

# EFAVIRENZ, EMTRICITABINA Y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes  
Fecha 10/03/2009

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Efavirenz (EFV) + emtricitabina (FTC) + tenofovir disoproxil fumarato (TDF)

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos con supresión virológica a niveles de ARN del VIH-1 de < 50 copias/mL en su terapia antirretroviral combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fallo virológico en ninguna terapia antirretroviral previa y debe haberse comprobado que no han albergado cepas del virus con mutaciones que confieran una resistencia significativa a ninguno de los tres componentes que contiene Atripla® antes del inicio de su primer régimen de tratamiento antirretroviral.

**Autores / Revisores:** Ana Lozano Blázquez, Beatriz Mejuto Pérez del Molino

**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:** Unidad de Enfermedades Infecciosas

**Justificación de la solicitud:** Ventajas clínicas, para el paciente y para la farmacia (ver solicitud adjunta)

**Fecha recepción de la solicitud:** 03/11/2008

**Petición a título:** Consenso

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO <sup>1</sup>

**Nombre genérico:** Efavirenz, emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato.

**Nombre comercial:** Atripla®

**Laboratorio:** Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited

**Grupo terapéutico:** Antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones

**Código ATC:** J05AR

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Hospitalaria

**Vía de registro:** Centralizada

### Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Comprimido recubiertos 600 mg/200 mg/245 mg	30	660279	729,12

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

### 4.1 Mecanismo de acción.

Efavirenz es un Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) del VIH-1. Efavirenz inhibe no competitivamente la transcriptasa inversa (TI) del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la TI del virus de la inmunodeficiencia humana-2 (VIH-2) o las polimerasas de ácido desoxirribonucleico (ADN) celular ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ). Emtricitabina es un análogo nucleósido de citidina. Tenofovir disoproxil fumarato se transforma *in vivo* en tenofovir, que es un análogo nucleósido monofosfato (nucleótido), de adenosina monofosfato. Emtricitabina y tenofovir son

fosforilados por enzimas celulares para formar emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato, respectivamente. Emtricitabina trifosfato y tenofovir difosfato inhiben competitivamente la transcriptasa inversa del VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.

#### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA y AEMyPS: Está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en adultos con supresión virológica a niveles de ARN del VIH-1 de < 50 copias/mL en su terapia antirretroviral combinada actual durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fallo virológico en ninguna terapia antirretroviral previa y debe haberse comprobado que no han albergado cepas del virus con mutaciones que confieran una resistencia significativa a ninguno de los tres componentes que contiene Atripla® antes del inicio de su primer régimen de tratamiento antirretroviral. (13 diciembre 2007).

FDA<sup>2</sup>: Indicado para el tratamiento solo ó en combinación de la infección por VIH-1. (7 diciembre 2006).

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración <sup>1</sup>.

Adultos: la dosis recomendada es de un comprimido, tomado por vía oral, una vez al día. Se recomienda tragar entero, con agua.

Se recomienda la administración con el estómago vacío, puesto que los alimentos pueden aumentar la exposición a efavirenz, lo que puede producir un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas. Con el objeto de mejorar la tolerancia a efavirenz con respecto a las reacciones adversas en el sistema nervioso, se recomienda tomar la dosis al acostarse.

#### 4.4 Farmacocinética.

Las presentaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato se utilizaron para determinar la farmacocinética de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato, administrados por separado a pacientes infectados por el VIH. Se estableció la bioequivalencia de un comprimido recubierto con película de Atripla® con un comprimido recubierto con película de efavirenz 600 mg más una cápsula dura de emtricitabina 200 mg más un comprimido recubierto con película de tenofovir disoproxil 245 mg, (equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato), administrados juntos, tras la administración de una dosis única a sujetos sanos en ayunas en el ensayo GS-US-177-0105 (tabla 1)

