



INFORME TECNICO 2014-DIGEMID-DAUM-ETES/MINSA

Solicitante: Equipo de Uso Racional de Medicamentos de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos-DIGEMID

Proceso: Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: Etravirina 100 mg tabletas

Indicación específica: Tratamiento de la infección por VIH en adultos con experiencia previa a los antirretrovirales.

Número de casos anuales: 35 casos (estimación a diciembre 2015)¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional: Etravirina

Formulación propuesta para uso: Etravirina 100 mg tabletas

Registros Sanitarios Vigentes: Etravirina 100 mg tabletas presenta 01 registro vigente
Etravirina 200 mg tabletas presenta 01 registro vigente

Alternativas en el PNUME: Tenofovir 300 mg tableta

Etravirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa inversa y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente de ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima².

En el marco del proceso de aprobación de la Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH),

¹ Informe N°60-2014-DGSP/ESN PC ITS-VIH-SIDFA/MINSA. Exp 14-078450.

² Hospital Universitario Reina Sofia. Servicio Andaluz de Salud. Etravirina (resumen del informe para la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía). 2009



la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) emitió el Informe Técnico N° 08-2011 en este informe se concluye:

- Etravirina es un fármaco de segunda generación utilizado como tratamiento de tercera línea debido al perfil de resistencia y a la mayor barrera genética frente al resto de los ITINNs. Para los pacientes con una historia de fracaso virológico en la primera generación de inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI), etravirina puede ser un agente eficaz. Es importante en los pacientes que tienen resistencia a INTI, la cuidadosa selección del tratamiento antirretroviral para lograr una óptima respuesta.
- Etravirina ha demostrado eficacia tras 48 semanas de tratamiento en los ensayos DUET-1 y DUET-2. Se debe tener en cuenta que los pacientes incluidos en estos estudios han sido pre-tratados y presentaban resistencias frente a todas las familias clásicas de antirretrovirales.
- Etravirina 100 mg tabletas fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pre-tratados, en combinación con otros tratamientos antirretrovirales.
- La pauta posológica recomendada es de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg dos veces al día después de las comidas. Etravirina debe utilizarse sólo como parte de un régimen de combinación en pacientes con resistencia documentada a los INNTI; para el inicio de tratamiento con Etravirina, se recomienda la adición de al menos otros dos agentes plenamente activos.
- El perfil de seguridad de Etravirina es similar al de otros fármacos antirretrovirales. Presenta mejoras en cuanto a los efectos adversos neuropsiquiátricos de los INNTI pero sin embargo la incidencia de rash ha sido sensiblemente superior que la del grupo control.
- Las guías de práctica clínica establecen esquemas de primera, segunda y tercera línea de tratamiento. En estas guías, los medicamentos nuevos (con información aún limitada) como es el caso de Darunavir/ritonavir, Raltegravir y Etravirina son considerados dentro del esquema de tercera línea. Por lo que se sugiere establecer claramente los esquemas de tratamiento en la Norma Técnica con el fin estandarizar criterios con lo establecido en las guías internacionales para evitar confusiones con el uso inadecuado de los mismos.
 - La primera línea debería consistir en 2 Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR) + 1 Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INNTR).
AZT + 3TC + EFV ó NVP
 - La segunda línea de TARV debería consistir en un Inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r) más 2 INTR, uno de los cuales debería



ser Zidovudina (AZT) o Tenofovir (TDF) en función del utilizado en la primera línea terapéutica.

ATV/r y LPV/r son los IP/r de elección para TARV de segunda línea.

Si en el régimen de primera línea se utilizó d4T o AZT, utilizar TDF + 3TC como INTR de base en el régimen de segunda línea.

