

DARUNAVIR EN PACIENTES VIH NAÏVE Y PRETRATADOS

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 12/04/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Darunavir

Indicación clínica solicitada: Infección VIH

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez.

Tipo de informe: Actualizado. Para la indicación en pacientes pretratados basado en los informes GENESIS del Hospital Son Dureta¹ (Riera M, Delgado O. 18-9-2007), Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía² (Abdel-Kader L, Morillo R, Muñoz N. 28-11-2007) y Hospital Universitario de Valladolid³ (González C, Abad E. 22-10-2008).'

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio que efectuó la solicitud: Sección de Enfermedades Infecciosas.

Justificación de la solicitud: Gran eficacia intrínseca a largo plazo en pacientes infectados por VIH en diferentes ensayos clínicos en comparación con ramas de control.

Fecha recepción de la solicitud: 4-11-2009 pacientes pretratados, 13-04-2010 pacientes naïve.

Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO⁴

Nombre genérico: Darunavir

Nombre comercial: Prezista®

Laboratorio: Janssen-Cilag

Grupo terapéutico. Denominación: Antivirales: Inhibidores de la proteasa. Código ATC: J05AE

Vía de administración: Vía oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Comprimidos recubiertos 300 mg	120	658581		5,55 €
Comprimidos recubiertos 400 mg	60	662074		7,41 €

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) codifica una aspartil proteasa que es esencial para la división y la maduración de los precursores virales. Darunavir inhibe selectivamente la unión del VIH con las poliproteínas gal-pol en las células infectadas impidiendo la reproducción del virus y evitando la maduración de partículas virales.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA (12/02/07):

300 mg: Coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, en pacientes adultos previamente tratados, incluyendo aquellos que han sido ampliamente pretratados, y para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en niños y adolescentes previamente tratados a partir de los 6 años y con al menos 20 kg de peso. Se concedió una “autorización condicional”, que significa que en el futuro se dispondrá de más datos del medicamento, sobre todo de la seguridad. La EMEA revisará cada año la información nueva sobre el medicamento.

400 mg: Coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en pacientes adultos que nunca han recibido tratamiento antirretroviral (octubre 2009).

FDA⁵: Coadministrado con 100 mg de ritonavir y con otros agentes antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de la infección VIH-1 en pacientes adultos ampliamente tratados (23/06/06), resistentes a más de un tratamiento que incluiría al menos un inhibidor de la proteasa y en pacientes naïve (octubre 2008).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Pacientes previamente tratados con antirretrovirales

La dosis recomendada es de 600 mg administrados dos veces al día, tomados junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Debe tomarse con alimentos. El tipo de alimento consumido no influye en la exposición a darunavir.

La utilización de comprimidos de 75 mg ó 150 mg desarrollado para uso pediátrico, origina una alta carga de comprimidos en adultos, por lo tanto, se recomienda usarlo sólo cuando la utilización de comprimidos disponibles de 300 mg ó 600 mg se considere no apropiado, como cuando hay dificultad para tragar o hipersensibilidad a agentes colorantes específicos.

Pacientes naïve

La posología recomendada es de 800 mg administrados una vez al día, tomados junto con 100 mg de ritonavir una vez al día. Debe tomarse con alimentos. Se deben dar instrucciones al paciente para que lo tome junto con una dosis baja de ritonavir dentro de los 30 minutos posteriores a una comida.

4.4 Farmacocinética.

El Darunavir es metabolizado en el hígado por el CYP3A, el ritonavir inhibe dicho enzima. Administrando darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg aumentan los niveles de darunavir en 14 veces frente al darunavir sólo, por todo ello debe administrarse siempre con ritonavir 100 mg. Coadministrado con ritonavir 100 mg oral se alcanzan unos niveles máximos a las 2,5-4 horas de la administración, y la biodisponibilidad oral es del 37-82%. La C_{max} y AUC aumentan un 30% si se administra con alimentos o después de comer, siendo indistinto el tipo de comida. El darunavir se une al 95% con proteínas plasmáticas.

