ETRAVIRINA
En pacientes VIH pretratados

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha 15/02/2012

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Etravirina (ETR)
Indicación clínica solicitada: Pacientes con infección VIH politratados, en los que se plantee el empleo de un ITINN (Inhibidor de la trascriptasa inversa no nucleósido) y que por interacciones, toxicidad o mutaciones de resistencias esté contraindicado el empleo de los ITINN de primera generación (efavirenz y nevirapina).
Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez
Tipo de informe: Actualizado. Basado en el informe de evaluación de Bautista J, Santos B, Gil V. Hospital Virgen del Rocío, enero 2009[1].
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: Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas
Justificación de la solicitud: Amplia grupo de ITINN por su diferente perfil de toxicidad, interacciones y perfil de resistencias, con una mayor barrera genética.
Fecha recepción de la solicitud:28/07/2011
Petición a título: Consenso

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Etravirina
Nombre comercial: Intelence®
Laboratorio: Janssen-Cilag S.A.
Grupo terapéutico. Denominación: Antirretrovirales Código ATC: J05AG04
Vía de administración: Oral
Tipo de dispensación: Uso Hospitalario
Vía de registro: Centralizado EMEA, 04/09/2008: aprobación condicional de comercialización basada en resultados de 24 semanas, a expensas de aportar los resultados a 48 semanas.

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
Etravirina 100 mg comprimidos	120	661332		3,37Euros

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

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA[2].

4.1 Mecanismo de acción.

Etravirina es un ITINN del VIH-1. Se une directamente a la transcriptasa inversa e inhibe su actividad polimerasa del ADN dependiente de ARN.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA:
Está indicado, en combinación con un inhibidor la proteasa potenciado y con otros fármacos antirretrovirales, para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales. (Septiembre 2008).

FDA: tratamiento de la infección por VIH-1, en combinación con otros fármacos antirretrovirales, en pacientes adultos pretratados, que presentan evidencia de replicación viral y cepas resistentes a ITINN y a otros fármacos antirretrovirales. (Enero de 2008).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

200 mg (dos comprimidos de 100 mg) tomados por vía oral dos veces al día, después de una comida. Deben tragarse enteros o disolverse en un vaso de agua y tomar inmediatamente.

4.4 Farmacocinética.

La exposición sistémica (AUC) a etravirina disminuye en un 50% aproximadamente cuando se administra en ayunas, por lo que debe administrarse después de una comida. La t_{max} se alcanza por lo general en 4 horas y en las personas sanas la absorción no se ve afectada por medicamentos que aumentan el pH gástrico como ranitidina u omeprazol.
La unión a proteínas plasmáticas es del 99,9% y se elimina principalmente por metabolismo oxidativo seguido de glucoronidación.
El estado de equilibrio farmacocinético se alcanza entre los 6 y 8 días de iniciado el tratamiento.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares						
Nombre	**Etravirina**	**Raltegravir**	**Maraviroc**	**Darunavir**	**Tipranavir**	**Enfuvirtida**
Presentación	comp 100 mg	comp 400 mg	comp 150 mg comp 300 mg	comp 300 mg	caps 250 mg	vial 90 mg
Posología	200 mg/12 h	400 mg/12 h	150mg/12 h 300mg/12 h 600mg/12 h	600 mg/12 h+ 100 mg de RTV /12 h	500 mg/12h+ 200 mg RTV /12h	90 mg/12h
Características diferenciales	**Inhibidor la transcriptasa inversa** enzima necesaria para la para la replicación viral. La inhibición de la TI evita la formación de la cadena de ADN que posteriormente se integrará en el genoma humano. Está indicado en pacientes pretratados en combinación con otros antirretrovirales, incluido un inhibidor de la proteasa potenciado.	**Inhibidor de la integrasa**, enzima necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Está indicado en pacientes multitratados con fracaso virológico a pesar de estar recibiendo tratamiento.	**Inhibidor del correceptor CCR5**, que es la vía de entrada predominante del VIH en los linfocitos T. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos pre tratados infectados por cepas de VIH-1 con tropismo CCR5 detectable, en combinación con otros antirretrovirales.	**Inhibidor de la proteasa (IP)** del VIH-1 que inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH , previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas. Está indicado en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP)..	**Inhibidor de la proteasa**. Indicado en pacientes pretratados con multirresistencias a otros IP	**Inhibidor de la fusión.** Se une a la proteína gp41 del virus de manera específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del ARN viral en dicha célula. Indicado en altamente pretratados y resistentes a los otros grupos

