

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Principio activo solicitado

Nombre: **ATAZANAVIR**

Forma farmacéutica solicitada

Cápsulas para administración vía oral de 150 y 200 mg.

Identificación del fármaco

Nombre comercial: Reyataz®

Fabricante: Bristol Myers Squibb Pharma Eeig

Presentaciones:

Presentaciones	Vía	C.N.	PVF+IVA
Reyataz® 150 mg cápsulas caja de 60	Oral	860585	454,05
Reyataz® 200 mg cápsulas caja de 60	Oral	862847	454,05

Indicación para la que se solicita

Tratamiento de la infección HIV en adultos previamente tratados y en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Fecha de elaboración del informe

Marzo 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

– Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética

Grupo terapéutico: . J05AE. ANTIVIRALES: INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Descripción farmacológica: (1) Atazanavir (ATV) es un azapeptido inhibidor de la proteasa HIV-1. EL fármaco inhibe selectivamente el procesamiento de las poliproteínas víricas Gag y Gag-Pol de las células infectadas por el HIV-1, previniéndose así la formación de futuros viriones.

Posología: La dosis recomendada de Atazanavir es de 300 mg combinada con ritonavir 100 mg una vez al día con las comidas ó 400 mg como único inhibidor de la proteasa una vez al día con las comidas.

Farmacocinética:

- Hay una alta variabilidad inter e intraindividual que se minimiza con la comida. En sujetos sanos, las ABC (áreas bajo la curva) de atazanavir obtenidas de las cápsulas y del polvo oral fueron similares. Por tanto, los pacientes infectados por VIH pueden utilizar las dos formulaciones de forma indistinta.
- Absorción: 300 mg una vez al día en asociación con ritonavir 100 mg una vez al día junto con una comida ligera durante 2 semanas produjo una C_{max} media en estado de equilibrio (DS) de 5.233 ng/ml, que apareció a aproximadamente las 3,0 horas (T_{max}) después de la administración, y una concentración mínima (nadir) media en estado de equilibrio (DS) de 862 ng/ml (838). El ABC plasmática media en estado de equilibrio (DS) de atazanavir fue de 53.761 ng.hr/ml.
- Alimentos: una comida ligera o con alto contenido en grasas disminuyó el coeficiente de la variación de la AUC y de la C_{max} en aproximadamente la mitad frente al estado en ayunas. Con el fin de aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad, se deberá administrar este medicamento junto con alimentos.
- Distribución: atazanavir se une en aproximadamente un 86% a las proteínas plasmáticas. Atazanavir se detectó en el líquido ceforraquídeo y en el semen.
- Metabolismo: se metaboliza principalmente por el isozima CYP3A4. Los metabolitos a continuación se eliminan mediante la bilis en forma de metabolitos libres o glucuronidados. Las vías metabólicas menores adicionales consisten en la desalquilación-N y la hidrólisis. Los metabolitos carecen de actividad antiviral.
- Eliminación: se excreta mayoritariamente con las heces (79%) y en menor proporción con la orina (13%). El fármaco no modificado representó aproximadamente el 20% y el 7% de la dosis administrada en las heces y en la orina, respectivamente. La semivida de eliminación fue de 8,6 horas en estado de equilibrio tras una dosis diaria de 300 mg más ritonavir 100 mg una vez al día con una comida ligera.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal: No existen datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Dado su perfil farmacocinético es de esperar que no haya cambios de relevantes en pacientes con insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática: atazanavir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. Se espera que las concentraciones de atazanavir con o sin ritonavir se aumenten en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.
- Edad/Sexo: No se observó ninguna diferencia farmacocinética importante desde un punto de vista clínico asociada a la edad o al sexo.

– Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica

Aspectos clínicos:

Atazanavir es un agente antirretroviral, actuando como inhibidor de la proteasa del VIH- 1, interfiriendo una etapa vital en el ensamblaje de nuevos viriones y la diseminación del virus. Esta proteasa inhibe el corte de las cadenas poliproteicas precursoras (Gag y Gag-Pol) de numerosas proteínas y enzimas esenciales para el VIH-1, como la propia proteasa, la

transcriptasa inversa (que permite convertir la información genética contenida en el ARN viral en ADN) y varias proteínas estructurales fundamentales.

El atazanavir ha mostrado efectos aditivos anti-VIH-1 "in vitro" con otros antirretrovirales, tanto inhibidores de la proteasa como de la retrotranscriptasa.