<b>Tabla 1. Estudio GS-US-177-0105</b>				
<b>Referencia: Anita A. Mathias, PhD et al. Bioequivalence of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 2007;46:167-79173. <sup>3</sup></b>				
-Diseño: estudio abierto, randomizado, y cruzado de bioequivalencia,				
-Nº de pacientes: 48 voluntarios sanos				
-Tratamiento:				
-EFV/FTC/TDF 600/200/245 mg en ayunas (grupo de prueba).				
-EFV+FTC+TDF 600/200/245 mg en ayunas (grupo de referencia).				
-Duración: 50 días, dividido en dos periodos, con una semana de descanso entre ambos periodos.				
-Periodo 1: del día 1 al 28				
-Periodo 2: del día 29 al 50.				
-Se considera bioequivalencia si el intervalo de confianza del 90% (IC 90%) para el valor medio de GMR (media geométrica de mínimos cuadrados) se encuentra entre el 80% y el 125%.				
<b>Resultados</b>				
<b>Parámetro farmacocinético</b>	<b>EFV (prueba) n=44</b>	<b>EFV (referencia) n=44</b>	<b>GMR</b>	<b>IC 90%</b>
Cmax (ng/mL) (%CV)	2.280 (26,7)	2.300 (30,6)	99,9	93,4 -107
AUC0-last (ng x h/ml) (%CV)	125 (25,9)	134 (27,3)	95,7	90,5 -101
AUC∞ (ng x h/mL) (%CV)	144 (32)	155 (35,1)	95,2	88,9 -102
T½ (h) media (min, max)	164 (58,8, 533)	166 (43, 381)		
<b>Parámetro farmacocinético</b>	<b>FTC (prueba) n=45</b>	<b>FTC (referencia) n=45</b>	<b>GMR</b>	<b>90% IC</b>
Cmax (ng/ml) (%CV)	2.130 (25,3)	2.380 (20,4)	88,8	84,0 - 93,9
AUC0-last (ng x h/mL) (%CV)	10,7 (18,1)	10,9 (14,9)	98,0	94,9 -101
AUC∞ (ng x h/ml) (%CV)	10,9 (17,9)	11,1 (14,9)	98,0	94,9 -101
T½ (h) media (min, max)	10,6 (5,92, 47,5)	11,4 (6,56, 38,1)		
<b>Parámetro farmacocinético</b>	<b>TDF (prueba) n=45</b>	<b>TDF (referencia) n=45</b>	<b>GMR</b>	<b>90% IC</b>

C <sub>max</sub> (ng/mL) (%CV)	325 (34.2)	353 (29.6)	91.5	84.6 – 98.8
AUC <sub>0-last</sub> (ng x h/mL) (%CV)	1.950 (32.9)	1.970 (32.8)	99.3	91.0 – 108
AUC <sub>∞</sub> (ng x h/mL) (%CV)	2.310 (29.2)	2.320 (30.3)	100	93.2 -108
T <sub>½</sub> (h) media (min, max)	18.5 (7.66, 28.4)	17.2 (7.83, 31.4)		

En ayunas, no hubo diferencias significativas en los valores del AUC (concentraciones plasmáticas-tiempo) y C<sub>max</sub> para los tres componentes. Por tanto, estos resultados establecen la bioequivalencia de la especialidad a dosis fijas frente a la administración por separado. Este ensayo tiene como limitaciones que no se ha evaluado en las especialidades por separado el TDF en presencia de alimentos, que es como se recomienda tomar.

Se recomienda la administración de EFV con el estómago vacío, preferiblemente antes de acostarse, debido al aumento de la exposición a EFV cuando éste es administrado con comidas, pudiendo provocar un aumento de la frecuencia y severidad de sus efectos adversos. En comparación con la administración en ayunas, la dosis de una combinación de dosis fija de TDF y FTC bien con una comida rica en grasas o una comida ligera aumenta la media de AUC y C<sub>max</sub> de tenofovir en un 35% y 15%, respectivamente, sin efecto en la exposición de FTC.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Tenofovir + Emtricitabina (Truvada®)	Efavirenz (Sustiva®)	Tenofovir + emtricitabina + Efavirenz (Atripla®)
Presentación	245 mg/200 mg 30 comp	600 mg 30 comp recubiertos	245/200/600 mg 30 comp recubiertos
Posología	1 comp/día con alimentos	1 comp/día en ayunas por la noche	1 comp/día en ayunas por la noche

