

MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

DICIEMBRE 2018

MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

COMPOSICIÓN DEL PANEL

COORDINADORES

Ana Mariño	Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol
José Sanz Moreno	Unidad de Enfermedades Infecciosas – VIH. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid
Inés Suárez-García	Grupo de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Sofía, Madrid. Universidad Europea. Madrid

REDACTORES Y REVISORES

Piedad Arazo Garcés	Jefa de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas-Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza
José Ramón Blanco Ramos	Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital San Pedro - CIBIR. Logroño

Pere Domingo	Malalties Infeccioses. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Ramón Espacio	Presidente de CESIDA (Coordinadora Estatal de Asociaciones de VIH y SIDA)
Juane Hernández	Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH (gTt-VIH)
Fernando Lozano	Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla
José Manuel Martínez Sesmero	Jefe del Servicio de Farmacia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid
Celia Miralles	Unidad de Patología Infecciosa. Hospital Universitario Alvaro Cunqueiro. Vigo
José Moltó	Fundació Lluita contra la Sida. Servicio Enfermedades Infecciosas. Unidad VIH. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona
Ramón Morillo	Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Valme. Sevilla
Julián Olalla	Unidad de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella
Enrique Ortega	Consortio Hospital General Universitario. Valencia
Miguel Ángel Ramiro Avilés	Cátedra 'Discapacidad, Enfermedad Crónica y Accesibilidad a los Derechos', Universidad de Alcalá. Madrid

REVISORES, JUNTA DIRECTIVA DE GeSIDA

José Antonio Pérez Molina	Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid
Esteban Martínez	Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clinic Universitari/IDIBAPS.UB. Barcelona
José Ramón Blanco Ramos	Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital San Pedro - CIBIR. Logroño
Javier de la Torre	Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella
Ana Mariño	Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol
María Luisa Montes	Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ. Madrid

ÍNDICE DE CONTENIDOS

LISTADO DE ABREVIATURAS	6
1. MEDICAMENTOS GENÉRICOS. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Definición de medicamento genérico	7
1.2 Medicamentos antirretrovirales genéricos disponibles	8
1.3 Regulación de la AEMPS.....	8
2. MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN EL TAR. VENTAJAS	9
2.1 Efectividad	9
2.2 Ahorro de costes	10
2.3 Acceso generalizado al tratamiento antirretroviral	11
3. MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN EL TAR. INCONVENIENTES	12
3.1 Rotura de los tratamientos en comprimido único	12
3.2 Excipientes e impurezas	14
4. PUNTO DE VISTA DE LOS PACIENTES	15
4.1 Conocimiento, percepción y aceptabilidad de las EFG por los pacientes con infección por VIH.....	15
4.2 Posicionamiento comunitario sobre el uso de las EFG en el tratamiento de la infección por VIH	16
5. ASPECTOS ÉTICOS DE LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS	18
5.1 La regulación legal de los medicamentos genéricos: intercambiabilidad, prescripción y sustitución	18
5.2 El principio de uso racional de los medicamentos y el derecho a la elección del tratamiento: el límite limitado.....	20
5.3 Conclusión.....	22

6. REVISIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS	23
6.1 Recomendaciones de las Guías	23
6.2 Recomendaciones de las Sociedades Científicas.....	24
7. RESUMEN	25
8. CONCLUSIÓN	28
9. REFERENCIAS	29

LISTADO DE ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ATV	Atazanavir
CADF	Combinaciones de fármacos a dosis fijas
DDD	Dosis diarias definidas
DRV	Darunavir
EFG	Especialidad farmacéutica genérica; actualmente denominado "equivalentes genéricos"
EFV	Efavirenz
EVG/c	Elvitegravir potenciado con cobicistat
FAR	Fármacos antirretrovirales
FTC	Emtricitabina
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido
INI	Inhibidores de la integrasa
PrEP	Profilaxis Pre-Exposición
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
STR	<i>Single Tablet Regimen</i>
TAF	Tenofovir alafenamida
TAR	Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia
TDF	Tenofovir (disoproxil fumarato)
TFV	Tenofovir (en cualquiera de sus presentaciones)

1. MEDICAMENTOS GENÉRICOS. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE MEDICAMENTO GENÉRICO

Un medicamento genérico es “todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad”¹.

Se trata de un medicamento con las mismas características cinéticas, dinámicas y técnicas que el medicamento original cuya patente ha caducado, y que es utilizado como referencia legal técnica. Los medicamentos genéricos identificados con las siglas EFG (Especialidad Farmacéutica Genérica, actualmente denominados “Equivalentes genéricos”) son, por tanto, medicamentos con la misma calidad, seguridad y eficacia que sus equivalentes originales.

La única diferencia relevante, entre un medicamento genérico y uno original, es el precio, debido exclusivamente a que los EFG no tienen gastos referidos a los estudios preclínicos, clínicos ni de promoción.

Las garantías/ventajas de los EFG son las siguientes²:

- Seguridad y eficacia ampliamente demostrada, ya que sus fármacos originales de referencia son principios activos que llevan 10 años o más en el mercado.
- Calidad en la prescripción, ya que el nombre del principio activo se encuentra en la denominación del medicamento facilitando la prescripción, la dispensación y la comprensión por parte del paciente.
- Son mucho más baratos que los originales porque no tienen muchos de los costes de investigación y promoción de estos últimos.
- Racionalizan el gasto farmacéutico, al pagar menos por el fármaco, suponen un beneficio tanto para el ciudadano como para el propio Sistema Nacional de Salud (SNS) ahorrando recursos que pueden ser utilizados en otros gastos sanitarios, a la vez que favorecen la sostenibilidad del sistema.
- Su mercado está asegurado, por proceder de medicamentos originales que llevan mucho tiempo comercializados.

1.2. MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES GENÉRICOS DISPONIBLES

En el momento actual los medicamentos genéricos autorizados son:

Zidovudina, Lamivudina, Nevirapina, Efavirenz, y las combinaciones de:
Zidovudina/Lamivudina, Lamivudina/Abacavir, Tenofovir disoproxil/Emtricitabina,
Zidovudina/Lamivudina/Abacavir, Emtricitabina/Tenofovir disoproxil/Efavirenz

1.3. REGULACIÓN DE LA AEMPS

Cuando cualquier medicamento (innovador, genérico, híbrido, o biosimilar) se presenta para obtener una autorización por cualquiera de los procedimientos existentes a tal efecto, el documento es evaluado por la AEMPS. Específicamente, y en el caso de los genéricos, los estudios de bioequivalencia son evaluados por la Unidad de Farmacocinética de la Agencia, que es un referente, tanto en la Unión Europea, como en el resto del mundo. Si esta Unidad de Farmacocinética muestra dudas acerca de los estudios de bioequivalencia, estos deberán ser inspeccionados allá donde fueron realizados, ya que legalmente no tienen por qué realizarse en España ni en los países de la Unión Europea. De este modo, cuando cualquiera de los medicamentos termina siendo autorizado, la AEMPS garantiza que cumplen con todos los requerimientos exigibles de calidad químico-farmacéutica, eficacia, seguridad y correcta información. No hay ningún medicamento autorizado por la AEMPS que no cumpla los estándares requeridos para estar en el mercado. Cualquier ciudadano que acceda a la base de datos del Centro de Información de Medicamentos Autorizados (CIMA), a través de la página www.aemps.gob.es, y encuentre un medicamento como autorizado, puede estar seguro de que ese medicamento cumple con todas las garantías, y que eso es así porque la AEMPS ha evaluado todos los requisitos aplicables de calidad, seguridad y eficacia.

Para que un laboratorio fabrique un medicamento que vaya a ser comercializado en España debe haber sido inspeccionado y tener un certificado de que cumple con las Normas de Correcta Fabricación (NCF) de la Unión Europea. Si en algún momento un laboratorio fabricante ubicado en España, en otro país de la Unión Europea, o en un tercer país, deja de cumplir dichas normas, todos los productos fabricados en dicho laboratorio son retirados del mercado. Estos requisitos son idénticos para todos los laboratorios y para cualquiera que sea el tipo de medicamentos que fabriquen (genérico o innovador). En definitiva, si un laboratorio tiene medicamentos autorizados, es porque la AEMPS, en el ejercicio de sus competencias, garantiza que cumple todas las exigencias legales y, por lo tanto, los puede comercializar.

2. MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN EL TAR. VENTAJAS

Los principales argumentos a favor del uso de fármacos genéricos para el tratamiento de la infección por VIH son su efectividad, el ahorro de costes y el acceso generalizado al tratamiento antirretroviral.

2.1. EFECTIVIDAD

La valoración de la efectividad de los fármacos genéricos se ha considerado un punto conflictivo a la hora de plantear la sustitución de medicamentos de marca por este tipo de fármacos en general³. Sin embargo, cada vez son más los estudios que demuestran la utilidad, medida en resultados en salud, de este tipo de estrategias, aunque las experiencias en pacientes con infección por VIH son todavía limitadas.

En un estudio realizado en Italia en una cohorte de pacientes virológicamente controlados, no se encontró mayor riesgo de fracaso del tratamiento ni de toxicidad en los pacientes a los que se sustituyó su tratamiento con lamivudina, zidovudina/lamivudina o efavirenz de marca por sus equivalentes genéricos con respecto a los pacientes que continuaron sus tratamientos con fármacos de marca⁴.

En cuanto al uso de las CADF y STR, varios estudios han demostrado que su efectividad es similar con respecto a la administración de sus componentes por separado (“rotura de combos”).

Un estudio efectuado en la cohorte danesa demostró que el cambio de un régimen de un solo comprimido de marca en combinación a dosis fija, que incluía TDF, FTC y EFV, a un régimen triple de sus tres medicamentos genéricos por separado no comprometió la eficacia virológica⁵. Del mismo modo, un estudio realizado en Reino Unido mostró similar efectividad del tratamiento con TDF, FTC y EFV en comprimido único con respecto a la administración de sus componentes por separado⁶. Asimismo, en un metaanálisis de nueve ensayos clínicos aleatorizados de cambio de TAR, no hubo beneficios significativos con los medicamentos coformulados con respecto a la administración individual de los fármacos en términos de fracaso virológico, desarrollo de resistencias o interrupción por efectos adversos⁷.

Por tanto, desde la perspectiva de los resultados en salud, los medicamentos antirretrovirales genéricos han demostrado ser intercambiables por los de referencia sin comprometer la seguridad ni la efectividad⁷.

2.2. AHORRO DE COSTES

Sin duda, el argumento más comúnmente utilizado para defender el uso de los fármacos genéricos radica en el ahorro directo para los sistemas sanitarios.

Uno de los primeros análisis de coste-efectividad publicados determinó mediante simulación matemática que el uso de TDF, FTC y EFV genéricos era más coste-efectivo que TDF/FTC/EFV en comprimido único y supondría un ahorro económico relevante, aun partiendo de la asunción de que el tratamiento con los fármacos genéricos fuera menos eficaz⁸.

Estudios posteriores de cambio a medicamentos antirretrovirales genéricos, tanto en primera línea de tratamiento como en sucesivas, concluyen que el potencial ahorro de costes podría destinarse a programas de prevención de la infección por VIH y que compensaría el gasto de los nuevos fármacos disponibles más costosos⁹⁻¹¹.

En el más amplio análisis disponible hasta la actualidad a nivel europeo, se llevó a cabo una revisión del impacto económico del uso de antirretrovirales genéricos durante la última década en diferentes países. Se concluyó en él que, mientras en algunas regiones se ha incrementado significativamente el uso de genéricos, medido a través de las DDD de fármacos, en otros la incorporación ha sido más modesta. El ahorro global observado, a partir de datos de práctica clínica real en Dinamarca se relacionó con una alta tasa de utilización de genéricos, contrariamente a lo ocurrido en Francia y la República Checa, donde estos valores se relacionaron más con la reducción del precio de los fármacos de marca que con la utilización de genéricos¹². En nuestro país, no están disponibles publicaciones similares.

En el escenario actual de nuestro país, cambiar los tratamientos antirretrovirales prescritos de marca comercial a una formulación genérica que incluya uno, dos o tres medicamentos genéricos, podría disminuir, en términos de costes de adquisición directa, entre un 25-50% el coste de las combinaciones de marca comercial (en base al Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios). Este hecho conlleva, además, la necesidad de reevaluar los valores de coste-eficacia de los medicamentos de marca.

Se considera esencial prescribir el TAR más eficaz, mejor tolerado y más conveniente para el paciente. Sin embargo, si se dispone de varias opciones de tratamiento, el coste debe ser considerado en la elección de los mismos, planteándose, siempre que sea posible, el uso de fármacos genéricos a la hora de diseñar un TAR individualizado, sin que afecte a la calidad de vida de los pacientes.

En la etapa actual en la que se plantea, aunque de forma lejana, el "fin de la era del SIDA", la disponibilidad de genéricos puede ayudar a abordar estrategias de optimización presupuestaria.

2.3. ACCESO GENERALIZADO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Aunque es conocido el diferente acceso a los antirretrovirales, a nivel general, que existe entre países de renta alta y otros con menos recursos, entre los principales beneficios de la disponibilidad de FAR genéricos se encuentra la posibilidad de desarrollar estrategias de incremento de acceso generalizado al TAR.

Por un lado, fundamentalmente en países con menos recursos, la disponibilidad de genéricos es fundamental para el acceso universal al TAR. Los medicamentos genéricos favorecen la disponibilidad del TAR tanto para los pacientes como para las administraciones sanitarias y los proveedores de salud, optimizando la capacidad de producción y los recursos presupuestarios para alcanzar el objetivo 90-90-90¹¹. Los estudios en los que se ha incluido la introducción de los medicamentos antirretrovirales genéricos en los países en vías de desarrollo han demostrado que ésta se relaciona con la recuperación significativa del recuento de linfocitos CD4+, la disminución de la carga viral plasmática de VIH y la reducción del tiempo hasta el inicio del TAR. Además, los modelos de simulación han previsto un ahorro significativo de costes con su uso generalizado en los países de renta alta. Por todo esto, los medicamentos antirretrovirales genéricos podrían constituir una herramienta eficaz para aumentar el número de pacientes que pueden acceder al TAR¹³.

Otro punto clave de análisis global radica en el incremento de nuevas infecciones en el grupo de hombres que tienen sexo con hombres que es un indicador de la ausencia de eficacia de las medidas y campañas de prevención establecidas hasta el momento en este grupo de población clave. Por ello, el desarrollo de los sistemas de prevención cobra aún mayor relevancia, si cabe, en el contexto actual de la lucha contra el VIH en el que el tratamiento antirretroviral ha alcanzado altas cotas de efectividad y tolerabilidad. La PrEP es un método preventivo de desarrollo reciente en el ámbito de la infección por VIH, que consiste en la administración de determinados FAR a individuos no infectados que tienen una elevada exposición o vulnerabilidad a este patógeno. Durante la última década se han ensayado varias modalidades de esta estrategia en diferentes grupos de población de riesgo con éxito incuestionable. Desde esta perspectiva, sin lugar a duda, la disponibilidad de una presentación genérica de la combinación más estudiada y con mayores resultados, como emtricitabina/tenofovir, puede servir de elemento de apoyo, para la expansión de esta estrategia marcada por, entre otros factores, el indudable impacto presupuestario para los sistemas sanitarios¹⁴.

3. MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN EL TAR. INCONVENIENTES

3.1. ROTURA DE LOS TRATAMIENTOS EN COMPRIMIDO ÚNICO

Los principales argumentos en contra de los fármacos genéricos son la rotura de los regímenes completos en comprimido único.

Actualmente, el único régimen completo en combinación a dosis fijas de fármacos genéricos de la que disponemos es TDF/FTC/EFV. La ausencia de otros comprimidos que incluyan tres medicamentos antirretrovirales genéricos, y que puedan ser usados como un tratamiento en un único comprimido, es uno de los principales inconvenientes del uso de EFG en la práctica clínica.

Los beneficios potenciales de las STR deben contrastarse con su mayor coste frente a las combinaciones de antirretrovirales genéricos. El potencial de ahorro de los EFG debe sopesarse frente a los inconvenientes potenciales del aumento en el número de comprimidos y la afectación de la calidad de vida de los pacientes^{15,16}.

Aumentar la complejidad de la pauta puede disminuir la adherencia, favorecer la adherencia parcial o selectiva a fármacos concretos, aumentar el riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia y la necesidad de utilizar antirretrovirales más caros y con combinaciones más complejas en terapias de rescate.