Comparativamente presenta una EC50 (concentración eficaz media para el 50% de las cepas), entre 3 y 19 veces inferior (más potente) que el resto de los antirretrovirales de este mismo grupo.

Se ha descrito la aparición de cepas de VIH-1 resistentes a atazanavir, tanto "in vitro" como "in vivo" tras varios meses de uso. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son N88S, I50L, I84V, A71V y M46I, con la peculiaridad que la mutación I50L que reduce la sensibilidad a atazanavir, la incrementa a otros inhibidores de la proteasa (amprenavir, lopinavir, nelfinavir, etc).

Indicaciones:

Indicaciones clínicas: La indicación aprobada es según la EMEA:

“Tratamiento de la infección HIV en adultos previamente tratados y en combinación con otros agentes antirretrovirales. En pacientes tratados previamente con terapia antirretroviral la demostración de la eficacia se basa en un estudio donde se comparó la efectividad de 300 mg atazanavir en combinación con 100 mg de ritonavir, con lopinavir/ritonavir; cada régimen en combinación con tenofovir. En base a la información virológica y clínica disponible, no se espera eficacia en pacientes con cepas virológicas multiresistentes a inhibidores de proteasas (>4 mutaciones). La elección de atazanavir debe basarse en los datos de resistencia individual y en el historial del tratamiento del paciente”

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a atazanavir.

- Pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave
- No deben administrarse en combinación con rifampicina.
- Atazanavir+ritonavir no debe administrarse en combinación con omeprazol y por precaución con ningún inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol o rabeprazol) por el riesgo de disminución de los niveles plasmáticos de atazanavir y pérdida de su eficacia.
- Atazanavir+ritonavir tampoco debe administrarse con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 isoenzima del citocromo P450 y que tengan ventanas terapéuticas estrechas (por ej. astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil y alcaloides del cornezuelo del centeno, especialmente, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina) ni junto a hipérico.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

-Insuficiencia hepática: Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y en pacientes con alteraciones hepáticas se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas. La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con alteraciones hepáticas significativas. Los pacientes con hepatitis crónica B o C tratados con terapia antirretroviral de combinación pueden sufrir un aumento del riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente

fatales. Los pacientes con disfunción hepática pre-existente incluyendo hepatitis activa crónica que presenten un aumento de la frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral de combinación deberán ser monitorizados según la práctica estándar. Si se observa evidencia de un empeoramiento en la función hepática de estos pacientes deberá considerarse la interrupción o discontinuación del tratamiento.

- Se ha observado prolongaciones asintomáticas en el intervalo PR. Se deben administrar con precaución todos los medicamentos capaces de inducir prolongaciones PR. En pacientes con problemas de conducción pre-existentes, debe usarse con precaución con evaluación de beneficio/riesgo.

- Hemofilia: Se han comunicado casos de aumentos de hemorragia, que incluyen hemartrosis y hematomas de piel espontáneos en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos comunicados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o se reinstauró si se había suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción.

Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

- Redistribución de las grasas y alteraciones metabólicas: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno.

- Hiperglucemia y diabetes: Se han comunicado nuevas apariciones de diabetes mellitus, hiperglucemia y exacerbación de diabetes mellitus existentes en pacientes que recibían inhibidores de la proteasa. En algunos de estos casos la hiperglucemia fue grave y en algunos casos asociada también con cetoacidosis. Muchos pacientes presentaban condiciones médicas confusas, y algunos de ellos necesitaron tratamiento con fármacos que se han asociado al desarrollo de diabetes o hiperglucemia.

- Hiperbilirrubinemia: se observaron elevaciones reversibles de bilirrubina (no conjugada) relacionadas con la inhibición de UDP-glucuronosil transferasa (UGT). El aumento de las transaminasas hepáticas que se presentan con bilirrubina elevada en pacientes que recibieron este medicamento debe evaluarse para etiologías alternativas. Debe considerarse una terapia antirretroviral alternativa a ésta si el paciente está afectado de ictericia. No se recomienda una reducción de la dosis porque podría provocar una disminución del efecto terapéutico o desarrollar resistencia.

- Indinavir está también asociado con la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debida a la inhibición de UGT. Las combinaciones de atazanavir e indinavir no han sido estudiadas y por tanto la administración concomitante de estos fármacos no está recomendada.

– Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento

Varios inhibidores de la proteasa son utilizados según el perfil de resistencias del virus de cada paciente y la tolerancia de los mismos. Siempre en asociación con otros antirretrovirales se utilizan principalmente el Lopinavir/ritonavir, el Nelfinavir o el Indinavir, siendo el Lopinavir/ritonavir el de primera elección. La introducción del Atazanavir supondría la

sustitución en el régimen antirretroviral del inhibidor de la proteasa que previamente tomara el paciente (fundamentalmente Lopinavir/ritonavir).

3. EFICACIA CLÍNICA

Evaluación de la eficacia:

La indicación, así como la dosis aprobada de atazanavir se basa en el recuento de linfocitos CD4+ y niveles plasmáticos de RNA del virus HIV-1 en tres ensayos comparativos en pacientes “naive” y en segunda línea (pacientes tratados previamente) en dos estudios controlados y un estudio piloto (ver tabla 1)

Ensayos en pacientes “naive”: En el caso de pacientes “naive” se dispone de tres ensayos comparativos de una duración de 48 semanas; en los que el efecto de la terapia múltiple con atazanavir (400 mg/día) no ha supuesto diferencias tanto en el recuento de linfocitos CD4+ como en la carga viral respecto al tratamiento de referencia en primera línea (Efavirenz + lamivudina + zidovudina; nelfinavir + lamivudina + estavudina).

Ensayos en pacientes pretratados: En aquellos pacientes con fracaso a uno o más tratamientos previos se dispone de un pequeño ensayo piloto no ciego (AI 424 009) y dos ensayos comparativos no ciegos (AI 424 043 y AI 424 045). Según la agencia europea del medicamento; en el ensayo piloto con 85 pacientes reclutados no pudo interpretarse debido a una alta tasa de interrupciones de tratamiento.

En el ensayo AI 424 043 atazanavir a dosis de 400 mg (no asociado a lopinavir) versus lopinavir+ritonavir en fracaso previo a multiterapia, ha resultado ser menos eficaz que la asociación lopinavir+ritonavir.

En el ensayo AI 424 045, los resultados obtenidos en la semana 16^a disponibles en el informe de la FDA; no se muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a nº de enfermos con una disminución de la carga viral inferior a 400 copias/ml (atazanavir+ritonavir 57% versus lopinavir+ritonavir 60%). En el mismo informe, en la semana 48^a la proporción de pacientes con el mismo objetivo fue de 55% versus 57% respectivamente, y para una carga viral inferior a 50 copias/ml de 38% versus 45% (con ausencia de diferencias estadísticamente significativas). Según un análisis a posteriori en el caso de que aparezcan resistencias en las posiciones 10, 46, 54, 82 o 90 (las más importantes para aparición de resistencias) la asociación lopinavir+ritonavir es la más eficaz.

Tabla1. Ensayos clínicos con Atazanavir								
Referencia	Metodología	Nº pacientes	Trat. comparados	Duración	Respuesta viral (%)		Dismin. carga viral (log 10)	Aum. Linfocitos CD4+
					<400 copias	<50 copias		
AI 424-034	Doble ciego	810 “naive”	ATV (400mg x1)+3TC (150mgx2)+AZT (300mgx2)	48 semanas	67	32	-2.05	176
			EFV (600mg x1)+3TC (150mgx2)+AZT (300mgx2)		62	37	-1.94	160
AI 424-007	Doble ciego (solo ATV)	420 “naive”	ATV (200mg x1)+DDI (400mgx1)+D4T (40mgx2)	48 semanas	64	30	ND*	ND
			ATV (400mg x1)+DDI (400mgx1)+D4T (40mgx2)		62	33	-1.83	221
			ATV (500mg x1)+DDI (400mgx1)+D4T (40mgx2)		60	34	ND	ND
			NFV (1250mg x1)+DDI (400mgx1)+D4T (40mgx2)		61	36	-1.91	185

