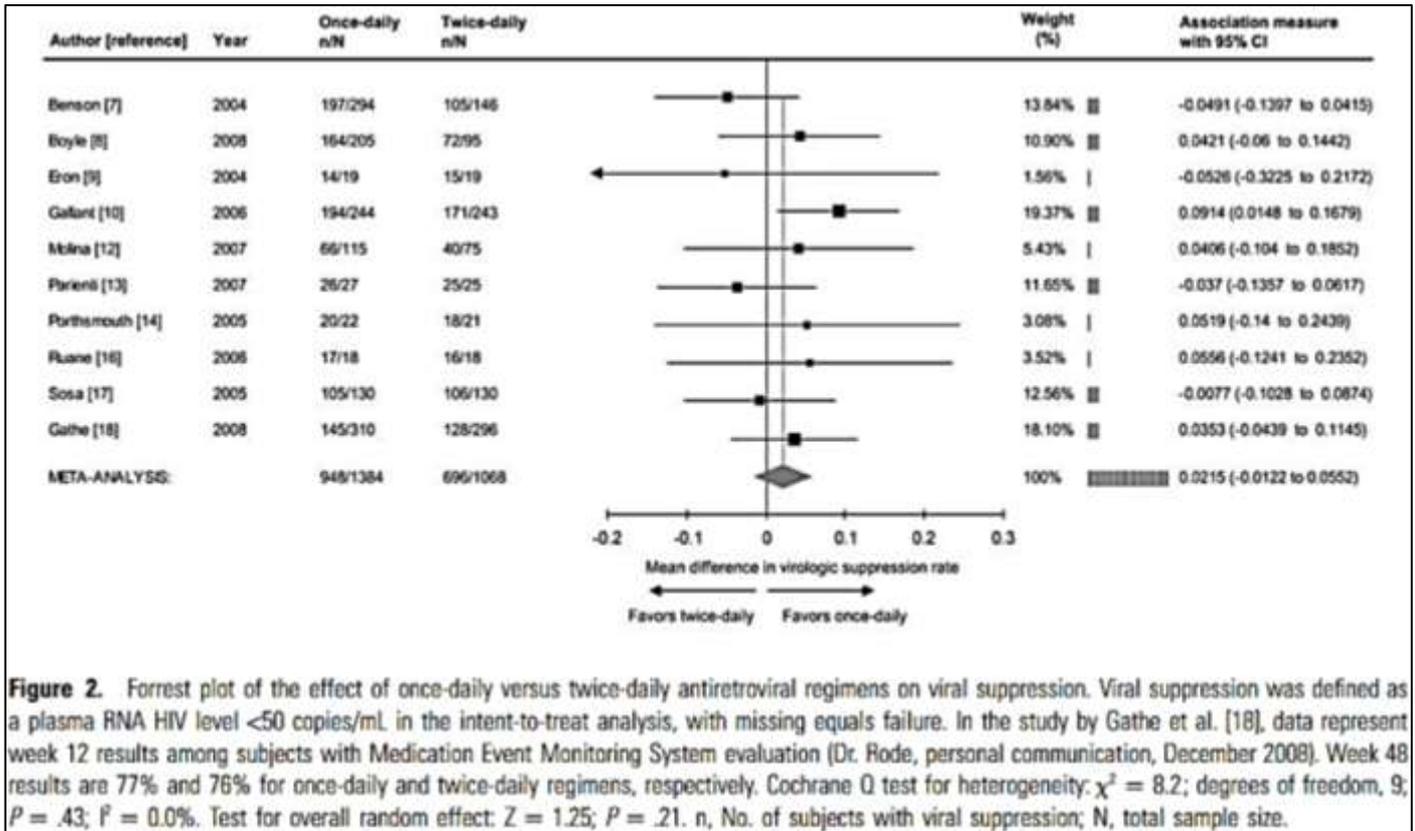
^a In the once-daily regimen group.

²⁴ Pariant 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.

- 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).



- 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 < 50 copias/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%; $p = 0.23$).



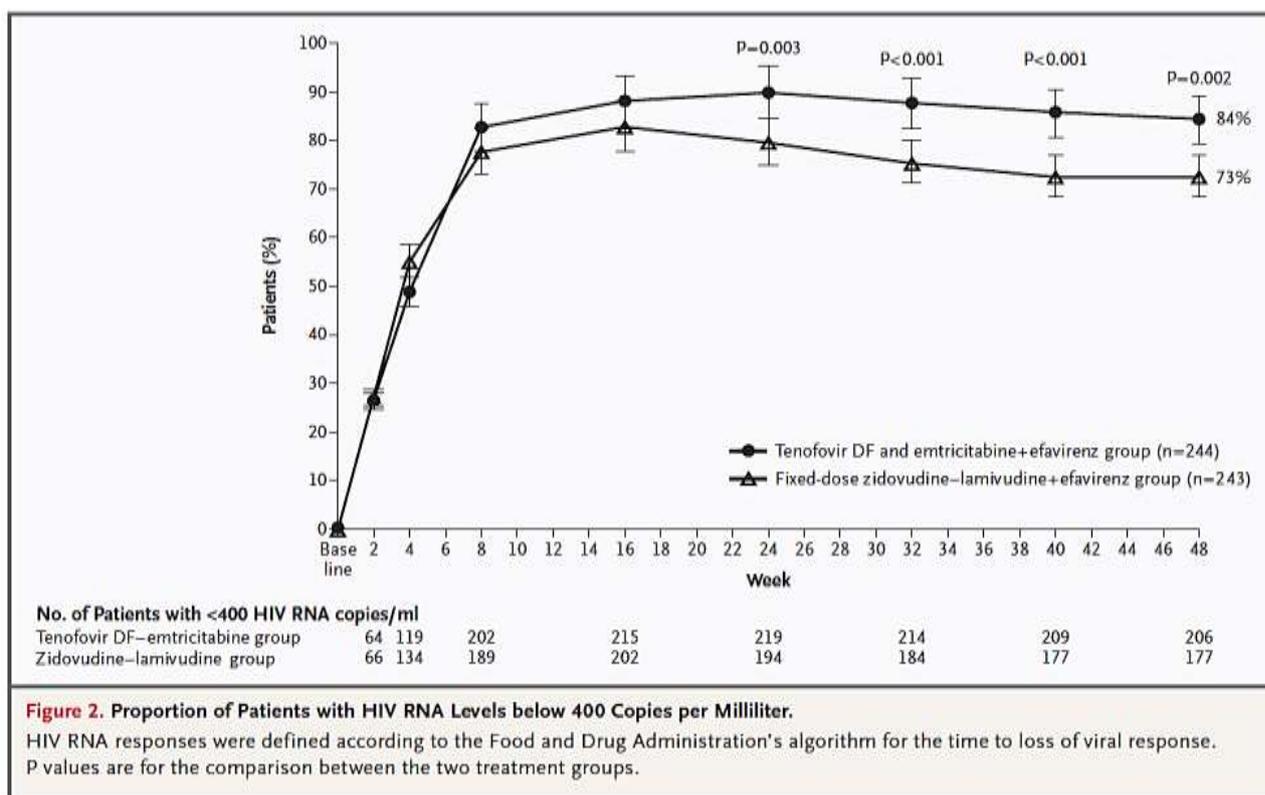
Los investigadores en el análisis mencionaron lo siguiente:

- 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.²⁵, 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 del ARN <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 del 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/mm³ 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

²⁵ 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



empleó la CDF de TDF/FTC, se usaron los medicamentos antiretrovirales 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 presentados para la autorización de comercialización por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de la FDA y la EMA se han comparado directamente la CDF de TDF/FTC vs los medicamentos por separado.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluyó en su lista 15° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales²⁶ basándose en la evidencia de la efectividad comparativa y la seguridad de ensayos presentados para la aprobación regulatoria de los EEUU. y dos estudios de bioequivalencia y farmacocinética que fueron presentados para la aplicación ante el Comité. No es claro que los grandes estudios utilizaran la propuesta de la CDF. Los datos de seguridad se basaron en el uso de los componentes individualmente y en combinación, no como una CDF, es así como fueron presentados en las aplicaciones de los componentes individuales. 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; hay limitada información sobre su uso en mujeres embarazadas y es específicamente recomendado para uso en pacientes coinfectados con el VHB), 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) y con una nota adjunta en la que se señale que lamivudina es una alternativa aceptable a emtricitabina, basado en el conocimiento de la farmacología, patrones de resistencia y los ensayos clínicos de los antiretrovirales.²⁷

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

La Food and Drug Administration (FDA) en la Ficha Técnica aprobada de la combinación a dosis fija²⁸, 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 disoproxil fumarato, un componente de la CDF, en combinación con otros antiretrovirales.

