



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 + Efavirenz 600mg tableta |
| Indicación específica: | Esquema de elección para el tratamiento de pacientes VIH (+) |
| Institución que lo solicita: | Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP) |
| Número de casos anuales: | 5214 casos |

II. Datos del medicamento

| | |
|--|---|
| Denominación Común Internacional: | Tenofovir (TDF) + Emtricitabina (FTC) + Efavirenz (EFV) |
| Formulación propuesta para inclusión | Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg + Emtricitabina 200mg + Efavirenz 600mg tableta |
| Verificación de Registro Sanitario¹: | 01 Registro Sanitario vigente |
| Alternativas en el PNUME²: | Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg tableta Lamivudina 150mg tableta Efavirenz 600mg tableta |

Para realizar la evaluación de la combinación a dosis fija de tenofovir/emtricitabina/efavirenz como esquema de elección de primera línea para el tratamiento de pacientes infectados con VIH 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 efavirenz AND HIV". Se seleccionaron los estudios clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios pivotales y Guías de Práctica Clínica, que compararon regímenes conteniendo tenofovir/emtricitabina/efavirenz con otros regímenes de terapia antirretroviral. La información seleccionada fueron las siguientes: 04 Guías de Práctica Clínica, 02 meta-análisis, 07 estudios observacionales y 1 estudio pivotal.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) actúa sobre el sistema inmunitario y debilita los sistemas de vigilancia y defensa contra las infecciones y algunos tipos de cáncer. A medida que el virus destruye las células inmunitarias y altera su función, la persona infectada se convierte gradualmente en inmunodeficiente. La función inmunitaria se suele medir mediante el recuento de células CD4. La inmunodeficiencia da lugar a una mayor

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.



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/mm³.⁶

El objetivo de la terapia antirretroviral para la infección por el VIH-1 es retrasar la progresión de la enfermedad e incrementar la sobrevida mediante la consecución de la máxima y prolongada supresión de la replicación del VIH. El tratamiento estándar implica el uso de una combinación de agentes antirretrovirales, típicamente una combinación de al menos tres sustancias activas, incluyendo un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) o un inhibidor de la proteasa (IP) y dos sustancias activas de la clase nucleósido/nucleótido inhibidores de la transcriptasa inversa (INTI/NtRTI).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, se necesita TAR a lo largo de la vida que puede resultar en una pobre adherencia. La pobre adherencia es una de las principales razones para el fracaso terapéutico. Varias medidas se han combinado para aumentar la adherencia de los pacientes, tales como el asesoramiento para la adherencia, simplificaciones de los regímenes y el uso de nuevos fármacos con toxicidad reducida, así como el monitoreo del consumo de alcohol y su efecto sobre los pacientes. Existe evidencia que sugiere que la adherencia se puede mejorar significativamente cuando los mismos regímenes de TAR son administrados una vez al día (OD) en comparación con dos veces al día (b.i.d.).⁸

Numerosos avances en la simplificación de los regímenes de tratamiento se han realizado en los recientes años incluyendo varias combinaciones de medicamentos a dosis fija que

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 Pempalung 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 Discusión. 2007

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



permite la administración de dos o tres antiretrovirales en una sola tableta. Una de las opciones combina Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (TDF/FTC/EFV) en una sola tableta.⁹

La Food and Drug Administration (FDA), en 2006, y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en 2007, concedieron la autorización de marketing a una tableta conteniendo TDF/FTC/EFV en combinación a dosis fija, el primer régimen de tableta única en la historia del tratamiento del VIH. Desde entonces esta formulación ha sido preferida como tratamiento inicial en algunas Guías de Práctica Clínica.¹⁰

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la incluyó en la 15° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales basándose en la evidencia de la efectividad comparativa y la seguridad de dos estudios, estudio 934, publicado por Galán et al. en 2006 y un estudio de observación, ANRS 1207 en 40 sujetos (publicado en un póster) que fueron presentados para la aplicación ante el Comité. Ninguno de los estudios utilizó la propuesta de la CDF en comparación con los tres componentes administrados por separado. El Comité considerando que la combinación es una de varias propuestas en las Guías de Práctica Clínicas de la OMS (es una combinación para el tratamiento de primera línea, se puede utilizar en pacientes de VIH en adultos pero no en los niños; efavirenz no debe utilizarse en mujeres embarazadas y es específicamente recomendado para uso en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B), decidió que esta CDF debe añadirse a la Lista Modelo, señalando su utilidad en particular en pacientes con co-infección del virus de la hepatitis B (VHB).¹¹

Sin embargo, en la Ficha Técnica de la Food and Drug Administration (FDA) para TDF/FTC/EFV tabletas a DF, se establece que no está aprobado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B crónica (VHB), debido a los reportes de exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B que han interrumpido el tratamiento con Emtricitabina o Tenofovir, dos de los componentes de la CDF, en pacientes coinfectados por el VHB y el VIH-1. La función hepática debe monitorizarse estrechamente en estos pacientes. Si es apropiado, la iniciación de la terapia anti-hepatitis B puede estar justificada.¹²

Los ensayos clínicos recientes actualmente están focalizados a evaluar regímenes de antirretrovirales de una vez al día y regímenes de única tableta (STR)¹³; 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 día.¹⁴

IV. Tratamiento

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

⁹ Deeks ED1, Perry CM. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla®): a review of its use in the management of HIV infection. *Drug* 2010;70(17):2315-2338

¹⁰ Libre J. and Clotet B. Once- Daily Single Tablet Regimens: A Long AND Winding Road to Excellence in Antiretroviral Treatment. *AIDS Rev.* 2012; 14: 168-78.

¹¹ 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)

¹² Food and Drug Administration. Ficha Técnica. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021937s034lbl.pdf

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

¹⁴ Nacheaga 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.*

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



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

En el mercado farmacéutico se encuentra disponible una combinación de dosis fija de tres principios activos, efavirenz (NNRTI), emtricitabina (NtRTI) y tenofovir disoproxil fumarato (NtRTI). Esta presentación se formuló con el fin de proporcionar una terapia antirretroviral de combinación para administración como una sola tableta, una vez al día (OD) para el tratamiento de adultos infectados con el VIH-1. El fundamento para el desarrollo de esta combinación de dosis fija fue que las sustancias activas individuales han demostrado ser inhibidores potentes y selectivos de la transcriptasa inversa (RTI) de VIH-1 y que se recomienda su uso combinado en las directrices nacionales e internacionales del tratamiento de la infección el VIH-1 (por ejemplo, las directrices europeas nacionales, directrices estadounidenses y directrices de la OMS), debido a la falta de resistencia cruzada, doble antagonismo y disminución significativamente de la toxicidad. La combinación a dosis fija, por tanto, tiene por objeto simplificar los regímenes y mejorar la adherencia a la terapia¹⁶.

Las características importantes que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar un régimen de una vez al día (OD) son la formulación, el número de píldoras (co-formulado como un solo comprimido), la alta barrera genética contra la resistencia, algunos efectos adversos secundarios, algunas interacciones droga-droga, restricciones de administración con alimentos y lo más importante, su amplia accesibilidad. Desde un punto de vista de la farmacocinética clínica, la vida media ($T_{1/2}$) de eliminación intracelular o del plasma es el factor más importante usado en la determinación del intervalo de dosificación. Para un NNRTI, como EFV, nevirapina de liberación prolongada (NVP-XR) y rilpivirina (RPV), las vidas medias de eliminación prolongadas permiten una dosificación de una vez al día (OD). En cuanto a las otras clases, se necesitan mecanismos adicionales para aumentar las vidas medias de eliminación. Todos los NRTIs tienen que ser fosforilados intracelularmente para convertirse en activos. La mayoría de ellos deben ser trifosforilados, a excepción del tenofovir disoproxil fumarato (TDF), que requiere difosforilación, para ser convertido en un metabolito activo. A pesar que los NRTI tienen un rápido aclaramiento plasmático, las formas activas el trifosfato intracelular y difosfato se eliminan lentamente y tienen una vida media de eliminación mucho más larga.¹⁷

En el informe de evaluación del Comité de la EMA (CHMP)¹⁸ respecto a la farmacocinética de la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV se menciona que los datos de los estudios presentados demuestran la bioequivalencia de la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV en comparación a los productos individuales; sin embargo, los datos farmacocinéticos resultantes de efavirenz difieren considerablemente de los datos históricos con respecto a la vida media. Los análisis adicionales solicitados por el CHMP indicaron que este efecto se debe principalmente a las diferencias en las poblaciones de estudio (de género y etnia) con una proporción considerable en las mujeres y los no caucásicos debido a que en estos subgrupos presenta una vida media prolongada. Se prestó especial atención al hecho que el estudio se realizó en condiciones de ayuno, lo cual no está de acuerdo con la posología del Resumen de las Características del producto (RCP) de los fármacos que contiene tenofovir aprobado actualmente en la UE/EEE.

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

¹⁷ Permpalung N, Putharoen O, Avihingsanon A, Ruxrunghtham K. Treatment of HIV infection with once-daily regimens. Expert Opin. Pharmacother. (2012) 13(16):2301-2317

¹⁸ European Medicines Agency (EMA). Efavirenz Emtricitabine y Tenofovir. Scientific Discussion. 2007



La combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV mostró ser equivalente a los componentes administrados individualmente, sin embargo se recomienda que EFV se administre con el estómago vacío y al acostarse, ya que en un estudio de una simple dosis su ingesta con alimentos incrementó la exposición a EFV y por lo tanto incrementó los síntomas que ocurren a nivel del sistema nervioso central. Por el contrario, el TDF se recomienda que se administre con alimentos para incrementar el AUC y la Cmax en un 35% y 15% respectivamente. Aunque esta diferencia en la biodisponibilidad entre EFV y TDF tal vez no sea clínicamente relevante en aquellos pacientes que ya están en tratamiento antirretroviral completamente supresor, podría ser relevante para pacientes naive al TAR.¹⁹

En los Estados Unidos no hay restricciones respecto a la administración de TDF/FTC/EFV con alimentos y así mismo en los pacientes naive, sin embargo la EMA en contraste a la FDA concluyó que la combinación a dosis fija debería ser recomendado solo para mantener la supresión viral en pacientes con carga viral en plasma <50copias/mL, ya que no se presentó la suficiente evidencia para aprobar esta tableta de combinación a dosis en pacientes naive al TAR.²⁰

Parámetros farmacocinéticos de tenofovir, emtricitabina y efavirenz²¹

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

¹⁹ Gallien S, Flandre P, Nguyen N, De Castro N, Molina J and et al. Safety and Efficacy of coformulated Efavirenz/ Emtricitabine/Tenofovir Single Tablet Regimen in treatment Naive Patients Infected with HIV-1. Journal of Medical virology , 2014.

²⁰ Gallien S, Flandre P, Nguyen N, De Castro N, Molina J and et al. Safety and Efficacy of coformulated Efavirenz/ Emtricitabine/Tenofovir Single Tablet Regimen in treatment Naive Patients Infected with HIV-1. Journal of Medical virology , 2014.

²¹ Riberaa E, Tuset M, Martín M y del Cachob E. Características de los fármacos antirretrovirales. Enferm Infecc Microbio IClIn. 2011;29(5):362-391



Tabla 3 (Continuación)

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

^aExpresado como media ± DE si no se indica lo contrario.

^bExpresado como mediana ± rango intercuartil.

^cExpresado como rango.

^dCombinaciones de antirretrovirales a dosis fijas: Combivir® (zidovudina/lamivudina 300/150 mg), Trizivir® (zidovudina/lamivudina/abacavir 300/150/300 mg), Kivexa® (abacavir/lamivudina 600/300 mg), Truvada® (emtricitabina/tenofovir 200/245 mg), Atripla® (efavirenz/emtricitabina/tenofovir 600/200/245 mg).