El darunavir es eliminado por las heces en un 80%, en un 41% en forma de darunavir. Un 7,7% es eliminado sin cambios por la orina.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Nombre	DARUNAVIR (Prezista®)r	LOPINAVIR (Kaletra®)	FOS- AMPRENAVIR (Telzir®)r	SAQUINAVIR (Invirase®)r	ATAZANAVIR (Reyataz®)r
Presentación	Cápsulas de 300 mg. Cápsulas de 400 mg	Coformulado con r en la misma cápsula blanda: 200/50 mg.	Cápsulas de 350 mg.	Cápsulas de 500mg.	Cápsulas de 100, 150 y 200mg.
Posología IP/r	600/100 mg BID (6 cápsulas) 800/100 mg QD (2 cápsulas)	400/ 100 mg BID (4 cápsulas)	700/ 100 mg BID (6 cápsulas)	1000/ 100mg BID (6 cápsulas)	300/ 100 mg QD (3 cápsulas)

Características diferenciales		Coformulado con ritonavir. IP de referencia en guías.			Menor número de cápsulas y QD.
-------------------------------	--	---	--	--	--------------------------------

Todos los Inhibidores de Proteasa (IP) se administran coadministrados con ritonavir (r), cápsulas de 100mg. BID: dos veces al día; QD: una vez al día.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Ensayos en pacientes pretratados

Se dispone de los informes EPAR⁶ de la EMEA y del CDER de la FDA. Ambas agencias se basan en los datos de los estudios POWER 1⁷ y POWER 2⁸ para la aprobación. El POWER 3⁹, un ensayo abierto, no comparativo, aporta datos adicionales de eficacia. El TITAN¹⁰ es un ensayo de no inferioridad frente a lopinavir/ritonavir.

Ensayos en pacientes naïve

Se dispone del ensayo pivotal, el ARTEMIS¹¹, se trata de un estudio en fase III, abierto de no inferioridad, frente a lopinavir/ritonavir. No existe ningún ensayo que lo compare frente a atazanavir, el otro IP de preferencia en estos pacientes.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Estudios POWER 1 y 2.

La evidencia de la eficacia de darunavir/r en pacientes tratados previamente, se basa en los estudios POWER 1 y POWER 2, que se presentan y analizan conjuntamente al tener idéntico diseño metodológico¹², en cuanto a criterios de inclusión y evaluación. Son dos ensayos en fase IIb, aleatorizados y controlados, que constan de una parte inicial de búsqueda de dosis y una segunda parte más prolongada en la que todos los pacientes asignados a Darunavir/r se les administró una dosis de 600/100 mg, dos veces al día. Se comparó con un grupo control que recibió un régimen que incluía al menos un IP/r (inhibidor de proteasa/ritonavir) elegido por el investigador, en base a su historial y perfil de resistencias. Además en ambos brazos, se añadía un régimen de combinación optimizado, que estuvo formado por al menos por dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (IN), con o sin enfuvirtide.

Los pacientes infectados por el VIH-1 considerados de elección para estos ensayos habían fracasado a más de un tratamiento previo que contuviera a un IP.

El análisis primario de estos dos ensayos se realizó en la semana 24. Posteriormente se publicaron los datos de eficacia y seguridad extendidos hacia los pacientes que habían alcanzado la semana 48, para demostrar que se mantenía la durabilidad de los resultados.

Tabla 1. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS. 2007 Feb 19; 21(4): 395-402.

- Nº de pacientes: 318 pacientes.
- Diseño: Ensayo clínico en fase II b, randomizado, parcialmente cegado, (cegado en dosis pero no en posología), multicéntrico e internacional.
- Tratamiento grupo activo, darunavir/r: grupo1: 400 mg/día, grupo 2: 800 mg/día, grupo 3: 400 mg/12 h, grupo 4: 600 mg/12 h y tratamiento grupo control: régimen que incluye un IP (excluyendo tipranavir y otros IPs en investigación).
- Criterios de inclusión: pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más IN durante al menos 3 meses, uno o más Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos (INN) en regímenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses (el uso de enfuvirtide previo estaba permitido), con una Carga Viral (CV) plasmática >1000 copias/mL y una o más mutaciones a IP, que estaban recibiendo un régimen de tratamiento estable que contenía IPs. Los pacientes coinfectados con hepatitis B o C fueron incluidos si se encontraban clínicamente estables y no necesitaban tratamiento durante el estudio.
- Criterios de exclusión: pacientes con estadio de SIDA, randomización previa a darunavir, enfermedad hepática activa, disfunción hepática y hepatitis A aguda.
- Tipo de análisis: análisis por intención de tratar
- Variable principal de eficacia: una reducción de la carga viral basal S 1 log₁₀ copias/mL.
- Variables secundarias de eficacia: proporción de pacientes que logran reducciones de la CV < 400 y < 50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (60 pac.)	Tratamiento Otro IP (60 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - CV \geq 1 log ₁₀ copias/mL	46 (77%)	15 (25%)	52% (36-67)	<0,0001	2 (2-3)
Resultados secundarios -CV<400 -CV<50 -Incremento CD4cel/mcl	40 (67%) 32 (53%) 124	15 (25%) 11 (18%) 20	52% (36-67) 28% (12 -45)	0,0001 <0,0001 <0,05	2 (2-3) 4 (3)
Resultados por subgrupos Reducción CVS1 log ₁₀ copias/mL -Uso de enfurvitide Naïve No naïve No usado - CV basal <20.000 20.000-100.000 >100.000 - N° mutaciones primarias a IP 1 2 \geq 3	16/19 (84 %) 4/7 (57%) 26/34 (77%) 20/21 (95%) 13/23 (57%) 13/16 (81%) 5/5 (100%) 19/26 (73%) 22/29 (76%)				