- El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR se conoce como terapia de tercera línea o de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizados: INTR, INNTR e IP. En los regímenes de tercera línea deberían incluirse nuevas drogas que muestren actividad contra el VIH, tales como inhibidores de la integrasa, IP/r e INNTI de segunda generación.
- El grupo de trabajo de la OMS admite que muchos países podrían enfrentar dificultades financieras para la adopción de regímenes de tercera línea, por lo que recomienda que los programas nacionales deberían desarrollar políticas para implementar regímenes de tercera línea teniendo en cuenta el financiamiento, la sostenibilidad y la provisión de un acceso igualitario a tratamiento antirretroviral. En nuestro país, el tratamiento de 50 pacientes por el periodo de 1 año con Etravirine representaría S/.1'049,760.00. Etravirina cuenta con un solo Registro Sanitario vigente, lo que significa una situación de monopolio.
- En base a la información revisada, se justificaría la inclusión de Etravirina 100 mg tabletas en la Norma Técnica de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) solo para el tratamiento de los pacientes adultos con fracaso a esquemas de segunda línea (según guías internacionales), y siempre que se establezca mecanismos que garanticen su utilización previa autorización de un Comité responsable de la selección del esquema de tercera línea, en base a los resultados de la prueba de resistencia (genotipificación). A fin de garantizar la independencia en la toma de decisiones, se recomienda establecer la declaración de conflictos de interés por parte de los miembros del Comité.
- Teniéndose en consideración el alto costo que representa la atención con Etravirina en pacientes infectados con VIH que fracasan al tratamiento de segunda línea, la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA debe asumir las medidas que garanticen una correcta selección de pacientes candidatos a recibir la terapia con Etravirina; así como el monitoreo (presentación de informes periódicos) correspondiente de los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presentan reacciones adversas por el tratamiento a fin de evitar fracaso a esta terapia.

III. TRATAMIENTO



- En la base de datos de Micromedex³ indica que la dosis de etravirina en adultos para el tratamiento de infección por VIH es de 200 mg vía oral dos veces al día después de las comidas.
- Etravirina no se encuentra considerado en la 18ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS⁴ ni en la 4ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS⁵. La decisión final de la comisión fue no incluir estos medicamentos debido a la tensión entre el enfoque de salud pública y el costo de estos esquemas de tercera línea, además de la poca experiencia con esta droga.
- En la Norma Técnica⁶ vigente de Atención Integral del Adulto con Infección por VIH, indica:

En casos de segunda falla, el médico tratante solicitará genotipificación, los resultados los enviará junto con la ficha CETARGA al Comité de Expertos en Infectología para establecer el esquema más adecuado. Los medicamentos para segunda falla incluyen: tenofovir 300mg tabletas, darunavir 300mg tableta, etravirina 100mg tableta, raltegravir 400mg tableta.

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

- En la Norma Técnica de Salud para la atención integral y tratamiento antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH)⁷, indica que en caso de primer fallo o resistencia y según genotipificación, los esquemas pueden incluir además los siguientes medicamentos antirretrovirales:

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

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

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

⁶ Resolución Ministerial N° 607-2012/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del adulto/a con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Perú

⁷ Resolución Ministerial N° 567-2013/MINSA. Aprueba la Norma Técnica de Salud N° 102-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Atención Integral y Tratamiento Antirretroviral de los Niños, Niñas y Adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)". 2013 Perú.



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

- El Hospital de Cabueñes de España en el 2012 en la evaluación del medicamento Etravirina hace una caracterización comparativa con otros medicamentos con la misma indicación:

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



IV. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

- En la base de datos Uptodate⁸ señala que etravirina es eficaz en pacientes que han documentado mutaciones de resistencia a NNRTI y por tanto es un agente eficaz en pacientes tratados previamente con resistencia a medicamentos. Sin embargo en pacientes tratados previamente, se deben combinar con otros dos nucleósidos y se deben considerar las interacciones importantes con inhibidores de la proteasa. El principal efecto secundario es el sarpullido. En estudios en animales no sugieren efectos teratogénicos aunque no se han realizado estos estudios en humanos.
- La National Guideline Clearinghouse⁹ en la guía de utilización de nuevos fármacos antirretrovirales: raltegravir, etravirina y rilpivirina indica que los médicos deben consultar con un clínico con amplia experiencia con la terapia antirretroviral antes de iniciar tratamiento con maraviroc, raltegravir, etravirina o rilpivirina. Estos medicamentos deben utilizarse de manera óptima como parte de un régimen con al menos dos agentes activos más el nuevo agente. Etravirina se debe utilizar sólo como parte de un régimen de rescate antirretroviral en pacientes tratados previamente, para quienes el uso de otro agente disponible es limitado debido a la resistencia de los NNRTI aprobados previamente.
En regímenes que incluyen tanto etravirina y un inhibidor de la proteasa, los médicos deben coadministrar etravirina con sólo uno de los siguientes inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir: lipinavir, darunavir o saquinavir.
- El New York State Department of Health AIDS Institute¹⁰, recomienda que Etravirina deba utilizarse solo como parte de un régimen antirretroviral de rescate en pacientes tratados previamente, para quienes el uso de otros agentes disponibles es limitado debido a la resistencia de los INNTI aprobados con anterioridad. Para los regímenes que incluyen tanto Etravirina y un inhibidor de la proteasa, los médicos deben co-administrar Etravirina con sólo uno de los inhibidores de la proteasa como Ritonavir potenciado con Lopinavir, Darunavir o Saquinavir. Los estudios de fase III han demostrado que la Etravirina es eficaz para suprimir los niveles de ácido ribonucleico (ARN) del VIH y el aumento de los recuentos de CD4 en pacientes tratados con tres clases de resistencia, incluyendo la resistencia a los INNTI con no más de dos mutaciones. El principal efecto secundario fue el aumento del riesgo de erupción. El síndrome de

⁸ Graziani A. Pharmacology of non_nucleoside reverse transcriptase inhibitors. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁹ Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. New antiretroviral drugs: maraviroc, raltegravir, etravirine, and rilpivirine- New York State Department of Health. Noviembre del 2013 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>

¹⁰ HIV Clinical Resource. UPDATE: new antiretroviral drugs: Maraviroc, Raltegravir, Etravirine, and Rilpivirine. Office of the Medical Director, New York State Department of Health AIDS Institute. November 2011 [En línea]. hivguidelines [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/new-antiretroviral-drugs-maraviroc-Raltegravir-and-etavirine/>



Stevens-Johnson, eritema multiforme, y/o insuficiencia hepática se registraron esporádicamente.

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

- El Servicio AIDSinfo del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU¹¹. en su guía para el uso de agentes antirretrovirales en la infección pediátrica por VIH, dice sobre el uso de la etravirina lo siguiente:
 - No se ha aprobado para su uso en recién nacidos/bebés
 - No se ha aprobado su uso en niños <6 años. Los estudios en lactantes y niños de 2 meses a 6 años de edad están en marcha.
 - Las dosificaciones en niños y adolescentes de 6 a 18 años (y un peso mínimo de 16 kg):

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

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

¹¹ AIDSinfo. Guidelines for the Use on Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Non-Nucleoside Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs). Febrero 2014 2011 [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en:<http://aidsinfo.nih.gov/>



- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No hay información disponible de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática grave.
 - No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Schiller y Youssef-Bessier¹² en una revisión sistemática que incluyó seis estudios de fase II y III concluyó que la Etravirina es efectiva cuando se utiliza como parte de un régimen optimizado de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso avanzado (treatment experienced patients). Los ensayos clínicos aleatorizados (ECCA) de fase III, DUET-1 (N=612) y DUET-2 (N=593), comparan el tratamiento de Darunavir/ritonavir (DRV/r) con régimen de base optimizado basado en análogo de nucleósido combinado con Etravirina o placebo y el uso opcional de Enfuvirtide en pacientes con mutaciones asociadas a resistencia farmacológica. Se dispone de los resultados preliminares a las 48 semanas: un mayor porcentaje de pacientes tratados con Etravirina consiguieron cargas virales inferiores a 50 copias/mL (61% vs 40%, $p < 0.001$) y mayores recuentos de CD4s (98 vs 73 células/mm³, $p < 0.001$). La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos aunque el rash fue más común en los pacientes tratados con Etravirina (17% vs 9%, $p < 0.001$). La incidencia de efectos adversos grado 3 ó 4 fue similar en ambos grupos (25% vs 27%) pero hubo menos muertes entre los pacientes que recibieron Etravirina (1% vs 3%, $p < 0,001$). Los autores concluyen que Etravirina es un INNTI efectivo cuando se usa como parte de un régimen optimizado de TARGA en pacientes adultos con VIH con tratamiento previo de INNTI