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.

El Grupo de elaboración de las directrices unificadas sobre el uso de los antiretrovirales de la OMS²⁹ indica los principales tipos de toxicidad con el uso de tenofovir y efavirenz, así como los factores de riesgo y medidas propuestas señalados en la siguiente tabla:

²⁶ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 15th list. April 2007

²⁷ 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)

²⁸ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de TRUVADA® (Tenofovir/Emtricitabina) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



ARV	Principales tipos de toxicidad	Factores de riesgo	Medidas propuestas
TDF (169)	Disfunción tubular renal, síndrome de Fanconi	Nefropatía subyacente Edad avanzada IMC < 18,5 (o peso < 50 kg) Diabetes mellitus no tratada Hipertensión no tratada Uso simultáneo de otros fármacos nefrotóxicos o de IP potenciados	Si el TDF se está utilizando en el TAR de primera línea, cámbiese por AZT o d4T o ABC Si el TDF se está utilizando en el TAR de segunda línea (después de que se haya utilizado d4T + AZT en el TAR de primera línea), cámbiese por ABC o ddl
	Disminución de la densidad mineral ósea	Antecedentes de osteomalacia y fracturas patológicas Factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea	
	Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis	Exposición prolongada a análogos de los nucleósidos Obesidad	
	Exacerbación (brotes) de la hepatitis B	Suspensión del TDF por toxicidad	Utilícese un fármaco alternativo para tratar la hepatitis (entecavir, por ejemplo)
EFV	Toxicidad persistente del sistema nervioso central (por ejemplo, sueños anormales, depresión o confusión mental)	Depresión u otros trastornos mentales (pasados o en condiciones basales) Administración durante el día	NVP. Si el paciente no tolera los INNRT, utilícese IP
	Hepatotoxicidad	Hepatopatía subyacente Coinfección por VHB y VHC Uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos	
	Convulsiones	Antecedentes de convulsiones	
	Reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson	Desconocidos	
	Riesgo de defectos del tubo neural (muy bajo en humanos) (122,140)		
	Ginecomastia		

Asimismo, en las directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales de la OMS³⁰ se menciona respecto a la farmacovigilancia de los antirretrovirales en el cual se indica lo siguiente:

Para actualizar las orientaciones técnicas, la OMS ha encargado revisiones sistemáticas sobre tipos específicos de efectos tóxicos asociados a ARV fundamentales y sobre estrategias de monitorización con pruebas de laboratorio. Dichas revisiones destacaron las deficiencias que todavía quedan con respecto al potencial aumento del riesgo de toxicidad asociado al uso prolongado de ARV, al uso de estos fármacos en embarazadas y mujeres lactantes, en niños y adolescentes y en grupos de población con factores de riesgo, y también con respecto al papel de las pruebas de laboratorio en la farmacovigilancia. Las evidencias disponibles se limitan a estudios de corta duración o con muestras reducidas. Es esencial monitorizar el uso de los ARV en países con escasos recursos donde los efectos tóxicos pueden presentar características diferentes relacionadas con factores ambientales o conductuales, la prevalencia de otras afecciones o el uso simultáneo de otros fármacos. La puesta en práctica de la farmacovigilancia

²⁹ 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.

³⁰ 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.



brindará oportunidades para obtener evidencias sobre tipos específicos de efectos tóxicos, aumentar la confianza en el uso de los fármacos, identificar grupos de población con factores de riesgo y planificar estrategias preventivas. El Grupo de elaboración de las directrices alentó a la OMS a que refuerce las actividades de farmacovigilancia para ampliar las evidencias en aspectos clave, tales como el posible aumento del riesgo de toxicidad asociado al uso prolongado de los ARV, la toxicidad renal y ósea del TDF en adultos y niños, la seguridad de los regímenes con EFV y TDF en embarazadas y mujeres lactantes o el uso del TDF en niños, adolescentes y grupos de población con factores de riesgo asociados. El desarrollo de marcadores de laboratorio para monitorizar la función renal en pacientes tratados con TDF es otro tema de investigación importante.

Farmacovigilancia del Tenofovir (TDF)

La nefrotoxicidad del TDF se caracteriza por disfunción tubular proximal, que se puede asociar a lesiones renales agudas o nefropatías crónicas. No hay estudios que hayan comparado adecuadamente las estrategias de farmacovigilancia en pacientes tratados con TDF, tales como la monitorización sistemática, la atención sin monitorización o la monitorización incidental si la clínica plantea su necesidad. En un ensayo clínico (DART) en el que se comparó la monitorización clínica con la monitorización mediante pruebas de laboratorio se observó que los pacientes tratados con TDF tienen mayor riesgo de reducción del filtrado glomerular estimado, pero no mayor riesgo de insuficiencia renal a lo largo de una mediana de 5 años de seguimiento (evidencias de calidad baja). En algunos estudios observacionales de cohortes se ha observado que el uso del TDF se asocia a un aumento del riesgo de nefropatía crónica. No obstante, el tiempo de exposición al TDF en todos estos estudios se ha considerado demasiado breve para mostrar un aumento a largo plazo del riesgo de insuficiencia renal, fracturas o alteraciones de la distribución de la grasa. Queda por evaluar cuál es el mejor parámetro para monitorizar la nefrotoxicidad relacionada con el TDF; mientras tanto, la determinación de la creatinina no es obligatoria para iniciar el tratamiento con TDF. No obstante es aconsejable en pacientes de alto riesgo (los de edad más avanzada, con nefropatías subyacentes, diabetes de larga duración o hipertensión no controlada tratados simultáneamente con IP potenciados o fármacos nefrotóxicos) para detectar y limitar una mayor progresión de la disfunción renal. También se ha observado una alta frecuencia de glucosuria en pacientes sin diabetes biopsiados por nefrotoxicidad del TDF con elevación de la creatinina sérica, en comparación con los pacientes tratados con TDF que presentan una filtración glomerular normal, lo cual indica que la determinación de la glucosuria con tiras reactivas puede ser una prueba costoefectiva de detección de lesiones renales graves inducidas por el TDF.

En niños se han observado reducciones de la densidad mineral ósea relacionadas con el TDF, aunque no está claro cuál podría ser el impacto de esas reducciones en el crecimiento y el riesgo de fracturas en el futuro. Además, aun no se ha hallado un método exacto y viable de medición de la densidad mineral ósea, y sigue habiendo dudas importantes sobre la mejor forma de monitorizar la toxicidad ósea del TDF en niños. La absorciometría de rayos X de energía dual no resulta posible en la mayoría de los entornos, pero se recomienda una monitorización cuidadosa del crecimiento mientras el niño este recibiendo tratamiento con TDF.

