



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 30-2021

ATAZANAVIR/RITONAVIR  
300mg/100mg tableta CFD

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1 (VIH-1), EN PACIENTES  
PREVIAMENTE TRATADOS, COMO ESQUEMA DE SEGUNDA  
LÍNEA Y ESQUEMA DE RESCATE EN COMBINACIÓN CON OTROS  
AGENTES ANTIRRETROVIRALES

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales-PNUME)

Lima, Julio de 2021

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU*  
*Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM*



## **Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**

Carmen Ponce Fernández

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

### **Equipo Técnico Decisor - PNUME:**

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:** Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Atazanavir 300mg/Ritonavir 100mg tableta como esquema de segunda línea y esquema de rescate en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana Tipo 1 (VIH-1), en pacientes previamente tratados. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 30-2021. Lima, Perú. Julio 2021.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe>



## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
<b>II. DATOS DE LA SOLICITUD</b>	<b>4</b>
<b>III. DATOS DEL MEDICAMENTO</b>	<b>4</b>
<b>IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>a. PREGUNTA CLÍNICA</b>	<b>5</b>
<b>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA</b>	<b>6</b>
<b>5.1 EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>7</b>
<b>5.2 TERAPIA</b>	<b>7</b>
<b>5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO</b>	<b>8</b>
<b>VI. TRATAMIENTO</b>	<b>10</b>
<b>a. SUMARIOS</b>	<b>11</b>
<b>b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA</b>	<b>12</b>
<b>VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>13</b>
<b>a. META-ANÁLISIS EN RED</b>	<b>13</b>
<b>VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD</b>	<b>24</b>
<b>a. AGENCIAS DE PAISES DE AVS</b>	<b>24</b>
<b>b. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</b>	<b>25</b>
<b>IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	<b>28</b>
<b>X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE CONSUMO</b>	<b>28</b>
<b>XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO</b>	<b>29</b>
<b>a. AGENCIAS REGULADORAS</b>	<b>29</b>
<b>b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE OMS</b>	<b>32</b>
<b>XII. RESUMEN</b>	<b>32</b>
<b>XIII. CONCLUSIONES</b>	<b>33</b>



## I. ANTECEDENTES

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la inclusión al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), del medicamento Atazanavir 300mg/Ritonavir 100mg tableta combinación a dosis fija (CDF), como esquema de segunda línea y de rescate en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1, en adultos previamente tratados.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Atazanavir 300mg/Ritonavir 100mg tableta CDF
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos previamente tratados, como esquema de segunda línea y esquema de rescate en combinación con otros antirretrovirales.
<b>Institución que lo solicita:</b>	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP)
<b>Número de casos anuales:</b>	6000 casos

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Atazanavir/Ritonavir
<b>Formulación</b>	Atazanavir 300mg/Ritonavir 100mg tableta CDF
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Cuenta con un (01) registro sanitario vigente (hasta el 23/02/2022)
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	- Atazanavir 300mg tableta - Ritonavir 100mg tableta - Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg tableta

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿La CDF de Atazanavir 300mg/Ritonavir 100mg tableta como esquema de segunda línea y esquema de rescate en combinación con otros antirretrovirales, será más conveniente que las alternativas del PNUME, para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos previamente tratados,)?

<b>P</b>	Adultos con infección por el VIH-1 previamente tratados.
<b>I</b>	Atazanavir/Ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales
<b>C</b>	- Atazanavir 300mg tableta - Ritonavir 100mg tableta - Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg tableta
<b>O</b>	Supresión virológica, reducción de la mortalidad, Adherencia, Eventos adversos

<sup>1</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Registro de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso: Julio 2021.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: Julio 2021.



## b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, Medscape, Medline, The Cochrane Library, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, Registro Sanitario de productos farmacéuticos de la DIGEMID.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice.

### Términos de búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda, la cual se adjunta en el anexo 1.

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH o HIV) es un retrovirus que se introdujo por primera vez en humanos en África alrededor de 1920. El riesgo de transmisión de personas infectadas a no infectadas varía según la ruta de exposición, la carga viral de la persona transmisora y las intervenciones preventivas utilizadas por las personas infectadas y no infectadas en el momento de la interacción.<sup>4</sup>

Sin tratamiento, la infección por VIH conduce casi invariablemente al síndrome clínico del SIDA, que tiene una esperanza de vida de aproximadamente 3 años desde el momento del diagnóstico del SIDA.

La terapia antirretroviral (ART o TAR) puede tener un beneficio dramático para las personas que viven con el VIH y que pueden mantener la carga viral del VIH suprimida. En los pacientes que utilizan TAR que permanecen virológicamente suprimidos y mantienen recuentos de células T CD4 > 500 células / mL, la supervivencia parece ser casi equivalente a la de personas sin VIH con comorbilidades similares. En los pacientes que usan TAR y que permanecen virológicamente suprimidos, el riesgo de transmisión se reduce a cero (indetectable = intransmisible).

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5

<sup>4</sup> Overview of HIV Infection. DYNAMED. Fecha de acceso: Junio 2021. <https://www.dynamed.com/condition/overview-of-hiv-infection>

## Valoración

La CDC recomienda un algoritmo de prueba de 3 pasos que incluye 2 inmunoensayos y una prueba de amplificación de ácido nucleico confirmatoria. El Western blot del VIH ya no se recomienda como prueba de diagnóstico de confirmación.