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realizó una búsqueda bibliográfica que incluyó el informe EPAR de la EMEA; y el CDER de la FDA. En ambos se contemplan dos ensayos fase II de determinación de dosis de Etravirina y dos ensayos pivotales fase III en los que se evalúa seguridad y eficacia de Etravirina 200 mg/12 h junto a un esquema antirretroviral optimizado frente a este esquema antirretroviral sólo (estudios DUET-1[3] y DUET-2[4]). Se dispone también de los resultados a las 48[5] y a las 96[6] semanas.

Ambos estudios son aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y sólo se diferencian en los países en los que se desarrolla cada uno.
Estos dos ensayos tienen un diseño similar y comparan etravirina 200 mg 2 veces al día frente a placebo (1:1), ambos en combinación con tratamiento de base optimizado (TBO), en pacientes pretratados con resistencia genotípica a los ITINNs actualmente disponibles con una duración de 48 semanas.
La población incluida en el estudio había sido ampliamente pretratada y estaba en un estadío avanzado de la enfermedad (60% en categoría C de la CDC), la mediana de carga viral fue 4,8 log10 copias/ml y el recuento de CD4 presentaba una mediana aproximada de 100 cel/mm^3.

Es destacable el limitado número de mujeres incluidas (12%) así como de pacientes coinfectados con VHB y VHC. Éstos fueron permitidos si se encontraban en una situación clínicamente estable y sin previsión de requerir tratamiento durante el periodo del estudio.

El uso previo de ARV fue extenso, la mayoría de los pacientes habían recibido ≥3 IPs y ≥3 ITANs, el 40% había usado enfuvirtida previamente y aproximadamente el 25% de los pacientes recibió durante el tratamiento enfuvirtida *de novo.*

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

***Tabla 1.* ESTUDIOS DUET-1 Y 2 AGRUPADOS**
Referencia DUET-1: Madruga J et al.
Referencia DUET-2: Lazzarin A et al..

-Nº de pacientes: 1203, asignados 1:1 a tratamiento activo o placebo.
-Diseño: Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en América, Europa y Asia en el caso de DUET-1 y en Australia, Europa y Norteamérica en el caso de DUET-2.
-Tratamiento grupo activo: TMC125 (etravirina) 200 mg/12 h añadida a un tratamiento de base optimizado (TBO) seleccionado en función de los resultados de resistencias, incluyendo éste darunavir/ritonavir, ITIANs (inhibidotes de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos) seleccionados por el investigador y, opcionalmente, enfuvirtida;
-Tratamiento grupo control: TBO de la misma manera que al grupo activo más placebo/12 h.
Los pacientes se estratificaron en función del uso de enfuvirtida (de novo, ya usada y no usada), del uso previo o no de darunavir y del valor de carga viral en el momento de la selección (< o ≥ 30.000 copias de ARN/ml)
-Criterios de inclusión: pacientes de >18 años, carga viral > 5.000 copias/ml, en tratamiento antirretroviral estable durante 8 semanas como mínimo, ≥3 mutaciones primarias a los IPs y ≥1 mutaciones asociadas a resistencia (RAMs) a los ITINNs en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (resistencias archivadas).
-Criterios de exclusión: enfermedad actual definitoria de SIDA, hepatitis vírica aguda, hepatitis crónica B o C con presencia de elevación de transaminasas cinco veces por encima del límite superior de la normalidad.
-Tipo de análisis: ITT modificado (aquellos que recibieron al menos una dosis de fármaco).
- Variable principal de eficacia: porcentaje de pacientes que alcanzaron carga viral indetectable (< 50 copias/ml). Estas imputaciones se realizaron aplicando al algoritmo tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR).
- Variables secundarias : porcentaje de pacientes con carga viral <400 copias/ml, variación de la carga viral, incremento en CD4, seguridad y tolerabilidad.