Consideraciones clínicas: La monitorización de laboratorio no es obligatoria para iniciar el tratamiento con TDF. La medición sistemática de la tensión arterial puede ser útil para evaluar la hipertensión. Se pueden utilizar tiras reactivas para detectar la glucosuria o la nefrotoxicidad grave por TDF en pacientes sin diabetes que estén tomando regímenes que contengan TDF. Si es posible determinar la creatinina de forma sistemática, se utilizará la FGe en condiciones basales antes de instaurar regímenes con TDF. No se deben instaurar tratamientos con TDF cuando la FGe sea $<50\text{mL/min}$, ni en caso de diabetes de larga duración, hipertensión no controlada o insuficiencia renal. Se debe seguir el crecimiento de los niños tratados con TDF.

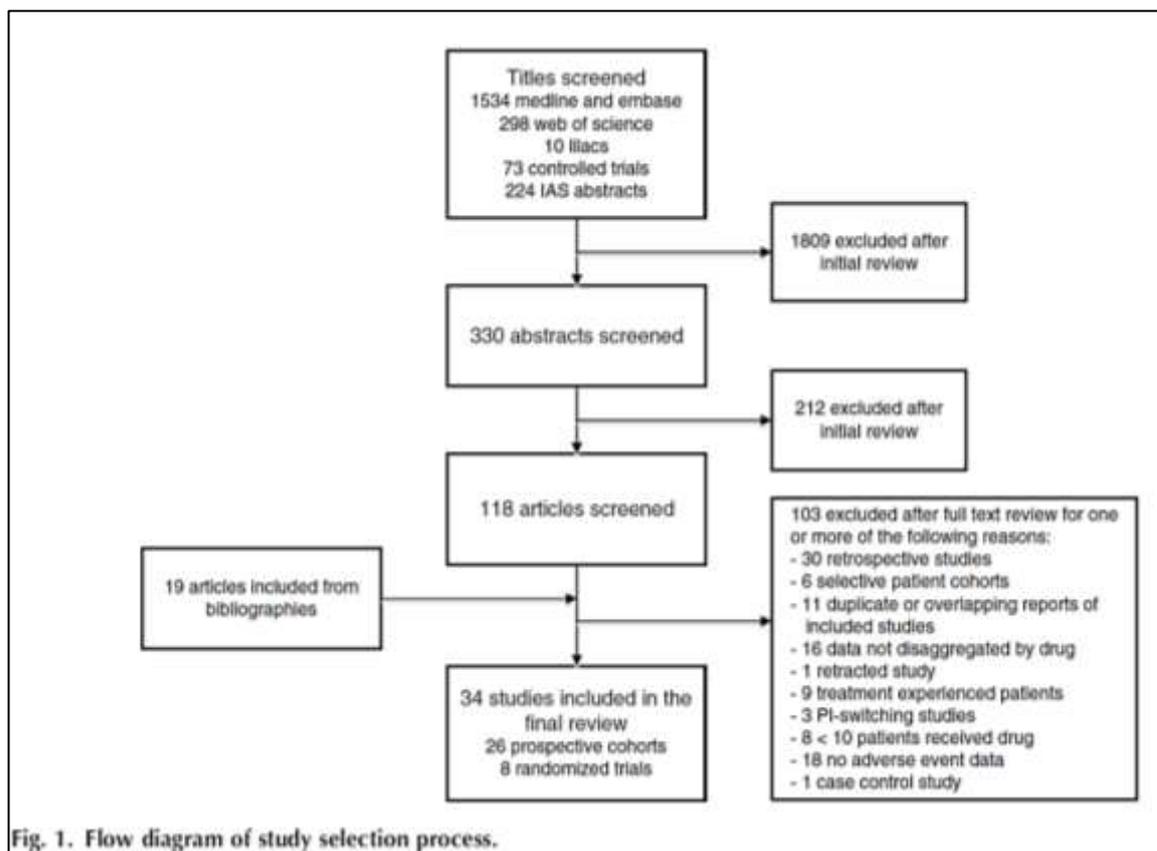
Principales lagunas de la investigación: Son necesarios más datos sobre la mejor forma de monitorizar la función renal en pacientes tratados con regímenes que contengan TDF

(monitorización sistemática o selectiva en grupos de alto riesgo, administrando fármacos alternativos a los pacientes de alto riesgo). Además, hacen falta más datos para conocer la frecuencia y la importancia clínica de las reducciones de la densidad mineral ósea en niños. Hay que encontrar métodos más exactos y más asequibles para monitorizar la toxicidad ósea en este grupo de población.

Farmacovigilancia del Efavirenz (EFV)

Los principales efectos tóxicos del EFV afectan al sistema nervioso central y habitualmente se resuelven al cabo de algunas semanas. Sin embargo, en algunos casos pueden persistir durante meses o no resolverse en absoluto. Pese a la preocupación por un posible riesgo de efectos teratogénos asociados al uso del EFV durante el embarazo, en un metanálisis reciente no se observó un aumento global de la incidencia de defectos congénitos con la exposición al EFV durante el primer trimestre, en comparación con otros ARV.

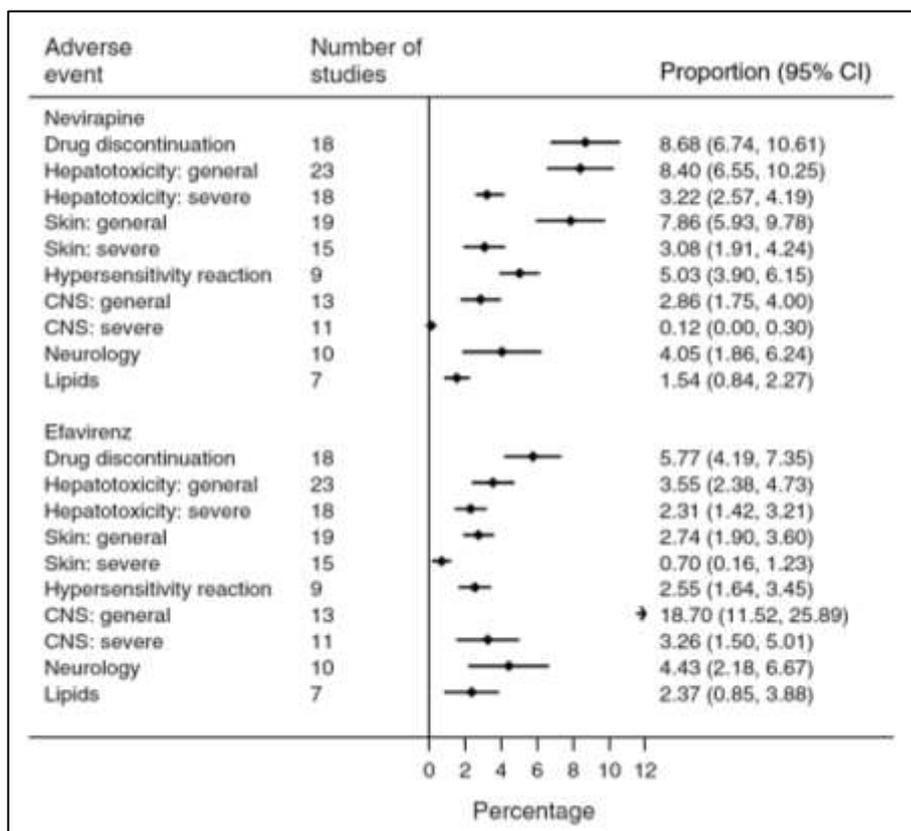
Shubber Z. et al.³¹ realizaron una revisión sistemática de eventos adversos entre pacientes adultos con VIH naive al tratamiento y niños que recibieron nevirapina o efavirenz como parte de la terapia antirretroviral de primera línea. Se revisaron los datos de 26446 adultos y 3975 niños de 8 ensayos randomizados y 26 cohortes prospectivos.