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA y el CDER de la FDA<sup>24</sup>. Para su autorización el laboratorio investigador presentó varios ensayos de bioequivalencia, de los cuales el más importante es el GS-US-177-0105, visto en el apartado de farmacocinética, los estudios GS-01-934 y COMET, realizados para aprobar la combinación de FTC+TDF (Truvada®) y el estudio AI266073 de no inferioridad donde se compara la terapia HAART frente al cambio de combinación con Atripla®.

#### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

##### Tabla 2. Estudio AI266073

Ensayo clínico en fase IV, multicéntrico, randomizado, abierto, comparado con terapia antirretroviral altamente activa (HAART) no modificada.

**Objetivo:** Comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad en sujetos con la combinación de dosis fijas con sujetos que continúan con su tratamiento HAART sin modificar, medido como la proporción de pacientes que mantengan RNA-VIH <200 copias/mL con su régimen asignado en la semana 48 utilizando el análisis del tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica.

-Nº de pacientes: 300

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1, en el uso de IP o NNRTI; en cada grupo se enrolaron aproximadamente 150 pacientes y fueron randomizados 2:1 para recibir en el brazo 1: Atripla® y, en el brazo 2: HAART sin cambiar (SBR)

Duración del estudio: 48 semanas

-Criterios de inclusión:

Pacientes con VIH-1 que han mantenido CV por debajo de 200 copias/mL durante al menos 3 meses.

Los pacientes deben estar en su primer HAART o tener documentada la supresión viral con un régimen basado en IP en el momento de cualquier cambio en la terapia.

HAART debe consistir en un IP (con o sin ritonavir) + al menos 2 inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTIs) o en un NNRTI + al menos 2 NRTIs.

Test de embarazo negativo.

-Criterios de exclusión:

Pacientes que han tomado algún INNTR antes de su terapia actual.

Pacientes que han tomado un NRTI-sólo durante más de 7 días antes de su terapia actual.

Pacientes que están tomando actualmente EFV+FTC+TDF.

Pacientes que tengan un aclaramiento de creatinina < 60 mL/ min. con la estimación Cockcroft-Gault. Pacientes que hayan experimentado un fallo virológico con alguna terapia previa de antirretrovirales. Pacientes que tengan resistencia a cualquiera de los fármacos a estudio en cualquier momento del pasado. -Tipo de análisis: Por ITT, por protocolo.			
<b>Resultados</b>			
	<b>EFV/FTC/TDF (Atripla®) N= 203</b>	<b>Permanecieron regimen tratamiento original N=97</b>	<b>Diferencia entre Atripla® y regimen convencional IC 95%</b>
<i>Resultado principal:</i> % de pacientes CV < 200 copias/mL en la semana 48			
Por ITT	200/203 (98,4%)	96/97(98,9%)	-0,5% (-3,2% a 2,2%)
Por protocolo	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2,4% a 4,2%)
<i>Resultados secundarios de interés:</i> % de pacientes CV < 50 copias/mL en la semana 48			
Por ITT	192/203 (94,5%)	83/97 (85,5%)	8,9% (-7,7% a 25,6%)
Por protocolo	179/181 (98,9%)	85/87 (97,7%)	1,2% (-2,3% a 6,7%)

Los datos a las 48 semanas mostraron que los niveles altos de supresión virológica, comparables al régimen de tratamiento original, se mantuvieron en los pacientes que fueron aleatorizados con Atripla®.

Cuando se analizaron los datos por separado, las tasas de respuesta en el estrato con tratamiento previo con IP eran numéricamente más bajas en pacientes que cambiaron a Atripla® [92,4% frente a 94,0% para RVP (análisis de sensibilidad) en pacientes que permanecieron con su régimen inicial (SBR) con una diferencia (IC 95%) de -1,6% (-10,0%, 6,7%)]. En el estrato de tratamiento previo con NNRTI, las tasas de respuesta fueron 98,9% para Atripla® frente a 97,4% en pacientes que permanecieron con su régimen inicial con una diferencia (IC 95%) de 1,4% (-4,0%, 6,9%).