V. GENOTIPIFICACION

- Desde el punto de vista genético los virus están provistos de una gran capacidad de adaptación a los cambios introducidos en su medio natural. El VIH fundamenta esta cualidad en diversos mecanismos, entre los que cabe destacar cuatro:
 - La retrotranscriptasa que carece de actividad exonucleasa 3' a 5', que actúa como correctora de errores.
 - Tanto las proteínas estructurales como aquellas con actividad funcional poseen una notable plasticidad funcional.
 - El virus presenta una alta tasa de replicación, que permite generar del orden de 10^{10} nuevos viriones cada día.
 - Está bien documentado que en un determinado momento coexisten en cada persona infectada todas las posibles cuasiespecies del VIH-1.

Por la notable heterogeneidad genética del VIH se producen procesos evolutivos, como la mutación que dará paso a la selección de cuasiespecies en virtud de su capacidad de supervivencia en un ambiente hostil (un medicamento antiviral), generándose por tanto un proceso de selección de

¹² Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. Clin therapy.2009; 31:692-704.



aquellas que presenten características de supervivencia más favorables en estas circunstancias. Como las mutaciones aparecen en forma espontánea y simplemente se seleccionan bajo la presión selectiva de los fármacos, actualmente el VIH-1 tiene capacidad de desarrollar resistencia frente a todos los antirretrovirales disponibles e incluso una capacidad potencial frente a moléculas que están por diseñarse¹³.

- El Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana del 2014¹⁴, en la que se indica que las variantes resistentes pueden detectarse mediante técnicas genotípicas o fenotípicas. Las genotípicas detectan cambios específicos en el genoma de las enzimas diana de los fármacos antirretrovirales, mientras que las fenotípicas determinan la respuesta de la población viral mayoritaria a concentraciones crecientes de los fármacos antirretrovirales. Ambas comparten limitaciones como dificultad de detección cuando la población mutada es inferior al 20% de la población viral o cuando la carga viral plasmática es inferior a 1.000 copias/mL, aunque existen técnicas que soslayan estos inconvenientes. Las técnicas genotípicas son las que se utilizan en la asistencia clínica dado que son más sencillas, rápidas y accesibles. Está indicado efectuar un estudio de resistencia antes del tratamiento antirretroviral de inicio y en pacientes tratados que presentan fracaso virológico. En los pacientes con fracaso virológico es imperativo efectuar un estudio de resistencias para adecuar el nuevo tratamiento antirretroviral al perfil de mutaciones de VIH.
- En la Guía para el manejo de VIH/Sida¹⁵ del ministerio de Salud de Colombia recomienda para el uso de pruebas de genotipificación:
 - No ordenar pruebas de genotipificación en pacientes con problemas activos de incumplimiento, intolerancia o inconsistencia en la toma de medicamentos.
 - Siempre confirmar el fracaso virológico y la carga viral mayor a 1 000 copias antes de ordenar una prueba de genotipificación.
 - La prueba de genotipificación debe realizarse en pacientes que se presentan con un segundo o tercer fracaso terapéutico previa autorización del experto en enfermedades infecciosas o VIH-Sida. La prueba de genotipificación debe interpretarse con la participación de un experto en enfermedades infecciosas o en VIH-Sida.
 - La conducta que se derive de la información de las pruebas de genotipificación debe ser siempre supervisada por un experto en enfermedades infecciosas o en VIH-sida.
 - El paciente debe estar consumiendo el régimen que fracasa en el momento en que se le toma la muestra para la prueba de

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

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

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



genotipificación o encontrarse aún dentro de las dos o cuatro semanas posteriores a su suspensión.