Resultados: En general, los adultos tratados con NVP tuvieron dos veces más probabilidad de interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos en comparación con los pacientes tratados con EFV (OR: 2.2, IC 95% 1.9 a 2.6). La hepatotoxicidad grave (OR: 3.3; IC 95% 2.05 a 4.02), la toxicidad cutánea grave (OR: 3.9; IC 95% 2.05 a 5.04), y las reacciones de hipersensibilidad graves (OR: 2.4; IC 95% 1.9 a 2.9) tenían más

³¹ Shubber Z et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS 2013, 27:1403–1412

probabilidades de ocurrir entre los pacientes tratados con NVP. Los pacientes que reciben EFV fueron más propensos a experimentar acontecimientos graves del sistema nervioso central (OR: 3.4, IC 95% 2.1 a 5.4). Asociaciones similares se observaron en los niños. En comparación con NVP, EFV se asocia con una menor frecuencia de eventos adversos, graves en particular interrupciones del tratamiento. Este hallazgo apoya un movimiento hacia la terapia a base de EFV como el régimen de tratamiento de primera línea preferido para el tratamiento del VIH dentro de un enfoque de salud pública.



Mollan et al.³², realizaron un análisis comparativo de cuatro estudios cuyo objetivo fue comparar regímenes antirretroviral que contenían efavirenz frente a regímenes sin efavirenz con respecto a las tendencias suicidas en 5332 pacientes naive. Los participantes fueron asignados al azar a un régimen que contenía efavirenz (n=3241) o sin efavirenz (n=2091).

La medición de suicidio fue definida como ideación suicida, intento de suicidio o suicidio. Los grupos se compararon con un hazard ratio (HR) y el intervalo de confianza del 95% (IC) estimada a partir de un modelo de Cox estratificado por estudio.

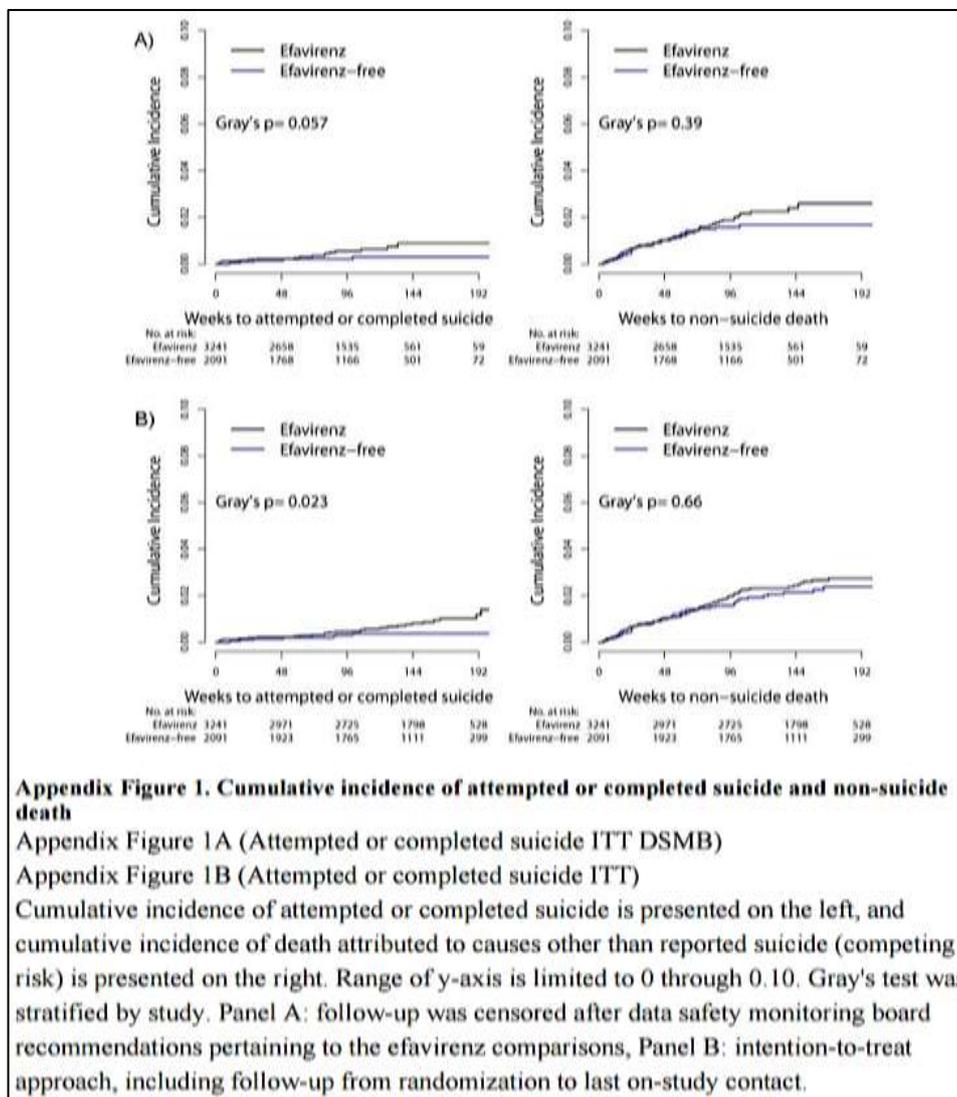
Resultados: 73% fueron hombres y la edad promedio fue de 37 años; 32% tenían historia psiquiátrica documentada o habían recibido psicofármacos en los 30 días anteriores al ingreso al estudio. La mediana de seguimiento fue de 96 semanas.

La incidencia de las tendencias suicidas por 1000 personas-año fue 8.08 (47 eventos) en el grupo de efavirenz y 3.66 (15 eventos) en el grupo sin efavirenz, HR: 2.28 (IC 95%: 1.27 a 4.10, p=0.006). La incidencia de intento de suicidio o suicidio completado fue 2.90 (17 eventos) y 1.22 (5 eventos) en los grupos de efavirenz y sin efavirenz, respectivamente, HR: 2.58 (IC 95% 0.94 a 7.06; p=0.065). Se reportaron ocho muertes por suicidio en el grupo de efavirenz y uno en el grupo sin efavirenz.

³² Mollan K. et al. Association between Efavirenz as Initial Therapy for HIV-1 Infection and Increased Risk of Suicidal Ideation, Attempted, or Completed Suicide. Ann Intern Med. 2014 July 1; 161(1): 1–10. doi:10.7326/M14-0293

Limitaciones: no fue un cuestionario estandarizado en cuanto a ideación suicida o intento. Tres de cuatro estudios fueron de etiqueta abierta.

Conclusiones: el tratamiento inicial con un régimen antirretroviral que contiene efavirenz fue asociado con un aumento de dos veces de riesgo de suicidio en comparación con un régimen sin efavirenz.



Bernal F. et al.³³ realizaron un estudio con el fin de analizar la incidencia y causalidad de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia antirretroviral. Se realizó un seguimiento para la detección de RAM, en el control adherencia a 92 pacientes que iniciaron o cambiaron TARV y cumplieron criterios de inclusión, en un período comprendido entre mayo y julio del año 2011.

Resultados: 75% (n=69) de los pacientes presentó al menos un evento adverso. De las 76 reacciones adversas a medicamentos detectadas, las más frecuentes fueron: diarrea (21.1%; n=16) e hiperbilirrubinemia (19.7%; n=15). El 85.9% de las notificaciones se calificó según su gravedad; obtuvo una toxicidad grado 1 en 34.1%; 32.9% grado 2; 9.4% grado 3 y 3.5% grado 4. Sólo 22 pacientes (31.8%) requirieron un cambio de tratamiento, las causas más frecuentes de cambio fueron: anemia por AZT (45.4%; n=10) y diarrea asociada al uso de LPV/r (27.3%; n=6).