Los pacientes con infección por VIH se presentan con mayor frecuencia en la atención médica con:

- prueba de detección positiva hecha a solicitud del paciente o del médico
- VIH agudo
- Infección oportunista relacionada con el VIH
- Neoplasia maligna relacionada con el VIH

Una evaluación médica inicial debe incluir:

- un historial médico completo con atención específica a los factores de riesgo del VIH en curso, las condiciones médicas y psiquiátricas crónicas.
- enfoque específico en los medicamentos actuales, incluida la profilaxis previa o posterior a la exposición, exposiciones previas a antirretrovirales y exposiciones ocupacionales o no ocupacionales relevantes para la adquisición de patógenos oportunistas y no oportunistas.
- un examen físico completo que incluya exámenes de fondo de ojo, recto y ginecológico cuando sea apropiado.
- evaluación de laboratorio que incluye análisis de sangre completo, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, recuento de células T CD4 y carga viral del VIH, pruebas de resistencia al VIH, glucosa en sangre en ayunas y lípidos.
- detección de enfermedades de transmisión sexual, tuberculosis, infecciones por hepatitis B y C, toxoplasmosis y criptococosis, así como otras enfermedades fúngicas endémicas según lo indiquen las exposiciones geográficas.

Asimismo, es necesario brindar asesoramiento sobre los aspectos básicos de la infección su evolución y pronóstico, la prevención de la transmisión y preparar al paciente para comenzar el TAR según las condiciones psicosociales y médicas.

### **5.1 EPIDEMIOLOGIA**

Basado en data de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los estimados de incidencia y prevalencia a nivel mundial para el año 2019 fueron los siguientes:

Incidencia y prevalencia estimadas de la infección por el VIH en todo el mundo en 2019:

- 38 millones de personas que viven con el VIH
- Se produjeron 1,7 millones de nuevas infecciones por el VIH
- 690,000 muertes ocurrieron debido al VIH

Prevalencia de la infección por el VIH por área geográfica en 2019

- 25,7 millones en África
- 3,7 millones en el sudeste asiático
- 3,7 millones en las Américas
- 2,6 millones en Europa
- 1,9 millones en el Pacífico Occidental
- 0,4 millones en el Mediterráneo oriental

En el Perú, el MINSA reporta lo siguiente:



- Casos acumulados de VIH a Junio 2018: 115,797 casos de VIH\* y casos SIDA 41,684
- Número de personas viviendo con VIH/SIDA en 2017: 72,000 personas
- Epidemia concentrada en HSH (prevalencia 12.4%\*) vs. población general (prevalencia 0.23%\*)
- La transmisión es predominantemente sexual (97.6%)
- Relación hombre/mujer: 4/1
- Lima y Callao concentran el 70% de los casos

## 5.2 TERAPIA

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), es el empleo de tres o más medicamentos antirretrovirales que suprimen al máximo la carga viral, hasta niveles indetectables, y conduce a una recuperación inmunológica en pacientes con VIH/ SIDA.<sup>5</sup> Su introducción ha logrado beneficios clínicos evidentes por lo que es considerada como una de las mejores estrategias costo-efectiva en la última década, puesto que reduce la mortalidad, las hospitalizaciones, la incidencia de infecciones oportunistas, el uso de servicios de salud, y mejora la calidad de vida de los pacientes que viven con VIH/SIDA.<sup>6</sup>

Sin embargo, al ser el VIH/SIDA una enfermedad a la que aún no se le ha encontrado cura, esta terapia debe tomarse de por vida y su éxito se sustenta en la alta adherencia al tratamiento. Adherencia es el grado del cumplimiento de las indicaciones del equipo multidisciplinario del TARGA. Lograr una óptima adherencia al tratamiento es una pieza clave para conseguir la eficacia, se deben adoptar las medidas necesarias para alcanzar la máxima adherencia y poder mantenerla. Es importante alcanzar una óptima adherencia pues las consecuencias son la aparición de mutantes resistentes a los fármacos antirretrovirales y la falla terapéutica.<sup>6</sup>

Diversos estudios han demostrado que adherencias superiores al 95% logran suprimir adecuadamente la carga viral; así también, se ha comprobado que se obtienen cargas virales indetectables en el 81% de los pacientes cuya adherencia se encuentra por encima del 90%; que la falla virológica se presenta en 61% en los pacientes cuya adherencia es del 80-94% y que la falla virológica se incrementa a 80% para adherencias menores de 80%. Debido a que la adherencia al tratamiento es un fenómeno vinculado al ser humano en su integridad son muchos los factores que están relacionados a la adherencia al TARGA.<sup>6</sup>

## 5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO SOLICITADO

### ATAZANAVIR/RITONAVIR en combinación a dosis fija (CDF)

Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la proteasa (atazanavir: J05AE08, ritonavir: J05AE03).

*No se halló ficha técnica de este medicamento a CDF, por tanto se está tomando la información que la OMS contaba para su precalificación.<sup>7</sup>*

<sup>5</sup> DynaMed. Initiating Antiretroviral Therapy in Adults with HIV Infection. EBSCO Information Services. Accessed July 13, 2021. <https://www.dynamed.com/management/initiating-antiretroviral-therapy-in-adults-with-hiv-infection-1>

<sup>6</sup> PACIFICO, Juana y GUTIERREZ, César. Información sobre la medicación y adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes con VIH/SIDA de un hospital de Lima, Perú. Rev. peru. med. exp. salud pública [online]. 2015, vol.32, n.1 [citado 2021-07-21], pp.66-72. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342015000100010](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000100010)

<sup>7</sup> WHO. Atazanavir (as sulfate)/Ritonavir 300 mg/100 mg. WHOPAR part 6 November 2017. Accessed July 13, 2021. Available: <https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/HA632part6.pdf>



## INDICACION TERAPÉUTICA

Atazanavir (como sulfato) / ritonavir 300 mg / 100 mg comprimidos está indicado para el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH-1 que pesen al menos 30 kg, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

## BIOEQUIVALENCIA

El siguiente estudio de bioequivalencia se ha realizado en 2013 de acuerdo con las pautas aceptadas internacionalmente.