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

| Nombre genérico | Nevirapina (NVP) | Efavirenz (EFV) | Etravirina (ETR) |
|--|--|--|--|
| Nombre comercial | <i>Viramune</i> [®] | Sustiva [®] *Atripla [®] | <i>Intence</i> [®] |
| Fecha de autorización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios | 5/2/1998 | 8/5/1999 | 5/9/2008 |
| Peso molecular y equivalencias | PM 266,30 ⁵ ; microM x0,266= microgramos/ml | PM 315,68 ⁵ ; microMx0,316= microgramos/ml | PM 435,28 ⁵ ; microMx0,435= microgramos/ml |
| Biodisponibilidad oral | 93 ± 9% ^{a,2} (comprimidos) 91 ± 8% ^a (solución oral) | 22% (dosis única de 600 mg con comida de alto contenido graso) ² 17% (dosis única de 600 mg con comida normal) ² | No se ha determinado su biodisponibilidad absoluta en humanos ² |
| Efecto de los alimentos | Se puede administrar con o sin alimentos. (Al administrar nevirapina con un desayuno rico en grasas, el grado de absorción fue comparable al observado en condiciones de ayuno) | Evitar las comidas ricas en grasa, pues la biodisponibilidad aumenta un 50% y podría aumentar la toxicidad | Debe administrarse con alimentos. El AUC y la C _{max} de la formulación usada en estudios de Fase III (F060) fueron un 51 y un 44% menores cuando se administró en ayunas, y un 25 y 38% menores tras un desayuno alto en fibra (en comparación con un desayuno estándar). Las diferencias en las concentraciones de ETR tras una comida con alto contenido lipídico, tras un desayuno estándar o tras un croissant no fueron clínicamente significativas |
| T _{max} | 4 horas ² | 3 - 5 horas ² | 4 horas ² |
| Semivida plasmática | 25-30 horas (tras dosis múltiples) ² 45 horas tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo | 40-55 horas (tras dosis múltiples) ² 52-76 horas tras una dosis única. La diferencia se debe a la autoinducción de su propio metabolismo ⁵ | 30-40 horas ² |
| C _{max} | 5,74 microg/ml (5,00-7,44) (200 mg/12h) ² | 4,07 microg/ml ⁵ 12,9 ± 3,7 microM (VIH+) ^{a,2} | - |
| C _{min} | 3,73 microg/ml (3,20-5,08) (200 mg/12h) ² | 5,6 ± 3,2 microM (1,77 microg/ml) (VIH+) ^{a,2} | 296,74±377,52 nanog/ml (VIH+) ^{a,5} |
| Niveles de C _{min} sugeridos como mínimo a alcanzar | 3,5 microg/ml ² | 1 microg/ml ² | No ha sido determinado |
| AUC | 109,0 microg.h/ml ² (96,0-143,5) (200 mg/12h) ² | 184±73 microM.h (58,14 microg h/ml) ^{a,2} | 4531,53±4543,69 nanog h/ml(VIH+) ^{a,5} |
| UPP | 60% ² | 99,5 - 99,75% ² | 99,9% ² |
| V _d aparente | 1,21±0,09 L/kg (i.v.) | - | - |
| Penetración en LCR (LCR:plasma) | 45% ± 5% ² Grado 4 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ⁸ | 0,69% (entre 0,26 y 1,19%) ² Las concentraciones de EFV en LCR exceden la CI ₅₀ para la cepa salvaje del virus: LCR/plasma: 0,005 (IQR 0,0026-0,0076; n=69). CSF/ CI ₅₀ : 26 (IQR 8-41), tomando CI ₅₀ =0,51 ng/ml ⁹ Grado 3 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ⁸ | No disponible ² Grado 2 de penetración en LCR según la clasificación del estudio CHARTER (de 1 a 4, menor a mayor) ⁸ |
| Aclaramiento total | Autoinducción: el aclaramiento oral aparente aumenta de 1,5 a 2 veces tras 2-4 semanas de tratamiento ² | - | - |
| Aclaramiento renal | 3% inalterado ⁵ | 1% inalterado ⁵ | La eliminación renal de fármaco inalterado es del 5% |
| Farmacocinética: efecto de edad, raza y sexo | Sexo: niveles más altos en las mujeres (aclaramiento 13,8% menor). Esta diferencia no se considera clínicamente significativa Dado que ni el peso corporal ni el índice de masa corporal (IMC) influyeron en el aclaramiento de nevirapina, la influencia del sexo no puede explicarse por el tamaño corporal. La farmacocinética de la nevirapina en adultos infectados por VIH-1 no parece modificarse con la edad (rango 19-68 años) o raza (negros, hispanos o caucásicos). No ha sido investigada específicamente en pacientes de edad superior a 65 años ² | Datos limitados sugieren que las mujeres y los pacientes asiáticos o provenientes de las islas del Pacífico podrían presentar una mayor exposición a efavirenz; sin embargo, no se han evidenciado diferencias importantes en el perfil de seguridad y eficacia entre hombres y mujeres. No se han realizado estudios farmacocinéticos en ancianos En pacientes con la variante genética homocigótica G516T de la isoenzima CYP2B6, puede incrementarse la exposición plasmática a efavirenz. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo, sin embargo no puede excluirse la posibilidad de que aumente la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a efavirenz ² | La farmacocinética de etravirina no difiere considerablemente en los intervalos de edad (18 a 77 años) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores. No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. El número de mujeres que participaron en los ensayos fue limitado. No se observaron diferencias en función de la raza ² |
| Actividad | VIH-1 ² | VIH-1 ² | VIH-1 ² |
| CI _{50/90} frente a VIH-1 <i>in vitro</i> | CI ₅₀ :0,063 microM ² (0,017 microg/ml) | CI ₉₀₋₉₅ : 0,00014-0,0021 microg/ml (0,00046-0,0068 microM) ² | CI ₅₀ : 0,9 a 5,5 nanoM (0,39-2,39 nanog/ml) ² |

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

Ajuste de dosis²²

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

Guías de Práctica Clínica

La Organización Mundial de la Salud (OMS)²³ en las “*Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública*”, establece el uso del régimen TDF/FTC/EFV en CDF de acuerdo a lo siguiente:

²² Riberaa E, Tusetb M, Martín M y del Cachob E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbio IClin*. 2011;29(5):362–391

²³ World Health Organization. *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública*, junio de 2013.



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

El Department of Health and Human Services of United States en la “*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*”²⁴, 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 naive. 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:

²⁴ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Last updated May 1, 2014; last reviewed April 8, 2015



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

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

- Darunavir/ritonavir más 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 por 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)²⁵ 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:

²⁵ European AIDS Clinical Society (EACS) Guías Clínicas EACS Versión 7.1 Noviembre 2014. Español



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 ^(viii) |
| ITHI | |
| EVG + COBI | TDF/FTC coformulado ^(ix) |

- * Sólo fármacos con autorización en vigor de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para iniciar el tratamiento (en orden alfabético).
- ** La disponibilidad de los medicamentos genéricos para el VIH es cada vez mejor y pueden utilizarse siempre que sustituyan al mismo fármaco sin cambiar las asociaciones en dosis fijas recomendadas.
- i EFV: no se recomienda su uso en mujeres embarazadas o en mujeres con anticoncepción no segura o fiable; se puede considerar su mantenimiento si se inició el tratamiento con EFV antes del embarazo; no activo contra las cepas VIH-2, VIH-1 grupo O.
- ii RPV: solo si CV-VIH < 100.000 copias/ml; IBP contraindicados, los antagonistas H₂ deben tomarse 12 h antes o 4 h después de la RPV.
- iii NVP: Usar con mucho cuidado en mujeres con valores de CD4 > 250 cél./µl y hombres con valores de CD4 > 400 cél./µl sólo si los beneficios superan 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)"²⁶, 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.

²⁶ British HIV Association. Guidelines for the Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013). HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 1), 1-85



La "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)"²⁷ del Ministerio de Salud del Perú establece lo siguiente:

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

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

²⁷ 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.



V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Nachega et al.²⁸ 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:

| 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 |
| Parienti [49] | 2007 | NVP and NRTIs | NVP and NRTIs | Experienced-controlled | 16 | MEMS | Both | Low |
| Boyle [42] | 2008 | D4T XR, 3TC, and EFV | NRTIs and PI or NNRTI | Experienced-controlled | 48 | MEMS | Both | Low |
| Maitland [46] | 2008 | ABC and 3TC | ABC and 3TC | Experienced-controlled | 4 | MEMS | Both | Low |
| Molina [47] | 2008 | ATV/r plus TDF-FTC | LPV/r plus TDF-FTC | Treatment-naïve | 48 | Pill count | Both | High |
| Campo [24] | 2010 | EFV plus NRTIs | EFV plus NRTIs | Experienced-controlled | 48 | Pill count | Both | Low |
| Flexner [22] | 2010 | LPV/r and NRTIs | LPV/r and NRTIs | Treatment-naïve | 48 | MEMS | Both | Low |
| Gonzalez-Garcia [21] | 2010 | LPV/r, FTC, and TDF | LPV/r, FTC, and TDF | Treatment-naïve | 96 | MEMS | Both | Low |
| Zajdenverg [19] | 2010 | LPV/r and NRTIs | LPV/r and NRTIs | Experienced-failing | 48 | MEMS | Both | Low |
| Arasteh [18] | 2011 | NPV XR plus NRTIs | NPV IR plus NRTIs | Experienced-controlled | 24 | Pill count | Both | Low |
| Cahn [17] | 2011 | DRV/r and NRTIs | DRV/r and NRTIs | Experienced-failing | 48 | Pill count | Both | Low |

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

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

²⁸ Nachega J, Parienti J, Uthman O, Gross R, Dowdy D, Sax P et al. Lower Pill Burden and Once-Daily Antiretroviral Treatment Regimens for HIV Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases Advance Access* published March 5, 2014



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

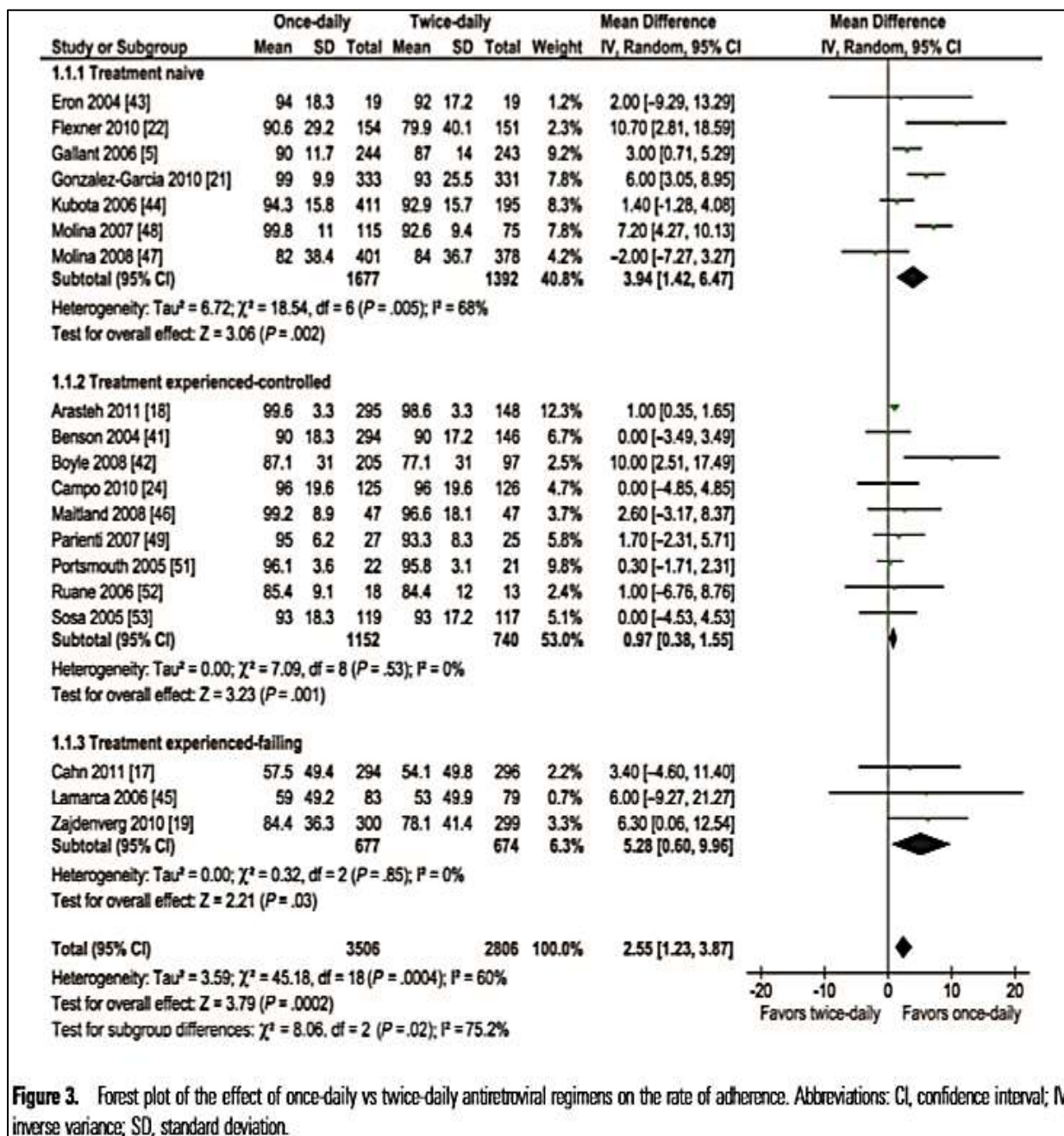


Figure 3. Forest plot of the effect of once-daily vs twice-daily antiretroviral regimens on the rate of adherence. Abbreviations: CI, confidence interval; IV, inverse variance; SD, standard deviation.