³³ Bernal F. et al. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes que inician o cambian terapia anti-retroviral. Rev Chilena Infectol 2013; 30 (5): 507-512



Tabla 2. Reacciones adversas pesquisadas (n: 76). Estudio de reacciones adversas a terapia anti-retroviral. Hospital San Juan de Dios, Chile. 2011				
RAM	Causal	n pacientes expuestos a causal	n pacientes con RAM	% del total de RAM
Intolerancia gastro-intestinal (diarrea)	LPV/r	29	16	21,1
Hiperbilirrubinemia indirecta	ATV/r	18	15	19,7
Intolerancia (cefaleas, náuseas, vómitos)			10	13,2
Anemia	AZT/3TC	78	10	13,2
Neuropatía periférica			2	2,6
Alteración SNC	EFV	34	10	13,2
Rash cutáneo			2	2,6
Rash cutáneo	NVP	7	1	1,3
Rash cutáneo	ETR	1	1	1,3
Hipercolesterolemia			1	1,3
Hipertrigliceridemia	TARV	92	6	7,9
Hepatotoxicidad			2	2,6

RAM: reacción adversa a medicamentos; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; AZT/3TC: zidovudina/lamivudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; ETR: etravirina; TARV: terapia anti-retroviral.

Tabla 3. Periodo de detección del evento adverso notificado (n: 76). Estudio de reacciones adversas a terapia anti-retroviral. Hospital San Juan de Dios, Chile. 2011			
RAM	Causal	Tiempo de exposición a fármaco	Mediana (días)
Intolerancia gastro-intestinal (diarrea)	LPV/r	≤ 1 mes [7-30 días]	5
Hiperbilirrubinemia indirecta	ATV/r	[7días-3 meses]	14
Intolerancia (cefaleas, náuseas, vómitos)		≤ 1 mes [7-30 días]	3
Anemia	AZT/3TC	≤ 3 meses [1-3 meses]	45
Neuropatía periférica		≥ 3 meses	73
Alteración SNC		< 1 mes [7-30 días]	2,5
Rash cutáneo	EFV	< 7 días	9
Rash cutáneo	NVP	< 40 días	35
Rash cutáneo	ETR	< 14 días	13
Hipercolesterolemia		≥ 3 meses	62
Hipertrigliceridemia	TARV	≥ 3 meses	62
Hepatotoxicidad		≥ 3 meses	53

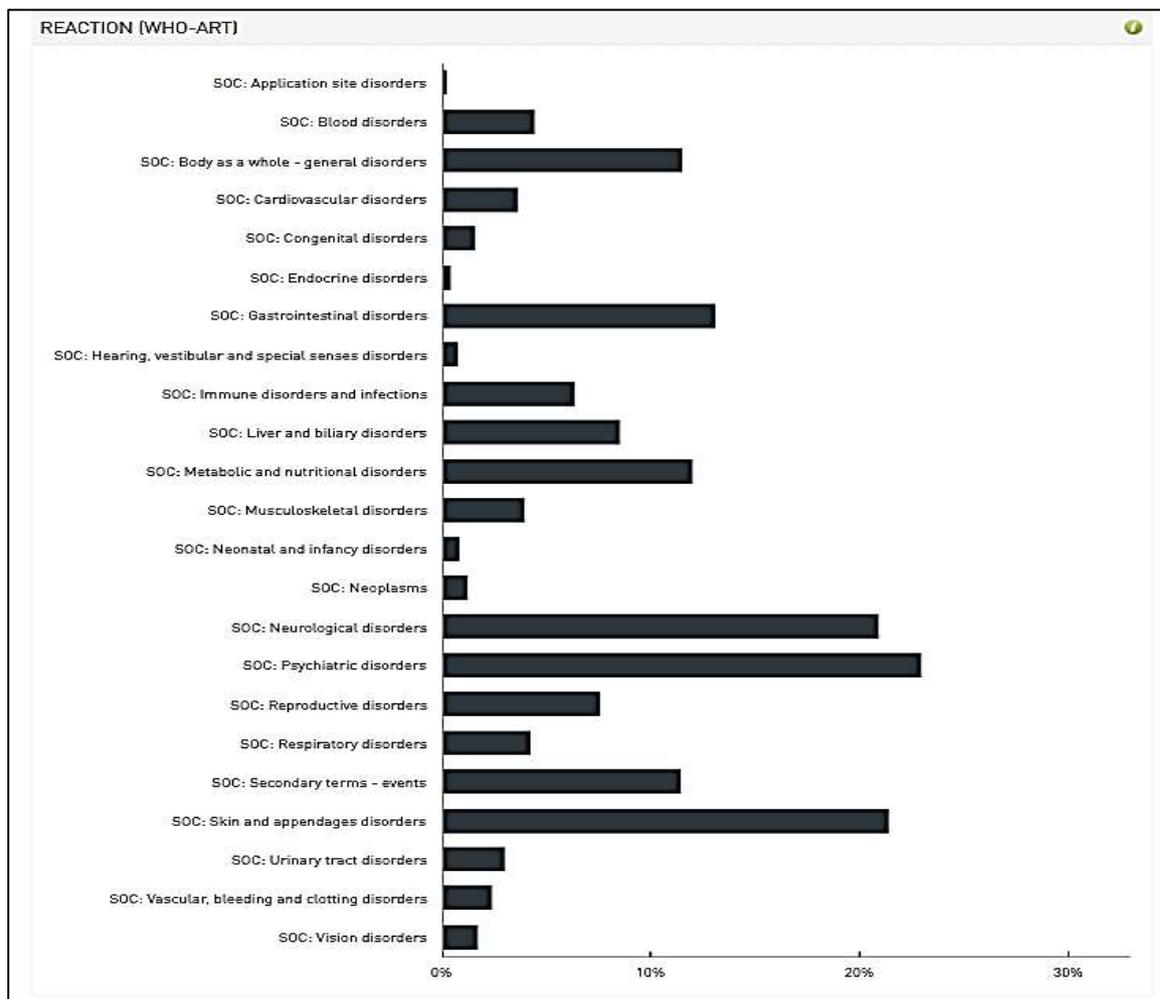
RAM: reacción adversa a medicamentos; LPV: lopinavir/ritonavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; AZT/3TC: zidovudina/lamivudina; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; ETR: etravirina; TARV: terapia antiretroviral.

En el Perú³⁴, desde el 2006 al 2014 se reportaron 785 reacciones adversas asociados a efavirenz. De estos 23.57% (185 de 785) corresponde a reacciones adversas debido a trastornos psiquiátricos, 17.32% (136 de 785) a trastornos del sistema nervioso central y periférico (los más frecuentes mareo y cefalea) y 41.65% (327 de 785) a trastornos de la piel y apéndices (la más frecuente erupción cutánea).

³⁴ Centro Nacional de Farmacovigilancia. DAUM – DIGEMID- MINSa- Perú. Reacciones adversas a efavirenz – Datos nacionales e internacionales. Fecha de consulta: 29 de Mayo 2015.



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 Abril del 2015 para el medicamento Efavirenz 14228 reacciones adversas³⁵.



VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Los datos extraídos de la página web de la OMS de la Base de datos del Global Price Reporting Mechanism (GPRM)³⁶ muestran en el siguiente cuadro, el reporte de costos del tratamiento por año de la combinación a dosis fija de [tenofovir+emtricitabina] para Latinoamérica y el Caribe.

El costo del tratamiento al 2015 fue \$ 64.16 por año.