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

### Validez externa de los resultados

Delta de -15%. El valor delta establecido por las agencias reguladoras para los fármacos antirretrovirales se define como el 10-12% del porcentaje de pacientes con CV indetectable (<50 copias/mL) a las 48 y 24 semanas respectivamente.

La variable principal se ha establecido como el % de pacientes con CV < 200 copias/mL; en los estudios de eficacia del VIH se establece como variable final la carga viral indetectable (CV< 50 copias/mL).

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

*GESIDA*<sup>5</sup> (Febrero 2009): Las combinaciones de AN de elección en los regímenes triples de inicio son TDF + lamivudina (3TC) (o FTC) y Abacavir (ABC) + 3TC (o FTC). El tercer fármaco en el tratamiento antirretroviral podría ser efavirenz o un IP potenciado. EFV ha demostrado en un estudio menor riesgo de fracaso virológico que (Lopinavir/ritonavir) LPV/r (nivel A). Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r), Darunavir/ritonavir (DRV/r), Saquinavir/ritonavir (SQV/r) y Atazanavir/ritonavir (ATV/r) han demostrado no ser inferiores a LPV/r, pero no se han comparado con EFV. Este panel considera que el alcance global de riesgo/ beneficio favorece a EFV frente a nevirapina (NVP) (Nivel C).

COMBINACIONES POSIBLES	PAUTAS		
PAUTAS PREFERENTES	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
	A <sup>1</sup>	B <sup>1</sup>	C <sup>2,3</sup>
	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC)	Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC)	Efavirenz Lopinavir/r BID Fosamprenavir/r BID Atazanavir/r QD Saquinavir/r BID Darunavir/r QD
PAUTAS ALTERNATIVAS	Zidovudina (AZT) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T)		Nevirapina Lopinavir/r QD Fosamprenavir/r QD Atazanavir Fosamprenavir BID
PAUTAS EN CASO DE NO PODER USAR IP O NN	ABC + 3TC + AZT c/s TDF Maraviroc <sup>7</sup> + 3TC + AZT		
PAUTAS CONTRAINDICADAS	Pautas con algunas combinaciones de AN <sup>3</sup> ABC + 3TC + TDF ddI + 3TC + TDF d4T + ddI + ABC		

La elección final de la combinación de análogos de nucleósidos deberá individualizarse teniendo en cuenta las características del fármaco, la situación clínica y preferencias del paciente. Las pautas sencillas pueden facilitar la adherencia. Estas incluyen fármacos que se administran una vez al día o coformulados en dosis fijas.

EACS<sup>6</sup>

Las recomendaciones de las combinaciones preferentes son las mismas que las de GESIDA, a excepción de que la NVP la incluye como tratamiento preferente junto con EFV, y recomiendan utilizar con precaución ABC en pacientes con un alto riesgo de acontecimientos cardiovasculares y/o pacientes con carga viral > 100.000 copias/mL.

Select 1 drug in column A and 1 NRTI combination in column B	A	B	Remarks
Recommended	NNRTI • EFV <sup>1</sup> • NVP <sup>4</sup> or Ritonavir-boosted PI • FPV/r • LPV/r <sup>4*</sup> • SQV/r • ATV/r	ABC/3TC <sup>2,3</sup> (* ) TDF/FTC	• ABC/3TC co-formulated • TDF/FTC co-formulated • rAPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd • SQV/r: 1000/100 mg bid or 1500/100 mg qd or 2000/100 mg qd
Alternative	DRV/r <sup>5</sup>	• ZDV/3TC <sup>4</sup> • ddI/3TC or FTC <sup>4</sup>	ZDV/3TC co-formulated

#### -Evaluaciones previas por organismos independientes

Comisión de la transparence, Haute autorité de santé<sup>7</sup>: Atripla® puede ser utilizado para el tratamiento de la infección del VIH-1 en los adultos controlados virológicamente (carga viral VIH-1 < 50 copias/mL) durante al menos 6 meses con la asociación de antirretrovirales que esté tomando.

NHS Scotland (Scottish Medicines Consortium)<sup>8</sup>: Puede ser utilizado para simplificar los regimens de los pacientes para los que esta combinación esta indicado y en aquellos donde los tres componentes son los agentes adecuados y a las dosis fijas que constituyen el comprimido de Atripla®.

CEDAC<sup>9</sup>: Atripla® se utiliza para sustituir a la terapia existente con los fármacos que lo componen; para el tratamiento de los pacientes naive o para pacientes que se haya establecido la supresión viral pero que requieran una modificación en su terapia antirretroviral debido a intolerancia o efectos adversos.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

La valoración de las reacciones adversas de la combinación a dosis fija esta basada en la experiencia en un ensayo clínico a 48 semanas de duración en el que se administraron concomitantemente efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato y los ensayos clínicos y experiencia post-comercialización con los componentes individuales.

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son mareos, náuseas, exantema, sueños anormales<sup>4</sup>.

Las reacciones adversas más notables asociadas a efavirenz que se han descrito en los ensayos clínicos son erupción y síntomas del sistema nervioso: somnolencia, cefalea, trastornos de la concentración, mareos, fatiga, depresión, insomnio.

La administración de efavirenz con alimentos puede incrementar la exposición a efavirenz y llevar a un aumento de la frecuencia de las reacciones adversas.

Ha habido notificaciones post-comercialización en asociación con el tenofovir disoproxil fumarato de trastornos renales y urinarios incluyendo: insuficiencia renal, tubulopatía proximal (incluido el síndrome de Fanconi), necrosis tubular aguda y diabetes insípida de origen renal.

#### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales<sup>1</sup>

##### Precauciones

Niños y adolescentes: No está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada: no se ha evaluado un número suficiente de pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos de los componentes por separado para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Se recomienda precaución en la prescripción a pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta que padecen insuficiencia hepática o renal con mayor frecuencia.

Ajuste de la dosis: si se administra concomitantemente con rifampicina, se recomienda 200 mg/día (800 mg total) adicionales de efavirenz .

Insuficiencia renal: No está recomendado para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave requieren un ajuste del intervalo de dosis de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato que no puede conseguirse con el comprimido de combinación.

Insuficiencia hepática: no se ha estudiado su farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con enfermedad hepática de leve a moderada (Child-Pugh-Turcotte (CPT) grado A y B), pueden tratarse con la dosis normalmente recomendada. Los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente por si ocurriesen reacciones adversas, especialmente síntomas del sistema nervioso relacionados con efavirenz. Si se interrumpe el tratamiento en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB, estos pacientes se deben monitorizar estrechamente por si aparecen evidencias de agudización de la hepatitis.

Para evitar que se olvide alguna dosis es importante seguir una pauta regular y adecuada. Se debe advertir a los pacientes que si olvidan tomarlo deben tomar la dosis olvidada de inmediato, a menos que falten menos de 12 horas hasta la dosis del día siguiente. En este caso, debe decirse a los pacientes que no tomen la dosis olvidada y que tomen su siguiente dosis a la hora habitual.

En caso de que esté indicada la suspensión del tratamiento con uno de los componentes o cuando sea necesario modificar la dosis, están disponibles preparaciones separadas de efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato.

Si se suspende el tratamiento, debe prestarse atención a la semivida prolongada de efavirenz y a las semividas intracelulares prolongadas de tenofovir y emtricitabina.

A causa de la variabilidad entre los pacientes en estos parámetros y a las inquietudes relativas al desarrollo de resistencia, deben consultarse las guías del tratamiento del VIH, teniendo en cuenta también el motivo de la interrupción del tratamiento.

**-Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

No se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática grave (CPT Grado C).