Resultados combinados de DUET-1 y 2 a las 24 semanas

Variable evaluada en el estudio	***Tratamiento TBO + ETR n=599***	***Tratamiento TBO + PBO n=604***	***RAR (IC 95%)***	***p***	**NNT (IC 95%)**
Resultado principal *-CV ≤ 50 copias/ml*	58,9 % (55,0-62,9)	41,1% (37,1-45,0)	17,9 % (12,3-23,4)	<0,0001	6 (5-9)
Resultados secundarios *-CV ≤ 400 copias/ml* *-Incremento CD4 cel/mcl*	74,3% 85,6%	52,5% 66,8%	21,8% (16,5-27,1) 19,6 % (8,4-30,7)	<0,0001 0,006	5 (4-7)
Resultados por subGrupos *-CV ≤ 50 copias/ml*	102/153 (66,7%)	99/160 (61,9%)	4,8%	0,427	

Enfuvirtida de novo *Enfuvirtida no de novo*	251/446 (56,3%)	149/444 (33,6%)	22,7% (16,4-29,1)	<0,0001	5 (4-7)

***Tabla 2.* DUET-1**					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	***Tratamiento TBO + ETR n= 304***	***Tratamiento TBO + PBO n=308***	***RAR (IC 95%)***	***p***	**NNT (IC 95%)**
Resultado principal *-CV ≤ 50 copias/ml*	60%	39%	21% (13-29)	<0,0001	5 (4-8)
Resultados secundarios *-CV ≤ 400 copias/ml* *-Incremento CD4 cel/mcl*	71% 103	47% 74	24% (17-32) 32 %(11-52)	<0,0001 0,0025	5 (4-6)

***Tabla 3*. DUET-2:**					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	***Tratamiento TBO + ETR n= 295***	***Tratamiento TBO + PBO n= 296***	***RAR (IC 95%)***	***p***	**NNT (IC 95%)**
Resultado principal *-CV ≤ 50 copias/ml*	61%	41%	21% (13-28)	<0,0001	5 (4-8)
Resultados secundarios *-CV ≤ 400 copias/ml* *-Incremento CD4 cel/mcl*	72% 94	48% 72	24%(16-32) 20,8 (4-38)	<0,0001 0,0160	5 (4-7)

Tabla 5. Ensayos DUET 1 y 2 (48 semanas) ***Referencia:*** *Katlama C, et al 2009*					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	***Tratamiento TBO + ETR n=599***	***Tratamiento TBO + PBO n=604***	***RAR (IC 95%)***	***p***	**NNT (IC 95%)**
Resultado principal *-CV ≤ 50 copias/ml*	60,6 %	39,7%	20,9 %	<0,0001	4,8
Resultados secundarios *-CV ≤ 400 copias/ml* *-Incremento CD4 cel/mcl*	71,5% 98,2%	47,4% 72,9%	24,1% 25,3 %	<0,0001 0,006	4,1
Resultados por subGrupos *-CV ≤ 50 copias/ml* Enfuvirtida de novo Enfuvirtida no de novo	 109/153 (71,2%) 254/446 (57%)	 93/159 (58,5%) 147/445 (33,6%)	 12,7% 33,0%	 0,0199 <0,0001	 7,8 3,0

Tabla 5. Ensayos DUET 1 y 2 (96 semanas) ***Referencia:*** *Katlama C, et al 2010*					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	***Tratamiento TBO + ETR n=599***	***Tratamiento TBO + PBO n=604***	***RAR (IC 95%)***	***p***	**NNT (IC 95%)**
Resultado principal *-CV ≤ 50 copias/ml*	57 %	36%	21%	<0,0001	4,8
Resultados secundarios *-CV ≤ 400 copias/ml*	68%	43%	25%	<0,0001	4
Resultados por subGrupos *-CV ≤ 50 copias/ml* Enfuvirtida de novo Enfuvirtida no de novo	 103/153 (67%) 241/446 (54%)	 87/159 (55%) 132/445 (33,6%)	 12,7% 30,0%	 0,0199 <0,0001	 7,9 3,3

Se han identificado 17 mutaciones en su *score* ponderado que disminuyen la tasa de respuesta a ETR en los estudios DUET: V90I, A98G, L100I, K101E/H/P, V106I, E138A, V179D/F/T, Y181C/I/V, G190A/S y M230L36. Entre estas mutaciones, Y181I/V/C seguida de L100I, K101P, y M230L son las que generan una mayor resistencia a ETR.