³⁵ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

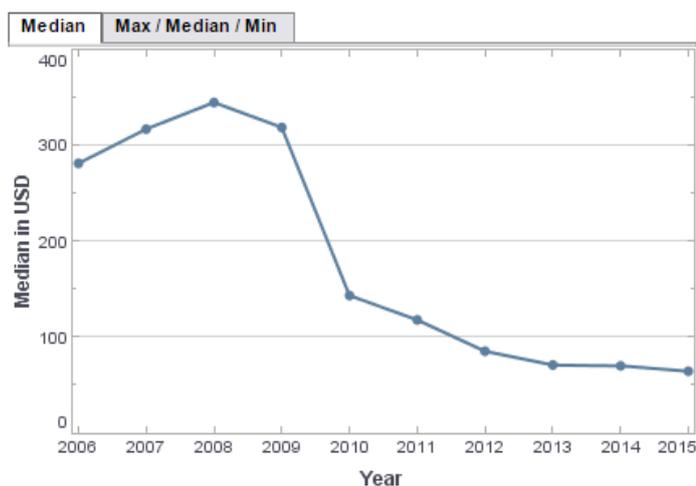
³⁶ Global Price Reporting Mechanism (GPRM). Fecha de consulta 18/06/2015 a través de <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/Default2.aspx>

IN Name <input checked="" type="checkbox"/> Tenofovir + Emtricitabine [TDF+FTC] <input type="checkbox"/> Abacavir + Lamivudine + Zidovudine [ABC+3TC+ZDV] <input type="checkbox"/> Abacavir + Lamivudine [ABC+3TC] <input type="checkbox"/> Abacavir [ABC]	Strength <input checked="" type="checkbox"/> 300 mg + 200 mg + Others...	Generic <input checked="" type="checkbox"/> generic <input type="checkbox"/> originator + Others...
---	---	---

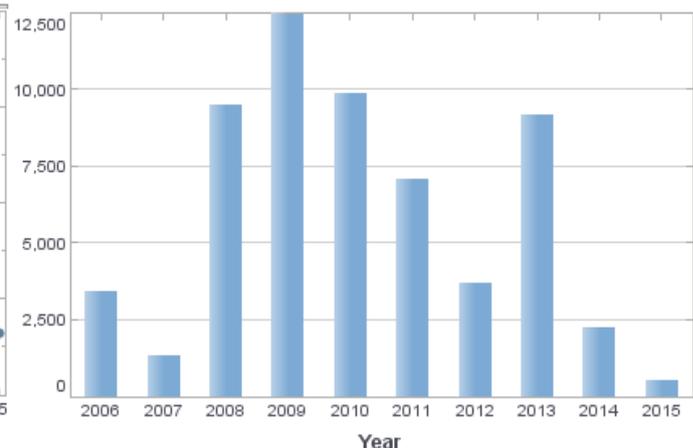
Region <input checked="" type="checkbox"/> Latin America and the Caribbean <input type="checkbox"/> East Asia and Pacific <input type="checkbox"/> Europe and Central Asia <input type="checkbox"/> Middle East and North Africa	Income Level <input checked="" type="checkbox"/> Low income <input type="checkbox"/> Lower-middle income <input type="checkbox"/> Upper-middle income	HDI Group <input checked="" type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Medium <input type="checkbox"/> n/a + Others...	Manufacturer <input checked="" type="checkbox"/> Aspen Pharmacare Ltd. <input type="checkbox"/> Aurobindo Pharma Ltd. <input type="checkbox"/> Cipla Ltd. <input type="checkbox"/> Gilead Sciences, Inc.
---	---	--	---

Current Selections	
IN Name	Tenofovir + Emtricitabine [TDF+FTC]
Strength	300 mg + 200 mg
Manufacturer	Aspen Pharmacare Ltd., Aurobindo Pharma Ltd., Cipla Ltd., Gilead Sciences, Inc., Hetero Drugs Ltd., Matrix Laboratories Ltd., Mylan Laboratories Ltd.
Generic	generic, originator

Treatment Cost per Year



Number of Treatment Years of Formulation



Data	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Median treatment cost per year	280.43	316.15	343.82	317.86	142.96	117.51	84.92	70.57	69.76	64.16
Number of treatment years of formulation	3,435	1,342	9,490	12,450	9,889	7,059	3,717	9,162	2,249	528
Number of transactions	3	6	10	32	24	13	7	19	16	2

En el Fondo Estratégico de la OPS/OMS³⁷ se reportan los costos del tratamiento de las combinaciones a dosis fija (CDF) de [TDF+FTC] y [TDF+3TC+EFV] del año 2014, cabe precisar que ambas CDF se encuentran incluidas en las directrices unificadas de la OMS.

Costo: [TDF+FTC] x 30 tabletas \$ 5.60
 Costo unitario: \$ 0.19
 Costo: [TDF+3TC] x 30 tabletas \$ 4.60
 Costo unitario: \$ 0.15

³⁷ Precios de referencia del Fondo Estratégico. Precios de productos: Antiretrovirales 2014. Fecha de consulta 08/04/2015 a través de http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1042%3Aproduct-list-reference-prices-&catid=1159%3Ahss-strategic-fund&Itemid=988&lang=es



PERÚ

Ministerio
de SaludDirección General
de Medicamentos, Insumos y DrogasDECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"

PRO/SF			
LONG TERM AGREEMENT: ANTIRETROVIRAL PRODUCTS/ ACUERDO A LARGO PLAZO: PRODUCTOS ANTIRETROVIRALES			
UNIT PRICE VALID PERIOD:			Jan 01, 2014 to Dec 31, 2014
PERIODO DE VALIDACION DEL PRECIO UNITARIO:			01 Ene 2014 a 31 Dic 2014
ITEM/ ARTICULO	PRODUCT DESCRIPTION/ DESCRIPCION DEL PRODUCTO	OFFERED PRESENTATION/ PRESENTACION OFERTADA	UNIT PRICE/ PRECIO UNITARIO USD\$
1	ABACAVIR 300MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 11.0040
2	ABACAVIR 20MG/ML SUSP	BOTTLE 240 ML	\$ 6.7500
3	ABACAVIR 600MG + LAMIVUDINE 300MG	BOTTLE / 30 TABLETS	\$ 13.4910
4	ATAZANAVIR 300MG	BOTTLE / 30 CAPSULES	\$ 15.0000
5	DIDANOSINE DELAYED RELEASE CAPSULES 400MG	BOTTLE/ 30 CAPSULES	\$ 20.0000
6	EFAVIRENZ 200MG	BOTTLE/ 90 CAPSULES	\$ 4.4010
7	EFAVIRENZ 50MG	BOTTLE/ 30 CAPSULES	\$ 2.0820
8	EFAVIRENZ 600MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 3.0990
9	EFAVIRENZ 600MG + EMTRICITABINE 200MG + TENOFOVIR 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 11.5200
10	EFAVIRENZ 600MG + LAMIVUDINE 300MG + TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 10.9000
11	EMTRICITABINE 200MG + TENOFOVIR 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 5.6010
12	(*) EMTRICITABINE 200MG + TENOFOVIR 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 6.2100
13	LAMIVUDINE 10MG/ML SUSP	BOTTLE 240ML	\$ 1.8500
14	LAMIVUDINE 150MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 1.7460
15	LAMIVUDINE 150MG + ZIDOVUDINE 300MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 6.1000
16	LAMIVUDINE 300MG + TENOFOVIR 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 4.6020
17	LAMIVUDINE 30MG + ZIDOVUDINE 60MG	BOTTLE / 60 TABLETS	\$ 2.0900
18	LOPINAVIR 100MG + RITONAVIR 25MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 8.1000
19	LOPINAVIR 200MG + RITONAVIR 50MG	BOTTLE / 120 TABLETS	\$ 19.5000
20	(*) LOPINAVIR 200MG + RITONAVIR 50MG	BOTTLE / 120 TABLETS	\$ 24.0000
21	NEVIRAPINE 200MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 2.1060
22	NEVIRAPINE SUSP 10MG/ML	BOTTLE 240ML	\$ 1.8500
23	RITONAVIR 100MG	BOTTLE / 30 TABLETS	\$ 7.2810
24	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE 300MG	BOTTLE/ 30 TABLETS	\$ 3.4900
25	ZIDOVUDINE 100MG	BOTTLE/ 100 CAPSULES	\$ 4.5000
26	ZIDOVUDINE 10MG/ML	BOTTLE 240ML	\$ 2.1000
27	ZIDOVUDINE 300MG	BOTTLE/ 60 TABLETS	\$ 5.3700