Un estudio aleatorizado, equilibrado, abierto, de dos secuencias, dos tratamientos, dos períodos, cruzado, de dosis única, de bioequivalencia de una combinación de dosis fija del producto de prueba Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg comprimidos de Cipla Ltd., India, con productos de referencia Reyataz® (sulfato de atazanavir) cápsulas 300 mg de Bristol-Meyers Squibb Company, EE. UU. y Norvir® (ritonavir) tableta 100 mg de Abbott Laboratories, EE. UU. en sujetos humanos normales, sanos, adultos, varones y mujeres en condiciones de alimentación (estudio N° ARL / 11/103).

Los resultados del estudio muestran que los valores de ABC y Cmax de atazanavir y ritonavir cumplen los límites de aceptación preestablecidos de 80-125%. En consecuencia, el comprimido de prueba Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg CDF cumple los criterios de bioequivalencia con respecto a la velocidad y el grado de absorción y, por lo tanto, es bioequivalente a las referencias individuales Reyataz® (Bristol-Meyers Squibb Company) y Norvir® (Abbott Laboratories). En ese sentido, de acuerdo con los datos presentados sobre calidad y biodisponibilidad, Atazanavir (como sulfato) / Ritonavir 300 mg / 100 mg tabletas es farmacéutica y terapéuticamente equivalente y, por tanto, intercambiable con el producto innovador Reyataz® 300 mg cápsulas y Norvir® 100 mg comprimidos para los que se han obtenido beneficios probados en términos de eficacia virológica e inmunológica.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### Dynamed

Recomiendan atazanavir/ritonavir CDF cuando los regímenes preferidos no son factibles o no están disponibles.

<b>Dosificación</b>	Una vez al día
<b>Administración</b>	Con alimentos
<b>Absorción</b>	Depende de los alimentos y del pH gástrico bajo para una absorción óptima
<b>Barrera de resistencia</b>	Más alta que los NNRTI, elvitegravir y raltegravir



<b>Eventos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ hiperbilirrubinemia indirecta reversible (con o sin ictericia o ictericia escleral; sin elevaciones concomitantes de las transaminasas hepáticas)</li><li>▪ Prolongación del intervalo PR</li><li>▪ colelitiasis</li><li>▪ nefrolitiasis</li><li>▪ insuficiencia renal</li><li>▪ elevaciones de transaminasas séricas</li><li>▪ hiperlipidemia (especialmente con refuerzo de ritonavir)</li><li>▪ erupción</li><li>▪ hiperglucemia</li><li>▪ mala distribución de la grasa</li></ul>
-------------------------	---

Se recomienda atazanavir/ritonavir como uno de los regímenes recomendados para personas que intentan concebir (DHHS Grado B, Nivel II).

El ritonavir inhibe el metabolismo de los Inhibidores de proteasas (IP) y se utilizan dosis subterapéuticas para "aumentar" las concentraciones plasmáticas de otros IP. Actualmente no se recomienda como parte de los regímenes preferidos en Estados Unidos.<sup>8</sup>

En pacientes con disfunción renal, no hay necesidad de ajustar la dosis para pacientes con disfunción renal que no requieren hemodiálisis. Administrar 300mg de Atazanavir más 100 mg de ritonavir una vez al día para pacientes que no han recibido TAR y reciben hemodiálisis. Así mismo, atazanavir o atazanavir/ritonavir no es recomendado para pacientes con experiencia en TAR en hemodiálisis.

En pacientes con insuficiencia hepática, no hay necesidad de ajustar la dosis para pacientes con Child-Pugh Clase A, no recomendado para Child-Pugh Clase C. Administrar 300mg de Atazanavir sin refuerzo para Child-Pugh Clase B solo para pacientes sin tratamiento previo. No se recomienda el refuerzo de ritonavir (RTV) en pacientes con insuficiencia hepática.

### Best Practice<sup>9</sup>

Considera a la asociación Atazanavir potenciado con Ritonavir como alternativa de segunda línea de tratamiento para la infección por el VIH.

Así mismo, refiere que hay disponibles tabletas de combinación de dosis fija que combinan dos o tres clases de medicamentos en una tableta (o dos medicamentos de la misma clase) y pueden ayudar a mejorar el cumplimiento de la medicación.

### b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

**World Health Organization (WHO). Model List of Essential Medicine** <sup>10</sup> El Comité de Expertos recomendó la adición de la combinación de dosis fija de atazanavir + ritonavir a la Lista de Medicamentos Esenciales (LME), en el 2017. El Comité señaló que ATV/r se recomienda en las guías actuales de la OMS para el tratamiento del VIH como inhibidor de

<sup>8</sup> DynaMed. Antiretroviral Therapy in Adults and Adolescents With HIV Infection. EBSCO Information Services. Accessed July 13, 2021. <https://www.dynamed.com/management/antiretroviral-therapy-in-adults-and-adolescents-with-hiv-infection>

<sup>9</sup> BMJ Best Practice. HIV infection. [Internet]. [En línea]. Fecha de actualización: Apr 23, 2021. [Fecha de consulta: 13 de julio 2021]. URL available in: [bestpractice.bmj.com](https://bestpractice.bmj.com). Registration and login required.

<sup>10</sup> The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series ; no. 1006). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



la proteasa preferido para el tratamiento de segunda línea de adultos, adolescentes y mujeres embarazadas o en período de lactancia, en combinación con una estructura inhibidora de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

### Resumen de la evidencia – Beneficios (de la solicitud)

La evidencia de la efectividad clínica de atazanavir y ritonavir se evaluó en el momento de sus listados individuales. La solicitud describió un estudio retrospectivo reciente (2015) en Nigeria que evaluó los resultados virológicos e inmunológicos en pacientes que cambiaron de lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) a un régimen de tratamiento de segunda línea basado en ATV/r. Este estudio encontró mejoras en las respuestas inmunológicas y no aumentó el riesgo de falla virológica en pacientes que cambiaron de regímenes que contenían LPV/r- a ATV/r después de 24 meses de seguimiento.

### Resumen de la evidencia – Seguridad (de la solicitud)

La evidencia de la seguridad de atazanavir y ritonavir se evaluó en el momento de sus listados individuales. La solicitud describió los eventos adversos más comunes asociados con atazanavir y ritonavir, advertencias y precauciones, interacciones farmacológicas y precauciones para poblaciones especiales, con referencia a las etiquetas de los productos de EE. UU. de los productos de dos componentes.

### Evidencia adicional

Otro estudio prospectivo reciente (2015) en países de ingresos altos (HIV-CAUSAL Collaboration, 2004-2013) ha mostrado una mortalidad significativamente menor, una menor incidencia de enfermedades definitorias del SIDA, un mayor aumento de 12 meses en el recuento de células CD4 y un menor riesgo de fracaso virológico a los 12 meses para atazanavir potenciado con ritonavir en comparación con lopinavir potenciado con ritonavir. Las razones de riesgo (HR) para ATZ/r versus LPV/r fueron significativamente más bajas: HR 0.70 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.53 a 0.91) para la muerte; HR 0,67 (IC del 95%: 0.55 a 0.82) para enfermedad definitoria de SIDA o muerte; y HR 0,91 (IC 95% 0.84-0.99) para fracaso virológico a los 12 meses. El aumento medio de 12 meses en el recuento de CD4 fue de 8.15 (IC del 95%: -0.13 a 16.43) células/mm<sup>3</sup> (mayor en el grupo ATZ/r).

ATV/r se recomienda en la guía consolidada de la OMS de 2016, sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para tratar y prevenir la infección por VIH, como uno de los inhibidores de proteasa preferidos, junto a LPV/r, para el tratamiento de segunda línea.

### **Information to be included with an application for inclusion, change or deletion of a medicine in the WHO Model List of Essential Medicines<sup>11</sup> - 2016**

Atazanavir (ATV) ha sido incluido individualmente en la LME de la OMS desde 2009 y en ese momento la evidencia se había resumido satisfactoriamente y presentado para revisión. Asimismo, el ritonavir se ha incluido como refuerzo inhibidor de la proteasa en la EML desde 2002 y en 2008 se actualizó la 17<sup>a</sup> edición de la EML para incluir la formulación termoestable de ritonavir. Además, las Directrices consolidadas de 2016 de la OMS establecen que las combinaciones de dosis fijas termoestables de ATV/r y LPV/r son las opciones de IP reforzadas preferidas para el TAR de segunda línea.

<sup>11</sup> WHO Model List of Essential Medicines Application. Information to be included with an application for inclusion, change or deletion of a medicine in the WHO Model List of Essential Medicines. [En línea]. Fecha de actualización: 2016. [Fecha de consulta: 14 de julio 2021]. URL available in: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/21/applications/s6\\_atazanavir\\_ritonavir\\_add.pdf](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_atazanavir_ritonavir_add.pdf)

## Combinación de dosis fija

La terapia antirretroviral (ARV) generalmente requiere el uso de tres o más medicamentos. Esto a menudo requiere tomar una gran cantidad de comprimidos/cápsulas al día. En ese sentido las combinaciones de dosis fija (CDF) de medicamentos ARV, brindan los siguientes beneficios:

- Reducir la carga de píldoras
- Apoyar la adherencia del paciente al tratamiento
- Retrasar el desarrollo de resistencias
- Reducir el costo total, incluidos los de producción, almacenamiento, transporte, dispensación y otros costos del sistema de salud, y
- Reducir el riesgo de errores de medicación por parte de prescriptores, dispensadores o pacientes

La co-formulación de atazanavir y ritonavir en la CDF tiene una eficacia virológica e inmunológica similar a los productos dosificados por separado. La satisfacción general del paciente y la adherencia a la CDF de una vez al día es excelente y comparable o mejor que la dosis de dos veces al día.

### **World Health Organization (WHO). Consolidated guideline on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - 2016<sup>12</sup>**

El TAR de segunda línea en adultos debe consistir en dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) más un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir.

Las combinaciones de dosis fija termoestables de Atazanavir/ritonavir (ATV/r) y Lopinavir/ritonavir (LPV/r) son las opciones de IP reforzadas preferidas para el TAR de segunda línea (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada), para adultos, adolescentes y mujeres embarazadas o en período de lactancia, en combinación con un esquema apropiado del inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTI).

Las ventajas de ATV/r en comparación con LPV/r incluyen la menor carga de píldoras con una dosis diaria y una mejor tolerabilidad gastrointestinal; las desventajas incluyen la incidencia de hiperbilirrubinemia y dislipidemia y la contraindicación para pacientes con regímenes antituberculosos que contienen rifampicina.

---

<sup>12</sup> World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. [En línea]. Fecha de actualización: 2016. [Fecha de consulta: 13 de julio 2021]. URL available in: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1)

**Table 4.15. Preferred second-line ART regimens for adults, adolescents, pregnant women and children**

Population		Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs <sup>a</sup> + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs <sup>b</sup> + DRV/r <sup>c</sup>
		2 NRTIs + DTG		
Pregnant or breastfeeding women		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs <sup>b</sup> + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs <sup>b</sup> + DRV/r
Children	Less than 3 years	2 NRTIs + LPV/r	2 NRTIs <sup>b</sup> + RAL	Maintain the failing LPV/r-based regimen and switch to 2 NRTIs <sup>b</sup> + EFV at 3 years of age
		2 NRTIs + NVP	2 NRTIs <sup>b</sup> + LPV/r	2 NRTIs <sup>b</sup> + RAL <sup>d</sup>
	3 years to less than 10 years	2 NRTIs + LPV/r <sup>a</sup>	2 NRTIs <sup>b</sup> + EFV	2 NRTIs <sup>b</sup> + RAL <sup>d</sup>
		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs <sup>b</sup> + LPV/r	2 NRTIs <sup>b</sup> + ATV/r <sup>d</sup>

<sup>a</sup> ATV/r can be used as an alternative PI for children older than 3 months of age.

<sup>b</sup> If ABC + 3TC or TDF + 3TC (or FTC) was used in the first-line failing regimen, AZT + 3TC should be used in second-line and vice versa.

<sup>c</sup> RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen in adults and adolescents.

<sup>d</sup> DRV/r can be used as an alternative PI option in special situations.

3TC lamivudine, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r or RTV ritonavir, RAL raltegravir.

### c. Norma Técnica en Salud, Perú (2020)<sup>13</sup>

El inicio del TAR debe realizarse dentro del plazo más corto posible. De no haber completado la evaluación del equipo multidisciplinario, estas se completarán posterior al inicio del TAR.

La indicación de inicio de TAR, en toda persona con infección por VIH, es independiente del estadio clínico y/o su recuento de linfocitos T CD4 y carga viral.

Los esquema de tratamiento antirretroviral para pacientes nuevos están basados en la combinación de dos (02) medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), mas un tercer medicamento, el cual debe elegirse de acuerdo a la evaluación individual de los pacientes.

En pacientes con fracaso virológico a esquema de primera línea, y en los que se sospeche resistencia viral, se solicitará una prueba de genotipificación a través de la página web del Instituto Nacional de Salud (INS).

<sup>13</sup> Ministerio de Salud (MINSa). Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)". NTS N° 169-MINSA/2020/DGIESP. Resolución Ministerial N° 1024-2020/MINSA. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1482085/Resoluci%C3%B3n%20Ministerial%20N%C2%B01024-2020-MINSA.PDF>

Los medicamentos disponibles como parte de los esquemas de segunda línea, de rescate o para casos especiales, son Ritonavir (como potenciador), Lopinavir/ritonavir, Darunavir, Atazanavir, Etravirina, Doravirina, Rilpivirina, Raltegravir, Dalutegravir, Zidovudina y Maraviroc.

Para el uso de Maraviroc se debe contar con una prueba de tropismo para el co-receptor CCR5 (prueba de tropismo) positiva, la cual se solicitará al INS.

La elección del esquema de segunda línea dependerá de la evaluación individual de cada paciente, donde se valorará el uso previo de antirretrovirales, presencia de mutaciones de resistencia en los resultados de genotipificación y presencia de co-morbilidades.

Esquemas Tripes	Fuente
TDF/FTC (o TDF+3TC) + DRV/rtv (o DRV + rtv)	Estudio ODIN, TITAN
TDF/FTC (o TDF+3TC) + RAL	Estudio BENCHMARK – 1, BENCHMARK – 2
TDF/FTC (o TDF+3TC) + ETV	Estudio TMC125-C227
→ TDF/FTC (o TDF+3TC) + ATV/rtv	Estudio 045
TDF/FTC (o TDF+3TC) + LPV/rtv	Estudio M05 – 730
DRV/r + RAL + ETV	Estudio TRIO
TDF/FTC (o TDF+3TC) + DTG	Estudio DAWNING, para pacientes que fallan a ABC/3TC o AZT/3TC + EFV
AZT/3TC + DTG	OMS 2019
Esquemas Duales	
LPV/rtv + RAL	Estudio SECOND LINE, EARNEST, A5373 SELECT STUDY

Otros esquema de segunda línea que no se encuentren detallados en esta tabla, o aquellos esquemas que incluyan antirretrovirales como Etravirina, Darunavir, Rilpivirina, Doravirina y Maraviroc, requieren para su uso la aprobación del Comité de expertos en atención integral del adulto con VIH/SIDA, o quien haga sus veces.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

Según el árbol de búsqueda establecido, incluyendo palabras claves y relacionadas a la pregunta PICO, se encontró un total de 256 referencias en PubMed, haciendo uso de los



filtro de las publicaciones de los últimos 10 años, obtuvimos un total de 155 referencias, de los cuales se recuperaron 04 Meta-análisis y Revisiones sistemáticas (MA/RS), y 32 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs).

### **META-ANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS (MA/RS):**

De los 04 resultados, sólo un meta-análisis responde de forma indirecta a la pregunta PICO.

#### **Nachega J (2014)<sup>14</sup>**

Metanálisis de 19 ensayos controlados aleatorios (ECA), con 6312 pacientes adultos, con el objetivo de investigar el impacto de la carga de pastillas y la dosificación una vez al día, frente a dos veces al día en la adherencia al TAR y los resultados virológicos. La calidad de los estudios se calificó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo.

Se tuvo como resultado que, la mayor cantidad de píldoras se asoció con tasas de adherencia más bajas ( $p = 0.004$ ) y una peor supresión virológica ( $p < 0.0001$ ) en los subgrupos de una vez al día y dos veces al día, aunque la asociación con la adherencia en el subgrupo de una vez al día no fue estadísticamente significativo. La adherencia promedio fue modestamente mayor en los regímenes de una vez al día que en los regímenes de dos veces al día (diferencia de medias ponderada = 2.55%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.23 a 3.87;  $p = 0,0002$ ). Los pacientes con regímenes de una vez al día no lograron la supresión virológica con más frecuencia que los pacientes con regímenes de dos veces al día (riesgo relativo [RR] = 1.01; IC del 95%, 0.99 a 1.03;  $P = 0.50$ ).

En este metanálisis, los regímenes de terapia antirretroviral (TAR) una vez al día aumentaron 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 encontramos que una mayor cantidad de píldoras se asoció con tasas más bajas de supresión virológica independientemente de la frecuencia de administración. La correlación no lineal entre la cantidad de píldoras y la adherencia o la supresión virológica sugiere que, si bien la desimplificación del TAR de régimen de tableta única (RTU), una vez al día a regímenes multicomprimidos una vez al día puede tener efectos adversos sobre los resultados virológicos, separar las combinaciones de dosis fijas en sus componentes no es probable que tenga un impacto perjudicial importante en los resultados virológicos (siempre que la carga total de píldoras no aumente drásticamente).

Se necesitan más estudios para investigar directamente el impacto de tal cambio, en particular entre los pacientes que están suprimidos virológicamente al inicio del estudio. Mientras tanto, los resultados sugieren que la cantidad de píldoras debe ser una consideración en la selección de un régimen antirretroviral, independientemente de la frecuencia de dosificación.

### **ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECAs):**

De los 32 resultados, ninguno responde directa o indirectamente a la pregunta PICO.

<sup>14</sup> Nachega JB, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1297-307. doi: 10.1093/cid/ciu046. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24457345; PMCID: PMC3982838. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3982838/>

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

### WHO - Consolidated guideline on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection – 2016

**Table 4.14. Key ARV drug interactions and suggested management**

ARV drug	Key interactions	Suggested management
AZT	Ribavirin and pegylated-interferon alpha-2a	Substitute AZT with TDF
Boosted PI (ATV/r, DRV/r, LPV/r)	Rifampicin	Substitute rifampicin with rifabutin Adjust the dose of LPV/r or substitute with three NRTIs (for children)
	Halofantrine and lumefantrine	Use an alternative antimalarial agent
	Lovastatin and simvastatin	Use an alternative cholesterol-lowering agent
	Hormonal contraceptives	Use alternative or additional contraceptive methods
	Methadone and buprenorphine	Adjust methadone and buprenorphine doses as appropriate
	Astemizole and terfenadine	Use alternative antihistamine agent
	TDF	Monitor renal function
	Simeprevir	Use alternative DAA
	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir plus dasabuvir	Use alternative DAA

#### Molina JM (2008)<sup>15</sup>

	Atazanavir/ritonavir (N=441)	Lopinavir/ritonavir (N=437)
<b>Grade 2–4 adverse events in ≥2% of patients</b>		
Herpes zoster	9 (2%)	14 (3%)
Influenza	6 (1%)	9 (2%)
Nasopharyngitis	8 (2%)	11 (3%)
Bronchitis	7 (2%)	11 (3%)
Upper respiratory tract infection	7 (2%)	12 (3%)
Diarrhoea	24 (5%)	66 (15%)
Nausea	21 (5%)	36 (8%)
Vomiting	10 (2%)	16 (4%)
Abdominal pain	9 (2%)	10 (2%)
Hyperbilirubinaemia	26 (6%)	1 (<1%)
Jaundice	16 (4%)	0
Headache	27 (6%)	16 (4%)
Rash	13 (3%)	7 (2%)
Back pain	10 (2%)	4 (<1%)
Pyrexia	6 (1%)	12 (3%)
Hypertriglyceridaemia	4 (<1%)	18 (4%)

<sup>15</sup> Molina JM, et al. CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. 2008 Aug 23;372(9639):646-55. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61081-8. PMID: 18722869.

Grade 2-4 treatment-related adverse events		
Overall (through week 48)	115 (26%)	129 (30%)
That occurred in ≥2% of patients		
Jaundice	16 (4%)	0
Nausea	17 (4%)	33 (8%)
Diarrhoea	10 (2%)	50 (11%)
Rash	14 (3%)	9 (2%)

Data are n (%).

**Table 4: Grade 2-4 adverse events through week 48**

**VIGILYZE<sup>16</sup>:**

El reporte brindado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (DIGEMID), nos refiere el número de reportes de casos de reacciones adversas para Atazavir + Ritonavir.

Medicamento	N° Reportes de RAMs (Perú)	N° Reportes de RAMs (Global)
Atazanavir/ritonavir 300mg/100mg tableta CDF	30 (Ictericia: 43.3%)*	986 (Hiperbilirrubinemia: 15.8%)*
Lopinavir/ritonavir 200mg/50mg tableta CDF	245 (Diarrea: 35.9%)*	13 110 (Diarrea: 16.3%)*
Atazanavir 300 mg tableta	121 (Ictericia: 36.4%)*	8 523 (Hiperbilirrubinemia: 9.2%)*
Ritonavir 100mg tableta	62 (Nauseas: 16.1%)*	16 140 (Diarrea: 5.6%)*

\* = RAM más reportado

**IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS**

**World Health Organization (WHO). Model List of Essential Medicine <sup>17</sup>**

El precio promedio informado por paciente por año para ATV/r 300 mg/100 mg comprimidos CDF es de 203 dólares americanos, en comparación con 251 dólares americanos para los medicamentos suministrados por separado. La solicitud también afirma ahorros de costos asociados con la necesidad de menos paquetes y la ventaja de simplificar la gestión de la cadena de suministro del país con la consolidación en torno a un solo producto CDF.

<sup>16</sup> DIGEMID. Reportes de VigilYZe del Sistema de Farmacovigilancia de Perú. Atazavir + Ritonavir. MedDRA 23.1 [Fecha de consulta: 15 de Julio de 2021].

<sup>17</sup> The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO technical report series ; no. 1006). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.





Source	ATV/r FDC Tablet (300/100mg)		ATV Tablet (300mg) Capsule + RTV Tablet (100mg)	
	Price/Unit (USD)	PPPY (USD)*	Price/Unit (USD)	PPPY (USD)*
Médecins Sans Frontières (MSF) Price, July 2016	\$0.583	\$213	\$0.581	\$253
Global Fund Pricing, July 2016	\$0.550	\$201	\$0.681	\$249
CHAI Reference Price, 2016	\$0.533	\$195	n/a	n/a
<b>Average of reported prices</b>	<b>\$0.555</b>	<b>\$203</b>	<b>\$0.631</b>	<b>\$251</b>

\*Price per patient per year based on WHO dosing guidelines; 365 days a year

Esta formulación combinada ofrece una ventaja de precio significativa sobre el costo de las formulaciones individuales, cuesta aproximadamente un 19% menos en términos de precio por paciente por año (PPPY, de sus siglas en inglés).

Así mismo refiere que, además del costo del producto en sí, también existen ahorros potenciales de flete asociados con la adquisición de menos paquetes. Además, la consolidación en torno a un solo producto facilita la gestión más sencilla de las cadenas de suministro de los países.

### Costo comparativo

* Medicamento	Dosis diaria	SEASE-OSCE <sup>18</sup>		FONDO ESTRATÉGICO OPS <sup>+</sup>	
		Precio Unidad (S/.)	Precio (S/.) Por paciente por año*	Precio Unidad (S/.)	Precio (S/.) Por paciente por año*
Atazanavir/ritonavir 300mg/100mg tableta CDF	1 tab. Cada 24 horas	1.63 <sup>a</sup>	596.16	2.20	804.98
Lopinavir/ritonavir 200mg/50mg tableta CDF	2 tab. Cada 12 horas	0.61 <sup>b</sup>	890.60	1.11	1,620.60
Atazanavir 300 mg tableta	1 tab. Cada 24 horas	4.40 <sup>c</sup>	1,960.05	2.24	1,178.95
Ritonavir 100mg tableta	1 tab. Cada 24 horas	0.97 <sup>d</sup>		0.99	

Precio original en dólares, tipo de cambio a soles: S/. 3.95 (al 21/jul/2021)

a : Centro Nacional de Abastecimiento De Recursos Estratégicos en Salud (CENARES). Diciembre 2019. Postor: MYLAN LABORATORIES LIMITED

b : CENARES. Diciembre 2019. Postor: MYLAN LABORATORIES LIMITED

c : EsSalud. Octubre 2019. Postor: PHARMARIS PERU S.A.C.

d : CENARES. Setiembre 2020. Postor: SEVEN PHARMA SAC

Según ésta información la alternativa de tratamiento de menor costo es Atazanavir/ritonavir 300mg/100mg tableta CDF, con un gasto anual por paciente de S/. 804.98 soles.

<sup>18</sup> Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (OSCE). Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). [Internet]. [Fecha de consulta: 14 de julio 2021]. Disponible en: <https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml>



### X. EVIDENCIA DE CONSUMO<sup>19</sup>

Medicamento	Unidades consumidas
	MINS (Feb 2020 a Ene 2021)
Atazanavir/ritonavir 300mg/100mg tableta CDF	275 677
Lopinavir/ritonavir 200mg/50mg tableta CDF	5 083 595
Atazanavir 300 mg tableta	141 635
Ritonavir 100mg tableta	77 324

### XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

En Perú, hasta la realización del presente informe, se cuenta con un (01) registro sanitario (R.S.) vigente para el medicamento Atazanavir/ritonavir 300mg/100mg tabletas CDF<sup>20</sup>:

R.S.	Nombre	F. Venc. de RS	Titular de RS en Perú	Fabricante
EE04752	VIRATAZ 300mg+100mg Tableta recubierta	23/02/2022	SEVEN PHARMA S.A.C.	Hetero Labs Limited (INDIA)

Se realizó búsqueda de ficha técnica en 08 agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria, según Decreto Supremo N° 016-2011/SA y sus modificatorias (Australia, Alemania, Canadá, España, Suecia, Suiza, Japón, Italia, y Portugal), no hallando resultados de registro.

Sin embargo, la FDA otorgó por primera vez la aprobación tentativa a ATV/r 300 mg/100 mg el 18 de noviembre de 2011 para su compra y uso únicamente como parte del Plan de Emergencia del Presidente para el Alivio del SIDA (PEPFAR) en países con recursos limitados. Un segundo proveedor recibió la aprobación tentativa el 17 de marzo de 2014. La OMS otorgó el estado de precalificación el 28 de noviembre de 2011 y el Panel de Revisión de Expertos (ERP) revisó el producto el 31 de octubre de 2015<sup>9</sup>.

### LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD<sup>21</sup>

Atazanavir/ritonavir de 300 mg (como sulfato)/100 mg tableta se incluyen en la Lista de medicamentos esenciales de la OMS.

atazanavir + ritonavir	Tablet (heat stable): 300 mg (as sulfate) + 100 mg.
------------------------	---

<sup>19</sup> DIGEMID. Oficina de Acceso a Medicamentos. Base de datos de consumes de medicamentos de Febrero 2020 a Enero 2021. [Fecha de consulta: 24 abril 2021].

<sup>20</sup> Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ministerio de Salud de Perú. Sistema de Registro Sanitario de Productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de consulta: 14 de julio 2021]. No se dispone de FT publicada.

<sup>21</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 21th edition. 2019. [online]. [Fecha de consulta: 24 de abril de 2021]. URL disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>



## XII. RESUMEN

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), es el empleo de tres o más medicamentos antirretrovirales que suprimen al máximo la carga viral, hasta niveles indetectables, y conduce a una recuperación inmunológica en pacientes con VIH/ SIDA. Su introducción ha logrado beneficios clínicos evidentes por lo que es considerada como una de las mejores estrategias costo-efectiva en la última década, puesto que reduce la mortalidad, las hospitalizaciones, la incidencia de infecciones oportunistas, el uso de servicios de salud, y mejora la calidad de vida de los pacientes que viven con VIH/SIDA.

Lograr una óptima adherencia al tratamiento es una pieza clave para conseguir la eficacia, se deben adoptar las medidas necesarias para alcanzar la máxima adherencia y poder mantenerla.

Atazanavir (como sulfato)/ ritonavir 300 mg/100 mg tabletas está indicado para el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH-1 que pesen al menos 30 kg, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Los sumarios incluidos en este informe recomiendan atazanavir/ritonavir CDF cuando los regímenes preferidos no son factibles o no están disponibles.

El Comité de Expertos recomendó la adición de la combinación de dosis fija de atazanavir + ritonavir a la Lista de Medicamentos Esenciales (LME), en el 2017. El Comité señaló que ATV/r se recomienda en las guías actuales de la OMS para el tratamiento del VIH como inhibidor de la proteasa preferido para el tratamiento de segunda línea de adultos, adolescentes y mujeres embarazadas o en período de lactancia, en combinación con una estructura inhibidora de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Las combinaciones de dosis fija (CDF) de medicamentos antirretrovirales, son beneficiosos por, reducir la carga de píldoras, apoyar la adherencia del paciente al tratamiento, retrasar el desarrollo de resistencias, reducir el costo total, incluidos los de producción, almacenamiento, transporte, dispensación y otros costos del sistema de salud, y reducir el riesgo de errores de medicación por parte de prescriptores, dispensadores o pacientes.

La Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), del 2020, recomienda al medicamento Atazanavir (como sulfato)/ ritonavir 300 mg/100 mg tabletas como segunda línea de tratamiento.

En cuanto a la eficacia comparativa, solo un meta-análisis responde de forma indirecta a nuestra pregunta PICO, la cual refiere que una mayor cantidad de píldoras se asoció con tasas más bajas de supresión virológica independientemente de la frecuencia de administración, así como que hay una correlación no lineal entre la cantidad de píldoras y la adherencia o la supresión virológica, es decir, separar las combinaciones de dosis fijas en sus componentes no es probable que tenga un impacto perjudicial importante en los resultados virológicos (siempre que la carga total de píldoras no aumente drásticamente).

En cuanto a la evidencia de costos, la alternativa de tratamiento de menor costo es la CDF de Atazanavir/ritonavir 300mg/100mg tableta, con un gasto anual por paciente de S/. 804.98.

En Perú, hasta la realización del presente informe, se cuenta con un (01) registro sanitario vigente para el medicamento Atazanavir/ritonavir 300mg/100mg tabletas CDF.

El medicamento Atazanavir/ritonavir de 300 mg (como sulfato)/100 mg tableta se incluye en la Lista de medicamentos esenciales de la OMS.



Cabe señalar que, la información disponible respecto a la CDF de atazanavir/ritonavir tabletas es escasa, la información que hemos considerado en este documento ha sido tomada en su mayoría de guías e informes de la OMS.

### **XIII. CONCLUSIONES**

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento Atazanavir/ritonavir de 300 mg/100 mg tableta CDF, para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos previamente tratados, como esquema de segunda línea y esquema de rescate en combinación con otros antirretrovirales, el Equipo técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



### Anexo N° 1: Estrategia de búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados en los últimos 10 años

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Responden PICO
PUBMED	<p><b>Árbol de búsqueda:</b>            ("HIV"[Mesh] OR "HIV-1" OR "HIV infection" OR "Human immunodeficiency virus disease" OR "AIDS") AND ("atazanavir/ritonavir" OR "atazanavir + ritonavir" OR "Atazanavir Sulfate + Ritonavir" OR "ATV/r" OR "atazanavir" OR "ritonavir" OR "ATV" OR "HIV Integrase Inhibitors"[Mesh] OR "Anti-HIV Agents"[Mesh]) AND ("fixed-dose combination" OR "Once-daily") AND ("adherence")</p> <p>Resultados totales: 256 (al 14 de julio de 2021)</p> <p><u>Filtros:</u> Últimos 10 años: 155            Meta-Analysis / Systematic Reviews: 04            Randomized Controlled Trial: 32</p>	<p><b>MET/RS: 01</b>  <b>RCT: 00</b></p>