En cuanto a la efectividad, varios estudios concluyen una eficacia superior de las STR en comparación con las pautas de más de un comprimido¹⁷⁻²⁰. El uso de las STR logró niveles de supresión virológica óptimos a partir de niveles de adherencia superiores al 80%, frente a los regímenes de más de un comprimido, que requerían de adherencias en torno al 95%¹⁸. No obstante, una de las limitaciones de estos trabajos reside en que comparan regímenes completos en comprimido único con otros tratamientos de más de un comprimido que no incluyen los mismos componentes.

En un estudio de cohortes prospectivo de varios centros españoles y uno francés, se comparó la efectividad de una STR (TDF/FTC/EFV, Atripla®) frente a dos regímenes de múltiples comprimidos; uno con exactamente los mismos y otro con distintos componentes, en pacientes sin TAR previo. Se comprobó una efectividad similar a 48 semanas de la STR y del régimen de múltiples comprimidos con los mismos componentes (este último, considerado menos conveniente, resultó más eficiente), aunque se evidenció un menor fracaso virológico con la STR, alcanzando la significación estadística. Se trataría del primer estudio que compara la eficiencia de un STR con un régimen de múltiples comprimidos con los mismos componentes, usando datos reales y no modelos de simulación²¹.

Aunque en algunos estudios se concluye que la adherencia es superior en los pacientes que toman una dosis diaria de FAR con respecto a dos dosis, sin observar diferencias entre tomar uno o más comprimidos una vez al día²²⁻²⁴, en otros estudios el menor número de comprimidos se asoció con un mayor nivel de adherencia y supresión viral, sobre todo en pacientes naive y en pacientes con TAR pero con carga viral detectable²⁵, y los

pacientes con STR alcanzaban mayores niveles de adherencia en comparación con las pautas de más de un comprimido^{19,20,26-30}. Otros estudios retrospectivos encuentran que es dos veces más probable el ser adherente cuando se reciben tratamientos en comprimido único frente al resto de posibilidades^{20,27}, e incluso las STR se han mostrado más eficaces virológicamente frente a combinaciones en toma única diaria³¹.

Por otra parte, en un análisis retrospectivo sobre más de 7.000 pacientes, el uso de una STR frente al resto de combinaciones de fármacos se asoció de forma significativa con un riesgo de hospitalización un 16% menor, y a unos costes mensuales un 17% menores. Estos efectos se consideran mediados por un mayor porcentaje de adherencia completa al TAR y a la ausencia de mala adherencia selectiva²⁶. Dada la relación que se encuentra en estos análisis retrospectivos entre adherencia y hospitalización, quizá la presencia de factores de riesgo que pongan en peligro la adherencia (como la presencia de comorbilidades o el consumo de drogas o alcohol)²⁷ deba hacer priorizar el uso de una STR. Además, en los colectivos más vulnerables como los indigentes, las STR se muestran más eficaces virológicamente³².

El análisis retrospectivo de la cohorte WIHS compara también el efecto sobre la supresión virológica de las STR (casi el 95% TDF/FTC/EFV) frente a tratamientos con múltiples comprimidos en mujeres, en torno a un 20% de las cuales presentaban consumo de drogas y/o síntomas depresivos. En esta población el uso de una STR se asoció a un aumento de la adherencia al TAR (con un incremento del 18% del riesgo relativo [RR] de adherencia completa), una mayor supresión virológica (incremento del RR del 6%) y una menor probabilidad de eventos SIDA a los dos años (decremento del RR de un 39%)¹⁹.

Un estudio de una muestra de la cohorte nacional francesa mostró un nivel de adherencia similar a tratamientos en STR frente a TAR con más de un comprimido en régimen QD, pero la persistencia del tratamiento en STR era mayor al año y a los dos años. Se hizo un subestudio comparando la persistencia de la STR frente a pautas de TAR actuales como pueden ser las basadas en ATV/RTV o DRV/RTV, observándose el mismo efecto que en la comparación global²⁴.

Debemos reparar en que casi todos los estudios comentados comparan la asociación en dosis fijas de TDF/FTC/EFV frente al resto de tratamientos, siendo muy escasa la representación de otras asociaciones como TDF/FTC/RPV o TDF/FTC/EVG/c^{30,33,34}. Hay que ser prudentes por tanto a la hora de generalizar la experiencia de una combinación a dosis fija referida a otras de nueva aparición, con diferencias en eficacia, seguridad y tolerabilidad.

En los pacientes con dificultades de adherencia, por una parte, las STR se asocian con una mayor adherencia, y por otra con una mayor supresión viral en aquellos con un menor nivel de adherencia^{18,32}. En los pacientes adherentes con una STR, la rotura en sus componentes individuales podría rebajar los niveles de adherencia, y sería precisa una monitorización más estrecha si el cambio se realiza por razones económicas. La coformulación de FAR simplifica el TAR y puede prevenir el problema de la adherencia selectiva, mejorando la adherencia global³⁵.

Por otra parte, la persistencia de la pauta de tratamiento es superior con las STR^{24,31,33,34}. Este hecho se ha verificado con combinaciones que incluyen diferentes ITINN³³, pero también con los INI³⁴. No debería extrañarnos, pues es un hecho comprobado en otras enfermedades como la hipertensión, donde también se promueve el uso de combinaciones de fármacos a dosis fijas para aumentar la adherencia³⁶ o, como sucede en la tuberculosis, donde el uso de combinaciones de fármacos a dosis fijas se preconiza para facilitar el cumplimiento y evitar la selección de resistencias³⁷. El hecho de que el incremento de la edad de las cohortes de pacientes con infección por VIH se asocie con una mayor presencia de comorbilidades y, por tanto, de polimedicación^{38,39}, debe ser una llamada de atención para promover la simplicidad de los tratamientos a través de las STR. Está por ver si en el colectivo de pacientes de más edad y polimedificados las estrategias de rotura de las STR son efectivas y eficientes.

En conjunto, las STR se asocian, además, con menores tasas de hospitalización, un menor uso de recursos sanitarios, mejor calidad de vida, menor coste sanitario global, y un mayor coste-eficacia^{20,26-30,40-42}.

3.2. EXCIPIENTES E IMPUREZAS

Las formulaciones genéricas pueden diferir en excipientes respecto a las combinaciones originales. En otras áreas de la medicina, esta diferencia en excipientes se ha relacionado, entre otros, con la aparición de reacciones alérgicas⁴³ y efectos secundarios gastrointestinales en el caso de cambios a EFG que contienen lactosa o sorbitol, lo que puede conllevar fracasos terapéuticos⁴⁴. Sin embargo, ninguno de estos efectos se ha descrito hasta la fecha en fármacos genéricos para el tratamiento de la infección por VIH.

4. PUNTO DE VISTA DE LOS PACIENTES

4.1. CONOCIMIENTO, PERCEPCIÓN Y ACEPTABILIDAD DE LAS EFG POR LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

A pesar de que el uso de EFG en el tratamiento de la infección por VIH podría ser una medida importante de ahorro de costes, existen determinadas barreras que dificultan la prescripción de estos medicamentos entre las que se incluyen el escepticismo de algunos médicos, farmacéuticos y pacientes sobre la seguridad y la eficacia de este tipo de medicamentos⁴⁵.

Una revisión sistemática de estudios que evaluaron la percepción de la población general sobre las EFG halló que aproximadamente una de cada tres personas legas consideraba que son menos efectivas, y que una proporción similar mostró una actitud negativa respecto al cambio de los medicamentos de referencia por EFG⁴⁶. En otra revisión sistemática que examinó también la percepción de la población general sobre las EFG, los investigadores llegan a la conclusión de que un factor clave para mejorar la confianza en las EFG consiste en proporcionar información y educación –sobre todo en las áreas de equivalencia y regulación– y contrarrestar los mitos sobre las EFG, como, por ejemplo, la creencia de que estos medicamentos son falsificaciones⁴⁷.

En el contexto de la infección por VIH, uno de los aspectos relacionados con el uso de EFG que más preocupación ha generado entre los pacientes ha sido la potencial rotura de los regímenes completos en comprimido único. Desde la introducción hace unos años de las EFG en el tratamiento –sobre todo en países de ingresos altos– algunos pacientes y médicos han mostrado especial preocupación por el hecho de que cambiar de una STR administrada una vez al día a un régimen de dos o tres comprimidos diarios pudiera afectar de manera negativa a los resultados clínicos y la calidad de vida⁴⁸, además de las implicaciones legales y éticas que pudiera tener una estrategia de cambio de tratamiento de estas características⁴⁹.