No se debe administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil o alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina) porque la competición de efavirenz por el



citocromo P450 (CYP) 3A4 puede producir inhibición del metabolismo y crear posibles efectos adversos graves y/o potencialmente mortales (por ejemplo, arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

Las preparaciones vegetales que contengan Hipérico (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras que se toma este fármaco debido al riesgo de que disminuyan las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de efavirenz.

Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol mientras que, a su vez, voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Dado que es un medicamento de combinación a dosis fijas, la dosis de efavirenz no puede alterarse; por lo tanto, voriconazol no debe coadministrarse.

**-Interacciones:** No se han realizado estudios de interacción de fármacos utilizando la combinación. Cualquier interacción que se haya identificado con los fármacos individualmente puede ocurrir. Los estudios de interacciones con estos fármacos se han realizado sólo en adultos.

Como combinación fija, no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos fumarato.

Debido a similitudes con emtricitabina, Atripla no debe administrarse concomitantemente con otros análogos de citidina como lamivudina.

No se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil.

Efavirenz es un inductor de CYP3A4 y un inhibidor de algunas isoenzimas CYP450, incluida la CYP3A4. Otras sustancias que son sustratos de CYP3A4 pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se administran concomitantemente con efavirenz. La exposición a efavirenz podría ser alterada al administrarse con medicamentos o alimentos (por ejemplo, zumo de pomelo) que afectan la actividad de CYP3A4.

## 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.

	Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento			
	Tenofovir + Emtricitabina (Truvada®)	Efavirenz (Sustiva®)	Truvada®+Sustiva®	Tenofovir + emtricitavina + Efavirenz (Atripla®)
Precio unitario (PVL+IVA) €	450,04	275,63	725,67	729,12
Posología	1 comp c/24 h	1 comp/24 h		1 comp/24 h
Coste día	15,00	9,19	24,19	24,30
Coste tratamiento/año	5.475	3.354,35	8.829,35	8.869,5
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia				40

### 7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No es posible estimar el número de pacientes candidatos a este tratamiento, ya que los posibles pacientes que pudieran cambiar desde la terapia con los fármacos por separado tienen que cumplir los requisitos de tener CV por debajo de 50 durante al menos 3 meses, cosa que ninguno cumple al inicio del tratamiento, por lo que desconocemos el tiempo que tardaría en alcanzar estas cifras y mantenerlas al menos 3 meses. También resulta complejo averiguar cuales de estos pacientes han sido altamente pretratados y/o han tenido fallos virológicos, ya que estos serían excluidos.

Por otro lado, con los datos recientes sobre la posible disminución de la eficacia cuando se cambia de regímenes que contengan IP, no parece recomendable que estos pacientes sean candidatos a cambio.

El tener otra especialidad farmacéutica más en el Servicio de Farmacia supone no una ventaja, sino una desventaja, ya que tiene que tener un nuevo sitio asignado, hay que tenerla en cuenta para hacer pedidos, las roturas de stock y el coste de inmovilización, que algunos autores