Nota: No proporcionan el valor estadístico de p, porque el pequeño n° de pacientes en cada subgrupo no da suficiente poder estadístico para obtener conclusiones. La muestra de pacientes se calculó basándose en el objetivo original, cuando el endpoint principal fue corregido, el tamaño muestral necesario no fue revisado.

Table 2. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. AIDS. 2007 Mar 30; 21(6): 11-8.

-N° de pacientes: 278 pacientes se analizaron por intención de tratar.
-Diseño: Ensayo clínico en fase II b, randomizado, parcialmente cegado (cegado en dosis pero no en posología), multicéntrico e internacional.
-Tratamiento grupo activo, darunavir/r: grupo1: 400 mg/día, grupo 2: 800 mg/día, grupo 3: 400 mg/12 h, grupo 4: 600 mmg/12 h y tratamiento grupo control: régimen que incluye un IP (incluyendo tipranavir).
-Criterios de inclusión: pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más IN durante al menos 3 meses, uno o más INN en regimenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses (el uso de enfurvitide previo estaba permitido), con una CV plasmática >1000 copias/mL y una o más mutaciones a IP.
-Criterios de exclusión: pacientes con estadio de SIDA, que estuvieran tomando medicación en investigación, embarazadas o con lactancia materna, enfermedad hepática activa incluyendo hepatitis A, B o C, o tener medidas de laboratorio anormales..
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.
-Variable principal de eficacia: una reducción de la carga viral basal S 1 log₁₀ copias/mL.
-Variables secundarias de eficacia: proporción de pacientes que logran reducciones de la CV < 400 y <50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (60 pac.)	Tratamiento Otro IP (60 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - CV \geq 1 log ₁₀ copias/mL	24 (62%)	6 (14%)	48% (29-66)	<0,0003	3 (2-4)
Resultados secundarios -CV<50 -Incremento CD4cel/mcl	15 (39%) 124	3 (7%) 20	32% (14 -49)	<0,003 <0,005	4 (3-8)
Resultados por subgrupos Reducción CVS1 log ₁₀ copias/mL -Uso de enfurvitide Naïve No naïve No usado - CV basal >100.000 No Sí - N° mutaciones primarias a IP \geq 3 No	13/14 (93 %) 2/5 (40%) 9/20 (45%) 16/27 (59%) 8/12 (67%) 10/16 (63%)	3/14 (21%) 1/4(25%) 2/24 (8%) 5/29 (17%) 1/13 (8%) 2/14 (14%)			

Sí	14/23 (61%)	4/28 (14%)			
Nota: No proporcionan el valor estadístico de p, porque el pequeño n° de pacientes en cada subgrupo no da suficiente poder estadístico para obtener conclusiones.					

El estudio POWER 3 es un ensayo abierto, no comparativo, que proporciona datos adicionales sobre la eficacia de darunavir/r 600/100 mg 2 veces al día con un régimen optimizado de IN. Los criterios de inclusión fueron similares y las características basales fueron comparables a los de POWER 1 y POWER 2. La población de pacientes enrolados tuvieron incluso parámetros virológicos e inmunológicos de la enfermedad más avanzados. El ensayo surge a raíz de la exigencia de las autoridades reguladoras, de suministrar datos de eficacia en la semana 24, en al menos 300 pacientes, dado el limitado número de pacientes tratados con darunavir, aportados en el POWER 1 y 2. El POWER 3 enroló al final a 327 pacientes, que fueron incluidos en el análisis ITT, mientras que 246 pacientes que alcanzaron la semana 24, fueron incluidos en el análisis de eficacia. De éstos, 243 pacientes alcanzaron la semana 48 de tratamiento, presentándose también los resultados de este punto temporal.