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

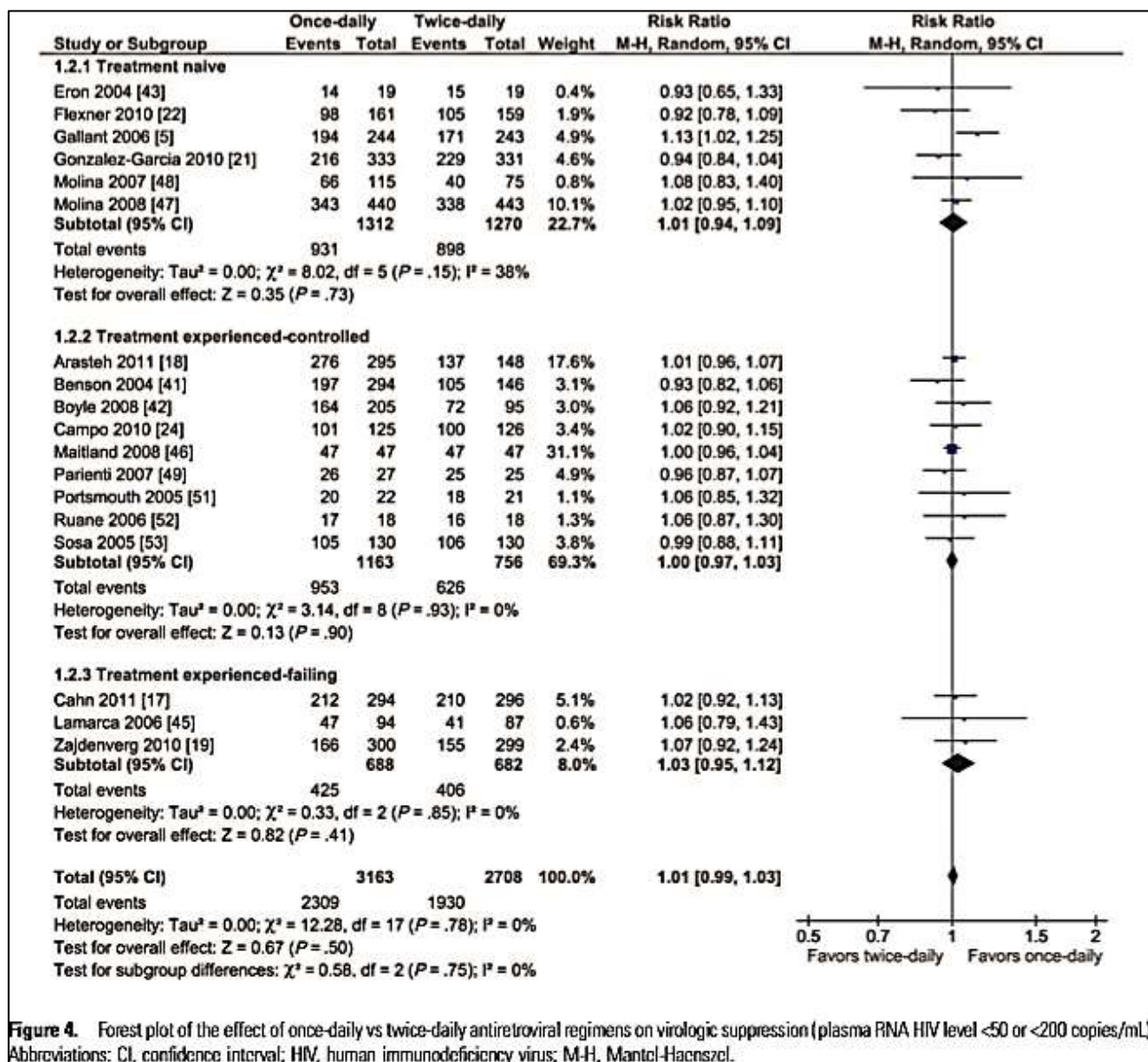


Figure 4. Forest plot of the effect of once-daily vs twice-daily antiretroviral regimens on virologic suppression (plasma RNA HIV level <50 or <200 copies/mL). Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; M-H, Mantel-Haenszel.

Los investigadores en el análisis mencionaron lo siguiente:

- Curiosamente, ninguno de los ensayos aleatorios incluidos evaluó directamente el efecto de un régimen de una sola tableta, por lo cual 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.,²⁹ 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 Eggers³⁰) respecto a la variable principal. Los datos descriptivos de cada ensayo se pueden observar en la siguiente tabla:

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

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

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

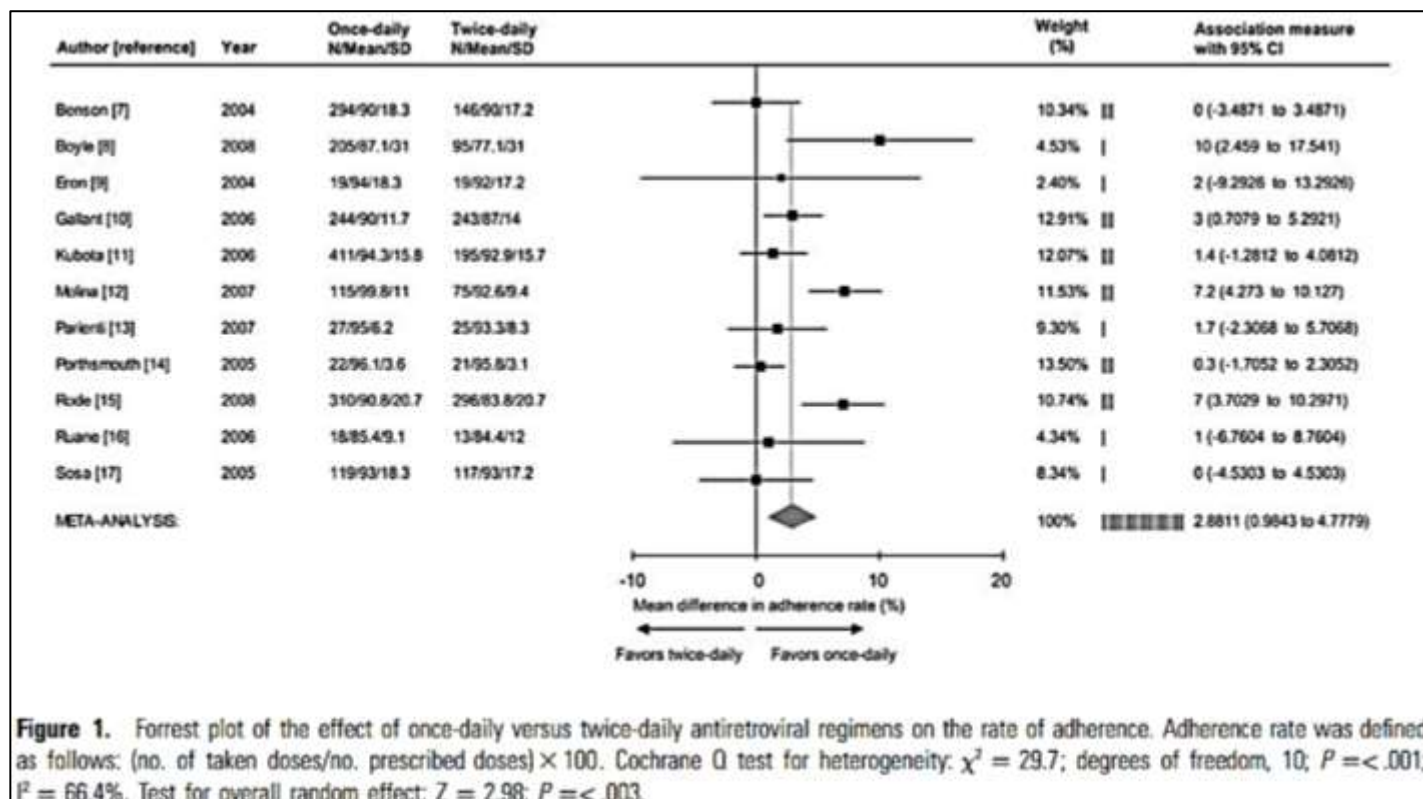
^a In the once-daily regimen group.

- El meta-análisis reveló significativamente mejor adherencia (+2.9%; IC 95%, 1.0%-4.8%; p<0.003) entre los que recibieron regímenes de una vez al día en comparación con los que recibieron regímenes de dos veces al día. La mejor adherencia para los regímenes de una vez al día vs regímenes de dos veces al día se mantuvo

²⁹ 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.