Por esta razón, conocer las preferencias de los pacientes y su disposición a utilizar EFG por motivos de ahorro económico resulta fundamental para determinar el alcance del ahorro que se pretende conseguir.

Son muchos los estudios que han evaluado el conocimiento, la percepción y la aceptabilidad de las EFG en la población general. Sin embargo, son más escasos los que han evaluado este aspecto en la población con infección por el VIH.

De una revisión de seis estudios publicados desde 2010⁵⁰⁻⁵⁵ se desprenden las siguientes conclusiones:

- Existe escasa evidencia sobre el conocimiento, la percepción y la aceptabilidad de las EFG entre los pacientes y los profesionales sanitarios que se ocupan de su cuidado.

- Conocer las actitudes de los pacientes y médicos hacia las EFG resulta fundamental para implementar cualquier estrategia exitosa de cambio de tratamiento.
- Muchos pacientes no se oponen a cambiar de una STR a un régimen de varios comprimidos que incluyan EFG: el tiempo desde el diagnóstico y los años de experiencia en TAR podrían desempeñar un papel importante en la aceptación de las EFG y la rotura de las STR.
- Existe el temor entre los pacientes de que, si las EFG no son STR, el aumento del número de comprimidos diarios o el incremento de la frecuencia de dosificación supondría una dificultad añadida para mantener una buena adherencia.
- Algunos pacientes suelen percibir las EFG como medicamentos de calidad inferior a los medicamentos de referencia.
- El cambio a EFG podría implicar el uso de una forma farmacéutica distinta o un tamaño o color diferente al de los medicamentos de referencia lo que podría afectar también a la adherencia.
- En el momento en el que expira la patente de un FAR podrían estar disponibles en el mercado medicamentos de referencia más nuevos con una mayor tolerabilidad y mejores resultados clínicos, motivo por el que no estaría justificado el cambio a versiones genéricas más antiguas y más tóxicas sólo por motivos económicos.
- Resulta fundamental proporcionar a los pacientes información contrastada y basada en la evidencia que les permita despejar sus dudas sobre las EFG y les ayude a entender las razones que subyacen ante un posible cambio de TAR.

4.2. POSICIONAMIENTO COMUNITARIO SOBRE EL USO DE LAS EFG EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

El siguiente posicionamiento de consenso es el resultado del debate y la reflexión que han llevado a cabo en los últimos años las organizaciones no gubernamentales que trabajan en el ámbito de la infección por VIH bajo el paraguas de la Coordinadora Estatal de ONG de VIH/SIDA (CESIDA) y la Plataforma Unitaria de ONG de VIH/SIDA en Cataluña (Comitè 1r de Desembre):

“La efectividad y la tolerancia son la piedra angular del estándar de tratamiento de la infección por el VIH con independencia de si se utilizan CADF, si se suministran los componentes por separado o si se incluyen EFG en el régimen de tratamiento. Por esta razón, las ONG apoyan el uso de las EFG tanto en el tratamiento como en la prevención de la infección por VIH.

Dicho apoyo se sustenta en que estos medicamentos presentan una efectividad y una seguridad similares a las de los medicamentos de referencia. Es importante que las ONG, los responsables políticos, las sociedades científicas y el ámbito profesional sanitario defiendan la efectividad y tolerabilidad de las EFG, proporcionando a la sociedad información veraz que contrarreste la pseudociencia que subyace en las dudas interesadas vertidas sobre las EFG.

Las ONG valoramos de forma positiva el uso de las EFG en términos económicos. La entrada de una EFG en el mercado contribuye, junto con otras estrategias de ahorro, a la reducción del gasto destinado a la medicación hospitalaria. Sin embargo, consideramos que dicho ahorro debería destinarse al acceso a fármacos innovadores para tratar enfermedades prevalentes en el contexto de la infección por VIH. Hasta la fecha, no se observa que dicho ahorro revierta en el propio sistema sanitario público en general y en el acceso a medicamentos innovadores en particular.

Una preocupación comunitaria es el impacto que podría tener la incorporación de las EFG sobre la rotura de las CADF. La simplificación del tratamiento antirretroviral se considera uno de los avances más importantes desde la introducción del TAR de alta eficacia ya que ha permitido mejorar de forma significativa la adherencia de los pacientes con infección por VIH a sus pautas de tratamiento. La rotura de las CADF supondría un aumento del número de comprimidos lo que, en pacientes con problemas de adherencia, podría marcar la diferencia entre mantener el virus bajo control y experimentar el fracaso del tratamiento.

La incorporación de las EFG o cualquier otra medida de ahorro del gasto farmacéutico no debería suponer un menoscabo para el control de la infección por VIH o para la salud del paciente. Así la individualización del tratamiento debería ser un principio rector que garantice, por ejemplo, que los pacientes con problemas de adherencia puedan beneficiarse de las CADF o que los pacientes con problemas de toxicidad pueden acceder a otras alternativas terapéuticas equivalentes con mejor de perfil de tolerancia.

La incorporación de una EFG, o cualquier otra estrategia de reducción del gasto farmacéutico, debe llevarse a cabo en un contexto de información accesible en el que el paciente entienda y comprenda los motivos del cambio y en el que se facilite la transición a la nueva pauta de tratamiento asegurándose de que el paciente mantiene los mismos niveles de adherencia previos al cambio. De lo contrario cualquier medida de ahorro del gasto farmacéutico no explicada ni argumentada convenientemente provocará la desconfianza del paciente hacia su médico y ahondará más la brecha que se abre entre los que toman las decisiones en los centros hospitalarios y los pacientes”.

5. ASPECTOS ÉTICOS DE LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS

La utilización de medicamentos genéricos en el TAR ha generado un debate sobre los aspectos éticos que la rodean.

En España, dicho debate se enfoca desde la perspectiva de la sostenibilidad del Sistema Público de Salud, pues las guías recomiendan actualmente la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH, y la PrEP como estrategia de prevención de la infección^{3,56,57}.

La cuestión controvertida a analizar es la posibilidad de encontrar una respuesta aceptable desde los derechos humanos asegurando al mismo tiempo el acceso a la prestación farmacéutica que necesitan las personas con infección por VIH y la sostenibilidad del Sistema Público de Salud sin que se produzca ninguna discriminación. En ese sentido, vamos a intentar determinar bajo qué condiciones las personas con infección por VIH en España tienen derecho a que su tratamiento antirretroviral no esté basado en fármacos genéricos sino en medicamentos innovadores.

5.1. LA REGULACIÓN LEGAL DE LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS: INTERCAMBIABILIDAD, PRESCRIPCIÓN Y SUSTITUCIÓN

Los medicamentos genéricos están regulados sobre la base de dos reglas: la intercambiabilidad y la sustitución debido a la probada bioequivalencia (artículo 2.g del RDL 1/2015; artículo 10 de la Directiva 2001/83/CE).

Según la legislación vigente (artículo 4.4 del RDL 1/2015; artículo 87.2 del RDL 1/2015) la prescripción de los FAR genéricos cumpliría con el criterio del uso racional a través del principio de mayor eficiencia para el sistema porque se protegería la salud de las personas con infección por VIH a través de la prestación farmacéutica utilizando el mínimo de recursos presupuestarios posibles.

En España, por lo tanto, se prioriza la prescripción de los medicamentos antirretrovirales genéricos sobre los medicamentos antirretrovirales de referencia. La priorización se garantiza mediante la sustitución (artículo 89 RDL 1/2015).

Las reglas que regulan la sustitución de los medicamentos están incluidas en un capítulo dirigido a las oficinas de farmacia. Esta ubicación plantea un problema pues los FAR se prescriben y dispensan en el ámbito hospitalario. Se produce, por lo tanto, una laguna normativa que debemos integrar mediante la aplicación analógica de las normas jurídicas que regulan la sustitución en las oficinas de farmacia al tratarse la sustitución en el ámbito hospitalario de una materia no regulada que guarda identidad de razón con otra semejante (artículo 4.1 CC).

Una vez resuelta esta problemática, la sustitución de un FAR prescrito puede producirse, en primer lugar, cuando haya desabastecimiento o exista una urgente necesidad de dispensación: se trata de dos situaciones excepcionales en las que el acceso al medicamento debe garantizarse. En segundo lugar, la sustitución puede producirse si el FAR prescrito ha sobrepasado el precio de referencia. La libertad de prescripción, entendida como «plena autonomía técnica y científica» (artículo 4.7 Ley 44/2003), no es absoluta pues debe efectuarse «en la forma más apropiada para el beneficio del paciente» (art. 87.1, inciso primero RDL 1/2015) y también debe «protegerse la sostenibilidad del sistema» (art. 87.1, inciso segundo RDL 1/2015).