En la semana 24 del estudio: un 65% (160) de los pacientes tratados con darunavir/r lograron una reducción de la carga viral >1 log copias/mL y un 40% (98) consiguieron una carga viral <50 copias/mL. El 57%(140) de los pacientes lograron una carga viral <400 copias/mL. La media de la variación de carga viral a partir del valor basal y la media del incremento de CD4, es de -1.65 log copias/mL y 80 células/mL, respectivamente.

En la semana 48 del estudio: un 61% de los pacientes tratados con darunavir/r lograron una reducción de la carga viral >1 log copias/mL y un 45% consiguieron una carga viral <50 copias/mL.

El estudio TITAN es un ensayo clínico randomizado para comparar la eficacia del darunavir frente al lopinavir en pacientes experimentados con tratamientos previos que no incluyeran el lopinavir, emfuvirtide ni tipranavir y en fracaso virológico >1000 copias/mL. Se pudieron incluir pacientes con interrupciones estructuradas de tratamiento previas. El tratamiento consistió en darunavir 600 mg/100 ritonavir/12 h o lopinavir junto con un tratamiento optimizado elegido previamente por el investigador que podía incluir 2 IN+1INN en base a tratamientos previos y estudios de resistencia. No se permitió el uso de emfuvirtide. La eficacia virológica se evaluó por el porcentaje de pacientes con CV <400 copias/mL a la semana 48.

Los pacientes eran pacientes menos experimentados que en los estudios POWER con una media de 5,7 antirretrovirales utilizados previamente, un 82% de los pacientes eran sensibles a 4 o más IPs y un 66% a todos los IPs. 9 pacientes únicamente tenían una resistencia fenotípica (FC) a darunavir >10 mientras que 58 (10%) lo tenían al lopinavir y 13 tenían un FC a lopinavir >40.

	Darunavir N 286	Lopinavir N 293	Dif mediana
CV<400 cop/mL, analisis por protocolo	77%	68%	9% (2-16%)
CV <400 cop/mL ITT	77%	67%	10% (2-17%)
CV<50 cop/mL	71%	60%	11% (3-19)
> 1 log reduc CV	77%	69%	8% (1-15)
Reducción CV log	-1,95	- 1,72	-0,2
Incremento linf CD4 cels /mm3	+ 88 cels	+ 81 cels	

Se produjo fracaso virológico en un 10% de pacientes tratados con DRV/r y en un 22% de los que recibieron LPV/r. Algunos de estos pacientes desarrollaron mutaciones que confieren resistencia a IPs (21% darunavir vs. 36% lopinavir) ó resistencia a IN (14% darunavir vs. 27%) En pacientes con fracaso virológico, tratados con LPV/r, se produce una reducción de la susceptibilidad a IPs e IN superior a la observada en el grupo tratado con DRV/r (33% IPs y 32% IN vs 14%).

En conclusión en pacientes con tratamientos antirretrovirales previos que no incluyan el lopinavir, el darunavir no fue inferior que el lopinavir en eficacia virológica y no presentó una mayor toxicidad.

Pacientes naïve

Tabla 3. ARTEMIS

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (343pac.)	Tratamiento Otro IP (346 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT
<p>-Nº de pacientes: 689 pacientes.</p> <p>-Diseño: Ensayo clínico de no inferioridad, en fase III, randomizado, abierto, multicéntrico e internacional.</p> <p>-Tratamiento grupo activo, darunavir/r: grupo1: 800 mg/día, grupo 2: 400 mg/12 h, y tratamiento grupo control: lopinavir/r ambos grupos en combinación con emtricitabina/tenofovir.</p> <p>-Criterios de inclusión: pacientes adultos infectados por el VIH, naïve con una CV plasmática < 5000 copias/mL Coinfectados con VHB o C si no tenían enfermedad activa y tratamiento.</p> <p>-Criterios de exclusión: pacientes con estadio de SIDA, CICr<70 mL/min, embarazadas o con lactancia materna, enfermedad hepática activa o tener medidas de laboratorio anormales..</p> <p>-Tipo de análisis: por protocolo para los resultados de no inferioridad y por ITT para el análisis de superioridad.</p> <p>-Variable principal de eficacia: carga viral< 50 copias/mL a las 48 semanas.</p> <p>-Variables secundarias de eficacia: proporción de pacientes que logran reducciones de la CV< 400, incrementos en CD4, seguridad y tolerabilidad.</p> <p>-Pérdidas 41 (12%) darunavir, 56 (16%) lopinavir</p>					
Resultado principal - CV<50	287 (84%)	271 (78%)	5,3% (-0,5-11,2)	0,062	18
Resultados secundarios -Incremento CD4cel/mcl -Reducción CVS1 log ₁₀ copias/mL	137 -2,77	141 -2,65	-0,11(-0,3-0,07)		
Resultados por subgrupos - CV basal<100.000 - CV basal≥100.000	194/226 (85,8 %) 93/117 (79,5%)	191/226 (84,5%) 80/120(66,7%)	1,3 (-5,2-7,9) 12,8 (1,6-24,1)	NS P<0,05	
CD4 basal <200 CD4 basal ≥ 200	112-141 (79,4%) 175/202 (86,6%)	104/148 (70,3%) 167/198 (84,3%)	9,2 (-0,8-19,2) 2,3 (-4,6-9,2)	NS NS	
Efectos adversos grado 2-4 -Gastrointestinales -Diarrea -Colesterol total -Triglicéridos -LDL	23 (7%) 14(4%) 44 (13%) 10(3%) 44(13%)	47 (14%) 34(10%) 78(23%) 38(11%) 36(11%)		P<0,01 P<0,05	

NS: no significativo

Se demuestra que darunavir/r 800/100 mg/día es no inferior a lopinavir/r en reducir la carga viral a niveles indetectables a las 48 semanas de tratamiento en pacientes naïve. Recientemente se han publicado los resultados a 96 semanas¹³, en este caso la proporción de pacientes con CV indetectable fue estadísticamente superior con el darunavir.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

- En los estudios POWER se compara darunavir con un grupo control y en éste se excluyen a los pacientes tratados con tipranavir (otro IP indicado para el tratamiento de pacientes con infección VIH multirresistentes). No se dispone de estudios comparativos frente a tipranavir.
- En los POWER 1 y 2 el número de pacientes incluidos es muy reducido (la muestra de pacientes es insuficiente para valorar el análisis por subgrupos), por eso se solicita un estudio adicional, por parte de las agencias evaluadoras, que proporcione un número suficiente de pacientes, el POWER 3.
- En el POWER 2 se excluyen a los pacientes con hepatitis B y C, cuando en la realidad la proporción de pacientes coinfectados es alta.
- Las variables utilizadas en los ensayos pivotaes no son variables finales sino variables intermedias. Actualmente en los estudios de antirretrovirales se ha establecido que la mejor variable de respuesta es la carga viral ≤ 50 copias/ml y en los estudios POWER se trata de una variable secundaria. No existen datos de morbilidad.
- La proporción de pacientes con tres o más mutaciones a los IP se limitó inicialmente a un 30 % en cada estudio. En el estudio POWER 2, esta limitación se retiró once meses después para permitir la entrada de una población con mayor experiencia previa de tratamiento.

- En el estudio TITAN la población seleccionada tiene una enfermedad menos avanzada que en los POWER, menos experiencia en el tratamiento previo y eran naïve para lopinavir, darunavir, tripanavir y enfuvirtida. No se realiza test de susceptibilidad previa a lopinavir.
- El estudio ARTEMIS tiene la limitación de que es un ensayo abierto con una alta tasa de pérdidas, que difieren entre los grupos de darunavir y lopinavir (17% frente a 23%). Una parte de los pacientes recibieron un régimen de lopinavir/r con una dosis diaria, que pudo dar lugar a dosis subóptimas de estos fármacos, falseando las diferencias y la mejor respuesta a darunavir/r. Aunque el porcentaje de efectos adversos relacionados con los lípidos es menor para el grupo de darunavir, en la interpretación de los resultados debe tenerse en cuenta las diferencias entre las dosis de ritonavir en los distintos grupos y la falta de estandarización en los tratamientos reductores de lípidos. También hay que tener en cuenta que aunque los efectos gastrointestinales fueron menores en el grupo del darunavir, muchos pacientes usaron la formulación antigua de lopinavir, y no está claro si eso pudo influir en los resultados.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica

*GESIDA*¹⁴: El tratamiento de elección en pacientes naïve de la infección por VIH en el momento actual consiste en una combinación de al menos tres fármacos que incluyan dos IN y un IP/r o un INN. Las pautas basadas en INN ofrecen ciertas ventajas sobre las que incluyen un IP/r: 1) Menos interacciones farmacocinéticas; 2) Perfil metabólico más favorable; 3) Menor coste; y 4) Menor número de comprimidos. Además, dada la baja barrera genética de los INN, el momento idóneo de su uso es el primer tratamiento. La ventaja principal de los IP/r es su alta barrera genética para el desarrollo de resistencias. Entre todos los IP de inicio darunavir y atazanavir han demostrado mayor eficacia y menor número de efectos adversos. En pacientes altamente pretratados se debe realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para confirmar el mejor régimen alternativo.