AI 424-008	Doble ciego (solo ATV)	467 "naive"	ATV (400mg x1)+3TC (150mgx2)+D4T (40mgx2) ATV (600mg x1)+3TC (150mgx2)+D4T (40mgx2) <i>versus</i> NFV (1250mg x1)+3TC (150mgx2)+D4T (300mgx2)	48 semanas	58	33	-1.88	234
					64	37	ND	ND
					59	38	-1.87	211
AI 424-009	No ciego	85 en fracaso de multiterapia (inclusive 1 IP)	ATV (400mg x1)+SQV (1200mgx1)+2 ITIAN ATV (600mg x1)+SQV (1200mgx1)+2 ITIAN <i>versus</i> RTV (400mg x1)+SQV (400mgx2)+2 ITIAN	48 semanas	41	ND	-1.44	109
					29	ND	-1.19	55
					35	ND	-1.66	149
AI 424-043	No ciego	300 en fracaso de multiterapia (inclusive 1 IP)	ATV (400mg x1)+2 ITIAN <i>versus</i> LPV (400mg x2)+RTV (100mgx2)+ 2 ITIAN	24 semanas	47	34	-1.39	101
					65	50	-1.65	121
AI 424-045	No ciego	358 en fracaso de al menos 2 multiterapias con las 3 clases	ATV (300mg x1)+RTV (100mgx1)+ TFV (300mgx1) + 1 ITIAN ATV (400mg x1)+SQV (1200mgx1)+ TFV (300mgx1) + 1 ITIAN <i>versus</i> LPV (400mg x2)+RTV (100mgx2)+ TFV (300mgx1)+1 ITIAN	48 semanas	55	38	-1.58	116
					50	29	-1.61	55
					57	45	-1.70	123

*ND=No determinado

4. SEGURIDAD

Evaluación de la seguridad:

-En el ensayo Atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir (AI424-045) las frecuencias respectivas de hiperbilirrubinemia fueron de 49% versus <1%; de ictericia 16% versus 0% e ictericia conjuntival 16% versus 0%. La hiperbilirrubinemia está asociada a una inhibición enzimática de la conjugación de la bilirrubina, sin embargo la producción de la bilirrubina (hemólisis), su transporte (albúmina), su captación y liberación por parte de los hepatocitos no parece estar afectado por el atazanavir.

-Respecto a los problemas lipídicos, por otra parte frecuentes en el caso de multiterapias asociadas al uso de IP, en el ensayo atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir las frecuencias respectivas de variación de la colesterolemia total respecto del valor basal fueron de -8% versus +6%, el incremento de la tasa de colesterol LDL fue de -10% a +1% y la variación en la triglicerinemias -4% versus +30%. El uso de hipolipemiantes fue menos frecuente en el brazo atazanavir/lopinavir 8% versus 19% sin embargo los problemas de lipoatrofias y lipohipertrofias no fueron más frecuentes en el grupo atazanavir/lopinavir que en el grupo lopinavir/ritonavir.

-Estudios de farmacología animal han puesto en evidencia un riesgo de alargamiento del intervalo QT, y en un ensayo randomizado a doble ciego en individuos sanos reflejo un alargamiento del intervalo PR dosis-dependiente; sin embargo en el trascurso de los ensayos clínicos no se ha demostrado ninguna alteración del intervalo QC, ni Torsades de pointes, ni de muerte súbita. Se recomienda sin embargo emplear con prudencia el atazanavir en aquellos pacientes con problemas conocidos de la conducción cardíaca.

Interacciones: (1)

- El atazanavir ejerce un potente efecto inhibidor sobre el citocromo CYP34A, lo que obliga a no asociarlo a medicamentos cuyo metabolismo dependa en gran proporción de éste enzima (pimozida, dihidroergotamina, ergotamina, cisaprida, antagonistas del calcio, hipolipemiantes inhibidores de la HMG-CoA; inmunosupresores, irinotecan; inhibidores de la fosfodiesterasa 5, etc...). Según un estudio realizado en individuos sanos la biodisponibilidad del atazanavir se ve disminuida al coadministrarlo con tenofovir.

La asociación del Atazanavir con el Efavirenz (que es inductor metabólico) obliga a aumentar la dosis del primero a 400 mg al día y además a potenciarlo con 100 mg de ritonavir para conseguir concentraciones plasmáticas efectivas.

5. COSTE

Evaluación económica:

-Coste tratamiento completo. El coste del tratamiento completo mensual a dosis de 300 mg con Atazanavir es de 454,0€, y de 478,8€ en el caso de asociarlo a ritonavir. El precio del tratamiento completo mensual de la combinación lopinavir/ritonavir es de 385,9€. La asociación atazanavir/ritonavir es un 18,8% más caro que la asociación lopinavir/ritonavir.

En comparación con otros inhibidores de proteasa, y teniendo en cuenta solamente el coste del medicamento:

Coste tratamiento mensual en €				
	Indinavir (Crixivan)	Nelfinavir (Viracept)	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)	Atazanavir+Ritonavir (Reyataz+ Norvir)
Dosis/día	800mg c8h	1250mg c12h	400/100mg c12h	300+100 mg c24h
Coste mensual (30 días)	277,7	348,0	385,9	478,8

El coste mensual de un tratamiento con Atazanavir/Ritonavir es entre un 24,1% y un 72,4% más alto que con otros IP

-Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Hospital Ramón y Cajal y coste estimado anual.

La estimación anual de pacientes a recibir tratamiento de Atazanavir es de 250 pacientes (fuente: Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas)..

En fecha actual (mes de Febrero 2005) están recibiendo tratamiento 215 pacientes con Atazanavir (de los que 192 estaban incluidos en el ensayo clínico y el resto han comenzado tras comunicación a la Dirección Médica de su inicio).

6. VALORACIÓN

-Eficacia en pacientes naive: Las terapias a base de atazanavir (400 mg) no parecen ser más eficaces que las terapias de referencia, además no están indicadas en ficha técnica.

-Eficacia en pacientes tratados previamente: Igualmente que en el caso anterior no parece que se consigan mejores resultados al combinar atazanavir 300 mg +ritonavir 100 mg que en la combinación lopinavir/ritonavir.

-Seguridad: Los datos disponibles apuntan a una menor alteración de los parámetros lipídicos en los pacientes tratados con Atazanavir que con otros IP. En cuanto a la lipodistrofia y lipoatrofia, el seguimiento probablemente no es lo suficientemente largo para evaluar diferencias si las hay. Las interacciones con otros fármacos son similares a otros IP (Lopinavir/Ritonavir) con los que se ha comparado.

-Adherencia: es el único inhibidor de la proteasa de administración una vez al día, lo cual supone una mejora importante ya que permite regímenes altamente activos pero de una administración única diaria, lo que según todos los estudios ayuda extraordinariamente al cumplimiento terapéutico.

-Coste: El coste del tratamiento completo mensual a dosis de 300 mg con Atazanavir es de 454,05€, y de 478,8€ en el caso de asociarlo a ritonavir. El precio del tratamiento completo mensual de la combinación lopinavir/ritonavir es de 385,9€. La asociación atazanavir/ritonavir es un 24,1% más caro que la asociación lopinavir/ritonavir.

CONCLUSIONES:

En los pacientes HIV pretratados con múltiples terapias, el atazanavir es una alternativa más para el clínico (especialmente importante para pacientes con virus multirresistentes por múltiples tratamientos previos) y aporta principalmente una reducción en el número de unidades a ingerir y que permite regímenes altamente activos con una administración única diaria.

Su eficacia en situación de pacientes pretratados únicamente queda reflejado en un solo ensayo comparativo en el que no se demuestra una ventaja de la combinación atazanavir/ritonavir respecto al tratamiento con lopinavir/ritonavir.

Se propone aprobar el uso de Atazanavir en el tratamiento de la infección HIV en adultos previamente tratados que presenten hiperlipemias y/o sean intolerantes a otros IP y en combinación con otros agentes antirretrovirales, teniendo en cuenta que no se espera eficacia en aquellos pacientes tratados previamente con terapia antirretroviral con cepas virológicas multiresistentes a inhibidores de proteasas (>4 mutaciones).

Establecer como recomendaciones de uso:

-Fármaco de uso restringido, prescripción por parte de facultativos del Servicio de Enfermedades Infecciosas (y ocasionalmente por el Servicio de Medicina Interna) según protocolos y recomendaciones de la SEIMC y otras guías de actualización periódica (USPHS/IDSA)

-En este momento fármaco recomendado en pacientes pretratados que no toleran otros IP o con los que existe toxicidad en forma de hiperlipemia o resistencia a las otras alternativas.

-No recomendado como tratamiento inicial en pacientes “naive” (no incluido en ficha técnica). En caso de alguna excepción (por motivos especiales de adherencia, intolerancia, etc.), se propone **valoración previa a su prescripción por el Jefe de Servicio de Enfermedades Infecciosas.**

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Badaro R et al. Antiviral Ther 2003, (abs.118) 8: 212-213.
2. De Jesús E et al. AI424-045. Abstract 547 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections, February 8-11, 2004.
3. Ficha técnica Atazanavir. Bristol Myers Squibb.
4. Haas et al. AIDS 2003 17(9): 1339-1349
5. Informe EMEA. Atazanavir Marzo 2004.
6. Informe FDA. Clinical Review Atazanavir June 2003.
7. La Revue Prescribe Septembre 2004/tome 24 nº 253:5761-5765
8. Monografía del producto Reyataz
9. Murphy RL et al. AIDS 2003 17(18) :2603-2614
10. Sanne I et al. JAIDS, 2003 32(1):18-29.

Realizado por:

Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal

Fecha: marzo 2005