No obstante, si el médico prescriptor considera que, por necesidades clínicas, el TAR de una persona debe basarse en un fármaco de referencia, no podrá producirse la sustitución del mismo si concurren las razones que se explicarán a continuación:

- La sustitución del FAR puede producirse si, y solo si, fuese posible acceder a un medicamento más barato que tuviese igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. Este criterio es sumamente importante cuando por razones económicas se pretende sustituir un medicamento antirretroviral de referencia cuya patente no haya expirado; si en el mercado no estuviese disponible ese medicamento, entonces no se podría hacer la sustitución. Se trataría, por ejemplo, del caso de la sustitución de un medicamento antirretroviral de referencia que es una coformulación a dosis fija por un tratamiento que mezclaría medicamentos antirretrovirales de referencia y medicamentos antirretrovirales genéricos (artículo 89.2 del RDL 1/2015)^{35,49}. Por todo ello, cabe afirmar que la coformulación a dosis fija se puede sustituir, pero no romper.
- Al igual que la Administración controla que la prescripción se haga de forma correcta y que en caso de incumplimiento se produzca la sustitución del medicamento, de igual forma la Administración está obligada a cumplir con los criterios legales que regulan dicha sustitución (artículo 9 Constitución) y que impiden la misma cuando el medicamento genérico no tenga igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación (inciso segundo del artículo 89.2 del RDL 1/2015).

Por todo ello, las personas con infección por VIH en España, por un lado, no tienen reconocido el derecho, entendido como pretensión, a que su tratamiento se inicie con un TAR de referencia pues el principio de uso racional del medicamento abogaría por la utilización de los medicamentos genéricos cuando sea posible. Sin embargo, por otro lado, sí tienen derecho, entendido como inmunidad, a que se respeten las reglas que regulan la sustitución de los medicamentos, de tal forma que sólo se puede producir la sustitución de una coformulación a dosis fija de referencia por una coformulación a dosis fija genérica.

Aunque los recursos públicos con los que se hacen efectivas las prestaciones son limitados y vienen conformados por decisiones políticas presupuestarias, el contenido del derecho a las prestaciones sanitarias no viene delimitado por la disponibilidad y suficiencia de tales recursos sino por las normas jurídicas que desarrollan el derecho a la protección de la salud. Esto significa que la sustitución de los medicamentos antirretrovirales de referencia viene determinada por los requisitos legalmente establecidos (precio de referencia, menor precio dentro de su agrupación homogénea, igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación).

De ese modo, si está reconocido el derecho a recibir una serie de prestaciones en unas condiciones determinadas y si éstas no son satisfechas, estamos ante un incumplimiento de ese derecho. De igual forma, si está reconocido ese derecho, su ejercicio debe hacerse en igualdad de condiciones entre todas las personas, no pudiéndose producir ningún trato diferenciado que no esté justificado pues supondría una violación del artículo 14 de la Constitución.

Por último, la sustitución debe informarse al paciente (artículo 89 RDL 1/2015; artículo 2 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre). El consentimiento debe obtenerse después de que el paciente reciba una información adecuada, el cual tiene derecho a decidir libremente entre las opciones clínicas disponibles, incluyendo el rechazo del tratamiento.

5.2. EL PRINCIPIO DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y EL DERECHO A LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO: EL LÍMITE LIMITADO

El Tribunal Constitucional ha reconocido en su sentencia 70/2009 que todos los derechos y libertades pueden ceder ante otros derechos y bienes constitucionalmente relevantes. La limitación de un derecho es legítima si además de estar prevista en una norma jurídica con rango de Ley, se comprueba su idoneidad, necesidad y proporcionalidad.

La limitación del derecho a elegir tratamiento no pone en riesgo la protección de la salud de la persona con infección por VIH porque los FAR genéricos, ya sean prescritos por elección del médico o por aplicación del principio de uso racional, son seguros y eficaces⁵⁸⁻⁶¹.

Este límite está limitado porque en el caso de la sustitución de un medicamento antirretroviral de referencia que carece de genérico porque la patente no ha expirado, el consentimiento de la persona afectada adquiere una nueva dimensión. Si el cambio de tratamiento o la sustitución del medicamento obedece a criterios clínicos la persona con infección por VIH deberá decidir si ante la información recibida sigue o no con el nuevo tratamiento propuesto por su médico. Si, por el contrario, la sustitución obedece a un criterio económico, sólo será posible realizarla si la persona consiente cambiar la coformulación a dosis fija por un tratamiento con una diferente composición, forma farmacéutica, vía de administración o dosificación.

En el caso español, desde el punto de vista de los derechos, si la persona con infección por VIH no consiente el cambio basado en razones económicas, esto es, si no renuncia a ejercer su derecho, entendido como inmunidad, la sustitución no podría realizarse. La persona podría alegar su derecho a que no se produzca la sustitución porque el medicamento de menor precio no tiene igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación. Si la sustitución se impusiese, se estaría vulnerando su derecho «a obtener los medicamentos y productos sanitarios que se consideren necesarios para promover, conservar o restablecer su salud, en los términos que reglamentariamente se establezcan por la Administración del Estado» (artículo 10.14 Ley 14/1986) y, en ese caso, cabría una reclamación en vía administrativa o judicial (artículo 1.4 Ley 14/1986).

Si bien es cierto que las administraciones sanitarias deben hacer una eficiente gestión de los recursos públicos (RDL 1/2015)⁶², y si bien también es cierto que, «la sostenibilidad del sistema sanitario público impone a los poderes públicos la necesidad de adoptar medidas por una exigente reducción del gasto público», no lo es menos que «las administraciones públicas competentes tienen la obligación de distribuir equitativamente los recursos públicos disponibles y favorecer un uso racional de este sistema» (Tribunal Constitucional, sentencia 139/2016).

No estamos, pues, ante un problema que se resuelve únicamente desde el punto de vista económico, sino que la solución necesariamente pasa por encontrar una respuesta que sea equitativa. De ese modo, la solución más eficiente desde el punto de vista del coste económico no puede ni proporcionar un tratamiento subóptimo⁶³ ni generar una situación de discriminación entre las personas con VIH que viven en España (Tribunal Constitucional, sentencia 45/2007).

Las medidas de ahorro, materializadas en criterios de distribución o de restricción de acceso a determinados bienes escasos, deben propiciar una distribución justa, equitativa, sin discriminación por factores sociales irrelevantes para conseguir los fines perseguidos, que son la sostenibilidad del sistema y la protección del derecho a la salud en igualdad de condiciones. Así, los criterios de acceso no deben generar un acceso desigualitario a los medicamentos antirretrovirales más innovadores. Obviamente, esos criterios van a orientar la acción administrativa determinando quién puede acceder y quien no puede acceder, produciéndose de esa manera una diferencia de trato.

La Constitución Española no prohíbe los tratos diferenciados sino que prohíbe los tratos discriminatorios, esto es, según la sentencia 173/1994 del Tribunal Constitucional, sólo están prohibidos los tratos diferentes y desfavorables hacia una persona por un factor (residencia, sexo, edad, nivel educativo, nivel económico) que es irrelevante para los fines perseguidos.

5.3. CONCLUSIÓN

En España se prioriza la prescripción de medicamentos antirretrovirales genéricos sobre la prescripción de medicamentos antirretrovirales de referencia pues aquéllos han demostrado eficacia y seguridad y un menor impacto económico sobre la comunidad.

Las personas con infección por VIH no tienen reconocido el derecho a iniciar su tratamiento con un medicamento antirretroviral de referencia, pero sí tienen reconocido el derecho a que su sustitución, cuando no obedezca a razones clínicas, sea por un medicamento antirretroviral que tenga igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación.

En cualquier caso, todas las actuaciones clínicas deben ser informadas a las personas afectadas para que puedan ejercer adecuadamente sus derechos.

Las decisiones administrativas, a nivel estatal o autonómico, que tengan como objetivo la sostenibilidad económica del sistema público de salud, son necesarias y deben ser equitativas, de tal forma que, la solución más eficiente en el acceso a los medicamentos antirretrovirales no puede generar tratos diferenciados que no sean idóneos, necesarios y proporcionales al fin perseguido.