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

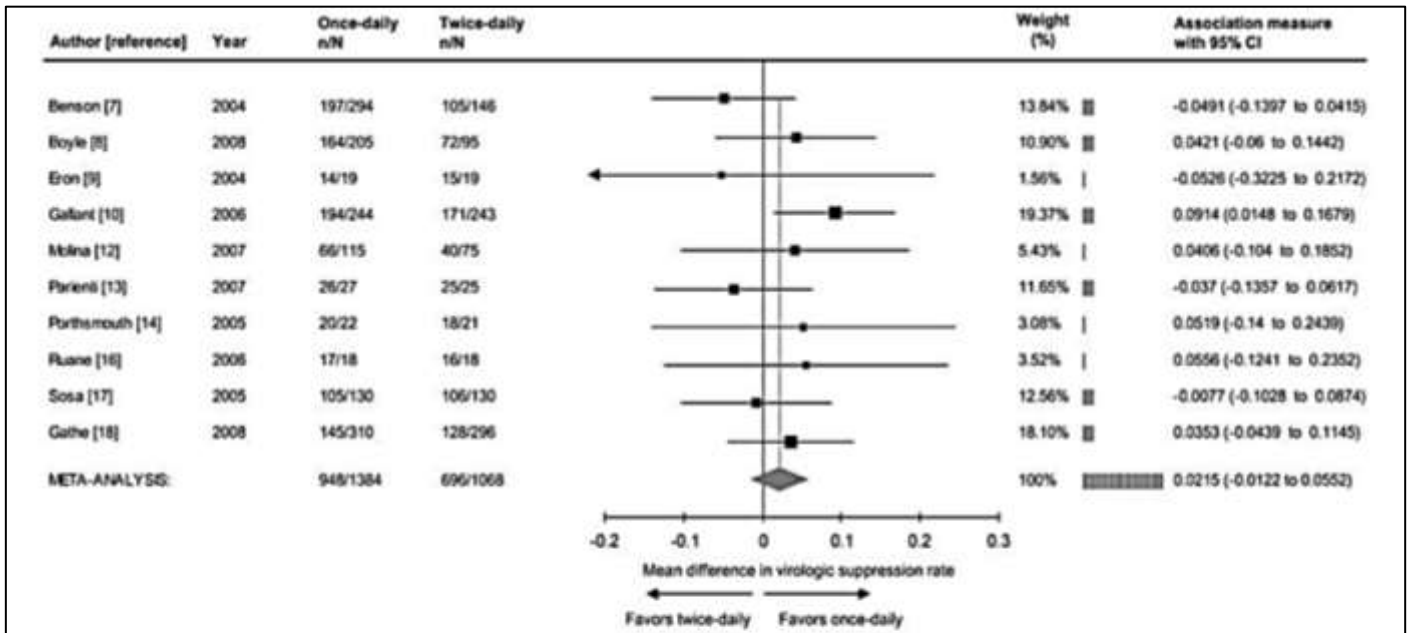


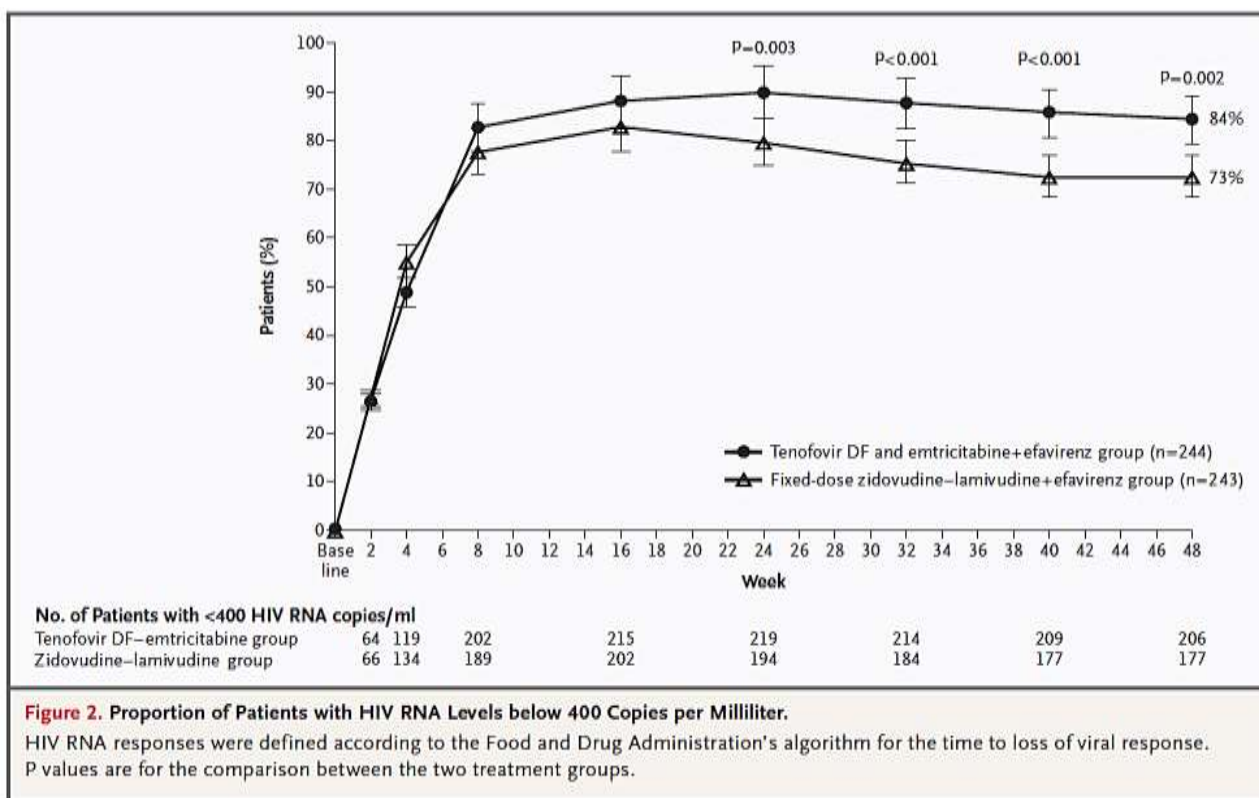
Figure 2. Forrest plot of the effect of once-daily versus twice-daily antiretroviral regimens on viral suppression. Viral suppression was defined as a plasma RNA HIV level <50 copies/mL in the intent-to-treat analysis, with missing equals failure. In the study by Gathe et al. [18], data represent week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

Los investigadores en el análisis mencionaron lo siguiente:

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

Gallant et al.³⁰, 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 empleó la CDF de TDF/FTC/EFV, se usaron los medicamentos antirretrovirales por separado y el comparador fue otro régimen TAR constituido por Zidovudina/Lamivudina 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

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



presentados para la autorización de comercialización por las Agencias Regulatoras de Medicamentos de la FDA y la EMA se han comparado directamente la CDF de TDF/FTC/EFV vs los medicamentos por separado. En este ensayo no se utilizó la asociación a dosis fija de tenofovir/emtricitabina/efavirenz, asimismo, es un ensayo abierto, no existiendo justificación para no realizar un estudio ciego.

Existe una preocupación por la elección de las 400copias/mL de corte, en lugar de 50copias/mL, que es el Gold standard para alcanzar y mantener en una población previamente antirretroviral naïve. Sin embargo, el fabricante señaló que la definición de respuestas subóptimas, como no alcanzar los niveles de ARN del VIH por debajo 400copias/mL en la semana 32, fue consistente de acuerdo a las recomendaciones de las Guías de tratamiento de la Asociación Británica del VIH y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos. Por otro lado, el delta establecido en el estudio es superior a las recomendaciones de las agencias para antirretrovirales (10-12%), siendo en este caso de un 13%.

La evidencia de la efectividad comparativa y la seguridad de la aplicación de TDF/FTC/EFV presentada al Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³¹ consistió en dos estudios, el estudio 934, publicado por Gallant et al. (2006) y un estudio de observación, ANRS 1207 en 40 sujetos (presentada como un póster solamente). Ninguno de los estudios utilizó la CDF propuesta. Gallant et al. compararon los tres componentes administrados por separado con una CDF de AZT/3TC más efavirenz, y el estudio de observación parece haber utilizado los componentes individuales. La evidencia de la seguridad se basa en el uso de los componentes individuales y en combinación, no como una CDF, y es como se presenta en las otras aplicaciones. También se proporcionaron informes de seguridad posteriores a la comercialización a partir de la utilización de la CDF, pero informaron eventos adversos sólo de las formas separadas. La causalidad en relación con el uso del CDF no se evaluó. No hubo evidencia de uso de esta combinación en entornos de escasos recursos. El Comité señaló que se propone la fijación de precios diferencial de la CDF a través de un programa de acceso, aunque los detalles no fueron proporcionados en la solicitud. El Comité observó que esta combinación es una de varias propuestas de las Guías terapéuticas de la OMS, y es una combinación para el tratamiento de primera línea. La combinación se puede utilizar en pacientes de VIH en adultos, pero no en los niños; efavirenz no debe utilizarse en mujeres embarazadas. Es específicamente recomendado para uso en pacientes coinfectados con el VHB. Existe un producto de calidad adecuada, que contiene las dosis apropiadas de los componentes y no ha habido un estudio clínico usando los componentes de la CDF en las mismas dosis y un pequeño estudio observacional utilizando esta CDF.

Estudios observacionales

Fabbiani M. et al.³², es un estudio observacional cuyo objetivo fue investigar las tasas y causas de la interrupción de regímenes a base de efavirenz con el fin de evaluar si una mejor formulación del fármaco hasta el régimen con una simple tableta (RST) redujo el riesgo de interrupción del tratamiento. Fueron incluidos 553 pacientes que iniciaron su tratamiento con regímenes que contenían efavirenz (brazo no RST y brazo RST). Los regímenes no RST incluyeron a aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento con regímenes de dos veces al día (BID) 38.2% y una vez al día con 2 o más tabletas 44.5% y RST 17.4%. Los no RST más prescritos fueron TDF + FTC/3TC + EFV (47.9%) seguido

³¹ 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)

³² Fabbiani M. et al. Single tablet regimens are associated with reduced Efavirenz withdrawal in antiretroviral therapy naïve or switching for simplification VIH-infected patients. BMC Infectious Diseases 2014, 14:26.



de AZT + 3TC (28.5%), ABC + 3TC + EFV (4.6%), y otros que no se especifican en el estudio (19%). El RST es la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV.

La proporción de pacientes con tratamiento naive y los que cambiaron de terapia fueron similares (51.2% vs 48.8%).

Resultados:

Las estimaciones por Kaplan-Meier de probabilidades de la interrupción del tratamiento por razones específicas estratificado por RST vs no RST a los 4 años fueron:

- Probabilidad de interrupción global: 17.1% por la estimación Kaplan-Meier (IC 95%: 12.8 - 21.4) vs 40.6% (IC 95%: 37.9 – 43.3) $p < 0.01$. (estadísticamente significativo).
- Probabilidad de interrupción por falla virológica: 1.1% (IC 95%: 0.0-2.2) vs. 10.3% (IC 95%: 7.7-12.9), $p = 0.051$ (no hay diferencia significativa).

En el análisis de sensibilidad se obtuvieron los siguientes resultados de la comparación de RST vs una vez al día (2 pastillas que consistían en tenofovir/emtricitabina (CDF) + efavirenz (249 pacientes)) 17.1% vs 34.7%, $p = 0.022$.

Gianotti N. et al.³³, realizaron un estudio transversal cuyo objetivo fue evaluar si el número de tabletas se asocia con la adherencia auto-reportada a los actuales regímenes de terapia antirretroviral combinada y el estado de salud en una amplia muestra de pacientes tratados crónicamente. El objetivo secundario fue investigar si el actual uso de dosis programadas (una vez al día o dos veces al día) afecta la adherencia auto-reportada y el estado de salud en ese contexto. La adherencia y el estado de salud fueron principalmente evaluados usando una escala visual análoga (EVA). 2114 pacientes fueron evaluados para adherencia y estado de salud de los cuales 1803 (85.3%) tenían una carga viral HIV-1 RNA < 50 copias/mL. Consideraron 10 regímenes diferentes de tratamiento antirretroviral, de los cuales 13.5% (286 pacientes) corresponden a la CDF TDF/FTC/EFV.

Resultados:

En general, con respecto a la adherencia no hubo diferencias estadísticas entre los pacientes que recibieron regímenes de una vez al día frente a dos veces al día [94.2% (17.4%) frente a 94.1% (16.8%), respectivamente; $p = 0.316$] o estado de salud [78.9% (24.3%) vs. 77.9% (24.9%), respectivamente; $p = 0.286$]. Los pacientes con ARN del VIH < 50 copias/mL reportaron mejor adherencia que aquellos con ARN del VIH > 50 copias/mL [95.0% (15.1%) vs. 88.9% (25.2%), respectivamente; $p = 0.0002$] y mejor estado de salud [79.2% (24.3%) vs 72.8% (25.8%), respectivamente; $p < 0.0001$].

Buscher A. et al.³⁴, realizaron un estudio de cohorte observacional prospectivo, en la que incluyeron 99 pacientes recientemente diagnosticados con VIH que completaron la escala analógica visual (EVA) para evaluar su adherencia ARV. La adherencia por tipo de ARV y la frecuencia de dosis fueron comparados por *Brown-Mood median tests*.

De los 99 pacientes, cuarenta y siete (47%) de los participantes estuvieron en un régimen con INNTI y 50 (51%) estuvieron en un régimen con IP potenciado.

70 participantes (71%) estuvieron en un régimen de una vez al día, incluyendo 34 (34%) que estuvieron tomando la combinación a dosis fija de EFV/FTC/TDF y 36 (36%) que estuvieron tomando un régimen de una vez al día que incluía más de una pastilla. Veintinueve participantes (29%) estuvieron en un régimen de dos veces al día.