- El Ministerio de Salud de Colombia¹⁶ publica las Alternativas terapéuticas basadas en Genotipificación para los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos.

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

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

- La National Guideline Clearinghouse¹⁷ en la guía de utilización de nuevos fármacos antirretrovirales: raltegravir, etravirina y rilpivirina indica que los efectos secundarios principales con etravirina incluye erupción cutánea de leve a moderada, que puede resolverse con tratamiento. Síndrome de Stevens-Jhonson, eritema multiforme y/o insuficiencia hepática fueron muy poco frecuentes; el desarrollo de cualquiera de estas condiciones garantiza la inmediata interrupción.

Etravirina no debe administrarse conjuntamente con otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI); cualquier inhibidor de la proteasa no potenciado (es decir, administrado sin ritonavir).

Debido a que la etravirina es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 hepático y un inductor/inhibidor de esta enzima, las interacciones

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

¹⁷ Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. New antiretroviral drugs: maraviroc, raltegravir, etravirine, and rilpivirine- New York State Department of Health. Noviembre del 2013 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>



medicamentosas significativas pueden ocurrir con medicamentos concurrentes.

L Surgers y K Lacombe¹⁸ realizaron una revisión sistemática de eventos hepatotóxicos reportados en siete nuevos medicamentos antirretrovirales etravirina, rilpivirina, maraviroc, raltegravir, dolutegravir, elitegravir y darunavir.

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

- El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2014 para el medicamento Etravirina 472 clases de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) haciendo un total de 2470 casos¹⁹.

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

Asimismo a nivel nacional la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia²⁰, indica que en el 2011 se reportó 01 caso de reacción adversa con etravirina en un adulto manifestándose con erupción cutánea.

¹⁸ L Surgers, K Lacombe. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: A systematic review. Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology. April 2013

¹⁹ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

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



VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO²¹

En el Informe N° 93-2014-ESN-PC ITS-VIH-SIDA/DSS/DGSP/MINSA de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de las ITS, VIH y SIDA, indica en el siguiente cuadro el número de pacientes adultos por medicamento antirretroviral de tercera línea 2011-2015

Año	Número de Pacientes que reciben Antirretrovirales de Tercera Línea		
	Raltegravir 400 mg tab	Darunavir 300 mg tab	Etravirina 100 mg tab
Diciembre 2011	1	2	0
Diciembre 2012	4	5	1
Diciembre 2013	26	17	3
Diciembre 2014 (proyección)	80	45	17
Diciembre 2015 (proyección)	155	90	35

Los precios que se tomarán en cuenta para la evaluación de la solicitud de compra de Etravirina 100 mg tableta serán los del Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Cabe destacar que las compras que figuran en SEACE corresponden a aquellas transacciones que superaron los S/.11,000. La relación de precios se puede apreciar en la tabla siguiente.

Si bien podría promediarse todos los precios de cada uno de los medicamentos reportados en el SEACE, la ESNITSS solicitaría la compra a la Dirección de Abastecimiento de Recursos Esenciales en Salud (DARES)²². Entonces, el precio que debería preferirse para la toma de decisiones es el de DARES. Si se analizan compras de años anteriores en la base de datos del SEACE, podrá observarse que no existen cambios significativos en los precios de estos medicamentos.

ETRAVIRINA					
1	1,800	24,930	13.85	22/04/2014	ESSALUD
2	53,640	702,148	13.09	07/05/2014	ESSALUD
3	2,040	28,254	13.85	24/04/2014	ESSALUD
4	2,160	32,288	14.95	16/09/2014	FAP
5		38,491			INSN
6	14,400	188,496	13.09	17/07/2014	ESSALUD
7	17,520	242,652	13.85	06/01/2014	DARES

En la siguiente tabla se muestra la información histórica desde el 2011 y las proyecciones para el 2014 y 2015 del número de casos de adultos. En ella puede apreciarse grandes variaciones en el número de casos año tras año. Las estimaciones realizadas por ESNITSS toman en consideración los niños que al año siguiente serán catalogados como adultos, nuevos casos y aquellos casos que se mude a una medicación de línea superior dentro del esquema.

²¹ Ricse Diego. Equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-DIGEMID. Análisis de los Costos para la adquisición de Medicamentos Antirretrovirales para el periodo 2015.

²² A diferencia de EsSalud, DARES solo puede efectuar una compra anual de medicamentos. Por ende, solo figurará un único precio DARES.



Número de Casos Adultos

	2011	2012	2013	2014	2015
Número de Casos					
Raltegravir 400 mg	1	4	26	80	155
Darunavir 300 mg	2	5	17	45	90
Etravirina 100 mg	0	1	3	17	35
Nuevos Ingresos					
Raltegravir 400 mg	-	3	22	54	75
Darunavir 300 mg	-	3	12	28	45
Etravirina 100 mg	-	1	2	14	18

Fuente: Información ESNITSS

Proyecciones de Número de Casos

	Proy. 2014	Proy. Actual	Diferencia	Diferencia (Tab)*
Raltegravir 400 mg	83	80	3	2,190
Darunavir 300 mg	69	45	24	35,040
Etravirina 100 mg	35	17	18	26,280

*Se asumen 365 días al año y 4 tabletas diarias (Excepto para Raltegravir, que son 2)

Fuente: Información ESNITSS

Debe tomarse en cuenta que las proyecciones para diciembre del 2014 de la tabla del número de casos adultos no son las mismas que se realizaron a finales de 2013. Las estimaciones del 2013 se efectuaron para la solicitud de compra de medicamentos para el 2014, en el cuadro de proyecciones de casos se muestra la diferencia en ambos cálculos. Respecto a esto existen dos principales críticas a las estimaciones para el 2015.

1. Las proyecciones realizadas en el 2013 para la compra de Darunavir y Etravirina para el 2014, estuvieron muy alejadas de la realidad. Se sobrevaloró el número de pacientes adultos que se tendría y esto desembocó en una sobrecompra, para el caso de etravirina esta sobrecompra represento S/.363 978 Nuevos Soles
2. Luego de haber sobrevalorado el número de nuevos ingresos para el 2014, la ESNITSS proyecta una cantidad similar de nuevos ingresos (35 casos) para el 2015. La ESNITSS no toma una posición conservadora y esto podría resultar en un mal uso de los recursos.

Para la tomar una decisión respecto a la solicitud de compra por parte de la ESNITSS debe tomarse en cuenta los inventarios de medicamentos de años interiores. La información brindada por la ESNITSS no reporta la existencia de etravirina 100 mg tabletas actualmente, pero se pudo conocer aproximadamente cuales son los excesos del 2014. Si se diferencia la proyección actual de 2014 con las proyecciones que se tuvo a finales del 2013, se obtendrá el número de tabletas no utilizadas en el presente año (expresado en número de pacientes. Dicha diferencia figura en la tabla de Proyecciones de Número de Casos, expresada en número de pacientes y número de tabletas.



Las proyecciones para el 2015 deben considerarse como un escenario "pesimista" de las necesidades de estos medicamentos. Es decir, es el máximo número de casos que la ESNITSS considera que puede tener en el 2015. Sin embargo, puede desarrollarse un escenario "optimista" y un escenario "moderado". Normalmente la construcción de estos escenarios toma los principales supuestos empleados para la estimación y los modifica para saber cuál es la volatilidad de los resultados. No obstante, ESNITSS solo nombra las razones teóricas para trasladar pacientes de un esquema a otro. No sustenta ni el aumento de pacientes en el tiempo (nuevos casos) ni por qué el aumento podría ser tan significativo específicamente en el 2015.