En el ensayo TMC125-C227[2] aleatorizado, exploratorio, abierto y con control activo se investigaron la eficacia y la seguridad de ETR (N=59). Esta se administró con dos ITIANN (es decir, sin un IP potenciado con ritonavir) y se comparó con una combinación de un IP y dos ITIANN (N=57). La población del ensayo estuvo formada por pacientes que no habían recibido tratamiento con IP pero sí con ITINAN, a los que presentaban resistencia.
En la semana 12, la respuesta virológica fue mayor en el grupo control con IP (-2,2 log10 copias/ml con respecto al momento basal; n=53) que en el grupo de ETR (-1,4 log10 copias/ml con respecto al momento basal; n=40). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa. El estudio se suspendió prematuramente al confirmarse una peor respuesta en la rama de ETR que en la que recibió IP.

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

Los resultados indican superioridad de etravirina frente a placebo (grupo control) con RAR a las 24 semanas de 17,8% (12,3-23,4), tendencia que se mantiene a las 48 semanas.
Los resultados se estratificaron en función de si se utilizó enfuvirtida por primera vez o si se reutilizó o si no se usó. Los resultados a las 48 semanas son similares en el grupo en que era reutilizado y en el grupo en que no se usó. Sí se observa menor reducción del riesgo cuando enfuvirtida se utilizó por primera vez, 12,7%, debido probablemente a la eficacia de enfuvirtida.
Cabe destacar que no hubo diferencia significativa en la respuesta en el grupo de pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B y/o C frente al grupo de no coinfectados (60% vs 51%), probablemente por el número reducido de pacientes.
-Validez interna:
El diseño de ambos estudios fue correcto y adecuado. Como se observó relación estadística entre el uso de enfuvirtida y el resultado del tratamiento se dividió la población del estudio en dos grupos de pacientes predefinidos: los que reutilizaron o no usaron enfuvirtida y los que recibieron enfuvirtida de novo. En el estudio de extensión, tras la semana 48 el tratamiento dejó de ser ciego hasta la semana 96.
-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:
La población de los estudios fue representativa de la población general del hospital, no hubo criterios de exclusión especialmente restrictivos. Cabe destacar en la población seleccionada, la existencia de una o más mutaciones asociadas a resistencia a los ITINNs.
-Relevancia clínica de los resultados:
Los estudios han demostrado la efectividad de etravirina en pacientes con resistencias a ITINN, lo cual amplía la clase de los ITINN para el uso en pacientes con experiencia previa de tratamiento y con resistencias a este grupo de antirretrovirales.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica

GESIDA[7]: En el caso de fracaso virológico, recomiendan cambiar el tratamiento al mejor régimen alternativo que incluya a tres fármacos activos según los estudios de resistencia y tropismo. Y realizar el cambio de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones que puede comprometer la eficacia del nuevo tratamiento.
En fracasos a una primera línea de tratamiento triple basada en ITINN de primera generación, el rescate basado en etravirina es inferior al basado en IP, por lo que no constituye una elección preferente.
La Plataforma de resistencias de la Red de Investigación en sida (RIS), adjudica 2 puntos a las mutaciones Y181C/I/V, L100I, K101P, V179F, G190E, M230L y un punto al resto, considerando resistencia con un *score* ≥3.
Los pacientes que han seleccionado K103N como única mutación en su genotipo poblacional tras fracaso a EFV o NVP contienen frecuentemente otras poblaciones minoritarias con otras mutaciones frente a ITINN. Hasta en el 45% de los casos se encuentran mutaciones