(*) Price for country where a valid patent protection exists u other kind of restrictions

(*) Precio para países con protección de patente vigente u otro tipo de restriction

BOT: Bottle/Frasco

NOTAS:

Todos los productos son genéricos y pueden estar sujetos a protección de patentes u otras restricciones para su comercialización en los países .

Los productos antiretrovirales no incluidos en esta lista, podrán ser adquiridos a solicitud individual por el país miembro. Los precios y tiempos de entrega dependerán de la disponibilidad del producto al momento de la solicitud.

NOTES:

All products are generics and may be subject to patent protection or other restrictions, in order to commercialize.

Antiretroviral products not included in this list, can be purchase individually upon request by member countries. Prices and lead-time will depend on the product availability at the time of the request.

Análisis de costos

TDF/FTC en combinación a dosis fija

- Según los datos obtenidos del Fondo Estratégico de la OPS/OMS³⁸, el costo de la tableta de la combinación a dosis fija de TDF/FTC sería S/. 0.61 (tipo de cambio S/. 3.19, obtenido del Banco de la Nación³⁹)
- No se ha encontrado precios a nivel nacional de la CDF.

Precios individuales de los medicamentos⁴⁰

³⁸ Precios de referencia del Fondo Estratégico. Precios de productos: Antiretrovirales 2014. Fecha de consulta 08/04/2015 a través de http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1042%3Aproduct-list-reference-prices-&catid=1159%3Ahss-strategic-fund&Itemid=988&lang=es

³⁹ Banco de la Nación del Perú. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.bn.com.pe/>



- Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg (equivalente a 245mg tenofovir disoproxilo) tableta = S/. 2.85 (EXO N° 01-2015-DARES/MINSA)
- Lamivudina 150mg tableta = S/. 0.10 (LP SP N° 09-2014 DARES/MINSA)

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los precios unitarios de los medicamentos empleados en el esquema de elección de primera línea comparado con los costos del esquema alternativo de primera línea establecido en la en la Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto/a con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)⁴¹.

Tabla 1: Costo de Tratamientos de Primera Línea

Medicamento	Concentración	Precio (S/.)	Fuente
Tenofovir + Emtricitabina	300mg + 200mg	0.61	Fondo Estratégico de la OPS/OMS
Tenofovir	300mg	2.85	DARES
Lamivudina	150mg	0.10	DARES

En la Tabla 2 se muestra los costos diarios, mensual y anual por paciente del esquema de elección con la CDF de TDF/FTC obtenidos del Fondo estratégico (No se está considerando costos adicionales que podría generar esta adquisición, si las hubiera) comparado con el esquema alternativo de tenofovir+lamivudina en forma individual.

Tabla 2: Costo de tratamiento por paciente por año

	Tenofovir 300mg tableta	Lamivudina 150mg tableta	Costo total por separado	TDF/FTC 300mg+200mg tableta (CDF)
Precio unitario (S.)	2.85	0.10		0.61
Dosis	300mg 1v/d	150mg 2v/d		1v/d
N° tabletas/dosis/día	1	2		1
Costo/mes (S.)	85.50	6.00	91.50	18.30
Costo/año (S.)	1040.25	73.00	1113.25	222.65
Costo incremental del tratamiento por año/paciente				- 890.60

VIII. Resumen del estatus regulatorio

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁴² autorizó su comercialización para el tratamiento de adultos de 18 años de edad o mayores, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). La demostración del beneficio de la combinación de emtricitabina y tenofovir disoproxilo fumarato en la terapia antirretroviral se basa exclusivamente en los estudios realizados en pacientes *naïve*.

La Food and Drug Administration (FDA)⁴³ autorizó la comercialización de TDF/FTC para ser usado en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa o inhibidores de la proteasa) para el tratamiento de la infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad a más. No está aprobado para usarlo en pacientes con hepatitis B.

Los siguientes puntos deben ser considerados cuando va iniciarse la terapia con la CDF de TDF/FTC para el tratamiento de la infección por VIH-1:

⁴⁰ Dirección de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud - DARES. Ministerio de Salud de Perú. MINSA. Memorandum 341/2015 DARES/MINSA.

⁴¹ 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). Resolución Ministerial N° 962-2014/MINSA.

⁴² European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de TRUVADA® (Tenofovir/Emtricitabina) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴³ Food and Drug Administration (FDA).Ficha técnica de TRUVADA® (Tenofovir/Emtricitabina) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



- No se recomienda que la CDF de TDF/FTC se use como un componente de un régimen triple nucleosido.
- La CDF de TDF/FTC no debe ser coadministrada con la CDF de TDF/FTC/EFV, la CDF de TDF/FTC/rilpivirina, emtricitabina, la CDF de TDF/FTC/cobicistat/elvitegravir, tenofovir o con productos que contengan lamivudina. No debe administrarse en combinación con adefovir.
- En el tratamiento de pacientes con experiencia, el uso de la CDF de TDF/FTC debe guiarse por las pruebas de laboratorio y el historial de tratamiento.

Posología^{44,45}:

La CDF de tenofovir/emtricitabina 300mg/200mg en comprimido debe tomarse por vía oral, una vez al día. Para optimizar la absorción de tenofovir, se recomienda que la combinación a dosis fija sea tomada con alimentos.

Efavirenz 600mg debe tomarse por vía oral una vez al día con el estómago vacío, preferiblemente antes de acostarse. El aumento de las concentraciones de efavirenz observados tras su administración con alimentos puede conducir a un aumento en la frecuencia de las reacciones adversas.

Lopinavi/ritonavir, la dosis habitual es de 5mL de solución oral, lo que equivale a 400mg de lopinavir y 100mg de ritonavir, dos veces al día, administrado con alimentos.

Nevirapina, en pacientes mayores de 16 años la dosis recomendada es de un comprimido diario de 200mg durante los primeros 14 días (es preciso seguir este período inicial, ya que se ha demostrado que reduce la frecuencia de exantema), seguido de un comprimido de 200mg dos veces al día, en asociación con al menos dos agentes antirretrovirales adicionales. Nevirapina puede tomarse con o sin alimentos.

La combinación a dosis fija de Tenofovir/Emtricitabina se encuentra incluida en la 19ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴⁶.

Essential Medicines

19th edition

WHO Model List

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

En la base de datos "*List of prequalified Medicinal Products*"⁴⁷ de la OMS la CDF de tenofovir/emtricitabina se encuentra precalificada.

⁴⁴ European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de TRUVADA® (Tenofovir/Emtricitabina) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴⁵ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de TRUVADA® (Tenofovir/Emtricitabina) [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁴⁶ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 19th list. April 2015

⁴⁷ World Health Organization – WHO. *List of prequalified Medicinal Products*. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>



PERÚ

Ministerio
de SaludDirección General
de Medicamentos, Insumos y DrogasDECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación"

WHO List of Prequalified Medicinal Products

Printed from WHO prequalification web site (<http://www.who.int/prequal>) on 2015-May-26 18:06 GMT.

For information about the listing of prequalified products and the alternative approval procedure, please see "General information" at http://www.who.int/prequal/info_general/notes_registry.htm.

Legend:

*+ means combination product, both fixed-dose combination (co-formulated) and co-packaged product (i.e. co-biester)

[A+B] + C means A and B are in a fixed-dose formulation and C is co-packaged

** refers to products approved by both WHO Prequalification Programme and US FDA

USFDA1 - approved by USFDA; USFDA2 - tentatively approved by USFDA; EMEA Art 58 - approved by EMEA according to Article 58

Therapeutic area	NN	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference	Date of PQ	Status
HIV	[Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate] + Nevirapine	Tablets (200mg + 300mg) + 200mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kadigan, Daman, India	Alu/Alu blister 1 + 2 combipack	HA584	2014-Nov-17	
HIV	[Tenofovir disoproxil fumarate + Emtricitabine] + Nevirapine	Tablets (co-packaged) (300mg + 200mg) + 200mg	Mylan Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	Alu/Alu blister (1+2) per blister, 3 blisters in a carton	HA594	2014-Dec-12	
HIV	Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir	Tablets 600mg + 200mg + 300mg	Merck Sharp & Dohme	Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canada; Merck Sharp & Dohme, BV Haarlem, (Packaging & batch release site), The Netherlands	HDPE bottle 30	HA413 (a)	2007-Dec-21	
HIV	Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 600mg + 200mg + 300mg	Cipla Ltd	Goa, India	HDPE bottle 30	HA500	2011-Dec-08	
HIV	Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 600mg + 200mg + 300mg	Ranbaxy Laboratories Ltd, India	Shasun Pharmaceuticals Ltd, Periyakalpet, Pondichery, India	HDPE bottle 30	HA527	2014-Oct-24	
HIV	Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 600mg + 200mg + 300mg	Helena Labs Limited	Mahabub Nagar, Andhra Pradesh, India	HDPE bottle 30, 500	HA538	2014-Feb-19	
HIV	Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 600mg + 200mg + 300mg	Strides Aroclab Limited	Anekal Taluk, Bangalore, India	HDPE bottle 30	HA553	2014-Dec-12	
HIV	Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 600mg + 200mg + 300mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kadigan, Daman, India	HDPE bottle 30	HA562	2014-Nov-17	
HIV	Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 600mg + 200mg + 300mg	Mylan Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India; Valsaj, Aurangabad, Maharashtra, India; Dhar, Madhya Pradesh, India	HDPE bottle 30, 25; HDPE bottle 100 (USFDA)	HA444*	2010-Oct-25	
HIV	Emtricitabine	Capsules 200mg	Cipla Ltd	Goa, India	HDPE bottle 30	HA418	2011-Sep-01	
HIV	Emtricitabine	Capsules 200mg	Mylan Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India	HDPE bottle 30; HDPE bottle 100; (USFDA) Blister 2 X 10, 3 X 10 (USFDA)	HA451*	2010-Apr-29	
HIV	Emtricitabine + Tenofovir	Tablets 200mg + 300mg	Gilead Sciences, Inc.	Altara Pharma, Oranienburg GmbH, Germany; Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canada; Aspen Pharmacare, OSD Facility, Kosteren, Port Elizabeth, South Africa	HDPE bottle 30	HA343 (a)	2006-May-23	
HIV	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 200mg + 300mg	Mylan Laboratories Ltd	Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India; Valsaj, Aurangabad, Maharashtra, India	HDPE bottle 30, 100; Blister 3 x 10; Blister 10 (USFDA)	HA417*	2010-Aug-20	
HIV	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 200mg + 300mg	Cipla Ltd	Goa, India	HDPE bottle 30	HA439	2011-Oct-05	
HIV	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 200mg + 300mg	Helena Labs Limited	Hyderabad, Andhra Pradesh, India	HDPE bottle 30, 60	HA498	2013-Jun-24	
HIV	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 200mg + 300mg	Ranbaxy Laboratories Ltd, India	Shasun Pharmaceuticals Limited, Periyakalpet, Puduchery, India	HDPE bottle 30	HA551	2015-Feb-12	
HIV	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 200mg + 300mg	Strides Aroclab Limited	Anekal Taluk, Bangalore, India	HDPE bottle 30	HA552	2015-Feb-18	
HIV	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate	Tablets 200mg + 300mg	Macleods Pharmaceuticals Ltd	Kadigan, Daman, India	HDPE bottle 30; Alu/Alu blister 10 x 10	HA561	2014-Apr-08	



En la base de datos de NEWPORT⁴⁸ con respecto a patentes registradas en el Perú de la CDF de TDF/FTC/EFV, no se registra ninguna información.

Newport Constraint Date

Newport Constraint Date in is not available

[View SPCs](#) [View US Orange Book](#)

Worldwide Patent Families Patents by Country

Show all patents in

Active Ingredient	Patent Holder	Corporate Group Type	Patent Type	Patent Country	Estimated Expiry Date	Publication Number	Primary Patent Number	Patent Variables Indications
efavirenz	Bristol Myers Squibb	AP/Big Pharma/Biotech	Process	Peru	NA (app)	PE_20080607	WO_2006029079	HIV infection
efavirenz	Schering Corporation	AP/Big Pharma/Biotech	Component of Combination	Peru	NA (app)	PE_20010150	WO_00060558	Allergy, Arthritis, Asthma, Dermatitis, Graft versus host disease, HIV infection, Inflammatory bowel disease, Multiple sclerosis, Psoriasis, Rheumatoid arthritis, Transplant rejection
efavirenz	Meck and Co Inc	AP/Big Pharma/Biotech	Formulation	Peru	NA (app)	PE_20020669	WO_09061026	Acquired immune deficiency syndrome, HIV infection
emtricitabine	Japan Tobacco Inc	Small Innovator	General interest	Peru	NA (app)	PE_20040640	WO_2004046115	Acquired immune deficiency syndrome, HIV infection, Infectious disease, Viral infection
emtricitabine	Japan Tobacco Inc	Small Innovator	Product (derivative)	Peru	NA (app)	PE_20080098	WO_2006113800	HIV infection
emtricitabine	Japan Tobacco Inc	Small Innovator	Product (derivative)	Peru	NA (app)	PE_20120061	WO_2006113800	HIV infection
emtricitabine	Gilead Sciences Inc	AP/Big Pharma/Biotech	Formulation, Product	Peru	NA (app)	PE_20110994	WO_2009135179	HIV infection
tenofovir	Bristol Myers Squibb	AP/Big Pharma/Biotech		Peru	NA (app)	PE_20080140	WO_2006102328	Acquired immune deficiency syndrome, HIV infection
tenofovir	Bristol Myers Squibb	AP/Big Pharma/Biotech		Peru	NA (app)	PE_20050148	WO_2005102302	Acquired immune deficiency syndrome, HIV infection
tenofovir disoproxil fumarate	Gilead Sciences Inc, Johnson & Johnson	AP/Big Pharma/Biotech, AP/Big Pharma/Biotech/US Generics/Specialty	Formulation	Peru	NA (app)	PE_20140103	WO_2012096526	HIV infection, HIV-1 infection

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg + Emtricitabina 200mg tableta en combinación a dosis fija (CDF), el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento alternativo de pacientes con VIH (+) que tienen alguna contraindicación o reacción adversa al efavirenz.

⁴⁸ Thomson Reuters. NEWPORTTM. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en <http://thomsonreuters.com/enproducts-services/pharma-life-sciences/pharma-business-development/newport-premium.html>