*Guidelines AIDS Research Advisory Council*¹⁵: Como tratamiento de inicio en naïve recomienda efavirenz, atazanavir/r, darunavir/r ó raltegravir todos ellos combinados con emtricitabina/tenofovir. Se establece que para el manejo del paciente resistente, debe incluirse en el tratamiento dos o preferentemente tres fármacos activos, teniendo en cuenta la historia farmacológica del paciente y su test de resistencias. La adicción al tratamiento antirretroviral de un solo fármaco activo no es recomendado por el rápido desarrollo de resistencias.

-Evaluaciones previas por organismos independientes

*London New Drugs Group*¹⁶: Establece criterios de uso en pacientes pretratados: pacientes que no consigan control virológico con otros regímenes, basado siempre en las mutaciones del virus del paciente, y en combinación con al menos uno, y preferiblemente dos fármacos más. Deben tenerse en cuenta las mayores toxicidades del darunavir (dolor de cabeza, diarrea y náuseas) y sus interacciones.

*All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*¹⁷: Darunavir potenciado con ritonavir se recomienda como una opción para pacientes naïve. Estima que un 10% de los pacientes naïve que inician con IP usarán darunavir.

*SMC*¹⁸: Comparado con lopinavir/r darunavir se ha asociado con una menor tasa de diarrea y de efectos adversos a nivel de lípidos. Especifica que la British HIV Association considera que los IP potenciados en naïve deberían reservarse para grupos específicos de población, como los resistentes a IN y INN, mujeres que quieren quedarse embarazadas y algunos pacientes con problemas psiquiátricos, ya que en estos casos efavirenz no estaría indicado.

CATH^{19,20} recomienda el uso de darunavir en pacientes ampliamente tratados que hayan demostrado fallos a múltiples IP y en los que IP más baratos no son una opción. En pacientes naïve lo recomienda como una opción, aclarando, que aunque es similar en coste a otros IP, es más caro que efavirenz.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas al medicamento se han obtenido a partir de ensayos Fase IIb y Fase III, en los que un total de 1.968 pacientes previamente tratados iniciaron la terapia con la dosis recomendada de 600 mg de darunavir en combinación con 100 mg de ritonavir dos veces al día. El treinta por ciento de estos pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de gravedad al menos de grado 2. De éstas, las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia ($\geq 2\%$), fueron diarrea (3,9%), hipertrigliceridemia (3,8%), exantema (2,8%), náusea (2,6%), hipercolesterolemia (2,5%) y dolor de cabeza (2,0%).

El 2,6% de los pacientes interrumpió el tratamiento como consecuencia de reacciones adversas.

La evaluación de la seguridad en pacientes naïve para el tratamiento antirretroviral (n=343) se basa en todos los datos de seguridad del ensayo Fase III ARTEMIS que compara la administración de darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día versus lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día.

El 2,3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas que se identificaron de intensidad al menos moderada y notificadas en más de un paciente fueron las siguientes:

Frecuentes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, cefalea, diarrea, náusea, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa.

Poco frecuentes: hiperlipidemia, vómitos, dolor abdominal, exantema (incluyendo exantema maculopapular), dermatitis alérgica y prurito, redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), con pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación dorsocervical (joroba de búfalo).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado asimismo a alteraciones metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactemia.

Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los IN se han descrito elevaciones de la CPK, mialgias, miositis y, en raras ocasiones, rhabdomiólisis.

Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones

-*Pediatría*: Darunavir está indicado en niños y adolescentes tratados previamente con antirretrovirales, basándose la dosis en el peso corporal. Ya que no se dispone de datos en niños menores de 6 años o que pesen menos de 20 kg, no se recomienda el uso de darunavir en este grupo.

-*Ancianos*: Hay datos limitados en pacientes de edad superior a 65 años. Usar con precaución.

-*Pacientes hemofílicos*: Puede aumentar el riesgo de hemorragias en hemofílicos A y B.

-*Embarazo*: Categoría B. Darunavir/ritonavir sólo se administrará durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el posible riesgo.

-*Lactancia*: Se desconoce si darunavir se excreta en la leche humana. La lactancia en mujeres VIH positivas está contraindicada.

-*Pacientes alérgicos a sulfamidas* dada la estructura de la molécula (presencia de grupo sulfonamida)

-*Insuficiencia renal*: No requiere ajuste de dosis. Darunavir y ritonavir presentan gran afinidad por las proteínas plasmáticas. Lo más probable es que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal no incrementen su eliminación de forma significativa.

-*Insuficiencia hepática*: Darunavir/ritonavir se debe usar con precaución en insuficiencia hepática leve (Child-Pough A) o moderada (Child-Pough B) y no debería usarse en casos graves (Child-Pough C). Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con tratamiento antirretroviral combinado, tienen mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los pacientes con disfunción hepática preexistente (hepatitis crónica) pueden mostrar una mayor frecuencia de alteraciones de los marcadores de función hepática durante la administración de darunavir/ritonavir. Deben ser controlados según la práctica estándar y considerar la suspensión/interrupción del tratamiento si se constata un empeoramiento de la función hepática.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a darunavir o a algún excipiente (los comprimidos contienen amarillo ocaso que puede producir alergias).
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).
- Administración conjunta con rifampicina, lopinavir/ritonavir, plantas medicinales que contengan *Hypericum perforatum* (riesgo de reducción significativa del efecto terapéutico de darunavir).
- Coadministración de darunavir/ritonavir con principios activos de aclaramiento muy dependiente de CYP3A y cuya concentración plasmática elevada está asociada con acontecimientos graves y/o amenaza para la vida: antiarrítmicos (amiodarona, quinidina, lidocaína sistémica), antihistamínicos (astemizol, terfenadina), derivados ergóticos, cisaprida, pimozida, sertindol, triazolam, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina).

Interacciones:

Darunavir y ritonavir son inhibidores de la isoforma CYP3A4. La administración de darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan por esta vía puede aumentar la exposición a estos últimos con un incremento o prolongación de su efecto terapéutico y de las reacciones adversas.

Cabe esperar, por otro lado, una disminución de los niveles de darunavir/r si se administra con inductores de la actividad del CYP3A, como rifampicina, rifabutin, hierba de San Juan, lopinavir, y que aumenten las concentraciones de darunavir/r si se administra con inhibidores del CYP3A como indinavir, azoles sistémicos como ketoconazol y clotrimazol).

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Pacientes pretratados

Nombre	DARUNAVIR (Prezista 300mg comp)	INDINAVIR (Crixivan®)/ RTV	LOPINAVER (Kaletra®)	FOS- AMPRENAVIR (Telzir®)/ RTV	SAQUINAVER (Invirase®)/ RTV	ATAZANAVER (Reyataz®)/ RTV
Precio unitario Hospital + IVA	5,55€	1,51€	2,1€	5,49€	2,60€	7,42€
Posología IP/RTV	600/100 mg BID	800/100 mg BID	400/ 100 mg BID	700/ 100 mg BID	1000/ 100mg BID	300/ 100 mg QD
Precio/ día IP/ RTV	22,2€+1,56€= 23,76€	7,6€	12,6€	12,54€	11,96€	15,62€
Coste anual	8554€	2774€	4599€	4577€	4365€	5701€
Coste incremental		5780€	3955€	3977€	4189€	2853€

Pacientes naïve

Nombre	DARUNAVIR (Prezista 400mg comp)	LOPINAVER (Kaletra®)	ATAZANAVER (Reyataz®)/ RTV	EFAVIRENZ Sustiva®
Precio unitario Hospital + IVA	7,40€	2,1€	7,42€	9,19€
Posología IP/RTV	800/100 mg QD	400/ 100 mg BID	300/ 100 mg QD	600 QD
Precio/ día IP/ RTV	14,8€+0,78€= 15,58€	12,6€	15,62€	
Coste anual	5609€	4599€	5701€	3308€
Coste incremental		1010€	-92€	2301€

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	DRV/r	IPC	NNT (IC 95%)	Coste incremental (respecto a kaletra®)	CEI (IC95%)
POWER 1 y 2	% pac CV< 50 a las 24 semanas	48%	14%	2,9 (2,3-4,5)	3955€	11470€ (9097€-17798€)
TITAN	% pac respuesta virológica 48 semanas	71%	60% (LPV/r)	9,1 (5,3-33)	3955€	35991€ (20962€ - 130515€)
ARTEMIS	% pac CV< 50 a las 48 semanas	84%	78% (LPV/r)	18	1010	18180€

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo POWER y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que alcance carga viral indetectable a las 24 semanas el coste adicional estimado es de 11470 € respecto a lopinavir/r. La comparación con lopinavir/r es más adecuada hacerla con el estudio TITAN, donde se comparan los dos fármacos cara a cara. El coste adicional en el TITAN resulta más elevado (35991€) debido a que la diferencia en eficacia encontrada entre lopinavir/r y darunavir/r es menor.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

-Darunavir a dosis de 600mg/12h y potenciado con ritonavir 100mg/12h ha demostrado su eficacia como rescate en pacientes con fracaso terapéutico a múltiples regímenes.

-A dosis de 800/100mg cada 24 horas ha demostrado igual eficacia a 48 semanas y superioridad a 96 semanas, cuando se comparan frente a lopinavir en pacientes naïve a tratamiento antirretrovirales.

-Se trata de un fármaco en general bien tolerado. El perfil de seguridad es muy similar al de otros IP, necesitando más datos y a más largo plazo para concluir que pueden tener menos efectos adversos gastrointestinales y a nivel de lípidos.

-En pacientes pretratados el coste es superior a otros IP, en naïve es superior a lopinavir y efavirenz y muy similar a atazanavir.

La recomendación es incluir darunavir en la GFT con las siguientes recomendaciones de uso:

- Darunavir/r 600mg/100mg cada 12h para pacientes ampliamente pretratados con fracaso terapéutico. Deberá realizarse test de resistencia previo.
- Darunavir/r 800mg/100mg cada 24h en pacientes naïve a tratamientos antirretrovirales, siempre que la combinación 2IN + INN no esté indicada.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: 19/05/2010

Fecha de notificación: 13/09/2010

“Decisión adoptada por la CFyT” :Incluir en GFT

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Darunavir/r 600mg/100mg cada 12h para pacientes ampliamente pretratados con fracaso terapéutico. Deberá realizarse test de resistencia previo.
- Darunavir/r 800mg/100mg cada 24h en pacientes naïve a tratamientos antirretrovirales, siempre que la combinación 2IN + INN no esté indicada.

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Riera M, Delgado O. Darunavir. Hospital Son Dureta. 18-9-2007.

² Abdel-Kader L, Morillo R, Muñoz N. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Darunavir. Tratamiento de la infección por VIH. 28-11-2007.

³ González C, Abad E. en el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Hospital Universitario de Valladolid³. 22-10-2008.

⁴ Ficha técnica de Darunavir (Prezista®) <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prezista/emea-combined-h707es.pdf>

⁵ Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CEDER). Prezista®.

⁶ Comité for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR). Prezista®.

EMA/H/C/707. European Medicines Agency.

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prezista/prezista.htm>

⁷ Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS 2007;21(4):395- 402.

⁸ Haubrich R, Berger D, Chiiade P, Colson A, Conant M, Gallant J, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. AIDS 2007;21(6):11-8.

⁹ Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timmerman A, Pedro RD et al. Safety and Efficacy of Darunavir (TMC114) With Low-Dose Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: 24-Week Results of POWER 3. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46:24-31.

¹⁰ Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K. et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet. 2007 Jul 7;370(9581):3-5.

-
- ¹¹ Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir / ritonavir versus lopinavir / ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22: 1389-97.
- ¹² Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369 (9568):1169-78.
- ¹³ Mills A, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM et al. once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96 week análisis. *AIDS* 2009; 23:1679-1688.
- ¹⁴ Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Actualización enero 2010.
http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf
- ¹⁵ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (actualización enero 2010).
- ¹⁶ London New Drugs Group. HIV Drugs and treatments sub-group of the London HIV Consortium Guidance Document. Darunavir. October 2007.
- ¹⁷ Darunavir for the treatment of HIV-1 infected, treatment-naïve adults in combination with other antiretroviral medicinal products. December 2009: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/AWMSG-issues-Final-Appraisal-Report-on-darunavir-Prezista-for-HIV-infected-treatment-naïve-adults-in-combination-with-other-antiretroviral-medicinal-products/?query=darunavir&rank=58>
- ¹⁸ NHS Scotland, Scottish Medicines Consortium. Darunavir, august 2009.
<http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/darunavir%20400mg%20tablets%20%28Prezista%29%20FINAL%20August%202009.doc%20for%20website.pdf>
- ¹⁹ Canadian Agencies for drugs and technologies in Health. Cedad final recommendation, Darunavir. October 2009.
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Prezista_HIV_October-14-2009.pdf
- ²⁰ Canadian Agencies for drugs and technologies in Health. Cedad final recommendation, Darunavir. February 2007.
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Prezista_Feb14-2007.pdf