específicas frente a ETR37. No se ha confirmado aún el impacto en la respuesta a una pauta de rescate con ETR de este fenómeno. Sin embargo, en aquellos casos en que tras un fracaso a ITINN de primera generación se aísle alguna mutación frente a ITINN en el genotipo convencional, debería confirmarse siempre que sea posible la presencia de otras mutaciones minoritarias, con el fin de seleccionar la mejor pauta de rescate para cada paciente.
GUIDELINES (DHHS[8]): Al igual que las guías GESIDA, consideran a la etravirina como una alternativa en pacientes con fracaso virológico según los estudios de resistencias, recomendando realizar el cambio de forma precoz para evitar el acúmulo de resistencias que comprometería la eficacia de etravirina.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia ≥ 10% en el grupo de etravirina) de todas las intensidades que se dieron en los estudios en fase III fueron exantema (17,0% en el grupo de etravirina y 9,4% en el de placebo), diarrea (15,0% y 20,4%) y náuseas (13,9% y 11,1%). Las tasas de abandonos debidas a alguna reacción adversa fueron de 5,8% en los pacientes tratados en el brazo de etravirina y de 4,5% en los tratados en el grupo control. La RAM más frecuente que ocasionó el abandono fue el exantema (2,0% en el grupo de etravirina y 0% en el de placebo).

En la mayoría de los casos el exantema fue de leve a moderado, generalmente macular a maculopapular o eritematoso, apareció casi siempre en la segunda semana de tratamiento y fue infrecuente después de la semana 4. El exantema frecuentemente desapareció de forma espontánea y, por lo general, se resolvió entre 1 y 2 semanas de tratamiento. La historia de exantema previo con NVP o EFV no se asoció con la aparición de exantema frente a ETR.

No hubo diferencias significativas en las alteraciones del perfil lipídico.

Parámetro	***Tratamiento TBO + ETR (599 pac.) % ptes***	***Tratamiento TBO + PBO (604 pac.) % ptes***
Algún efecto adverso (EA) (por cualquier causa)	96	96
EA de grado 3 o 4	33	35
Interrupción tratamiento debida a EA	7	6
EA graves	20	23
Muertes (por cualquier causa)	2	3
Efectos adversos más comunes		
Rash (cualquier tipo)	19	11
Diarrea	18	24
Nauseas	15	13
Dolor de cabeza	11	13
EA de interés		
Alteraciones sistema nervioso	17	20
Alteraciones psiquiátricas	17	20
EA hepáticos	7	6

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones
-*Pediatría:* No hay datos en menores de 16 años, por lo que no se recomienda su uso en ellos.
-*Embarazo:* No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de etravirina en mujeres embarazadas. Se ha observado que pasa a placenta de ratas preñadas, pero no se sabe si también ocurre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Etravirina sólo se debe utilizar durante la gestación si el posible beneficio justifica el riesgo potencial.

-*Lactancia:* No se conoce si etravirina se excreta por la leche materna. Teniendo en cuenta tanto la posibilidad de transmisión del VIH como el potencial de reacciones adversas para el lactante, se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con etravirina.
-*Ancianos:* Hay pocos datos de utilización en pacientes mayores de 65 años por lo que debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
-*Insuficiencia Renal:* No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal
-*Insuficiencia Hepática:* No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh). Etravirina se metaboliza y elimina por el hígado y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, por lo que se pueden esperar efectos de la fracción no unida, de manera que se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por lo tanto no está recomendado su uso en este tipo de pacientes.
-*etc.*

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los de los excipientes.

Interacciones:
Tipranavir: no se recomienda la administración conjunta, al existir una interacción marcada que puede afectar a la respuesta de etravirina.
Otros ITINNs: no recomendada la administración conjunta con efavirenz o nevirapina.
Rifampicina: no se recomienda su combinación, ya que etravirina debe utilizarse con inhibidores de la proteasa potenciados y la combinación de éstos con la anterior está contraindicada.
Antiepilépticos: carbamazepina, fenobarbital y fenitoina no deben combinarse con etravirina

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					
	Etravirina Intelence®	**Maraviroc Celsentri®**	**Raltegravir Isentress®**	**Darunavir/RTV Prezista®**	**Tipranavir/RTV Aptivus®**	**Enfuvirtida Fuzeon®**
Coste día	13,48 €	22,66 €	14,72 €	21,98 €	24,04 €	49,32 €
Coste tratamiento / año	4848,48 €	8159,28 €	5296,92 €	7440,72 €	8181,72 €	17608,8 €