Como los precios no se han modificado entre el 2013 y 2014, se asumirá que el escenario "optimista" tiene los precios que el "moderado" y que el "pesimista" cuenta con un precio 5% mayor. Todos los escenarios han sido planteados en la tabla de análisis de Escenarios.

Análisis de Escenarios

	Optimista	Moderado	Pesimista
Número de Casos			
Raltegravir 400 mg.	116	134	155
Darunavir 300 mg.	67	78	90
Etravirina 100 mg.	26	30	35
Precios Unitarios			
Raltegravir 400 mg.	20.89	20.89	21.93
Darunavir 300 mg.	13.78	13.78	14.47
Etravirina 100 mg.	13.85	13.85	14.54

Fuente: SEACE e Información ESNITSS. Elaboración Propia.

En el siguiente cuadro se muestra cada escenario expresado en unidades monetarias, tras multiplicar el número de casos por el precio unitario y la dosificación anual por paciente. Se observa con facilidad que la diferencia entre un escenario y otro se aproxima a S/. 100 000 para etravirina. Emplear el escenario pesimista para etravirina podría significar un gasto innecesario.

Costos por Medicamento

	Optimista	Moderado	Pesimista
Número de Tabletas			
Raltegravir 400 mg.	84,680	97,820	113,150
Darunavir 300 mg.	48,910	56,940	65,700
Etravirina 100 mg.	18,980	21,900	25,550
Costo Total			
Raltegravir 400 mg.	1,768,965.20	2,043,459.80	2,481,888.68
Darunavir 300 mg.	1,347,959.60	1,569,266.40	1,901,226.60
Etravirina 100 mg.	525,746.00	606,630.00	743,121.75

Fuente: SEACE e Información ESNITSS. Elaboración Propia.

Por otra parte, si consideramos el exceso en inventarios del 2014 que se muestran en la tabla de Proyecciones de Número de Casos, el número de tabletas necesarias



para el 2015 se reduce y, por ende, también el costo. Los resultados modificados se muestran en la siguiente tabla:

Costos por Medicamento Modificado por Inventarios

	Optimista	Moderado	Pesimista
Número de Tabletas			
Raltegravir 400 mg.	82,490	95,630	110,960
Darunavir 300 mg.	62,780	78,840	96,360
Etravirina 100 mg.	11,680	17,520	24,820
Costo Total			
Raltegravir 400 mg.	1,723,216.10	1,997,710.70	2,433,852.12
Darunavir 300 mg.	865,108.40	1,086,415.20	1,394,232.84
Etravirina 100 mg.	161,768.00	242,652.00	360,944.85

Fuente: SEACE e Información ESNITSS. Elaboración Propia.

MEDICAMENTO	DOSIS (mg)/DIA	Costo/Unidad S/.	Costo/Dosis/día S/.	Costo/Dosis/mes S/.
Etravirina 100 mg tab	400 mg	17.94 ²³	71.76	2 152.80

- El costo por paciente en un mes de tratamiento considerando solo etravirina es de S/.2 152.80 Nuevos Soles y S/. 25 833.60 Nuevos Soles en un año.
- En los 35 casos que se solicita el uso de este medicamento en un mes es de S/.75 348 Nuevos Soles y en un año sería S/.904 176.00 Nuevos Soles

Los consumos reportados de etravirina tabletas hasta agosto del 2014 fue de 22,677 unidades, haciendo un total de S/.406,825.38 Nuevos Soles:

Año	Unidades Consumidas ²⁴	Costo S/. ²⁵
2,011	2,358	42,302.52
2,012	2,313	41,495.22
2,013	4,430	79,474.20
2,014*	13,576	243,553.44

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

²³ MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIRESAS a junio del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁴ MINSA. Productos de ICI SISMED reportada a nivel nacional.

²⁵ S/.17.94 MINSA-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIRESAS a junio del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>



VIII. RESUMEN DEL STATUS REGULATORIO

Indicaciones aprobadas

- Food and Drug Administration (FDA)²⁶

Etravirina en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) en pacientes mayores de 6 años de edad previamente tratados con antirretrovirales, que presentan resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI) y a otros agentes antirretrovirales.

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²⁷

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

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

IX. CONCLUSIONES

- La ESN ITS VIH/SIDA solicita Etravirina 100 mg tabletas para 35 casos para el tratamiento de la infección por VIH con experiencia previa a otros antirretrovirales²⁸.
- La ESN ITS VIH/SIDA ha informado hasta octubre del 2014 que tiene 17 pacientes que reciben Etravirina 100 mg tabletas y que se proyecta para diciembre del 2014 continuar con los 17 pacientes y según sus estimaciones el 2015 serían 35 pacientes²⁹.
- La FDA y EMA: Etravirina en combinación con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) en pacientes mayores de 6 años de edad previamente tratados con antirretrovirales, que presentan

²⁶ Food and Drug Administration (FDA). ETRAVIRINE [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

²⁷ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CEFEPIME [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

²⁸ Informe N°60-2014-DGSP/ESN PC ITS-VIH-SIDFA/MINSA. Exp 14-078450.

²⁹ Informe N°93-2014-ESN PC ITS-VIH-SIDA/DSS/DGSP/MINSA. Exp. 14-095823-1



resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI) y a otros agentes antirretrovirales.

- Etravirina es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).
- Etravirina es un fármaco de segunda generación utilizado como tratamiento de tercera línea debido al perfil de resistencia y a la mayor barrera genética frente al resto de los ITINNs.
- Etravirina ha demostrado eficacia tras 48 semanas de tratamiento en los ensayos DUET-1 y DUET-2.
- La dosis de etravirina en adultos para el tratamiento de infección por VIH es de 200 mg vía oral dos veces al día después de las comidas.
- En los pacientes con fracaso virológico es imperativo efectuar un estudio de resistencias para adecuar el nuevo tratamiento antirretroviral al perfil de mutaciones de VIH.
- La prueba de genotipificación debe realizarse en pacientes que se presentan con un segundo o tercer fracaso terapéutico previa autorización del experto en enfermedades infecciosas o VIH-SIDA
- Los efectos secundarios principales con etravirina incluye erupción cutánea de leve a moderada, que puede resolverse con tratamiento. Síndrome de Stevens-Jhonson, eritema multiforme y/o insuficiencia hepática fueron muy poco frecuentes; el desarrollo de cualquiera de estas condiciones garantiza la inmediata interrupción.
- Etravirina es un medicamento relativamente nuevo en el mercado por lo se aconseja un estricto monitoreo para controlar su efectividad y seguridad, en caso se sospechara de reacciones adversas se procedería a su respectiva notificación.
- Las estimaciones de número de casos para la compra de medicamentos deben tener como base supuestos numéricos y no únicamente teóricos o técnicos. Solo así puede elaborarse adecuadamente un análisis de escenarios y verificar toda la información planteada.
- La solicitud de compra de medicamentos debe tener en cuenta los inventarios actuales.
- En base a la información revisada, existe evidencia de eficacia del uso de Etravirina 100 mg tabletas para el tratamiento de la infección por VIH en adultos con experiencia previa a los antirretrovirales, en base a los resultados de las pruebas de resistencia (genotipificación).



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso
Climático"

- En este sentido, es opinión de esta Dirección General justificar la utilización del medicamento Etravirina 100mg tableta, requerido por la Dirección General de Salud de las Personas, solo para el tratamiento de los pacientes con fracaso a esquemas de segunda línea, y siempre que se establezcan mecanismos que garanticen una correcta selección de los pacientes con previa autorización de un comité responsable de la selección del esquema de tercera línea, en base a los resultados de la prueba de resistencia (genotipificación); así como el monitoreo periódico de los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presenten reacciones adversas por el tratamiento, a fin de evitar el fracaso a esta terapia.
- Con respecto al número de casos, corresponde a la Estrategia Sanitaria su determinación así como las medidas necesarias para evitar la pérdida económica asociada a este medicamento (debido a su alto costo que representa el tratamiento con este fármaco).

MHP/ISR