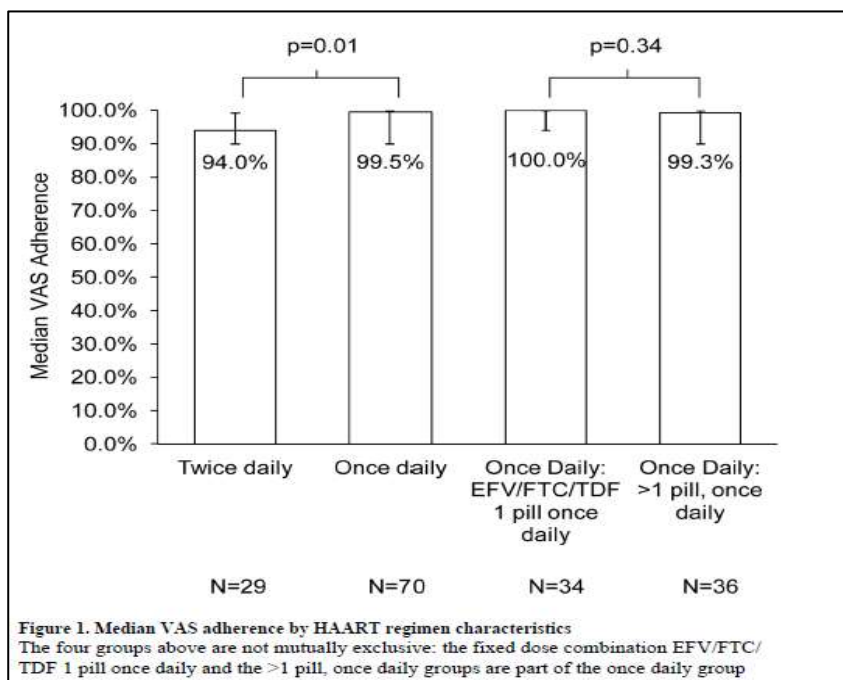
Los participantes que tomaron regímenes de una vez al día tuvieron mayor adherencia ($n = 70$, 99.5%) en comparación con los participantes que tomaron regímenes dos veces al día ($n = 29$, 94%; $p = 0.01$). La adherencia de los participantes que tomaron la combinación a dosis fija de efavirenz-emtricitabina-tenofovir ($n = 34$, 100%) en comparación con aquellos

³³ Gianotti N. et al. Number of daily pills, dosing schedule, self-reported adherence and health status in 2010: a large cross-sectional study of HIV-infected patients on antiretroviral therapy *HIV Medicine* (2013), 14, 153–160. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01046.x.

³⁴ Buscher A.; Hartman Ch.; Impact of Antiretroviral Dosing Frequency and Pill Burden on Adherence among Newly Diagnosed, HAART Naive, HIV Patients. *Int J STD AIDS*. 2012 May; 23(5): 351–355. doi:10.1258/ijasa.2011.011292

que tomaron una vez al día, con regímenes mayores de 1 pastilla (n=36, 99.3%; p=0.34) no fue estadísticamente diferente.

Dentro de una cohorte de recién diagnosticados, pacientes naive al tratamiento antirretroviral, la dosificación de una vez al día del TAR dio lugar a un mayor adherencia que la dosificación de dos veces al día. La cantidad de pastillas entre regímenes de una vez al día no predijeron la adherencia, lo que sugiere que otros factores además de la carga de pastillas deben conducir a la selección del régimen.



Cooper V. et al.³⁵, realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto del cambio de zidovudina con lamivudina (CBV) dos veces al día a tenofovir DF más emtricitabina (TVD) una vez al día, cada una administrada con efavirenz. Se midió la adherencia, las creencias sobre la terapia antirretroviral y la calidad de vida. Se seleccionaron 234 pacientes (84% hombres) que tomaron al menos una dosis de la medicación del estudio, 117 continuó con CBV y 117 cambiaron a TVD.

Resultados:

Adherencia: en la semana 48, 87/117 (74.4%) pacientes en el grupo TVD reportó $\geq 95\%$ de adherencia en comparación con 73/117 (62.4%) de los asignados al azar para permanecer en CBV (p=0.049). La proporción de sujetos que reportaron $\geq 95\%$ de adherencia disminuyó significativamente entre las semanas 4 y 48 para los grupos en su conjunto.

Creencias sobre la terapia antirretroviral: la percepción de necesidad de ART no difirieron entre los grupos aleatorizados en la semana 48.

Calidad de vida: no hubo diferencias significativas entre los grupos aleatorizados en el resumen del componente físico o resumen del componente mental en la semana 48, y no hubo diferencia en el grado en que estas variables cambien con el tiempo.

Carga viral: 99/117 (84.6%) de los asignados al azar para permanecer en CBV y 102/117 (87.2%) de los que cambió a TVD registró una carga viral indetectable (<50copias/mL) a las 48 semanas (p=0.573) (no estadísticamente significativo).

³⁵ Cooper V. et al. Beliefs about antiretroviral therapy, treatment adherence and quality of life in a 48-week randomised study of continuation of zidovudine/lamivudine or switch to tenofovir DF/emtricitabine, each with efavirenz. AIDS Care Vol. 23, No. 6, June 2011, 705_713

García-Ramos S. y col.³⁶, realizaron un estudio observacional, retrospectivo cuyo objetivo fue conocer si el cambio de tratamiento antirretroviral (TARV) a efavirenz/emtricitabina/tenofovir en dosis única diaria (EETu) incrementa la adherencia y mantiene la efectividad del TARV en condiciones reales de uso, y establecer el incremento de coste que supone dicho cambio. El estudio fue realizado en la unidad de dispensación a pacientes externos. El período de estudio fue de 1 año (seis meses antes y seis meses después del cambio). La variable principal del estudio fue la diferencia en el porcentaje de la adherencia al TARV entre EETu y el TARV previo. Se incluyeron 127 pacientes mayores de 18 años que habían estado en tratamiento con EETu durante al menos 6 meses y que previamente habían recibido TARV consistente en más de una presentación farmacéutica al día. Se excluyeron del estudio todos los pacientes naive, aquellos que iniciaron tratamiento con EETu tras una interrupción programada del TARV o que no cumplían los criterios de inclusión. Para calcular la adherencia se utilizaron los registros de dispensación disponibles de un programa informático.

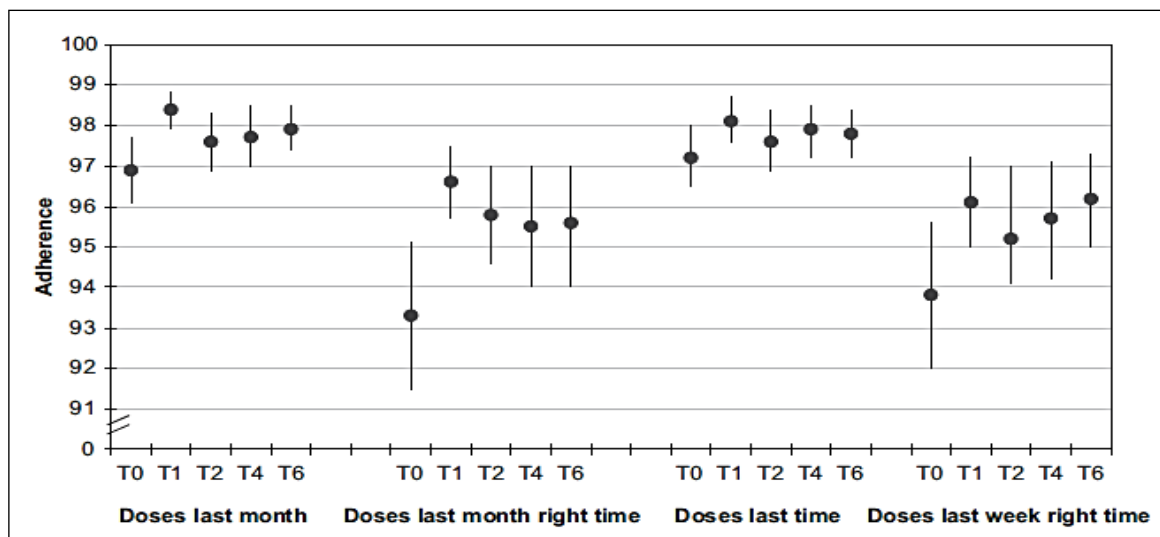
Resultados:

La diferencia de adherencia fue 0.6%. El porcentaje de malos adherentes fue 35.43% y 40.94% antes y después del cambio del tratamiento, respectivamente. Los niveles de linfocitos CD4 y carga viral no cambiaron significativamente con el tratamiento.

Aroldi et al.³⁷ (ADONE Study). ADONE (ADherence to ONE pill) es un estudio cualitativo. El objetivo del estudio fue verificar los efectos de un reducido número de pastillas en adherencia y calidad de vida en pacientes con VIH. 212 pacientes tratados crónicamente con emtricitabina + tenofovir + efavirenz o lamivudina + tenofovir + efavirenz con VIH-RNA <50copias/mL (carga viral indetectable) fueron cambiados a la CDF de FTC/TDF/EFV y seguidos por un período de 6 meses. Para medir la adherencia utilizaron información aportada por el paciente a través de 4 preguntas independientes empleando una escala visual análoga (EVA) para recoger los datos.

Resultados:

Tasa de adherencia: un mes posterior al cambio la tasa de adherencia fue 96.1% para la CDF FTC/TDF/EFV frente al 93.8% del valor basal ($p < 0.01$) (tratados con FTC/TDF + EFV o 3TC+TDF+EFV), a los 2 y 4 meses, como se observa en el gráfico, la tasa de adherencia con la CDF disminuyó a 95% y 95.8% respectivamente, manteniéndose el 6° mes en 96.1%.



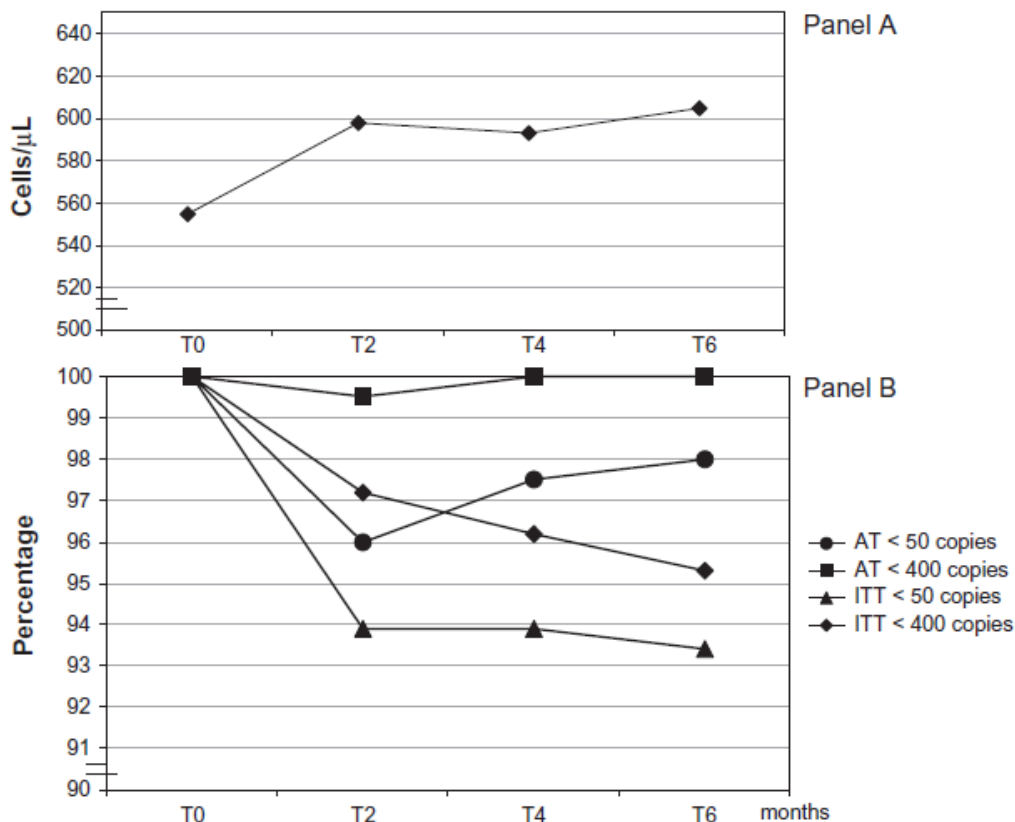
³⁶ García-Ramos S.E. y col. Análisis del cambio en la adherencia y eficiencia del tratamiento antirretroviral con el uso de efavirenz-emtricitabina-tenofovir en dosis única diaria. *Farm Hosp.* 2012;36(5):315---320

³⁷ Aroldi et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of VIH-infected subjects. *Patient Preference and Adherence.* Dove Press. 2010;4 115–125.



Calidad de vida: 68.8% con FTC/TDF + EFV o 3TC+TDF +EFV frente a 72.7% con la CDF FTC/TDF/EFV ($p=0.042$).

Carga viral: el 98% de pacientes que cambiaron a la CDF de TDF/FTC/EFV mantuvieron VIH-RNA <50copias/mL y el 100% <400copias/mL en el análisis por protocolo (as treated-AT). Sin embargo, en el análisis por intención a tratar (ITT) este porcentaje fue menor como se observa en la siguiente figura: 95.2% VIH-RNA <50copias/mL y 93.2% VIH-RNA <400copias/mL considerando que el 100% de pacientes tenían carga viral indetectable VIH-RNA <50copias/mL antes de cambiar al tratamiento con la CDF.



Por lo tanto, la pequeña diferencia en el porcentaje de pacientes que se adherieron al tratamiento con la CDF versus la combinación por separado no se reflejó en el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (VIH-RNA <50copias/mL).

Bangsberg D. et al.³⁸, realizaron un estudio observacional prospectivo cuyo objetivo fue evaluar la adherencia y supresión virológica en pacientes con VIH sin hogar y marginalmente alojados.

Los regímenes incluidos en el estudio fueron clasificados como 1) CDF de TDF/FTC/EFV (47 pacientes), 2) 2INTI más IP asociado a ritonavir (57 pacientes) y 3) 2 INTI más INNTI (14 pacientes).

Resultados:

La adherencia fue mayor en el régimen con la CDF de TDF/FTC/EFV en comparación con las otras terapias de una vez al día ($p=0.0060$) después de controlar los múltiples factores de confusión.

La supresión viral (ARN del VIH <50copias/mL) fue mayor con la CDF de TDF/FTC/EFV que las otras terapias de una vez al día (69.2% frente a 46.5%; $p=0.02$), pero no hubo diferencia en la supresión viral después de controlar la adherencia.

³⁸ Bangsberg D. et al. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. AIDS. 2010 November 27; 24(18): 2835–2840. doi:10.1097/QAD.0b013e328340a209



VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Mollan et al.³⁹, realizaron un meta-análisis 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, la edad promedio fue de 37 años; 32% tenían historia psiquiátrica documentada o habían recibido psicofármacos en los 30 días anteriores al ingreso del 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.

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.

El estudio pivotal realizado por Dejesus et al.⁴⁰, evaluó una estrategia de simplificación para pacientes infectados por el VIH-1 con carga viral indetectable sometidos a un régimen de terapia basal (SBR) y que fueron cambiados a un régimen de única pastilla que consistió de Tenofovir disoproxil fumarato/Emtricitabina/Efavirenz (TDF/FTC/EFV). En este estudio, las tasas de abandonos fueron similares (TDF/FTC/EFV 11%, SBR 12%); mas abandonos por eventos adversos ocurrieron en el brazo de TDF/FTC/EFV vs SBR (5% vs 1%), más comúnmente para los síntomas del sistema nervioso.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (de todos los grados) se produjeron en al menos el 5% de los sujetos, en la siguiente tabla se resumen por sistema y término de referencia según MedDRA.

³⁹ 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

⁴⁰ Dejesus E, Young B, Morales-Ramirez J, Louis Sloan, Ward D and et al. Simplification of Antiretroviral Therapy to a Single-Tablet Regimen Consisting of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate Versus Unmodified Antiretroviral Therapy in Virologically Suppressed HIV-1–Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* _ Volume 51, Number 2, June 1, 2009



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

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

*Preferred terms were mapped according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

[†]EFV/FTC/TDF = single-tablet regimen (EFV/FTC/TDF).

[‡]SBR = patients randomized to stay on their baseline antiretroviral regimen.

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

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

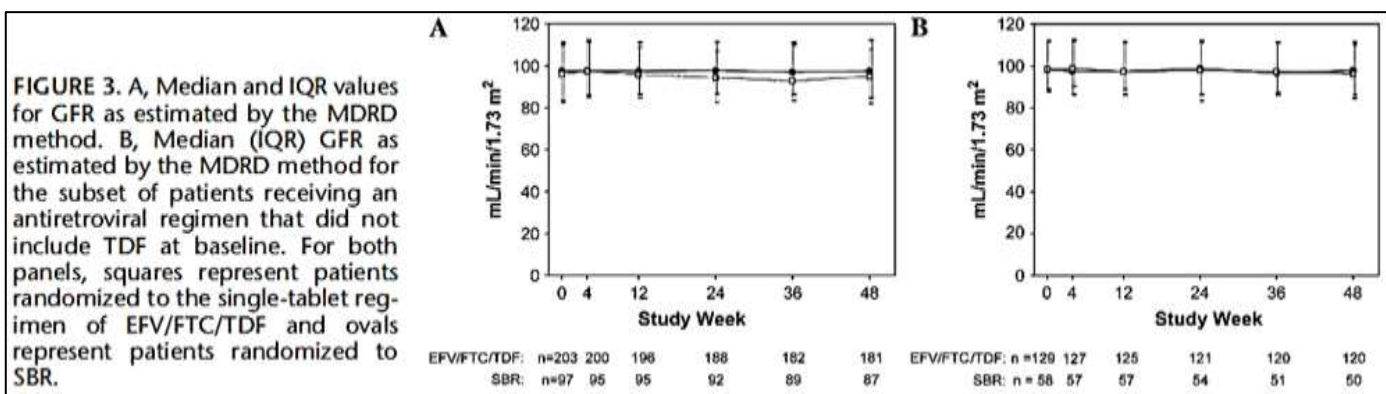




TABLE 5. Fasting Lipid Results at Baseline and Change from Baseline Values at Week 48

| | Prior NNRTI | | Prior PI | | Total | |
|--|--------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------|
| | EFV/FTC/TDF (n = 95)* | SBR (n = 45)† | EFV/FTC/TDF (n = 108) | SBR (n = 52) | EFV/FTC/TDF (n = 203) | SBR (n = 97) |
| Total cholesterol (mg/dL) | | | | | | |
| Baseline | 195 (169–224) | 185 (168–206) | 185 (167–215) | 191 (164–225) | 191 (168–218) | 189 (164–218) |
| Change at week 48 | –6.0 (–14 to 0.1) | 2.0 (–11 to 13) | 4.0 (–4.9 to 9.1) | 0.0 (–9.8 to 9.0) | –1.5 (–7.3 to 2.6) | 1.0 (–7.0 to 7.7) |
| LDL cholesterol (mg/dL) | | | | | | |
| Baseline | 113 (90–135) | 98 (85–116) | 111 (92–138) | 118 (92–135) | 112 (91–136) | 108 (89–127) |
| Change at week 48 | –5 (–12 to 1) | –3 (–11 to 2) | 0 (–6 to 4) | –4.0 (–10 to 3) | –2.0 (–7 to 1) | –4.0 (–9 to 1) |
| HDL cholesterol (mg/dL) | | | | | | |
| Baseline | 45 (38–55) | 45 (36–57) | 41 (36–48) | 44 (38–50) | 43 (37–50) | 44 (36–53) |
| Change at week 48 | –1.0 (–3 to 0.5) | 0.5 (–2 to 3.0) | 5.0 (3–7)‡ | 0 (–1 to 5) | 1.5 (1–3) | 0 (–1 to 3) |
| Total cholesterol to HDL ratio | | | | | | |
| Baseline | 4.1 (3.6–5.1) | 3.8 (3.3–4.9) | 4.6 (3.6–5.4) | 4.3 (3.6–5.5) | 4.3 (3.6–5.3) | 4.3 (3.4–5.3) |
| Change at week 48 | –0.02 (–0.3 to 0.2) | 0.08 (–0.6 to 0.5) | –0.3 (–0.6 to –0.2) | –0.06 (–0.4 to 0.3) | –0.2 (–0.4 to –0.1) | 0.05 (–0.4 to 0.2) |
| Triglycerides (mg/dL) | | | | | | |
| Baseline | 150 (104–218) | 149 (92–288) | 153 (104–206) | 173 (87–204) | 152 (104–211) | 170 (87–260) |
| Change at week 48 | –9.0 (–48 to 10) | –8.0 (–56 to 83) | –29 (–65 to –26)§ | 1.0 (–29 to 25) | –20 (–50 to –15)¶ | –3 (–29 to 39) |
| Results expressed as median (IQR). | | | | | | |
| LDL, low-density lipoprotein. | | | | | | |
| *EFV/FTC/TDF = patients randomized to single-tablet regimen (EFV/FTC/TDF). | | | | | | |
| †SBR = patients randomized to continue their same baseline antiretroviral regimen. | | | | | | |
| ‡P = 0.044 for EFV/FTC/TDF vs. SBR. | | | | | | |
| §P = 0.007 for EFV/FTC/TDF vs. SBR. | | | | | | |
| ¶P = 0.035 for EFV/FTC/TDF vs. SBR. | | | | | | |

En el estudio de Gallant et al.⁴¹, se encontró que en el análisis de seguridad basado en 511 pacientes quienes recibieron algunos de los medicamentos del estudio, los eventos adversos (grados de severidad 2 a 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad modificados del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas) se produjeron en 163 de 257 pacientes (63%) en el grupo de emtricitabina/tenofovir y en 161 de 254 pacientes (63%) en el grupo de zidovudina/lamivudina. Las anomalías en las pruebas de laboratorio (grados 2 a 4) se presentaron en 142 de 254 pacientes (56%) en el grupo de tenofovir/emtricitabina y 142 de 251 pacientes (57%) en el grupo de lamivudina/zidovudina.

⁴¹ Gallant J, DeJesus E, Arribas J, Pozniak A, Gazzard A, Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. N Engl J Med 354;3 www.nejm.org january 19, 2006



Table 2. Adverse Events (Grades 2 through 4) and Laboratory Abnormalities (Grades 2 through 4) through 48 Weeks.*

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

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

Significativamente más pacientes en el grupo de lamivudina/zidovudina presentaron eventos adversos que resultaron en la interrupción de la medicación del estudio ($p=0.02$). La causa más común de interrupción del régimen zidovudina/lamivudina y efavirenz fue una marcada anemia (14 pacientes vs a 0 en el grupo de tenofovir/emtricitabina; $p<0.001$). Entre estos 14 pacientes, la mediana del nivel de hemoglobina al inicio del estudio fue de 13.8g por decilitro (rango, 10.8-16.0), el cual se redujo a su punto más bajo de 6.9g por decilitro (rango, 3.7 a 9.3), antes de la interrupción del régimen zidovudina/lamivudina y efavirenz. Siete pacientes recibieron eritropoyetina antes de la interrupción y siete pacientes recibieron transfusiones. De estos 14 pacientes, 1 fue de raza negra y 13 fueron varones; la media del recuento de CD4 al inicio del estudio fue de 95células/mm³ (rango, 4-294). No hubo condiciones médicas coexistentes obvias o medicamentos no antirretrovirales que podrían haber contribuido a su anemia.

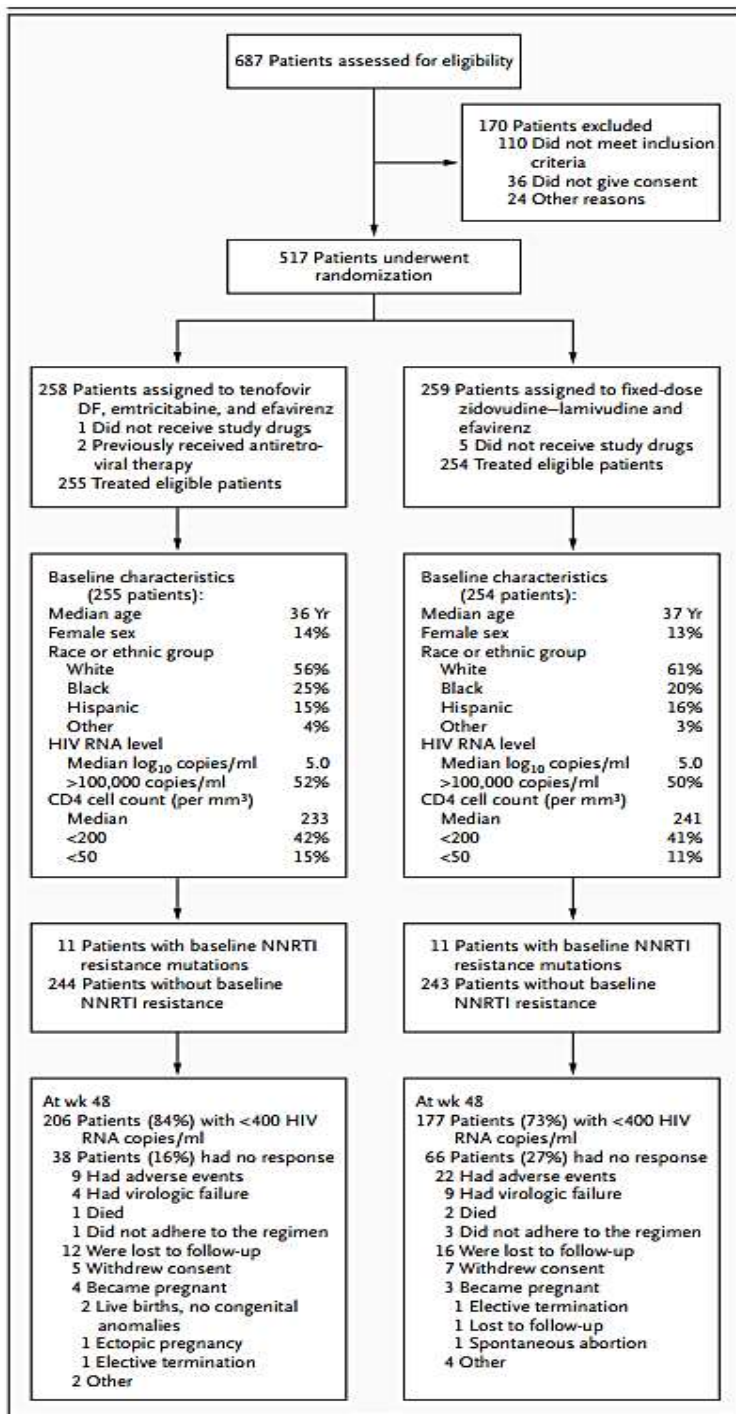


Table 3. Adverse Events Resulting in Discontinuation in the Safety Population through 48 Weeks.*

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

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

Figure 1. Characteristics of Patients at Baseline and at Week 48.
 Race or ethnic group was determined by the investigators. HIV denotes human immunodeficiency virus, and NNRTI nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor.

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



embargo niveles tóxicos fueron encontrados en tres pacientes (1%) en el grupo de lamivudina/zidovudina. No hubo casos de síndrome de Fanconi.

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

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

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

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

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de rebote viral (confirmado por los niveles de VIH ARN de >400 copias/mL) entre los dos grupos (3% [7 de 244 pacientes] en el grupo zidovudina/lamivudina y 1% [2 de 243 pacientes] en el grupo tenofovir/emtricitabina, $p=0.11$). En ocho de nueve pacientes que tuvieron rebote viral, desarrollaron mutaciones de resistencia (dos pacientes en el grupo emtricitabina/tenofovir [uno con una mutación de tipo salvaje, el otro con una mutación de resistencia a efavirenz] y siete pacientes en el grupo zidovudina/lamivudina [todos los siete tuvieron una mutación de resistencia a efavirenz, cinco tuvieron M184V/I, y uno tubo una mutación análogo de la timidina]).



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

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

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

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

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

La Food and Drug Administration (FDA) en la Ficha Técnica aprobada de la combinación a dosis fija⁴², 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 antirretrovirales.

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

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Se ha encontrado una evaluación económica realizada por All Wales Medicines Strategy Group (Reino Unido)⁴³ sobre los datos presentados por el fabricante de la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV. Estos datos presentaron comparaciones con otros medicamentos a dosis fija así como datos de los costos de la terapia, con respecto a estos últimos, la organización realizó la observación que en los costos del medicamento presentados por el fabricante no tuvieron en cuenta el impacto presupuestario neto de la utilización del medicamento en lugar de otros regímenes, simplemente calcularon los costos de la terapia con respecto al medicamento y el costo de las visitas clínicas en

⁴² FDA. Efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate (ATRIPLA). Ficha Técnica de aprobación del producto.2013

⁴³ All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (Atripla®) – February 2009



función del número de pacientes que se estimaba recibirían tratamiento en los años 1 a 5. Además de las incertidumbres mencionadas anteriormente, los costos de la clínica en cada año más allá de 1 año parecen ser incorrectos. Por lo tanto, las estimaciones que se presentaron de acuerdo a la siguiente tabla deben ser interpretadas con precaución.

Table 1. Company cost estimates for Atripla[®] therapy

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

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

Recommendation of AWMSG

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

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

Los datos extraídos de la página web de la OMS de la Base de datos del Global Price Reporting Mechanism (GPRM)⁴⁴ muestran en el siguiente cuadro, el reporte de costos del tratamiento por año de la combinación a dosis fija de [tenofovir+emtricitabina+efavirenz] para Latinoamérica y el Caribe.

El costo del tratamiento al 2015 fue \$ 121.93 por año.

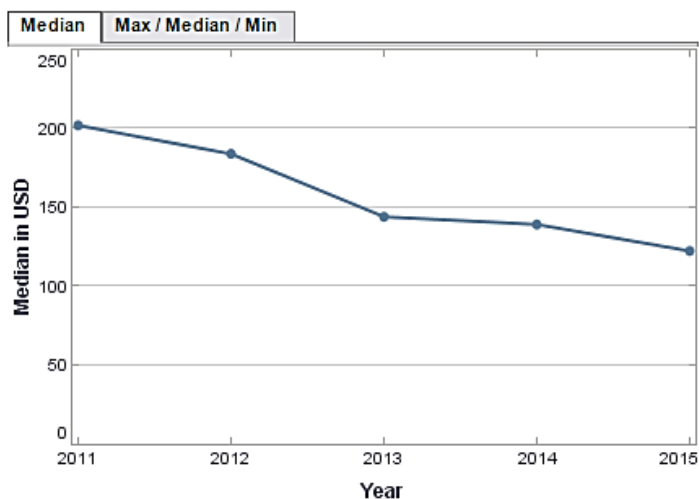
⁴⁴ Global Price Reporting Mechanism (GPRM). Fecha de consulta 18/06/2015 a través de <http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/Default2.aspx>

| | | |
|---|---|---|
| IN Name <input checked="" type="checkbox"/> Tenofovir + Emtricitabine + Efavirenz [TDF+FTC+EFV] <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 + 600 mg <input type="checkbox"/> Others... | Generic <input checked="" type="checkbox"/> generic <input type="checkbox"/> Others... |
|---|---|---|

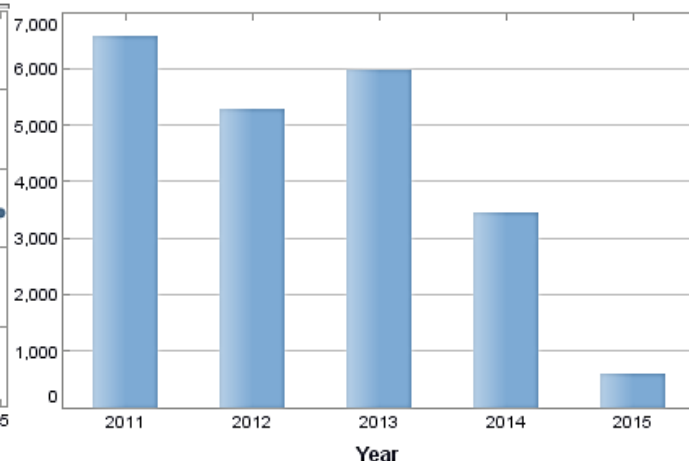
| | | | |
|---|--|---|--|
| Region <input checked="" type="checkbox"/> Latin America and the Caribbean <input type="checkbox"/> East Asia and Pacific <input type="checkbox"/> Europe and Central Asia <input type="checkbox"/> Middle East and North Africa | Income Level <input checked="" type="checkbox"/> Lower-middle income <input type="checkbox"/> Upper-middle income <input type="checkbox"/> Others... | HDI Group <input checked="" type="checkbox"/> High <input type="checkbox"/> Medium <input type="checkbox"/> n/a <input type="checkbox"/> Others... | Manufacturer <input checked="" type="checkbox"/> Aurobindo Pharma Ltd. <input type="checkbox"/> Cipla Ltd. <input type="checkbox"/> Matrix Laboratories Ltd. <input type="checkbox"/> Mylan Laboratories Ltd. |
|---|--|---|--|

| Current Selections | |
|--------------------|--|
| IN Name | Tenofovir + Emtricitabine + Efavirenz [TDF+FTC+EFV] |
| Strength | 300 mg + 200 mg + 600 mg |
| Manufacturer | Aurobindo Pharma Ltd., Cipla Ltd., Matrix Laboratories Ltd., Mylan Laboratories Ltd. |
| Generic | generic |

Treatment Cost per Year



Number of Treatment Years of Formulation



| Data | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| Median treatment cost per year | 201.27 | 183.29 | 143.57 | 138.70 | 121.93 |
| Number of treatment years of formulation | 6,594 | 5,287 | 5,979 | 3,459 | 594 |
| Number of transactions | 7 | 2 | 11 | 5 | 2 |

En el Fondo Estratégico de la OPS/OMS⁴⁵ se reportan los costos del tratamiento de las combinaciones a dosis fija (CDF) de [TDF+FTC+EFV] 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+EFV] x 30 tabletas \$ 11.52
 Costo unitario: \$ 0.38
 Costo: [TDF+3TC+EFV] x 30 tabletas \$ 10.90
 Costo unitario: \$ 0.36

⁴⁵ 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 USOS |
| 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 restricción

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/EFV en combinación a dosis fija

- Según los datos obtenidos del Fondo Estratégico de la OPS/OMS⁴⁶, el costo de la tableta de la combinación a dosis fija de TDF/FTC/EFV sería S/. 1.22 (tipo de cambio S/. 3.19, obtenido del Banco de la Nación⁴⁷)
- No se ha encontrado precios a nivel nacional de la CDF.

Precios individuales de los medicamentos⁴⁸

- 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)
- Efavirenz 600mg tableta = S/. 0.60 (LP SP N°09-2014 DARES/MINSA)

⁴⁶ 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

⁴⁷ Banco de la Nación del Perú. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en: <http://www.bn.com.pe/>

⁴⁸ Dirección de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud - DARES. Ministerio de Salud de Perú. MINSA. Memorandum 341/2015 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)⁴⁹.

Tabla 1: Costo de Tratamientos de Primera Línea

| Medicamento | Concentración | Precio (S./.) | Fuente |
|---------------------------------------|-----------------------|---------------|---------------------------------|
| Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz | 300mg + 200mg + 600mg | 1.22 | Fondo Estratégico de la OPS/OMS |
| Tenofovir | 300mg | 2.85 | DARES |
| Lamivudina | 150mg | 0.10 | DARES |
| Efavirenz | 600mg | 0.60 | 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/EFV 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+efavirenz en forma individual.

Tabla 2: Costo de tratamiento por paciente por año

| | Tenofovir 300mg tableta | Lamivudina 150mg tableta | Efavirenz 600mg tableta | Costo total por separado | TDF/FTC/EFV 300mg+200mg+600mg tableta (CDF) |
|---|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
| Precio unitario (S.) | 2.85 | 0.10 | 0.60 | | 1.22 |
| Dosis | 300mg 1v/d | 150mg 2v/d | 600mg 1v/d | | 1v/d |
| N° tabletas/dosis/día | 1 | 2 | 1 | | 1 |
| Costo/mes (S.) | 85.50 | 6.00 | 18.00 | 109.50 | 36.60 |
| Costo/año (S.) | 1040.25 | 73.00 | 219.00 | 1332.25 | 445.30 |
| Costo incremental del tratamiento por año/paciente | | | | | - 886.95 |

VIII. Resumen del estatus regulatorio

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

La Food and Drug Administration (FDA)⁵¹ autorizó la comercialización de TDF/FTC/EFV para ser usado solo como un régimen completo o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad a más. No está aprobado para usarlo en pacientes con hepatitis B.

⁴⁹ 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.

⁵⁰ Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000797/WC500028102.pdf

⁵¹ Food and Drug Administration. Ficha Técnica. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021937s034lbl.pdf



La Autoridad Nacional del Medicamento y Productos de Salud de Portugal⁵² aprobó su comercialización en el año 2007 para uso estricto en ambiente hospitalario.

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

El Scottish Medicines Consortium NHS Scotland⁵³, el 07 de marzo 2008 aceptó su uso bajo ciertas condiciones que se resumen en el siguiente cuadro:

ADVICE: following an abbreviated submission

efavirenz 600mg, emtricitabine 200mg, tenofovir disoproxil 245mg as fumarate (Atripla[®]) is accepted for use in NHS Scotland for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults with virologic suppression to HIV-1 RNA levels of < 50 copies/ml on their current combination antiretroviral therapy for more than three months. Patients must not have experienced virological failure on any prior antiretroviral therapy and must be known not to have harboured virus strains with mutations conferring significant resistance to any of the three components contained in this fixed dose combination prior to initiation of their first antiretroviral treatment regimen.

It may be used to simplify the regimen of patients for whom this combination is indicated (see above) and in whom all three agents are appropriate components at the doses provided by this fixed dose combination.

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

**Essential Medicines
WHO Model List**

19th edition

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

⁵² Autoridad Nacional del Medicamento y Productos de Salud.
http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=44058&dci=ZW10cmIjaXRhYmlu&nome_comer=&dosagem=&cnpem=&ch_nm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&ct=&grupo_produto=&pagina=1

⁵³ Scottish Medicines Consortium NHS Scotland.
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/efavirenz_emtricitabine_tenofovir_Atripla_Abbreviated_FINAL_March_2008_for_website.pdf



En la base de datos "List of prequalified Medicinal Products"⁵⁴ de la OMS la CDF de tenofovir/emtricitabina/efavirenz se encuentra precalificada.

| Therapeutic area | INN | Formulation and strength | Applicant | Manufacturing site | Packaging | Reference | Date of PQ | Status |
|------------------|---|---|---------------------------------|---|---|-----------|-------------|--------|
| HIV | Efavirenz | Tablets 600mg | Cipla Ltd | Goa, India; Himachal Pradesh, India; Cipla Quality Chemical Industries Ltd, Kampala, Uganda; Meditab Specialities Pvt Ltd, Kundam, Goa, India | HDPE bottle 30; HDPE bottle 500 (USFDA) | HA352* | 2008-Dec-16 | |
| HIV | Efavirenz | Tablets 600mg | Strides Arcolab Limited | Bangalore, India | HDPE bottle 30 | HA390* | 2009-Feb-24 | |
| HIV | Efavirenz + [Lamivudine + Zidovudine] | Tablets 600mg + Tablets [150mg + 300mg] | Ranbaxy Laboratories Ltd | Paonta Sahib, Himachal Pradesh, India | Alu/Alu blister 2+1; Cardboard box 30+15 | HA366 | 2007-Aug-30 | |
| 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, Penyakatpet, Pondicherry, India | HDPE bottle 30 | HA527 | 2014-Oct-24 | |
| HIV | Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate | Tablets 600mg + 200mg + 300mg | Hetero 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 Arcolab Limited | Anekal Taluk, Bangalore, India | HDPE bottle 30 | HA563 | 2014-Dec-12 | |
| HIV | Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil fumarate | Tablets 600mg + 200mg + 300mg | Macleods Pharmaceuticals Ltd | Kachigam, 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; Waluj, Aurangabad, Maharashtra, India; Dhar, Madhya Pradesh, India | HDPE bottle 30, 28; HDPE bottle 100 (USFDA) | HA444* | 2010-Oct-25 | |
| HIV | Efavirenz + Lamivudine + Tenofovir disoproxil fumarate | Tablets 600mg + 300mg + 300mg | Mylan Laboratories Ltd | Sinnar, Nashik District, Maharashtra, India; Waluj, Aurangabad, Maharashtra, India; Dhar, Madhya Pradesh, India | HDPE bottle 30; HDPE bottle 100 (USFDA) | HA466* | 2010-Oct-25 | |
| HIV | Efavirenz + Lamivudine + Tenofovir disoproxil fumarate | Tablets 600mg + 300mg + 300mg | Cipla Ltd | Patalganga, District-Raigad, Maharashtra, India | HDPE bottle 30 | HA593* | 2015-Apr-16 | |

En la base de datos de NEWPORT⁵⁵ con respecto a patentes registradas en el Perú de la CDF de TDF/FTC/EFV, no se registra ninguna información. Sin embargo, se encontró que en varios países la fecha estimada de vencimiento de la patente para la CDF de tenofovir/emtricitabina/efavirenz va desde el año 2011 hasta el año 2022.

⁵⁴ 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>

⁵⁵ 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>



| Active Ingredient | Patent Number | Patent Country | SPC Holder | SPC Country | SPC Number | SPC Status | Additional SPC Status | Estimated Expiry Date |
|---|---------------|------------------------|---------------------|----------------|------------|-------------|---------------------------|-----------------------|
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | HU-00227823 | Hungary | Emory University | Hungary | 120018M | Application | | 20 Feb 2017 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | UK | 080033M | Granted | | 24 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | Ireland | 080018M | Granted | | 24 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00582455 | European Patent Office | Merck and Co Inc | Italy | 081057M | Granted | In Force | 03 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | Italy | 081052M | Granted | | 25 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | LV-00012719 | Latvia | Merck and Co Inc | Latvia | 080010M | Granted | | 13 Dec 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00582455 | European Patent Office | Merck and Co Inc | Luxembourg | 080446M | Granted | In Force | 03 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | Luxembourg | 080433M | Granted | | 25 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00582455 | European Patent Office | Merck and Co Inc | Austria | 080028M | Application | | 03 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | Austria | 080027M | Application | | 25 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00582455 | European Patent Office | Merck and Co Inc | Belgium | 080022M | Granted | In Force | 03 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | Belgium | 080025M | Granted | | 25 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | BG-00061693 | Bulgaria | Shire BioChem Inc | Bulgaria | 080005M | Application | | 24 Jul 2017 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | BG-00062236 | Bulgaria | Emory University | Bulgaria | 080004M | Rejected | SPC Rejected or Withdrawn | 31 Jan 2011 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | BG-00062612 | Bulgaria | Merck and Co Inc | Bulgaria | 080003M | Application | | 06 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | CZ-00290447 | Czech Republic | Merck and Co Inc | Czech Republic | 080128M | Granted | | 06 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00582455 | European Patent Office | Merck and Co Inc | Denmark | 080026M | Granted | In Force | 03 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | Denmark | 080023M | Granted | | 25 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EE-00003002 | Estonia | Shire BioChem Inc | Estonia | 080002M | Granted | | 24 Jul 2017 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | FI-00115457 | Finland | Merck and Co Inc | Finland | 080013M | Application | | 05 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | Finland | 080017M | Application | | 24 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00582455 | European Patent Office | Merck and Co Inc | France | 080021M | Granted | In Force | 02 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | France | 080020M | Granted | | 24 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | DE-69329608 | Germany | Merck and Co Inc | Germany | 080034M | Granted | In Force | 03 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | DE-69722004 | Germany | Gilead Sciences Inc | Germany | 080033M | Withdrawn | SPC Rejected or Withdrawn | 25 Jul 2017 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | GR-03034754 | Greece | Merck and Co Inc | Greece | 080022M | Rejected | SPC Rejected or Withdrawn | 03 Aug 2013 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | GR-03045339 | Greece | Gilead Sciences Inc | Greece | 080016M | Rejected | SPC Rejected or Withdrawn | 25 Jul 2017 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00582455 | European Patent Office | Merck and Co Inc | Netherlands | 080347M | Application | | 02 Aug 2018 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | EP-00915894 | European Patent Office | Gilead Sciences Inc | Netherlands | 080344M | Application | | 24 Jul 2022 |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | NO-00300842 | Norway | Shire BioChem Inc | Norway | 080009M | Application | | 24 Jul 2017 |

En la misma base de datos en el “Libro Naranja” de Estados Unidos sobre patente indica lo siguiente:

| US Orange Book | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|---------------|-----------------|---------------|---|--------------------|--|------------------|-------------------------|-----------|
| Active Ingredient | Patent Applicant | US Brand Name | NDA/ANDA Number | Patent Number | Patent Type | Patent Details | | Exclusivity Type | Exclusivity Expiry Date | Dose Form |
| | | | | | | Patent Expiry Date | | | | |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5661199 | Product/Constraining/New use | 02 Sep 2014 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5661162/PED | Product/Constraining/New use | 02 Mar 2015 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5814839 | Product/Process; General interest/Constraining | 26 Sep 2015 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5814830/PED | Product/Process; General interest/Constraining | 29 Mar 2016 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5814331 | Product/Process; General interest/Constraining | 02 Jul 2017 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5814331/PED | Product/Process; General interest/Constraining | 02 Jan 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5822695 | Product/General interest/Constraining | 25 Jul 2017 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5822695/PED | Product/General interest/Constraining | 25 Jan 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5805846 | Formulation | 25 Jul 2017 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5805946/PED | Formulation | 25 Jan 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5877089 | Product/General interest/Constraining | 25 Jul 2017 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 5877089/PED | Product/General interest/Constraining | 25 Jan 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6043230 | Product/General interest/Constraining | 25 Jul 2017 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6043230/PED | Product/General interest/Constraining | 25 Jan 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6038071 | Product (derivative) | 14 Feb 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6639611/PED | Product (derivative) | 14 Aug 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6642245 | Product/Process; General interest/Constraining | 04 Nov 2020 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6842245/PED | Product/Process; General interest/Constraining | 04 May 2021 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6703306 | Product/Product (derivative); General interest/Process/Constraining | 08 Mar 2021 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6703306/PED | Product/Product (derivative); General interest/Process/Constraining | 08 Sep 2021 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6809964 | Product (derivative) | 20 Jan 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 6809964/PED | Product (derivative) | 20 Jul 2018 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 8562307 | Product/Tentative; Component of Combination/Formulation | 13 Jan 2024 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 8580185 | Formulation | 01 May 2028 | | | | Tablet |
| efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate | Gilead Sciences Inc | ATRPLA PW | 021937 | 8716294 | Product/Tentative; Formulation Component of Combination | 13 Jan 2024 | | | | Tablet |



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
“Año de la Diversificación Productiva y del Fortalecimiento de la Educación”

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg + Emtricitabina 200mg + Efavirenz 600mg tableta en combinación a dosis fija (CDF), el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como esquema de elección para el tratamiento de pacientes VIH (+).