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

Coste Eficacia Incremental (CEI) **Variables binarias**						
Referencia	Tipo de resultado	**VARIABLE evaluada**	**Medicamento con que se compara**	**NNT (IC 95%)**	**Coste incremental (A-B)**	**CEI (IC95%)**
Katlama C 2009,	Principal	*-CVP ≤ 50 copias/ml*	TBO	5	4848,48 €	24.242,4 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Etravirina se presenta como un fármaco de segunda generación debido al perfil de resistencias y a la mayor barrera genética frente al resto de los ITINNs.
-Ha demostrado su eficacia tras 48 semanas de tratamiento frente a terapia optimizada en los pacientes de los ensayos DUET-1 y 2. Hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en

los estudios habían sido ampliamente pretratados y presentaban resistencias frente a todas las familias clásicas de antirretrovirales.
-Etravirina constituye una opción más dentro del arsenal terapéutico para conseguir el objetivo terapéutico que recomiendan actualmente todas las guías de practica clínica: carga viral indetectable para todos los pacientes incluso para aquellos a los que poco tiempo atrás se les consideraba sin opciones de tratamiento.
-A pesar de presentar un buen perfil de resistencias es fundamental basarse en el estudio genotípico a la hora de su incluirlo en un régimen y asegurarse de que se emplea acompañado de fármacos activos que protejan su actividad.
-Su perfil de seguridad es similar al de otros fármacos antirretrovirales. Presenta mejoras en cuanto a los efectos adversos neuropsiquiátricos de los ITINNs pero sin embargo la incidencia de rash ha sido sensiblemente superior que la del grupo control.
-El coste es inferior al de los antirretrovirales utilizados en pacientes con multirresistencias.

-La propuesta de los autores del informe es que sea incluido en la Guía Farmacoterápeutica con los siguientes criterios de uso:

- Pacientes pretratados con fracaso virológico y/o contraindicación de ITINN de primera generación
- Que presenten mutaciones de resistencia para inhibidores de la transciptasa no análogos de nucleósidos (efavirenz, nevirapina) pero que no comprometan la actividad de etravirina.
- Debe utilizarse junto a un inhibidor de la proteasa potenciado.

Otros casos en pacientes en los que no se cumplan los criterios anteriores pero no se crea conveniente utilizar efavirenz o nevirapina por toxicidad, interacciones, se solicitará de forma individual como indicación fuera de ficha técnica.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 21/03/2012 Fecha de notificación: 20/04/2012

"Decisión adoptada por la CFyT" :INCLUIR en la GFT

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:
- Pacientes pretratados con fracaso virológico y/o contraindicación de ITINN de primera generación
- Que presenten mutaciones de resistencia para inhibidores de la transciptasa no análogos de nucleósidos (efavirenz, nevirapina) pero que no comprometan la actividad de etravirina.
- Debe utilizarse junto a un inhibidor de la proteasa potenciado.
- Otros casos en pacientes en los que no se cumplan los criterios anteriores pero no se crea conveniente utilizar efavirenz o nevirapina por toxicidad, interacciones, se solicitará de forma individual como indicación fuera de ficha técnica.

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] Bautista J, Santos B, Gil V. Etravirina en pacientes VIH previamente tratados. Hospital Virgen del Rocío, enero 2009.
[2] Ficha técnica etravirina (Intelence®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000900/WC500034180.pdf
[3] Madruga J, Cahn P, Haubrich R, Haubrich R, Lalezari J, Mills A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007; 370:29-38.
[4] Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A et al. Efficacy an safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patient in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007; 370:39-48.
[5] Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, Lazzarin A, Madruga JV, Molina JM et al; DUET-1, DUET-2 study groups. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. AIDS 2009; 23:2289-300.
[6] Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. Antivir. Ther. 2010;15(7):1045–52.
[7] Panel de expertos de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización de enero de 2010. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/.
[8] Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). December 1, 2009. Disponible en: http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf