

TRANSICIÓN HACIA LOS NUEVOS ANTIRRETROVIRALES EN LOS PROGRAMAS CONTRA EL VIH



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Julio del 2017



© WHO

En esta sinopsis de política se proporciona orientación sobre la adopción de un enfoque progresivo en la transición a nuevos esquemas terapéuticos contra el VIH recomendados por la OMS. Entre el público destinatario se encuentran los jefes de los programas nacionales contra el VIH, los organismos de compras, los asociados en la implementación y otras partes pertinentes. El objetivo de este documento es garantizar un suministro continuo de fármacos antirretrovirales (ARV) y la aplicación segura, rápida y eficiente de las directrices unificadas de la OMS del 2016 al respecto, y facilitar una transición sin complicaciones a tratamientos antirretrovirales optimizados.

¿Por qué hacer una transición a nuevos antirretrovirales?

En las directrices de la OMS sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento de la infección por el VIH se recomienda adoptar esquemas terapéuticos con ARV de gran potencia, barrera genética alta frente al desarrollo de farmacoresistencia del VIH (FRVIH), toxicidad baja y costo reducido. La adopción de mejores esquemas puede mejorar la adhesión al tratamiento, las tasas de supresión viral y la calidad de vida de las personas con infección por el VIH. Estos beneficios disminuirán la presión sobre los sistemas de salud a medida que la disminución de la tasa de fracaso virológico con los nuevos tratamientos reduzca el riesgo de farmacoresistencia y de transmisión del VIH. Además, la transición hacia los nuevos fármacos antirretrovirales de menor costo podría representar un ahorro considerable para los presupuestos nacionales de salud en todo el mundo.

La introducción de esquemas terapéuticos y formulaciones optimizadas fomentará el uso de tratamientos antirretrovirales (TAR) más eficaces y duraderos, mejorará la calidad de la atención de la infección por el VIH y reducirá los costos.

Cuadro 1. Resumen de los perfiles de optimización de los nuevos ARV recomendados en las directrices unificadas de la OMS del 2016 sobre los ARV: análisis comparativo

Criterios de optimización		DTG	EFV400	DRV/r	RAL
Eficacia y seguridad	Gran potencia antirretroviral	✓	✓	✓	✓
	Toxicidad baja	✓	✓	✓	✓
	Barrera genética alta frente a la resistencia del VIH	✓	✓	✓	✓
Simplificación	Disponible como combinación genérica en dosis fijas	✓	✓	✓	✓
	Bajo número diario de pastillas	✓	✓	✓	✓
Armonización	Uso en embarazadas	?	?	✓	✓
	Uso en niños	?	✓	✓	✓
	Uso en la tuberculosis asociada al VIH	?	?	✓	✓
	Pocas interacciones medicamentosas	✓	✓	✓	✓
Costo	Precio bajo	✓	✓	✓	✓

✓ Sí ✓ no ? estudios en curso

DTG= dolutegravir; EFV400= efavirenz en dosis baja; DRV/r= darunavir/ritonavir; RAL= raltegravir

Consideraciones clínicas acerca de los nuevos antirretrovirales: ¿cuáles son las brechas en los conocimientos?

Desde el 2016 la OMS recomienda la adopción de nuevas opciones alternativas de antirretrovirales en los esquemas de tratamiento de la infección por el VIH: dolutegravir (DTG) y efavirenz 400 mg (EFV400) para el tratamiento de primera línea, y darunavir/ritonavir (DRV/r) y raltegravir (RAL) para el tratamiento de segunda y tercera línea.

Opciones de tratamiento de primera línea: DTG y EFV400

El DTG presenta una mayor tolerabilidad, una eficacia antirretroviral más alta, menores tasas de interrupción del tratamiento, una mejor barrera genética frente a la resistencia y menos interacciones medicamentosas que otros antirretrovirales.

El EFV400 tiene una eficacia similar y un perfil más seguro que el EFV en la dosis estándar (EFV600).

Estas dos nuevas opciones de tratamiento de primera línea empiezan a estar disponibles en los países de ingresos bajos y medianos en forma de combinación en dosis fijas a precios más bajos que los tratamientos preferentes de primera línea actuales. El EFV400 se puede obtener ahora como una combinación en dosis fijas en un único comprimido (TDF + 3TC + EFV400). El

DTG está disponible actualmente en una sola presentación de administración una vez al día. Se espera que las combinaciones genéricas en dosis fijas de TDF + 3TC + DTG estén disponibles para principios del 2018.

Nuevos estudios y estudios en curso con DTG y EFV400 realizados en distintos grupos poblacionales

Los datos que avalan la seguridad y eficacia del DTG y el EFV400 todavía son escasos en determinados grupos poblacionales, como los niños pequeños, las embarazadas y los pacientes con coinfección por el VIH y tuberculosis (TB) que reciben tratamiento con rifampicina. Los estudios clínicos en curso en estos grupos arrojarán resultados en dos o tres años. A medida que se amplía el uso de DTG y EFV400 a estos grupos poblacionales, deberá ponerse en práctica un seguimiento activo de la toxicidad de los fármacos y vigilancia intensificada en las embarazadas como parte de las políticas de farmacovigilancia. Algunos datos recientes indican que el DTG podría ser también otra opción de tratamiento antirretroviral de segunda línea en el futuro.

El tratamiento con DTG y EFV400 tiene ventajas clínicas y programáticas en comparación con el tratamiento antirretroviral de primera línea actual, pero la experiencia de uso en los países de ingresos bajos y medianos es todavía limitada. Se necesitan más datos de los grupos poblacionales específicos.

Cuadro 2. Cronograma estimado de finalización de los nuevos ensayos clínicos con DTG y EFV400

ART	2017	2018		2019		2020	
	T3-T4	T1-T2	T3-T4	T1-T2	T3-T4	T1-T2	T3-T4
DTG	RADIO DAWNING ADVANZ-4	IMPAACT 1093	DOLPHIN 1 NAMSAL	DOLPHIN 2 D2EFT	INSPIRING	VESTED ODYSSEY ADVANCE	PANNA ING200336
EFV400	SSAT 062 SSAT 063		NAMSAL				

● Embarazadas ● Niños ● TB ● Adultos

Opciones de tratamiento de segunda línea: DRV/r y RAL

La coformulación de DRV/r es equivalente a otros inhibidores de la proteasa potenciados en el tratamiento de segunda línea, sin diferencias significativas en cuanto a las reacciones adversas graves y el riesgo de interrupción del tratamiento, lo que justifica su uso como una opción alternativa en los tratamientos de segunda línea. También está autorizado su uso en niños mayores de 3 años y recomendado en los tratamientos de tercera línea.

El RAL está autorizado para uso en niños, adultos y embarazadas. Además, es eficaz y bien tolerado por adultos, adolescentes y niños en los tratamientos de segunda y tercera línea tras el fracaso terapéutico con inhibidores de la proteasa.

Los elevados precios actuales de las formulaciones originales, el número diario de pastillas y la falta de combinaciones genéricas en dosis fijas asequibles limitan el uso a gran escala de RAL y DRV/r en los países de ingresos bajos y medianos.

Cada país debe decidir si introduce DRV/r o RAL en función de la existencia de formulaciones adecuadas a precios menores.



Seguimiento intensificado de la farmacorresistencia del VIH

La prevalencia de la farmacorresistencia del VIH al EFV y la nevirapina (NVP) previa al tratamiento está aumentando progresivamente en los pacientes que comienzan el tratamiento antirretroviral. Los pacientes con FRVIH previa al tratamiento tienen menor probabilidad de lograr la supresión viral y mayor probabilidad de presentar fracaso virológico, interrumpir el tratamiento y adquirir nuevas mutaciones resistentes si reciben tratamiento con inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INNRT). Debido al aumento de los niveles de FRVIH, los países podrían considerar la introducción de nuevas clases de antirretrovirales teniendo en cuenta el contexto del país y la prevalencia de la FRVIH previa al tratamiento.

Los países en los que la farmacorresistencia del VIH al EFV o la NVP previa al tratamiento registrada a escala nacional sea mayor o igual a 10% deberán considerar la posibilidad de pasar a usar DTG.

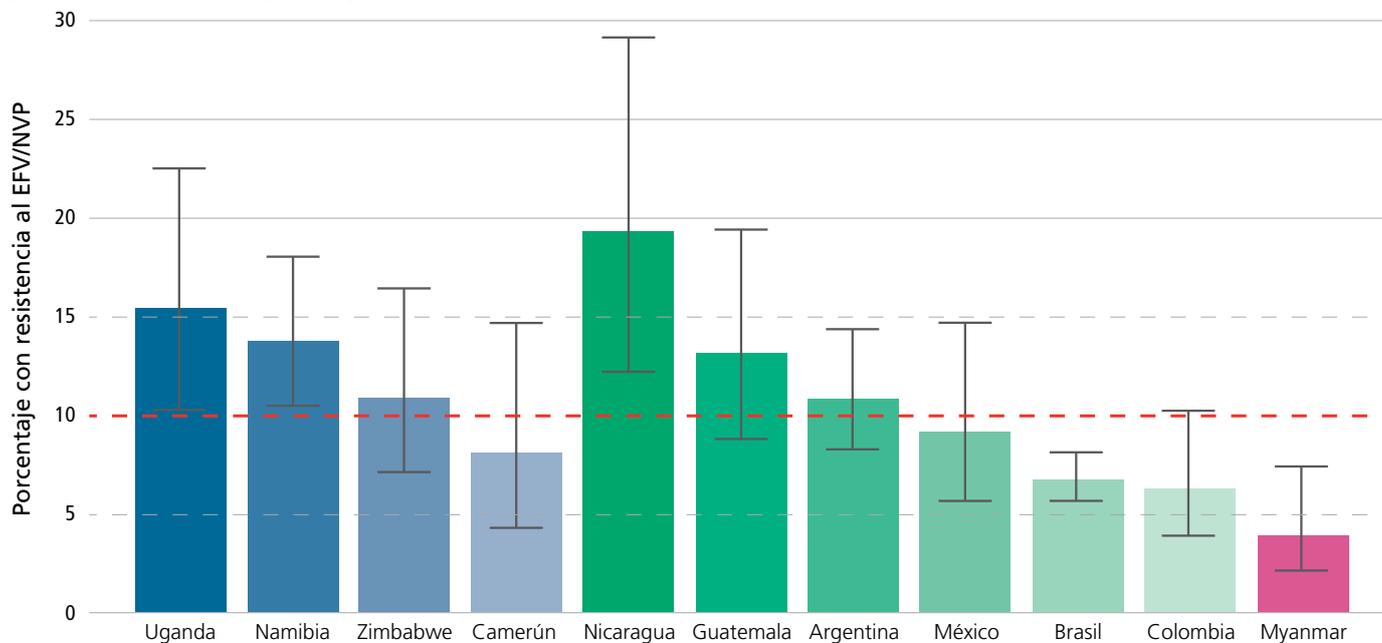
Seguimiento intensificado de la toxicidad de los fármacos y farmacovigilancia en embarazadas

Los países de ingresos bajos y medianos tienen poca experiencia clínica y programática con los tratamientos antirretrovirales que contienen DTG y EFV400. Hasta la fecha, no se han detectado nuevos problemas importantes de toxicidad, pero a medida que se expande el uso de DTG se recomienda realizar la farmacovigilancia en embarazadas e intensificar el seguimiento de las reacciones adversas medicamentosas inesperadas o a largo plazo.

La OMS recomienda que, además del seguimiento de rutina de la toxicidad, los países consideren la posibilidad de poner en práctica una combinación de enfoques de vigilancia activa de la toxicidad para abordar las necesidades específicas de los programas de tratamiento y prevención de la infección por el VIH durante la transición hacia los nuevos antirretrovirales.

La OMS y el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR) han establecido recientemente una base de datos mundial centralizada para la farmacovigilancia durante el embarazo en los consultorios de atención prenatal. Esta base de datos proporciona una lista de variables para la farmacovigilancia y un diccionario de datos para cotejar las variables básicas que ayuden a los países a establecer proyectos de vigilancia con variables y herramientas estandarizadas. Se alienta a los países a que contribuyan a recopilar los datos y ponerlos en común en esta base creada para la farmacovigilancia epidemiológica en el embarazo.

Figura 1. Farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento al EFV o la NVP en quienes inician el TAR de primera línea en algunos países seleccionados



Cuadro 3. Enfoques recomendados de vigilancia de la toxicidad y farmacovigilancia en embarazadas para los antirretrovirales nuevos

Grupo poblacional	Nuevos antirretrovirales y principales reacciones adversas	Enfoques de vigilancia
Adultos, adolescentes y niños	<ul style="list-style-type: none"> • DTG: neurotoxicidad en el sistema nervioso central, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, reacciones adversas inesperadas o a largo plazo. • DRV/r: hepatotoxicidad. • RAL: neurotoxicidad en el SNC, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, miopatía, hepatotoxicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento activo de la toxicidad de los ARV.
Mujeres durante el embarazo y la lactancia, y lactantes	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias para la salud materna <ul style="list-style-type: none"> • DTG: neurotoxicidad en el SNC y síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. • RAL: hepatotoxicidad. • Resultados del embarazo (todos los antirretrovirales nuevos): aborto espontáneo, parto prematuro, mortinato fetal, peso bajo al nacer, pequeño para la edad gestacional, anomalías congénitas graves. • Consecuencias para el lactante (todos los antirretrovirales nuevos): crecimiento y desarrollo, reacciones adversas inesperadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Registro del uso de ARV en el embarazo y vigilancia de las anomalías congénitas. • Seguimiento del binomio madre-hijo durante la lactancia materna.

Consideraciones programáticas sobre los nuevos antirretrovirales: posibilidades y desafíos relacionados con la transición hacia los nuevos antirretrovirales en países de ingresos bajos y medianos

Los programas deben planificar cuidadosamente y decidir el ritmo al cual expandirán la provisión de DTG y otros antirretrovirales nuevos. Esto requerirá un proceso gradual de transición. A fin de garantizar un suministro que satisfaga la demanda prevista, se recomienda aplicar un enfoque progresivo.

Cuando se planifique la transición hacia las nuevas opciones de tratamiento se deben tener en cuenta algunas cuestiones.

1. Los países deben hacer estimaciones que sean lo más precisas posible sobre el grado de FRVIH al EFV o la NVP previa al tratamiento empleando enfoques estandarizados de vigilancia propuestos por la OMS con el fin de orientar la transición hacia la prescripción de DTG.
2. El ritmo de transición hacia los nuevos antirretrovirales dependerá también de que haya un suministro adecuado de combinaciones genéricas en dosis fijas y de la necesidad de utilizar correctamente las reservas actuales de formas farmacéuticas con EFV600. Debe asegurarse que los pacientes no interrumpan el tratamiento.
3. Los prestadores de servicios de salud deben estar capacitados en el uso de estos nuevos productos, incluso en lo que se refiere al tratamiento de las reacciones adversas y cómo ajustar la dosis de DTG durante el tratamiento de la tuberculosis con rifampicina.

La toxicidad a largo plazo y la farmacovigilancia de los nuevos antirretrovirales debe analizarse regularmente hasta que los datos sean suficientes como para demostrar que la expansión del uso en los programas de salud pública no supone un riesgo excesivo.





Cuadro 4. Puntos clave que los programas deben considerar para una transición segura hacia los nuevos antirretrovirales de primera línea

Criterios de optimización	Tratamientos con DTG	Tratamientos con EFV400	Observaciones
Eficacia	Eficacia alta, especialmente en situaciones de FRVIH a los INNRT; están pendientes los datos de eficacia en la tuberculosis asociada al VIH.	Datos recientes indican concentraciones terapéuticas adecuadas en el embarazo y durante el tratamiento antituberculoso con rifampicina; hay dudas acerca de la eficacia debido al aumento de la FRVIH a los INNRT previa al tratamiento en países de ingresos bajos y medianos.	Favorece el DTG
Seguridad	No hay datos de seguridad a largo plazo en pacientes con infección por el VIH. Escasos datos de seguridad en niños pequeños, embarazadas y pacientes con tuberculosis asociada al VIH.	El efavirenz se ha usado durante muchos años en países de ingresos bajos y medianos, y resultó seguro para las personas con infección por el VIH, así como para las embarazadas y las personas con tuberculosis. Las dosis inferiores se toleran mejor.	Favorece el EFV400
Simplificación	Las formulaciones de genéricos en dosis única están disponibles, pero las combinaciones en dosis fijas se esperan para principios del 2018; es necesario ajustar la dosis en el tratamiento concomitante de la tuberculosis (una dosis dos veces al día).	Están disponibles combinaciones genéricas en dosis fijas; no es necesario ningún ajuste de la dosis.	Favorece el EFV400
Armonización	Opción estratégica preferente a largo plazo.	Limitaciones en el uso en todos los grupos poblacionales. No se utiliza en niños.	Favorece el DTG
Costo	Más barato que EFV600 e incluso con mayor potencial para disminuir más el costo. Se espera que haya una fuerte competencia de los genéricos.	Más barato que EFV600; menor potencial para disminuir más el costo.	Favorece el DTG

Las versiones genéricas de los nuevos antirretrovirales serán menos costosas que las opciones preferentes actuales en los países de ingresos bajos y medianos

Se espera que en los países de ingresos bajos y medianos los precios de introducción en el mercado de las combinaciones genéricas en dosis fijas de DTG y EFV400 sean entre 10 % y 15 % menos caros que los precios actuales de TDF + 3TC + EFV600. Además, se prevé una mayor reducción de los precios con la competencia de los genéricos y el aumento del volumen de las compras. Sin embargo, en los países de ingresos medianos-altos, los fármacos generalmente están

protegidos por patentes, y es posible que las formulaciones con DTG sean demasiado caras como para ser costo-efectivas en el tratamiento de primera línea comparado con las formulaciones genéricas de EFV600 estándares. En estas situaciones, negociar directamente los precios de DTG, alentar la competencia con otros fabricantes de inhibidores de la integrasa o recurrir a las licencias obligatorias pueden ser algunas de las estrategias para reducir costos.

Cuadro 5. Ejemplos de situaciones y consideraciones para la transición a los nuevos ARV de primera línea

Possible situación para el país	Factores que pueden influir en la rapidez de aceptación de los nuevos antirretrovirales *	Acciones a nivel nacional necesarias para respaldar la introducción de los nuevos antirretrovirales
Transición rápida al TAR de primera línea con DTG	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT \geq 10%	País con una política para introducir DTG
	Disponibilidad de DTG genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	Sistema de la cadena de suministro preparado para la transición DTG registrado en el país
Transición progresiva al TAR de primera línea con DTG	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT $<$ 10%	País con una política para introducir el DTG
	Disponibilidad baja de DTG genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	Sistema de la cadena de suministro que no está bien preparado para la transición
	Carga alta de TB asociada al VIH que requiere tratamiento con rifampicina Carga alta de infección por VIH en embarazadas	DTG registrado en el país
La transición al TAR de primera línea con DTG podría retrasarse	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT $<$ 10%	País sin política para introducir el DTG
	Sin disponibilidad de DTG genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	Sistema de la cadena de suministro que no está preparado para la transición DTG sin registrar en el país
La transición al TAR de primera línea con EFV400 puede considerarse	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT $<$ 10%	País sin política para introducir el DTG
	Disponibilidad de EFV400 genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	Sistema de la cadena de suministro preparado para la transición
	Sin disponibilidad de DTG genérico de bajo costo en una combinación en dosis fijas	EFV400 en una combinación en dosis fijas registrada en el país DTG sin registrar en el país
La transición al TAR de primera línea con EFV400 debería reconsiderarse	País con FRVIH previa al tratamiento a los INNRT \geq 10%	

* Además deben tenerse en cuenta otros factores programáticos como la predisposición de los pacientes y los clínicos para aceptar los nuevos fármacos, a tasa de supresión de la carga viral en los pacientes en TAR, la capacidad de seguimiento de la toxicidad de los fármacos, y la supervisión y el seguimiento de la calidad del programa.

¿Están ya los países haciendo la transición a los nuevos antirretrovirales? ¿Qué enfoques se han adoptado?

El proceso de transición ya ha comenzado y más de 20 países han incluido el DTG como tratamiento de primera línea en sus directrices nacionales. El enfoque adoptado por algunos países ha sido comenzar la transición en los pacientes que inician un TAR de primera línea o en los ya que reciben TAR pero que presentan intolerancia o alguna contraindicación para utilizar INNRT. Botswana y Brasil están suministrando DTG a escala nacional. Kenya, Nigeria y Uganda están iniciando programas piloto para una introducción progresiva. No todos los países podrán hacer la transición al mismo tiempo hacia estos nuevos antirretrovirales.

¿Cómo puede la OMS apoyar a los países que están en la transición hacia los nuevos antirretrovirales?

La OMS proporciona apoyo técnico para asesorar a los países y garantizar una transición segura al:

- evaluar los datos de farmacovigilancia y de eficacia de los estudios clínicos con los nuevos antiretrovirales,
- proporcionar orientación y herramientas para el seguimiento de la toxicidad de los antirretrovirales y la FRVIH,
- prestar asesoramiento sobre cómo escalar la introducción de los nuevos antiretrovirales,
- difundir las experiencias de los países.

Cuadro 6. Protocolos de transición hacia el uso de DTG en cinco países “pioneros” en la adopción

Country	Criterios para recibir DTG					Embarazo durante el uso de DTG	Tuberculosis durante el uso de DTG	Utilizar la carga viral para el cambio a DTG	Seguimiento de las embarazadas y fetos expuestos al DTG	Definición estándar del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria
	Sin TAR previo	Intolerancia a INNRT	Exposición a INNRT / contraindicación	Embarazadas	Tuberculosis asociada al VIH					
Botswana	✓	✓	✗	✓	✓	Continuar con DTG	Continuar con DTG (dosis doble)	✗	✓	✗
Brasil	✓	✓	✗	✗	✗	Cambiar a RAL	Cambiar a RAL	✗	✓*	✓
Kenya	✗	✓	✗	✗	✗	Cambiar a EFV	Continuar con DTG (dosis doble)	✓	✓	✗
Nigeria	✗	✓	✓	✗	✗	Cambiar a EFV o ATV/r	Cambiar a EFV o LPV/r	✓	✓	✓
Uganda	✓	✓	✗	✗	✓	Cambiar a EFV o ATV/r	Continuar con DTG (dosis doble)	✓	✓	✓

* También hacer el seguimiento de los recién nacidos expuestos al DTG después del nacimiento.

ATV/r = atazanavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; LPV/r = lopinavir/ritonavir, RAL = raltegravir

Para más información, contacte:

Organización Panamericana de la Salud
525 23rd Street, NW
Washington, D.C.
EE.UU.
www.paho.org

OPS/CDE/18-019

© OPS 2018

Algunos derechos reservados.

Esta obra está disponible en virtud de

la licencia 3.0 IGO. Reconocimiento

NoComercial-CompartirIguale de Creative Commons

(CC BY-NC-SA 3.0 IGO).



SINOPSIS DE POLÍTICA

TRATAMIENTO DE LA
INFECCIÓN POR EL VIH