cifran en un 10-15% del coste del fármaco.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Atripla® contiene tres antirretrovirales a dosis fijas (efavirenz 600 mg, emtricitabina 200 mg y tenofovir disoproxil 245 mg). En nuestro hospital disponemos de Sustiva® (efavirenz 600 mg) y Truvada® (emtricitabina 200 mg tenofovir disoproxil 245 mg), lo que supondría que el paciente en vez de dos comprimidos al día tomaría un solo comprimido.
- Atripla® se debe tomar en ayunas (los alimentos pueden aumentar la exposición de efavirenz y aumentar la frecuencia de reacciones adversas) y preferiblemente antes de acostarse (para mejor tolerancia a efavirenz con respecto a las reacciones adversas en el SNC).
- Aunque se haya demostrado bioequivalencia en ayunas entre Atripla® y cada uno de sus componentes por separado en el estudio GS-US-177-0105, hay que tener en cuenta que en otros estudios se ha demostrado que en ayunas se reduce la exposición a tenofovir en un 35%. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No se ha demostrado la bioequivalencia con Truvada® + Sustiva®
- Solo se ha demostrado la no inferioridad del cambio de terapias HAART a Atripla, pero no del cambio de los componentes por separado a Atripla, ya que en el ensayo GS-US-177-0105 estos pacientes fueron excluidos.
- Los efectos adversos más importantes son los relacionados con efavirenz y tenofovir. Con efavirenz, la erupción cutánea y síntomas a nivel del SNC; con tenofovir, los trastornos renales y urinarios, por lo que habría que monitorizar la función renal del paciente.
- Atripla® no puede ser administrado en pacientes que necesiten ajuste de dosis: pacientes con aclaramiento renal < 50 mL/h, uso concomitante de efavirenz con medicamentos con interacciones que requieren ajuste de dosis, etc.
- Las guías de práctica clínica de tratamiento del VIH en pacientes naive recomiendan el uso de efavirenz, emtricitabina y tenofovir como opción preferente, pero no existen estudios en pacientes naive con Atripla®, así que estos pacientes deberían esperar a alcanzar la supresión virológica durante al menos 3 meses para poder usar este fármaco.
- El uso de Atripla® en el hospital supondría un incremento de gastos por paciente/año de 40 euros/año.

Por todo ello, la propuesta es que se incluya con las siguientes condiciones:

- Pacientes que hayan iniciado tratamiento con los componentes por separado y que lleven al menos tres meses con carga viral indetectable (<50 copias/mL)
- Pacientes con otros tratamientos HAART excluidos los que tengan en su combinación inhibidores de proteasa.
- No se podrá utilizar en los siguientes grupos de pacientes: naive, que hayan tenido fallo virológico con alguna terapia previa, altamente pretratados o con mutaciones que confieran resistencia a alguno de los componentes.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

<sup>1</sup> Ficha técnica de Atripla®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atripla/H-797-PI-es.pdf>

<sup>2</sup> Ficha técnica de la FDA de Atripla®. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021937lbl.pdf>

<sup>3</sup> Mathias, AA, Hinkle J, Menning M, Hui J, Kaul S, Kearney BI. Bioequivalence of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;46(2): 167-73.

<sup>4</sup> Informe EPAR de la EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atripla/H-797-en6.pdf>

<sup>5</sup> Recomendaciones de GESIDA/Plan nacional sobre el sida sobre el tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero 2009). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>. Consultado 03/03/2009.

<sup>6</sup> European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Versión 4. Octubre 2008. Disponible en [www.eacs.eu/](http://www.eacs.eu/). Consultado: 03/03/2009.

<sup>7</sup> Haute Autorité de Santé. Comisión de la transparencia. Atripla janvier 2009. Disponible en: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_743975/atripla](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_743975/atripla)



<sup>8</sup> Scottish Medicines Consortium efavirenz 600mg, emtricitabine 200mg, tenofovir disoproxil 245 mg as fumarate (Atripla®). Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/efavirenz\\_emtricitabine\\_tenofovir\\_Atripla\\_Abbreviated\\_FINAL\\_March\\_2008\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/efavirenz_emtricitabine_tenofovir_Atripla_Abbreviated_FINAL_March_2008_for_website.pdf)

<sup>9</sup> Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz CEDAC final recommendation and reasons for recommendation Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, April 2008. disponible en: [http://cdth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Atripla\\_April-17-2008.pdf](http://cdth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Atripla_April-17-2008.pdf)

## ANEXO

### EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 18/03/2009 Fecha de notificación: 16/06/2009

“Decisión adoptada por la CFyT” : Incluir en la Guía Farmacoterapéutica

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

- Pacientes que hayan iniciado tratamiento con los componentes por separado y que lleven al menos tres meses con carga viral indetectable.
- Pacientes con otros tratamientos HAART excluidos los que tengan en su combinación inhibidores de proteasa.
- No se podrá utilizar en los siguientes grupos de pacientes: naive, que hallan tenido fallo virológico con alguna terapia previa, altamente pretratados o con mutaciones que confieran resistencia a alguno de los componentes.

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

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez y Beatriz Mejuto Pérez del Molino 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**