El acceso a los fármacos antirretrovirales de referencia debe basarse en una serie de requisitos clínicos que se apliquen de forma rigurosa en todo el territorio nacional, sin distinción basada en factores que son irrelevantes para los fines perseguidos, de tal forma que nadie que tuviera derecho fuera excluido y nadie que no tuviera derecho fuera incluido.

6. REVISIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Los gastos de los sistemas públicos de Salud de los países desarrollados crecen de manera inexorable a lo largo del tiempo. En el caso de la infección por VIH, aproximadamente el 75-89% del gasto anual del cuidado de los pacientes lo es en FAR⁶⁴. Sin ningún género de dudas, incluso al precio actual, el TAR es coste-efectivo⁶⁵, pero es imperativo contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario, desde el conocimiento y contención del gasto en FAR, lo cual secundariamente puede generar beneficios sociales y estos pueden llegar a ser un criterio para el uso, selección y recomendación de dichos fármacos. De hecho, en algún modelo se ha estimado que el uso rutinario de efavirenz genérico en los EE.UU., en sustitución del producto original, supondría un ahorro de costes de unos 900 millones de dólares/año⁸.

Cabe anticipar que la creciente disponibilidad de genéricos de los FAR va a plantear estas y otras cuestiones en los próximos años y el clínico puede situarse ante el dilema de generar menores costes, quizás a expensas de peores resultados clínicos.

No existe una posición unánime en las guías sobre la utilización de los FAR genéricos, aunque todas ellas hacen hincapié en su posible contribución a optimizar la relación coste-beneficio del TAR.

6.1. RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS

Las Guías de TAR en España recomiendan el uso de fármacos coformulados en base a la conveniencia, adherencia, y preferencias de los clínicos⁵⁶. Los FAR genéricos podrían utilizarse si se rempazan los mismos fármacos sin rotura de las combinaciones de fármacos a dosis fijas.

En las Guías del DHHS de los Estados Unidos, que carecen de un Sistema Nacional de Salud universal y gratuito, con una amplia variabilidad en la cobertura, accesibilidad y gastos, en que los pacientes asumen parte o la totalidad del coste de los tratamientos, el uso de medicamentos genéricos se considera como una opción razonable, con el objetivo de optimizar recursos, ya que el pago compartido de los pacientes de los FAR de marca podría producir una disminución de la adherencia médica y una interrupción más frecuente de los medicamentos⁶⁶.

En las guías europeas⁶⁷ se expresa el incremento de medicamentos genéricos disponibles para el tratamiento del VIH, que pueden ser utilizados siempre y cuando sustituyan al mismo fármaco original y no se rompan las combinaciones de dosis fijas recomendadas.

Las guías británicas⁶⁸ en su redacción señalan que el coste de los FAR sigue siendo el principal factor de gasto en la atención a los pacientes. Manifiestan que, ante la creciente disponibilidad de medicamentos genéricos y la introducción de una tarifa estándar para los servicios de atención del paciente con infección por VIH, los comisionados y el *National Health Service* (NHS) se enfrentarán a decisiones difíciles sobre el valor y el beneficio de diferentes FAR. El grupo de redacción de la *British HIV Association* (BHIVA) reconoce que el coste de los medicamentos es un tema importante en la elección de los regímenes de TAR.

Los datos que apoyan el uso de regímenes completos en comprimido único son limitados en los pacientes sin TAR previo, aunque algún estudio observacional no ha demostrado beneficio sobre su durabilidad, si no se cuentan los cambios de simplificación a estas combinaciones como fracasos^{25,31}, mientras que en estudios de cambio del TAR sí se han demostrado efectos beneficiosos de las combinaciones a dosis fijas sobre la supresión viral⁶⁹.

El caso del profármaco genérico de TFV, en comparación a TAF, es más singular, ya que este genérico sigue mostrando potencial toxicidad sobre el eje osteo-renal, mientras que la nueva formulación de TAF puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, y su uso puede preservar, e incluso mejorar, la función renal dañada y el contenido mineral óseo⁷⁰⁻⁷². En este sentido el TAF debería considerarse un medicamento diferente del TDF (y del profármaco genérico de TFV) y por tanto no podrían considerarse intercambiables.

En la evaluación del posible tratamiento con FAR genéricos, el clínico debe integrar los parámetros de eficacia y los de toxicidad de cada régimen.

6.2. RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

La Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SEISIDA) ha manifestado que «Exceptuando los casos en los que se requiera un ajuste de dosis, debe recomendarse la utilización preferente de combinaciones fijas de antirretrovirales en el tratamiento de la infección por VIH en aquellas situaciones en las que los fármacos incluidos sean de elección. Por ello, tanto la administración pública como la industria farmacéutica deben realizar el máximo esfuerzo posible para preservar el uso de las combinaciones fijas de antirretrovirales cuando la aparición del equivalente genérico de alguno de sus componentes plantee el riesgo de la ruptura de la combinación fija y su administración por separado».

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) no se ha posicionado sobre el uso de los FAR genéricos.

7. RESUMEN

Un medicamento genérico es todo aquel que tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia ha sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad.

La AEMPS garantiza que cumplen con todos los requerimientos exigibles de calidad químico-farmacéutica, eficacia, seguridad y correcta información.

Los principales argumentos a favor del uso de fármacos genéricos para el tratamiento de la infección por VIH son su efectividad, el ahorro de costes y el acceso generalizado al tratamiento antirretroviral, aunque las experiencias en pacientes con infección por VIH son todavía limitadas.

Desde la perspectiva de los resultados en salud, los medicamentos antirretrovirales genéricos han demostrado ser intercambiables por los de referencia sin comprometer la seguridad ni la efectividad.

Se considera esencial prescribir el TAR más eficaz, mejor tolerado y más conveniente para el paciente. Sin embargo, si se dispone de varias opciones de tratamiento, el coste debe ser considerado en la elección de los mismos, planteándose, siempre que sea posible, el uso de fármacos genéricos a la hora de diseñar un TAR individualizado, sin que afecte a la calidad de vida de los pacientes.

Los medicamentos antirretrovirales genéricos podrían constituir una herramienta eficaz para aumentar el número de pacientes que pueden acceder al TAR.

Los principales argumentos en contra de los fármacos genéricos son la rotura de los de los regímenes completos en comprimido único.

Actualmente, el único régimen completo en comprimido único de fármacos genéricos de la que disponemos es la combinación TDF/FTC/EFV. La ausencia de otros comprimidos que incluyan tres medicamentos antirretrovirales genéricos, y que puedan ser usados como un tratamiento en un único comprimido, es uno de los principales inconvenientes del uso de equivalentes genéricos en la práctica clínica.

Los beneficios potenciales de los regímenes completos en comprimido único deben contrastarse con su mayor coste frente a las combinaciones de antirretrovirales genéricos. El potencial de ahorro de los equivalentes genéricos debe sopesarse frente a los inconvenientes potenciales del aumento en el número de comprimidos y su posible impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Aumentar la complejidad de la pauta de tratamiento puede disminuir la adherencia, favorecer la adherencia parcial, aumentar el riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia y la necesidad de utilizar antirretrovirales más caros y con combinaciones más complejas en terapias de rescate.

La coformulación de fármacos antirretrovirales simplifica el TAR y puede prevenir el problema de la adherencia selectiva, mejorando la adherencia global.

En conjunto, los regímenes completos en comprimido único se asocian con menores tasas de hospitalización, un menor uso de recursos sanitarios, mejor calidad de vida, y, según algunos estudios, menor coste sanitario global, y un mayor coste-eficacia.

Conocer las actitudes de los pacientes y médicos hacia los equivalentes genéricos resulta fundamental para implementar cualquier estrategia exitosa de cambio de tratamiento.

La efectividad y la tolerancia son la piedra angular del estándar de tratamiento de la infección por el VIH con independencia de si se utilizan regímenes completos en comprimido único, si se suministran los componentes por separado o si se incluyen equivalentes genéricos en el régimen de tratamiento. Por esta razón, las ONG apoyan el uso de los equivalentes genéricos tanto en el tratamiento como en la prevención de la infección por VIH.

Las ONG valoran de forma positiva el uso de los equivalentes genéricos en términos económicos. La entrada de equivalentes genéricos en el mercado contribuye, junto con otras estrategias de ahorro, a la reducción del gasto destinado a la medicación hospitalaria. Sin embargo, consideran que dicho ahorro debería destinarse al acceso a fármacos innovadores para tratar enfermedades prevalentes en el contexto de la infección por VIH.

La individualización del tratamiento debería ser un principio rector que garantice, por ejemplo, que los pacientes con problemas de adherencia puedan beneficiarse de las combinaciones de fármacos a dosis fijas o que los pacientes con problemas de toxicidad puedan acceder a otras alternativas terapéuticas equivalentes con mejor de perfil de tolerancia.

En España se prioriza la prescripción de medicamentos antirretrovirales genéricos sobre la prescripción de medicamentos antirretrovirales de referencia pues aquéllos han demostrado eficacia y seguridad y un menor impacto económico sobre la comunidad. Las personas con infección por VIH no tienen reconocido el derecho a iniciar su tratamiento con un medicamento antirretroviral de referencia, pero sí tienen reconocido el derecho a que su sustitución, cuando no obedezca a razones clínicas, sea por un medicamento antirretroviral que tenga igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación.

En cualquier caso, todas las actuaciones clínicas deben ser informadas a las personas afectadas para que puedan ejercer adecuadamente sus derechos.

Las decisiones administrativas, a nivel estatal o autonómico, que tengan como objetivo la sostenibilidad económica del sistema público de salud, son necesarias y deben ser equitativas, de tal forma que la solución más eficiente en el acceso a los medicamentos antirretrovirales no puede generar tratos diferenciados que no sean idóneos, necesarios y proporcionales al fin perseguido.

El acceso a los fármacos antirretrovirales de referencia debe basarse en una serie de requisitos clínicos que se apliquen de forma rigurosa en todo el territorio nacional, sin distinción basada en factores que son irrelevantes para los fines perseguidos, de tal forma que nadie que tuviera derecho fuera excluido y nadie que no tuviera derecho fuera incluido.

Tanto el Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al Tratamiento Antirretroviral en Adultos Infeccionados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, como La Guía Clínica de la *European AIDS Clinical Society*, como la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA (SESIDA) asumen el uso de fármacos genéricos siempre que ello no implique la rotura de combinaciones a dosis fijas.

8. CONCLUSIONES

- Se considera esencial prescribir el TAR más eficaz, mejor tolerado y más conveniente para el paciente.
- Los medicamentos antirretrovirales genéricos han demostrado ser intercambiables por los de referencia sin comprometer la seguridad ni la efectividad. Adicionalmente su uso supone un ahorro de costes en el tratamiento antirretroviral.
- Si se dispone de varias opciones de tratamiento, el coste debe ser considerado en la elección de estas, planteándose, siempre que sea posible, el uso de fármacos genéricos a la hora de diseñar un TAR individualizado, sin que afecte a la calidad de vida de los pacientes.
- Sin embargo, el potencial de ahorro de los equivalentes genéricos debe sopesarse frente a la rotura de los de los regímenes completos en comprimido único si no se dispone de su equivalente genérico.
- En conjunto, el uso de regímenes completos en comprimido único simplifica el TAR, mejora la adherencia global y disminuye el riesgo de desarrollar mutaciones de resistencia, se asocia con menores tasas de hospitalización, un menor uso de recursos sanitarios, mejor calidad de vida, y, según algunos estudios, menor coste sanitario global, y un mayor coste-eficacia.

REFERENCIAS

1. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2006-13554>. Acceso 16 de junio de 2018.
2. Cuesta Terán MT. Medicamentos genéricos: Una visión global. IT del Sistema Nacional de Salud. Volumen 34, Nº 2/2010.
3. Yazdanpanah Y, Schwarzinger M. Generic antiretroviral drugs and HIV care: An economic review. *Med Mal Infect* 2016;46(2):67-71.
4. Gianotti N, Poli A, Galli L, Franzin M, Tadini P, Galizzi N, et al. Efficacy and safety of switching from branded to generic antiretrovirals in virologically suppressed HIV-infected patients. *PLoS ONE*. 2017;12(8): e0182007.
5. Engsig FN, Gerstoft J, Helleberg M, Nielsen LN, Kronborg G, Mathiesen LR, et al. Effectiveness of antiretroviral therapy in individuals who for economic reasons were switched from a once-daily single-tablet regimen to a triple-tablet regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(4):407-13.
6. Beck EJ, Mandalia S, Sangha R, Youle M, Brettler R, Gompels M, et al. NPMS-HHC Steering Group. Lower healthcare costs associated with the use of a single-pill ARV regimen in the UK, 2004-2008. *PLoS One*. 2012;7(10):e47376).
7. Hill A, Pozniak A and Simmons B. No difference in risk of virological failure between antiretroviral treatments using co-formulated versus individual drugs: Meta-analysis of 9 randomised trials in 2,568 patients. BHIVA Conference, 23rd April 2015 [O-10].
8. Walensky RP, Sax PE, Nakamura YM, Weinstein MC, Pei PP, Freedberg KA, et al. Economic savings versus health losses: the cost-effectiveness of generic antiretroviral therapy in the United States. *Ann Intern Med*. 2013;158(2):84-92.
9. Papot E, Landman R, Louni F, Charpentier C, Peytavin G, Certain A, et al. ANRS-GOTA Study Group. Budget impact of antiretroviral therapy in a French clinic cohort. *AIDS*. 2017;31(9):1271-1279.
10. Restelli U, Scolari F, Bonfanti P, Croce D, Rizzardini G. New Highly Active Antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy). *BMC Infect Dis*. 2015;15:323.
11. Amole CD, Middlecote C, Prabhu VR, Kumarasamy N. Can the generic antiretroviral industry support access to a universal antiretroviral regimen?. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(4):390-397.
12. Rwagintywa J, Sommet A, Palmaro A, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Utilization and costs of HIV antiretroviral drugs in Europe during the last ten years: Impact of generic antiretroviral drugs on cost reduction. *Health Policy*. 2018;122(3):237-242.
13. Cattaneo D, Andreoni M, Carosi G, Cauda R, Lazzarin A, Rizzardini G. Generic antiretrovirals for the treatment of HIV: a novel challenge for Western countries?. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(5):381-393.
14. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, et al. ANRS IPERGAY Study Group. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
15. Gandhi M, Gandhi RT. Single-pill combination regimens for treatment of HIV-1 infection *N Engl J Med* 2014;371(3):248-59.
16. Gazzard B, Moecklinghoff C, Hill A. New strategies for lowering the costs of antiretroviral treatment and care for people with HIV/AIDS in the United Kingdom *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:193-200.

17. Gatell JM, de Lazzari E, Molina JM, Gallien S, González García J, Imaz A, et al. Comparison of the effectiveness, tolerability and efficiency (cost-effectiveness) of an antiretroviral regimen administered as a single Tablet regimen (STR) vs. multiple Tablet regimens (MTR) in antiretroviral naive HIV patients. IAS 2015. TUPEB264.
18. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW. Odds of Viral Suppression by Single-Tablet Regimens, Multiple-Tablet Regimens, and Adherence Level in HIV/AIDS Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2017;37(2):204-213.
19. Hanna DB, Hessol NA, Golub ET, Cocohoba JM, Cohen MH, Levine AM, et al. Increase in single-tablet regimen use and associated improvements in adherence-related outcomes in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(5):587-96.
20. Sutton SS, Hardin JW, Bramley TJ, D'Souza AO, Bennett CL. Single- versus multiple-tablet HIV regimens: adherence and hospitalization risks. *Am J Mang Care*. 2016;22(4):242-8.
21. Llibre JM, de Lazzari E, Molina JM, Gallien E, González-García J, Imaz A et al. Cost-effectiveness of initial antiretroviral treatment administered as single vs multiple tablet regimens with the same or different components. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(1):16-20.
22. Buscher A, Hartman C, Kallen MA, Giordano TP. Impact of antiretroviral dosing frequency and pill burden on adherence among newly diagnosed, antiretroviral-naive HIV patients. *Int J STD AIDS*. 2012;23(5):351-5.
23. Grierson J, Koelmeyer RL, Smith A, Pitts M. Adherence to antiretroviral therapy: factors independently associated with reported difficulty taking antiretroviral therapy in a national sample of HIV-positive Australians *HIV Med*. 2011;12(9):562-9.
24. Raffi F, Yazdanpanah Y, Fagnani F, Laurendeau C, Lafuma A, Gourmelen J. Persistence and adherence to single-tablet regimens in HIV treatment: a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2121-8.
25. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, 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;58(9):1297-307.
26. Cohen J, Meyers JL, Davis KL. Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003028.
27. Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2011;12(2):71-8.
28. Narayanan S, Clay PG. Adherence, Healthcare Resource Use (HRU) And Costs: A Comparison Of Single-Tablet Regimen (Str) Versus Multi-Tablet Regimen (Mtr) Containing Fixed Dose Combination (Fdc) Regimens. *Value Health*. 2015;18(7):A577.
29. Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One* 2012;7(2):e31591.
30. Scott Sutton S, Magagnoli J, Hardin JW. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2016;36(4):385-401.
31. Cotte L, Ferry T, Pugliese P, Valantin MA, Allavena C, Cabié A, et al. Effectiveness and tolerance of single tablet versus once daily multiple tablet regimens as first-line antiretroviral therapy - Results from a large french multicenter cohort study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170661.

32. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*. 2010;24(18):2835-40.
33. Lewis JM, Smith C, Torkington A, Davies C, Ahmad S, Tomkins A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. *J Infect*. 2017;74(4):401-407.
34. Sweet D, Song J, Zhong Y, Signorovitch J. Real-world medication persistence with single versus multiple tablet regimens for HIV-1 treatment. *J Int AIDS Soc*. 2014. 17(4 Suppl 3):19537.
35. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P, Gatell JM, Lozano F, Santos JR, et al. Spanish Group for FDAC Evaluation. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS*. 2011;25(14):1683-90.
36. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults, disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/content/early/2017/11/10/HYP.0000000000000006>.
37. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull World Health Organ*. 2001; 79(1):61–68.
38. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al.; Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130-9.
39. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA*. 2013;309(13):1397-405.
40. Colombo GL, Di Matteo S, Maggiolo F. Antiretroviral therapy in HIV-infected patients: a proposal to assess the economic value of the single-tablet regimen. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:59-68.
41. Homar F, Lozano V, Martínez-Gómez J, Oyagüez I, Pareja A, Payeras A, et al. Cost analysis of HIV treatment and drug-related adverse events when fixed-dose combinations of antiretrovirals (FDCs) were stopped, versus continuation with FDCs. *Health Econ Rev*. 2012;2(1):16.
42. Sweet DE, Altice FL, Cohen CJ, Vandewalle B. Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple-Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147821.
43. Mumoli N, Cei M, Luschi R, Carmignani G, Camaiti A. Allergic reaction to croscarmellose sodium used as excipient of a generic drug. *QJM*. 2011;104(8):709-10.
44. Reiffel JA. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: Underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J Cardiol*. 2000; 85(10A):46D-52D.
45. Martin EG, Schackman BR. Treating and Preventing HIV with Generic Drugs - Barriers in the United States. *N Engl J Med*. 2018;378(4):316-319.
46. Colgan S, Faasse K, Martin LR, Stephens MH, Grey A, Petrie KJ. Perceptions of generic medication in the general population, doctors and pharmacists: a systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008915.
47. Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Med*. 2015;13:173.
48. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G, et al. Systematic review and meta-analysis: Patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2014;19(5):501-13.
49. Ramiro MA, Llibre JM. Legal, ethical, and economic implications of breaking down once-daily fixed-dose antiretroviral combinations into their single components for cost reduction. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2014;32(9):598-602.

50. Thomson C, Cairns G. Impact of generic switch on people with HIV in the UK. HIV Pharmacy Association (HIVPA) Annual Conference. 7-8 of June, 2013, Brighton. Disponible en: http://www.aidsmap.com/v635065413480770000/file/1186289/poster_generics_A4_version.pdf (consultado en abril de 2018).
51. Martínez-Batlle F, Hernández-Fernández JS, Vázquez-Naveira M. Conocimiento y percepción de las personas con VIH sobre los medicamentos antirretrovirales genéricos. VI Congreso Nacional de GeSIDA. 25-28 noviembre 2014, Málaga. Abstract P-130.
52. Jacomet C, Allavena C, Peyrol F, Pereira B, Joubert LM, Bagheri H, et al. Perception of antiretroviral generic medicines: one-day survey of HIV-infected patients and their physicians in France. PLoS One. 2015;10(2):e0117214.
53. Engelhard EA, Smit C, Vervoort SC, Smit PJ, Nieuwkerk PT, Kroon FP, et al. Patients' Willingness to Take Multiple-Tablet Antiretroviral Therapy Regimens for Treatment of HIV. Drugs Real World Outcomes. 2016;3(2):223-230.
54. Kieran JA, O'Reilly E, O'Dea S, Bergin C, O'Leary A. Generic substitution of antiretrovirals: patients' and health care providers' opinions. Int J STD AIDS. 2017 Oct;28(12):1239-1246.
55. Krentz HB, Campbell S, Gill VC, Gill MJ. Patient perspectives on de-simplifying their single-tablet co-formulated antiretroviral therapy for societal cost savings. HIV Med. 2018;19(4):290-298.
56. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al Tratamiento Antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Actualización Enero 2018. http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf. Acceso 17 de junio de 2018.
57. Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf. Acceso 17 de junio de 2018.
58. Kumarasamy N, Solomon S, Chaguturu SK, Cecelia AJ, Vallabhaneni S, Flanigan TP, et al. The changing natural history of HIV disease: before and after the introduction of generic antiretroviral therapy in southern India. Clin Infect Dis. 2005;41(10):1525-8.
59. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Devaleenol B, Poongulali S, Mothi SN, Solomon S. Safety, tolerability and effectiveness of generic HAART in HIV-infected children in South India. J Trop Pediatr. 2009;55(3):155-9.
60. Galindo J, Amariles P, Mueses-Marín HF, Hincapié JA, González-Avendaño S, Galindo-Orrego X. Effectiveness and safety of generic version of abacavir/lamivudine and efavirenz in treatment naïve HIV-infected patients: a nonrandomized, open-label, phase IV study in Cali-Colombia, 2011-2012. BMC Infect Dis. 2016;16(1):532.
61. Sapsirisavat V, Vongsutilers V, Thammajaruk N, Pussadee K, Riyaten P, Kerr S, et al. PEDA study team. Pharmaceutical Equivalence of Distributed Generic Antiretroviral (ARV) in Asian Settings: The Cross-Sectional Surveillance Study - PEDA Study. PLoS One. 2016;11(6):e0157039.
62. Brock D (2004). Ethical issues in the use of cost effectiveness analysis for the prioritization of health resources. G Khushf (ed.), Handbook of Bioethics. Dordrecht: Kluwer. 353-80.
63. Simoens S. Generic and therapeutic substitution: ethics meets health economics. Int J Clin Pharm. 2011;33(3):469-70.
64. Chen RY, Accortt NA, Westfall AO, Mugavero MJ, Raper JL, Cloud GA, et al. Distribution of health care expenditures for HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2006;42(7):1003-10.
65. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. N Engl J Med. 2001;344(11):824-831.

66. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 17/06/2018.
67. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 9, Octubre 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacsguidelines.html>. Acceso 17 de junio de 2018.
68. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). <http://www.bhiva.org/hiv-1-treatment-guidelines.aspx>. Acceso 16 de junio de 2018.
69. Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S. Meta-analysis of studies comparing single and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine*. 2015;94(42):e1677.
70. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(2):211-8.
71. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2016;3(4):e158-65.
72. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet HIV*. 2017;4(5):e195-e204.

LEGISLACIÓN

- Constitución Española
- Código Civil
- Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano
- Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo, que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano
- Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Básica reguladora de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Calidad y Cohesión del Sistema Nacional de Salud
- Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias
- Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 julio, que aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios
- Real Decreto 1192/2012, de 3 de agosto, por el que se regula la condición de asegurado y beneficiario a efectos de la asistencia sanitaria en España, con cargo a fondos públicos, a través del Sistema Nacional de Salud

LEGISLACIÓN

- Sentencia del Tribunal Constitucional 173/1994, de 7 de junio
- Sentencia del Tribunal Constitucional 45/2007, de 1 de marzo
- Sentencia del Tribunal Constitucional 70/2009, de 23 de marzo
- Sentencia del Tribunal Constitucional 37/2011, de 28 de marzo
- Sentencia del Tribunal Constitucional 139/2016, de 21 de julio
- Auto del Tribunal Constitucional 239/2012, de 12 de diciembre