

# DARUNAVIR

## Tratamiento VIH-1 en pacientes naïve

Informe para el Comité de actualización de la  
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
18/06/2010

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

**Fármaco:** Darunavir

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento del paciente VIH naïve, en asociación con otros antirretrovirales

**Autores / Revisores:** Ana Belén Morillo Mora<sup>1</sup>, Encarnación Atienza Gil<sup>2</sup>, Ramón Morillo Verdugo<sup>3</sup>, Carmen Gallego Fernández<sup>1</sup>, Pilar Gómez Germá<sup>2</sup>. <sup>1</sup>UGC Farmacia Hospitalaria. HRU Carlos Haya (Málaga), <sup>2</sup>Servicio Farmacia Hospital SAS Jerez de la Frontera (Cádiz) <sup>3</sup> UGC Farmacia Hospitalaria. Hospital de Valme (Sevilla).

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No existe conflicto de intereses.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Darunavir

**Nombre comercial:** Prezista

**Laboratorio:** Janssen-Cilag

**Grupo terapéutico.** Denominación: Antirretrovirales Código ATC: JO5AE10

**Vía de administración:** Oral

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

**Vía de registro:** Centralizado EMEA 12/02/07. Última renovación: 12/02/09

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Darunavir 400 mg	60	662074	7.4 €

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción.

Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

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

EMEA - AEMyPS: Darunavir 400mg, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), en combinación con otros medicamentos antirretrovirales (ARV) en pacientes adultos que nunca

han recibido tratamiento antirretroviral (TAR-naïve). Además, Darunavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en combinación con otros medicamentos ARV, en pacientes adultos previamente tratados, incluyendo aquellos que han sido ampliamente pretratados, y para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en niños y adolescentes previamente tratados a partir de los 6 años y con al menos 20 kg de peso.

FDA: Darunavir, coadministrado con ritonavir y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para el tratamiento del VIH-1. Además, Darunavir coadministrado con ritonavir y en combinación con otros fármacos ARV está indicado para el tratamiento del VIH-1 en pacientes pediátricos de más de 6 años.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Pacientes adultos naïve: la dosis recomendada es de 800 mg (2 comprimidos de 400 mg) administrados con 100 mg de ritonavir una vez al día con alimentos. El tipo de alimento consumido no influye en la exposición a darunavir.

Pacientes previamente tratados con ARV: la dosis recomendada es de 600 mg administrados dos veces al día, junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día.

##### Poblaciones especiales

Niños y adolescentes:

Pacientes pediátricos previamente tratados con ARV (de 6 a 17 años y un peso de al menos 20 kg):

Dosis recomendada para el tratamiento de pacientes pediátricos previamente tratados (de 6 a 17 años) para comprimidos de Darunavir y ritonavir	
Peso corporal (kg)	Dosis
≥ 20 kg—< 30 kg	375 mg Darunavir /50 mg ritonavir dos veces al día
≥ 30 kg—< 40 kg	450 mg Darunavir /60 mg ritonavir dos veces al día
≥ 40 kg	600 mg Darunavir /100 mg ritonavir dos veces al día

La dosis recomendada de Darunavir con dosis bajas de ritonavir no debe sobrepasar la dosis recomendada para adultos (600/100 mg dos veces al día).

Niños previamente tratados con ARV menores de 6 años o que pesan menos de 20 kg y pacientes pediátricos naïve a ARV: no se recomienda el uso de Darunavir en este grupo debido a que no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad, eficacia y farmacocinética.

Pacientes de edad avanzada: usar con precaución debido a que en esta población la información disponible es limitada.

Insuficiencia hepática: Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) no se recomienda ajuste de dosis, pero se debe usar con precaución. La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición de darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad, por lo tanto, no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal: no es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Embarazo: no existen estudios adecuados y bien controlados. Darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir sólo deberá usarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

#### 4.4 Farmacocinética.

Darunavir se metaboliza fundamentalmente a través del CYP3A. Ritonavir es inhibidor de esta enzima por lo que incrementa considerablemente la concentración plasmática de darunavir. Siempre debe administrarse vía oral junto con ritonavir como potenciador farmacocinético. Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas (junto con ritonavir) en 2.5-4 horas. Debe administrarse con comida ya que la biodisponibilidad de darunavir (administrado con ritonavir) en ayunas disminuye un 30%.

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

IP/r	Nº C/D	QD	Ventajas	Inconvenientes
Atazanavir/rit	2	Sí	Perfil lipídico favorable Solo 2 comprimidos/día Solo 100 mg/día de RTV	Interacción con antiácidos Puede provocar ictericia Coste elevado Refrigeración de RTV
Fosamprenavir/rit	3*	Sí <sup>&amp;</sup>	Fácil administración Experiencia acumulada	Solo considerado preferente si 700/100 mg cada 12 horas 200 mg/día de RTV* Perfil lipídico desfavorable EE AA gastrointestinales Refrigeración de RTV
Lopinavir/rit	4	Sí	Único IP/r coformulado Más experiencia largo plazo Recomendado en gestación	200 mg/día de RTV* Perfil lipídico desfavorable EE AA gastrointestinales
Saquinavir/rit	4*	Sí <sup>&amp;</sup>	Perfil lipídico favorable Bien tolerado Más experiencia largo plazo	EE AA gastrointestinales Mayor número de comp.* Refrigeración de RTV

(&): Aunque puede administrarse una sola vez al día, las guías de TAR solo consideran que es una opción preferente si se administra cada 12 horas. (\*): Administrado dos veces al día.

## 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 informe de la FDA para la actualización de la indicación. En ambos se describe únicamente el estudio ARTEMIS, el cual ha dado lugar a la autorización por parte de la EMEA y de la FDA de la indicación estudiada. Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, encontrándose dos artículos publicados sobre el estudio ARTEMIS, uno de ellos contenía los resultados del ensayo a las 48 semanas y el otro a las 96 semanas. Este último artículo no contiene objetivos ya fijados en protocolo, si no que se presenta como un análisis preplaneado para exponer los resultados obtenidos a las 96 semanas. Los resultados de estos dos artículos son los considerados para realizar la evaluación de la nueva indicación de darunavir.

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Vna Lunzen J, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008, 22:1389-1397.

**-Nº de pacientes:** Para el análisis por protocolo: 686. Para el análisis por intención de tratar (ITT): 689.  
**-Diseño:** Fase III, randomizado, abierto, multicéntrico e internacional.  
**-Tratamiento grupo activo** con DRV/r: 800/100 mg/día y **tratamiento grupo control** con LPV/r: 800/200 mg/día. Ambos en combinación con dosis fijas de Tenofovir (300mg/día) y Emtricitabina (200mg/día).  
**-Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años infectados por VIH-1 no tratados previamente con terapia ARV y con al menos una CV plasmática de 5000 copias/ml. Pacientes coinfectados con hepatitis B o C crónicas fueron admitidos si estaban clínicamente estables y no requerían tratamiento durante el estudio.  
**-Criterios de exclusión:** pacientes en estadio de SIDA, enfermedad clínicamente significativa, función hepática disminuida o descompensada, hepatitis viral aguda al screening o aclaramiento de creatinina menor de 70ml/min. Individuos con infección primaria por VIH, embarazadas o lactantes. Pacientes con valores de laboratorio anormales de grado 3 o 4 con algunas excepciones (diabetes o elevaciones de glucosa, triglicéridos o colesterol asintomáticos) a menos que la evaluación clínica las identificara como riesgo para la salud.  
**-Pérdidas:** 3 pacientes en la rama del grupo activo.  
**-Tipo de análisis:** análisis por protocolo para el objetivo primario (estudio de no inferioridad) y por intención de tratar en el estudio de superioridad y en la evaluación de los objetivos secundarios.  
**-Variable principal de eficacia:** porcentaje de pacientes con reducción de la CV <50 copias/mL a las 48 semanas de tratamiento.  
**-Variables secundarias de eficacia:** porcentaje de pacientes con otros parámetros virológicos e inmunológicos a la semana 192 (incluido la proporción de pacientes con <400 copias/ml, cambio en la CV y recuento de CD4 con respecto a los valores iniciales), evaluación de la seguridad y tolerabilidad, estudio de superioridad de DRV/r vs LPV/r.

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	DRV/r (340 pac)	LPV/r (346 pac)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal -CV<50 copias/mL a la 48 sem	285 (83.8%)	271 (78.3%)	5.5% (-0.3% a 11.3%)	<0.001	19 (9 a -334)
Variable evaluada en el estudio	DRV/r (343 pac)	LPV/r (346 pac)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultados secundarios de interés					
-CV<50 copias/mL a la 48 sem (estudio de superioridad)	287 (83.7%)	271 (78.3%)	5,3% (-0,5% a 11,2%)		
-CV<400 copias/mL a la 48sem	301 (87.8%)	295 (85.3%)	2,5% (-2,6% a 7,6%)		
-Descenso CV $\geq 2\log_{10}$ copias/mL	294 (85.7%)	293 (84.7%)	1% (-4,3% a 6,3%)		
-Incremento medio de CD4 (cel/ $\mu$ L)	137	141			
Resultados por subgrupos: CV<50 copias/mL a la sem 48					
-CV basal:					
$\geq 100.000$ copias/mL	92/117 (79%)	80/120 (67%)	12%(0.7% a 23.2%)	<0.05	9 (5 a 143)
<100.000 copias/mL	194/226 (86%)	192/226 (85%)	0,9% (-5,6% a 7,4%)		
-Recuento CD4 basal:					
<50 cel/ $\mu$ L	23/30 (77%)	20/30 (67%)	10% (-12,7% a 32,7%)		
50-200 cel/ $\mu$ L	89/111 (80%)	84/118 (71%)	9% (-2% a 20%)		
$\geq 200$ cel/ $\mu$ L	176/202 (87%)	166/198 (84%)	3,3% (-3,6% a 10,2%)		

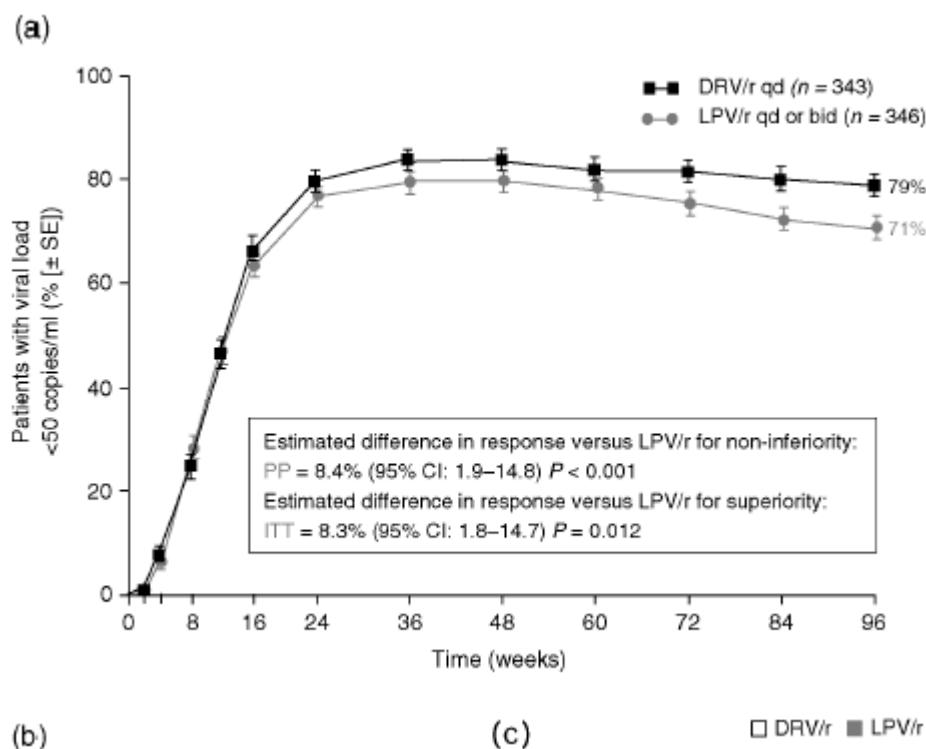
Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. AIDS 2009, 23:1679-1688.

**-Nº de pacientes:** Para el análisis por protocolo: 686. Para el análisis por intención de tratar (ITT): 689.  
**-Diseño:** Fase III, randomizado, abierto, multicéntrico e internacional.  
**-Tratamiento grupo activo** con DRV/r: 800/100 mg/día y **tratamiento grupo control** con LPV/r: 800/200 mg/día. Ambos en combinación con dosis fijas de Tenofovir (300mg/día) y Emtricitabina (200mg/día).  
**-Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años infectados por VIH-1 no tratados previamente con terapia ARV y con al menos una CV plasmática de 5000 copias/ml. Pacientes coinfectados con hepatitis B o C crónicas fueron admitidos si estaban clínicamente estables y no requerían tratamiento durante el estudio.  
**-Criterios de exclusión:** pacientes en estadio de SIDA, enfermedad clínicamente significativa, función hepática disminuida o descompensada, hepatitis viral aguda al screening o aclaramiento de creatinina menor de 70ml/min. Individuos con infección primaria por VIH, embarazadas o lactantes. Pacientes con valores de laboratorio anormales de grado 3 o 4 con algunas excepciones (diabetes o elevaciones de glucosa, triglicéridos o colesterol asintomáticos) a menos que la evaluación clínica las identificara como riesgo para la salud.  
**-Pérdidas:** 3 pacientes en la rama del grupo activo.  
**-Tipo de análisis:** análisis por protocolo para el objetivo primario (estudio de no inferioridad) y por intención de tratar en el estudio de superioridad y en la evaluación de los objetivos secundarios.  
**-Variable principal de eficacia:** porcentaje de pacientes con reducción de la CV <50 copias/mL a las 96 semanas de tratamiento.  
**-Variables secundarias de eficacia:** análisis de superioridad en el caso de alcanzar la no inferioridad, evaluación a largo plazo de la seguridad y tolerabilidad y evaluación de la durabilidad de la respuesta virológica.

### Resultados

Variable evaluada en el estudio	DRV/r	LPV/r	RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultado principal -CV<50 copias/mL a la 96 sem	79%	71%	8.4% (1.9%-14.8%)	<0.001	
Variable evaluada en el estudio	DRV/r (343 pac)	LPV/r (346 pac)	RAR (IC95%)	p	NNT (IC95%)
Resultados secundarios de interés -CV<50 copias/mL a la 96 sem (estudio de superioridad)	271 (79%)	246 (71%)	7.9% (1,5% a 14,3%)	0,012	13 (7 a 67)
Resultados por subgrupos: CV<50 copias/mL a la sem 96					
-CV basal:					
≥100.000 copias/mL	89/117 (76,1%)	76/120 (63,3%)	12,7% (1,2% a 24,3%)	0,023	8 (5 a 84)
<100.000 copias/mL	183/226 (81%)	170/226 (75,2%)	5,8% (-1,9% a 13,4%)		
-Recuento CD4 basal:					
<200 cel/μL	111/141 (78,7%)	96/148 (64,9%)	13,9% (3,6% a 24,1%)	0,009	8 (5 a 28)
≥200 cel/μL	160/202 (79,2%)	149/198 (75,3%)	4% (-4,3% a 12,2%)		
-Comparación con LPV/r b.i.d.	79%	72% (n=258)		0,038	
-Comparación con LPV/r q.d.	79%	69% (n=51)			

Gráfico 1. Respuesta virológica del estudio a las 96 semanas.



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

El ensayo describe la población por protocolo como todos los pacientes randomizados que recibieron medicación de estudio y no consumieron terapia no permitida durante más de una semana. Esta definición permite que las diferencias entre la población por protocolo y por intención de tratar sean mínimas, perdiéndose sólo tres pacientes en el grupo de DRV/r y ninguno en el grupo de LPV/r. Sin embargo, en el resumen de discontinuaciones se describen pérdidas de seguimiento, retirada de consentimiento, abandonos por efectos adversos, etc, que darían lugar a una población menor en el punto de corte del estudio, una población que incluso sería insuficiente para determinar la no inferioridad con suficiente poder estadístico. Por otro lado, en el estudio no se especifica las causas por las que se perdieron los tres pacientes en la rama de DRV/r.

En cuanto a la posología, en el grupo de LPV/r hubo una gran variabilidad con respecto a la presentación y el número de tomas recibidas por los pacientes. En el caso de la presentación, algunos pacientes tomaron cápsulas de gelatina blanda y otros comprimidos, y la gran mayoría empezaron con cápsulas y cambiaron a comprimidos.

La pauta qd de Lopinavir fue aceptada para ser incluida en el estudio debido a su bioequivalencia con la fórmula bid y al bajo porcentaje de pacientes a incluir en el grupo qd.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

LPV/r es uno de los IP utilizados para terapia de inicio, aunque actualmente otros fármacos de la misma familia han demostrado ser no inferiores en cuanto a eficacia y seguridad. Otra de las alternativas posibles podría ser la prescripción simultánea de dos análogos de nucleósidos junto con un no análogo (efavirenz) para la cual existe una coformulación específica a administrar en un único comprimido una vez al día.

-Relevancia clínica de los resultados:

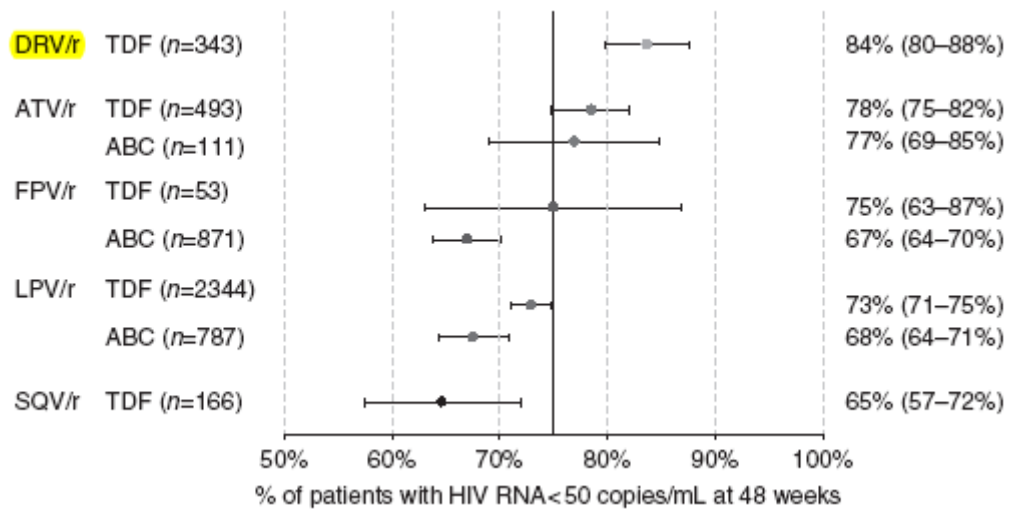
Los resultados son clínicamente relevantes en general, cumpliendo los requisitos de no inferioridad a las 48 y 96 semanas, así como de superioridad en la semana 96, según los datos publicados del estudio ARTEMIS.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

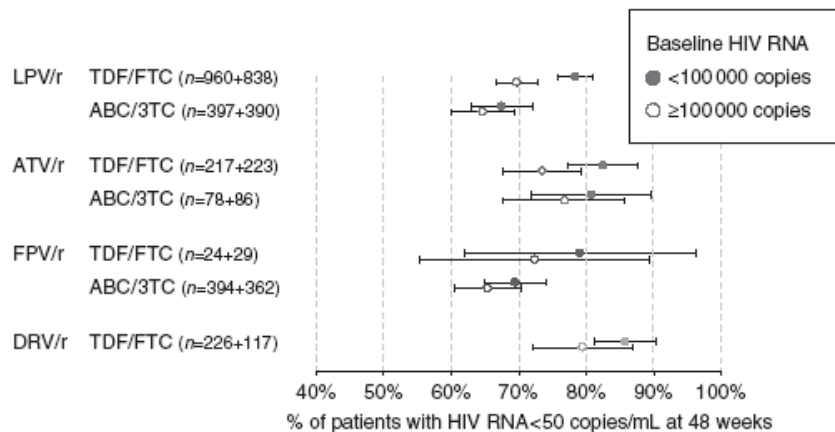
Existe un metaanálisis publicado en 2009 (Hill A. HIV Med 2009) Este estudio incluyó 5.168 pacientes procedentes de los 12 ensayos clínicos más representativos desarrollados en pacientes naïve y que pone en perspectiva el papel del estudio ARTEMIS y del tratamiento con DRV/r. Según los autores el estudio ARTEMIS es el primer estudio que ha conseguido demostrar superioridad en eficacia frente a LPV/r a las 96 semanas (PP e ITT), indicándose que DRV/r es una de las opciones de tratamiento más eficaces, incluso en pacientes con elevada carga viral.

Baseline data and summary 48-week efficacy									
Trial (reference)	PI	NRTI	n	Age	(%) Male	(%) White	CD4 count (cells/uL)	Viral load (log <sub>10</sub> HIV-1 RNA copies/mL)	<50 copies/mL at week 48 (%)
ARTEMIS [8]	DRV/r	TDF/FTC	343	36	70	40	228	4.9	84
CASTLE [12]	ATV/r	TDF/FTC	440	34	69		205	5.0	78
ALERT [10]	ATV/r	TDF/FTC	53	40	89	49	188	4.9	83
SHARE [18]	ATV/r	ABC/3TC	111	38	91	54	208	5.1	77
<b>ARTEMIS [8]</b>	<b>LPV/r</b>	<b>TDF/FTC</b>	<b>346</b>	<b>35</b>	<b>70</b>	<b>44</b>	<b>218</b>	<b>4.8</b>	<b>78</b>
CASTLE [12]	LPV/r	TDF/FTC	443	36	69		204	5.0	76
GEMINI [7]	LPV/r	TDF/FTC	171	37	77	44	153	5.2	64
ABT 418 [15]	LPV/r	TDF/FTC	75	39	81	56	214	4.8	64
ABT 418 [15]	LPV/r <sup>†</sup>	TDF/FTC	115	38	79	51	232	4.6	70
ABT 730 [16]	LPV/r <sup>†</sup>	TDF/FTC	333	39	80	78	216	4.9	77
ABT 730 [16]	LPV/r	TDF/FTC	331	39	77	73	215	5.1	76
BI1182.33 [13]	LPV/r	TDF/FTC	185	36	78	72	228	5.1	69
HEAT [4]	LPV/r	TDF/FTC	345	39	80	50	193	4.8	67
HEAT [4]	LPV/r	ABC/3TC	343	38	84	52	214	4.9	68
KLEAN [9]	LPV/r	ABC/3TC	444	37	78	56	194	5.1	65
ALERT [10]	FPV/r*	TDF/FTC	53	40	79	64	161	4.9	75
SOLO [14]	FPV/r	ABC/3TC	322	36	70	51	166	4.8	69
KLEAN [9]	FPV/r	ABC/3TC	434	38	78	61	188	5.1	66
REDUCE [17]	FPV/r	ABC/3TC	57	40	81	46	179	4.9	63
REDUCE [17]	FPV/r*	ABC/3TC	58	39	81	36	259	4.7	67
GEMINI [7]	SQV/r	TDF/FTC	166	38	81	49	156	5.2	65

**Gráfico 2. porcentaje de pacientes con CVP indetectable en los estudios en pacientes naive de inhibidores de la proteasa combinados con ABC/3TC o FTC/TDF.**



**Gráfico 3. porcentaje de pacientes con CVP indetectable en los estudios en pacientes naive de inhibidores de la proteasa combinados con ABC/3TC o FTC/TDF, según CVP basal.**



#### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

##### Guías de práctica clínica:

En la actualidad para las guías de GESIDA-PNS, la IAS-USA y el MSJS-F son opciones preferentes cualesquiera de los cinco IP/r; para la de la EACS todos ellos excepto FPV/r; y para la del DHHS solo ATV/r y DRV/r lo son, pues LPV/r solo se considera como tal en mujeres embarazadas. En contraposición, para las guías de la BHIVA todos los IP/r constituyen alternativas a EFV. Puesto que un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que, tanto a las 48 como a las 96 semanas, la eficacia y seguridad de LPV/r no difiere significativamente de si se administra una (800/100 mg/24 h) o dos veces al día (400/100 mg/12 h), la EMEA ha autorizado el uso de LPV/r una vez al día y algunas guías han incluido ya esta pauta entre las opciones preferentes, aunque otras la han encuadrado dentro de las alternativas. Varias de las mencionadas guías admiten a ATV sin potenciar (siempre que no se administre junto a TDF ni a ddI + 3TC) como una alternativa o un recurso “aceptable” para pacientes con importantes trastornos metabólicos o alto riesgo cardiovascular que, por diversos motivos requieran ser tratados con un IP.



La decisión en un paciente naïve, se centra pues en la utilización como tercer fármaco de un IP o un No análogo de nucleósido (fundamentalmente efavirenz). En la tabla siguiente se exponen las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos.

	Ventajas	Inconvenientes
<b>EFV</b>	<p>Prolongada vida media</p> <p>Menor nº de comprimidos (existe una coformulación de solo 1 al día)</p> <p>Menos efectos metabólicos que varios IP/r</p> <p>Preserva los IP/r para el futuro</p> <p>Menor coste asociado</p>	<p>Baja barrera genética frente a la resistencia</p> <p>Resistencia cruzada con nevirapina</p> <p>Mayor riesgo de resistencia a ITIAN que Los regímenes basados en IP/r</p> <p>Desarrollo de resistencia a etravirina si se acumulan mutaciones</p> <p>La resistencia primaria frente a EFV es más frecuente que frente a los IP</p> <p>Trastornos neuropsiquiátricos frecuentes</p> <p>Teratogenicidad</p> <p>Posible asociación con lipoatrofia si se combinan con los análogos de timidina</p>
<b>IP/r</b>	<p>Alta barrera genética frente a la resistencia</p> <p>El desarrollo de resistencia a IP es muy infrecuente pese a su fracaso</p> <p>El desarrollo de resistencia frente a ITIAN es menos frecuente que con los regímenes basados en ITINN</p> <p>Se asocian generalmente con un mayor aumento de linfocitos CD4+</p> <p>Pueden utilizarse en mujeres con deseo o riesgo de embarazo</p> <p>Preserva los ITINN para el futuro</p>	<p>Todas las pautas preferentes incluyen RTV con los inconvenientes que ello conlleva</p> <p>Más frecuente toxicidad metabólica con diversos IP/r</p> <p>Más frecuente intolerabilidad gastro-intestinal con diversos IP/r</p> <p>Mayor nº de comprimidos</p> <p>Inexistencia de coformulaciones y necesidad de refrigeración (excepto LPV/r)</p> <p>Interacciones farmacológicas más numerosas y potencialmente graves que EFV (en particular con RTV)</p>

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

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

**Referencia:** Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Vna Lunzen J, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008, 22:1389-1397.

**Resultados de seguridad**

Variable de seguridad evaluada en el estudio	DRV/r (n= 343)	LPV/r (n=346)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)*
EA descritos:					
≥ 1 EA	309 (90%)	328(95%)	-4,7% (-8,6% a -0,8%)		
≥ 1 EA grave	25(7%)	41(12%)	-4,6% (-8,9% a -0,2%)		
≥ 1 EA grado 3-4	64 (19%)	75(22%)	-3% (-9% a 3%)		
≥ 1 EA motivo suspensión tto	12(3%)	24(7%)	-3,4% (-6,7% a -0,1%)	<0.05	30 (15 a1000)
EA grado 2-4 posiblemente relacionados con el fco en ≥ 2% pacientes					
-Gastrointestinales (todos los EA)	23(7%)	47(14%)	-6,9% (-11,4% a -2,4%)	<0.01	15 (9 a 42)
-Diarrea	14(4%)	34(10%)	-5,7% (-9,5% a -2%)	<0.01	18 (11 a 50)
-Nausea	6(2%)	10(3%)	-1,1% (-3,4% a 1,1%)		
-Rash	9(3%)	4(1%)	1,5% (-0,6% a 3,5%)		
Parámetros analíticos anormales grado 2-4 en ≥ 2% pacientes					
-Alanina aminotransferasa	29(8%)	35(10%)	-1,7% (-6% a 2,7%)		
-Aspartato aminotransferasa	32(9%)	31(9%)	0,4% (-3,9% a 4,7%)		
-Hiperbilirrubinemia	2(<1%)	11(3%)	-2,6% (-4,6% a -0,6%)		
-Triglicéridos	10(3%)	38(11%)	-8,1% (-11,8% a -4,3%)	<0.0001	13 (9 a 24)
-Colesterol total	44(13%)	78(23%)	-9,7% (-15,4% a -4,1%)	<0.01	11 (7 a 25)
-LDL	44(13%)	36(10%)	2,4% (-2,4% a 7,2%)		
-Hiperglucemia	22(6%)	23(7%)	-0,2% (-3,9% a 3,5%)		
-Amilasa pancreática	23(7%)	17(5%)	1,8% (-1,7% a 5,3%)		
-Neutrófilos	27(8%)	10(3%)	5% (1,6% a 8,3%)		

La mayoría de los efectos adversos (EA) fueron de grado 1 o 2 y las suspensiones de tratamiento por razones de seguridad fueron muy infrecuentes, aunque lo fueron más en el comparador LPV/r (7%) que en el fármaco a estudio 3% (p<0.05 post hoc).

Los efectos adversos más comunes (independientemente de la causa y severidad) fueron diarrea, náuseas, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor abdominal, vómitos y tos. Los efectos adversos más graves fueron más frecuentes también en el comparador (7% vs 12%). Sólo 2 pacientes discontinuaron tratamiento por EA grave en el brazo de DRV/r (<1%) y 6 pacientes en el brazo LPV/r (2%),.

De las discontinuaciones de tratamiento, sólo 1 caso en el brazo DRV/r y 3 casos en LPV/r fueron considerados EA posiblemente relacionados con el tratamiento.

Se reportan 4 muertes, (1 en DRV/r y 3 en LPV/r) en ningún caso considerada relacionada con el tratamiento.

Con respecto a los EA gastrointestinales grado 2-4 posiblemente relacionadas, fue mayor en el comparador (p<0.01), así como los casos de diarrea.

La incidencia de rash fue similar en ambos brazos. Merece especial atención un caso de síndrome de Steven-Johnson en el brazo de DRV/r, que aunque no se excluyó como causa probable, también existían otros factores que pudieron contribuir al evento.

También se observaron alteraciones de parámetros de laboratorio, comparables en ambos brazos y de grado 1-2. Las elevaciones de grado 2-4 en las cifras de triglicéridos y colesterol fueron menos frecuentes con DRV/r que con LPV/r.

Cuando el esquema de tratamiento incluía Tenofovir, se monitorizó el aclaramiento de creatinina, no observándose cambios apreciables.

A continuación se exponen los resultados en seguridad a las 96 semanas:

<b>Referencia: Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. AIDS 2009, 23:1679-1688</b>					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>DRV/r (n= 343)</b>	<b>LPV/r (n=346)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)*</b>
-Discontinuaciones por EA <sup>a</sup>	13 (4%)	32 (9%)	-5,5% (-9,1 a -1,8%)		
-EA graves	34 (10%)	55 (16%)	-6% (-11% a -1%)		
-EA graves posiblemente relacionados con IP	3 (1%)	10 (3%)	-2% (-4% a 0%)		
-EA motivo de retirada fco	19 (5.5%)	35 (10.1%)	-4,6% (-8,6% a -0,6%)		
-EA grado 2-4 posiblemente relacionados con el fco en ≥ 2% pacientes				<0.001	15 (10 a 34)
-Todos	80 (23%)	119 (34%)	-11,1% (-17,8% a -4,4%)		
-Gastrointestinales	23 (7%)	52 (15%)	-8,3% (-12,9% a -3,7%)		
-Diarrea	14 (4%)	38 (11%)	-6,9% (-10,8% a -3%)		
-Nausea	6 (2%)	10 (3%)	-1,1% (-3,4% a 1,1%)		
-Rash	9 (3%)	5 (1%)	1,2% (-0,9% a 3,3%)		
-Parámetros analíticos anormales grado 2-4 en ≥ 2% pacientes				<0.01	11 (7 a 27)
-Alanina aminotransferasa	38 (11%)	40 (12%)	-0,5% (-5,2% a 4,2%)		
-Aspartato aminotransferasa	39 (11%)	35 (10%)	1,3% (-3,4% a 5,9%)		
-Neutrófilos	30 (9%)	11 (3%)	5,6% (2,1% a 9,1%)		
-Hiperglucemia	28 (8%)	26 (8%)	0,6% (-3,4% a 4,7%)		
-Amilasa pancreática	25 (7%)	18 (5%)	2,1% (-1,5% a 5,7%)		
-Fosfatasa alcalina	5 (2%)	5 (2%)	0% (-1,8% a 1,8%)		
-Tiempo tromboplastina parcial	8 (2%)	9 (3%)	-0,3% (-2,6% a 2%)		
-Lipasa pancreática	8 (1%)	8 (2%)	0% (-2,2% a 2,3%)		
-Hiperbilirrubinemia	4 (1%)	17 (5%)	-3,7% (-6,3% a -1,2%)		
-Tiempo de protrombina	2 (1%)	7 (2%)	-1,4% (-3,1% a 0,2%)		
-Colesterol total	60 (18%)	95 (28%)	-10% (-16,2% a -3,8%)		
-LDL calculada	62 (18%)	50 (15%)	3,6% (-1,9% a 9,1%)		
-Triglicéridos	15 (4%)	46 (13%)	-8,9%(-13,1% a -4,7%)		

A las 96 semanas, DRV/rtv 800/100 mg una vez al día se mostró seguro y bien tolerado, con muy pocas discontinuaciones de tratamiento por este motivo 4% frente a 9%, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Los EA que presentan diferencias significativas son los siguientes: diarrea grado 2-4 posiblemente relacionada con el tratamiento, siendo un 4% en el grupo de DRV/rtv y un 11% en el amparador LPV/rtv. Entre las anomalías presentadas merece la pena destacar la menor influencia en el brazo de DRV/rtv que en el comparador, tanto en el Colesterol total (18% vs 28%) como en Triglicéridos (4% vs 13%), en ambos caso estadísticamente significativos.

Los hallazgos en seguridad en pacientes naive, teniendo en cuenta los resultados combinados del ensayo en los dos períodos de evaluación (48 y 96 semanas), son similares a los mostrados en los ensayos clínicos en pacientes previamente tratados, mostrando un perfil de seguridad similar a otros inhibidores de proteasa.

La mayoría de los EA son leves. El más común la diarrea, algo más frecuente en el grupo del LPV/r que en el fármaco a estudio (46,5% vs 23%). También se reportan náuseas (25,1% vs 13,7%), dolor de cabeza (7,8% vs 6,1%), dolor abdominal (6,6% vs 3,5%) y vómito (7,8% vs 3,25) siempre algo más frecuente en el brazo del comparador.

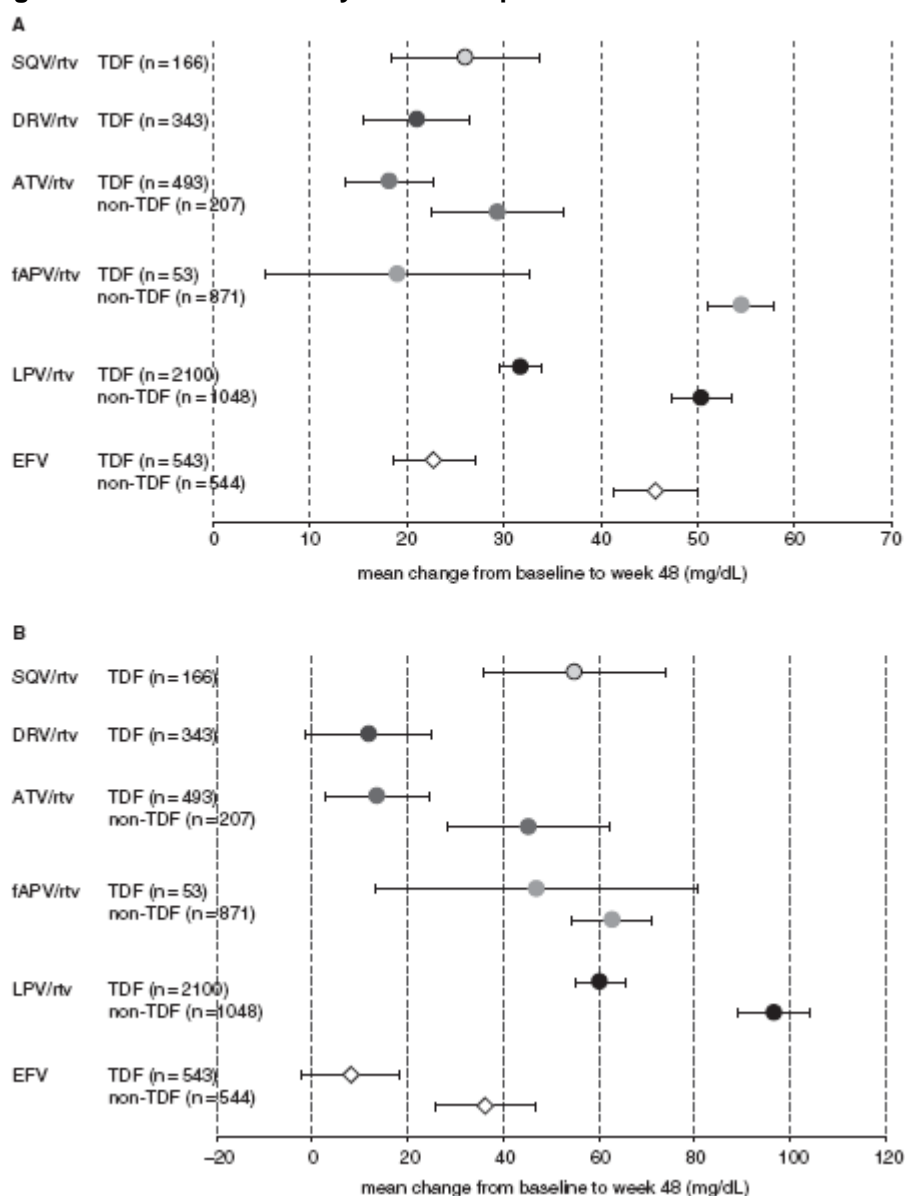
**6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.**

Ver apartado 6.2

**6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.**

Los datos del metanálisis de Hill mostraron que no había diferencias significativas en la evolución del perfil lipídico entre los pacientes que habían recibido DRV/r, SQV/r, o ATV/r. En cambio, sí se objetivó una elevación lipídica -con diferencias significativas respecto a estos- entre pacientes que tomaron LPV/r y fAPV/r. Con ello, se establecen “dos niveles diferentes” en inhibidores de la proteasa considerando su repercusión en el perfil lipídico: DRV/r, ATZ/r y SQV/r por un lado y LPV/r y fAPV/r por otro, con diferencias significativas ( $p < 0,001$ )

**Gráfico 4. media en el cambio de colesterol total (A) y en el cambio de triglicéridos (B) según los datos de los ensayos clínicos para cada IP.**



Tomado de Hill A.

**Gráfico 5. Porcentaje de pacientes con eventos adversos gastrointestinales a la semana 48 de los diferentes IP comercializados para la indicación de pacientes naive.**

**Table 4. Percentage of patients with at least one grade 2-4 gastrointestinal adverse event up to week 48, at least possibly related to study drug: clinical trials of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors plus boosted protease inhibitor-based HAART in naive patients**

Trial	Treatment arm	(n)	Grade 2-4, drug-related		
			Diarrhea	Nausea	Vomiting
ARTEMIS:	TDF/FTC + DRV/r	343	4%	2%	na
ARTEMIS	TDF/FTC + LPV/r (sgc)	346	10%	3%	na
CASTLE	TDF/FTC + ATV/r	441	2%	4%	na
CASTLE	TDF/FTC + LPV/r (sgc)	437	11%	8%	na
HEAT	TDF/FTC + LPV/r (sgc)	343	19%	6%	3%
HEAT	ABC/3TC + LPV/r (sgc)	345	18%	7%	3%
Abbott 730	TDF/FTC + LPV/r (M)	331	15%	5%	4%
Abbott 730	TDF/FTC + LPV/r OD (M)	333	17%	7%	3%
Abbott 418	TDF/FTC + LPV/r (sgc)	75	5%	8%	3%
Abbott 418	TDF/FTC + LPV/r OD (sgc)	115	16%	9%	3%
Abbott 863	d4T/3TC + LPV/r (sgc)	326	16%	7%	5%
KLEAN	ABC/3TC + fAPV/r	436	13%	6%	6%
KLEAN	ABC/3TC + LPV/r (sgc)	443	11%	5%	2%
REDUCE	ABC/3TC + fAPV/r 100	58	14%	3%	na
REDUCE	ABC/3TC + fAPV/r 200	57	18%	5%	na
SOLO	ABC/3TC + fAPV/r	322	9%	7%	2%

Missing data: GEMINI: grade 1-4 adverse events only reported; BMS-089: not reported; BI 1183: not reported; ACTG 5142: not reported; ALERT and SHARE: not reported. TDF: tenofovir; FTC: emtricitabine; ATV: atazanavir; LPV: lopinavir; ABC: abacavir; 3TC: lamivudine; d4T: stavudine; fAPV: fosamprenavir; sgc: soft-gel capsule.

Tomado de Hill A.

#### 6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

En pacientes coinfectados con Hepatitis B o C, se observan diferencias en la incidencia de elevación de enzimas hepáticas. Así pues, incrementos de ALT severas (grado 2-4) se describen en un 32,6% en el grupo de DRV/r y un 56,3% en el grupo de LPV/r. Con respecto a la elevación de las cifras de AST, las diferencias son similares (23,3% vs 45,8%).

Interacciones:

Darunavir y ritonavir son inhibidores de la isoforma CYP3A4. La administración de DRV/r 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.

DRV/r no se debe administrar con otros fármacos cuyo aumento de concentración pueda ocasionar acontecimientos graves o potencialmente mortales, como amiodarona, bepridilo, quinidina, lidocaína sistémica, astemizol, terfenadina, midazolam vía oral, triazolam, cisaprida, pimozida, sertindol, simvastatina, lovastatina y alcaloides del cornezuelo del centeno (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina y metilergonovina).

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, rifabutina, 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.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
Medicamento					
	DARUNAVIR (Prezista®400mg /RTV)	LOPINAVIR (Kaletra®)	FOS AMPRENAVIR (Telzir®)/ RTV	SAQUINAVIR (Invirase®)/ RTV	ATAZANAVIR (Reyataz®)/ RTV
Precio envase PVL – 7,5%+ 4%IVA	412,26+21,60= <b>433,86</b>	<b>385,95</b>	305,80+21,60= <b>327,40</b>	293,33+21,60= <b>314,93</b>	421,31+21,60= <b>442,91</b>
Precio unitario PVL – 7,5%+ 4%IVA	7,23 (14,62)	3,22 (12,88)	5,46 (10,92)	2,62 (10,48)	14,76 (14,76)
Posología IP/RTV	800/100 mg QD	800/200 mg QD	700/100 mg BID*	1000/100mg BID*	300/100 mg QD
Coste/ mes IP/RTV	438,60	386,40	327,60	314,40	442,80
Coste anual	5336,30	4701,2	3985,80	3825,20	5387,40
Coste incremental	<b>+635,10</b>	<b>IP de referencia</b>	<b>-715,40</b>	<b>-876,00</b>	<b>+686,20</b>

Tabla 1. Coste del Régimen de Tratamiento Antirretroviral, combinación de backbones de inicio con terceros fármacos con indicación aprobada.

Coste del Régimen de Tratamiento Antirretroviral					
3ER FARMA CO	BACKBO NE	PVL-7,5%+ 4% IVA (EUR)			TOTAL MENSUAL
		3ER FARMA CO	/r	BACKBO NE	
DRV/r	TDF/FTC	412,26	21,60	417,58	<b>851,44</b>
DRV/r	ABC/3TC	412,26	21,60	343,09	<b>776,95</b>
ATV/r	TDF/FTC	421,31	21,60	417,58	<b>860,49</b>
ATV/r	ABC/3TC	421,31	21,60	343,09	<b>786,00</b>
fAPV/r	TDF/FTC	305,80	21,60	417,58	<b>744,98</b>
fAPV/r	ABC/3TC	305,80	21,60	343,09	<b>670,49</b>
LPV/r	TDF/FTC	386,02	-	417,58	<b>803,60</b>
LPV/r	ABC/3TC	386,02	-	343,09	<b>729,11</b>
SQV/r	TDF/FTC	293,32	21,60	417,58	<b>732,50</b>
EFV	ABC/3TC	254,96	-	343,09	<b>598,05</b>

EFV	TDF/FTC			670,78	<b>670,78</b>
NVP	ABC/3TC	192,70	-	343,09	<b>535.79</b>
NVP	TDF/FTC	192,70	-	417,58	<b>610.28</b>
RAL	ABC/3TC	665,85	-	343,09	<b>1008.94</b>
RAL	TDF/FTC	665,85	-	417,58	<b>1083.43</b>

Tabla 2. Coste por paciente que alcanza Carga Viral Indetectable (CVP<50 copias/mL) a las 48 Semanas

TARV	Coste del Régimen de Tratamiento Antirretroviral (48 semanas)	Pacientes con carga viral indetectable en la Semana 48 (según EC pivotales) (IC 95%)	Coste por paciente con Carga Viral Indetectable a las 48 semanas (IC 95%)
DRV/r+ TDF/FTC (n=343)	10.359,18 €	<b>84%</b> (80-88%)	<b>8.701,71</b> (8.287,34-9.116,08)
DRV/r + ABC/3TC*	9.452,89 €	-	-
ATV/r + TDF/FTC (n=493)	10.469,29 €	<b>78%</b> (75-82%)	<b>8.166,04</b> (7.851,97-8.584,82)
ATV/r + ABC/3TC (n=111)	9.563,00 €	<b>77%</b> (69-85%)	<b>7.363,51</b> (6.598,47-8.128,55)
fAPV/r + TDF/FTC (n=53)	9.063,00 €	<b>75%</b> (63-87%)	<b>6.797,25</b> (5.709,69-7.884,81)
fAPV/r + ABC/3TC (n=871)	8.157,62 €	<b>67%</b> (64-70%)	<b>5.465,60</b> (5.220,88-5.710,33)
LPV/r + TDF/FTC (n=2.334)	9.777,13 €	<b>73%</b> (71-75%)	<b>7.137,30</b> (6.941,76-7.332,84)
LPV/r + ABC/3TC (n=787)	8.870,83 €	<b>68%</b> (64-71%)	<b>6.032,16</b> (5.677,33-6.298,28)
SQV/r + TDF/FTC (n=166)	8.912,08 €	<b>65%</b> (57-72%)	<b>5.792,85</b> (5.079,88-6.416,69)
EFV + TDF/FTC (n=)	8.161,15 €	<b>80%</b> (63-82%)	<b>6.528,92</b> (5.141,52-6.692,14)
EFV + ABC/3TC (n=)	7.276,27 €	<b>70%</b> (53-72%)	<b>5.093,39</b> (3.856,42-5.238,91)
NVP + TDF/FTC*	7.425,07 €	-	-
NVP + ABC/3TC*	6.518,78 €	-	-
RAL + TDF/FTC (n=)	13.181,73 €	<b>81.9%</b> (75.8-88%)	<b>10.795,83</b> (9.991,75-11.599,92)
RAL + ABC/3TC*	12.275,43 €	-	-

\* Datos No disponibles

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

<b>Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables binarias</b>						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)*	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
ARTEMIS 96 semanas	Principal	CV<50 copias/MI	LPV/r	13 (7 a 67)	635,10	8.256,30 (4445,70- 42551,70)
	Subgrupo 1 CV basal ≥100.000 copias/MI	CV<50 copias/MI	LPV/r	8 (5 a 84)	635,10	5.080,80 (3175,50- 53348,40)
	Subgrupo 2 Recuento CD4 basal <200 cél/microL	CV<50 copias/MI	LPV/r	8 (5 a 28)	635,10	5.080,80 (3175,50- 17782,80)
Variables de seguridad						
Mills et al 2009	Secundario	Diarrea g. 2-4	LPV/r	15 (10 a 34)	635,10	9.525 (6.351,00- 21.593,40)
Se presenta el resultado de CEI base égim el NNT calculado en el apartado 4.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1						

Debido a la disponibilidad de datos preferimos evaluar los costes de la terapia con los resultados del estudio ARTEMIS a las 96 semanas por intención de tratar. Los datos de eficacia y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que logre una CV<50 copias/MI, el coste adicional estimado es de 8.256 €, aunque también es compatible con un CEI de 4.445 € y 42.551 €.

Se incluyen los datos de los subgrupos de pacientes que iniciaron la terapia con CV muy alta y los pacientes muy inmunodeprimidos. Para el primer subgrupo, por cada paciente adicional que logre una CV<50 copias/MI, el coste adicional estimado es de 5.080 €, aunque también es compatible con un CEI de 3.175 € y 53.348 €. Para el segundo subgrupo, por cada paciente adicional que logre una CV<50 copias/MI, el coste adicional estimado es de 5.080 €, aunque también es compatible con un CEI de 3.175 € y 17.782 €.

En cuanto a los efectos adversos, hemos incluido el de diarrea grado 2-4, para el que existe una diferencia significativa. El coste incremental de evitar una diarrea grado 2-4 usando darunavir sería de 9.525€, siendo compatible con un coste comprendido entre 6.351 y 21.593€.

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

<b>Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y égimen de eficacia anuales</b>				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	unidades de eficacia anuales



120-150	635.10€	13	76.212-95.265€	9,2-11,5
---------	---------	----	----------------	----------

Se estima que durante un año en un hospital de tercer nivel con una media de 1200 pacientes adultos en tratamiento, podrían iniciar 120-150 pacientes naïve, en caso de utilizar el nuevo fármaco en su régimen terapéutico, el coste anual adicional para el hospital será de 76.212-95.265 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 9-12 (lograr CV<50 copias/ml).

**Tabla 3. Comparativa del número de pacientes tratables, respondedores y no respondedores a las 48 Semanas, para un presupuesto fijo de 1,2 millones de euros.**

TARV	Nº de pacientes tratables hasta la semana 48 con un presupuesto fijo de 1.2 millones de euros <sup>1</sup>	Nº de pacientes <u>que SI alcanzan</u> carga viral indetectable hasta la semana 48 con un presupuesto fijo de 1.2 millones de euros <sup>2</sup>	Nº de pacientes <u>que NO alcanzan</u> carga viral indetectable hasta la semana 48 con un presupuesto fijo de 1.2 millones de euros <sup>3</sup>	Presupuesto adicional para tratar los pacientes NO respondedores a la semana 48 con la opción más coste-efectiva
DRV/r+ TDF/FTC	115	98	17	+138.739,55
DRV/r + ABC/3TC*	126	-	-	-
ATV/r + TDF/FTC	114	90	24	+195.867,60
ATV/r + ABC/3TC	125	97	28	+228.512,20
Fapv/r + TDF/FTC	132	99	33	+269.317,95
Fapv/r + ABC/3TC	147	98	49	+399.896,35
LPV/r + TDF/FTC	122	89	33	+269.317,95
LPV/r + ABC/3TC	134	91	43	+350.929,50
SQV/r + TDF/FTC	134	87	47	+383.574,05
EFV + TDF/FTC	147	117	30	Terapia de referencia
EFV + ABC/3TC	164	114	50	+408.057,50
NVP + TDF/FTC*	161	-	-	-
NVP + ABC/3TC*	184	-	-	-
RAL + TDF/FTC	97	79	18	+146.900,70
RAL + ABC/3TC*	91	-	-	-

<sup>1</sup> El cálculo de pacientes tratables se realiza dividiendo el presupuesto fijo (1.200.000 euros) por el coste de tratamiento de cada régimen de TARV a 48 semanas.

<sup>2</sup> El cálculo del coste de los pacientes con CVP detectable se realiza multiplicando el número de pacientes a tratables por el coste para un año de la terapia de referencia.

\* **Datos No disponibles**

#### 7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

#### 7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

### 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

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

- En los últimos años los estudios pivotaes KLEAN, GEMINI, CASTLE y ARTEMIS han demostrado la no-inferioridad en lo que a respuesta virológica se refiere de fosamprenavir/ritonavir (FPV/r: 700/100 mg/12 h), saquinavir/ritonavir (SQV/r: 1.000/100 mg/12 h), atazanavir/ritonavir (ATV/r: 300/100 mg/24 h) y darunavir/ritonavir (DRV/r: 800/100 mg/24 h) en relación a LPV/r, lo cual ha dado lugar a que, con las diferencias comentadas en este informe de evaluación, las guías hayan incorporado a estos IP/r entre las opciones preferentes para el inicio del TAR.
- La eficacia de DRV/r en el tratamiento inicial de pacientes VIH se basan en los datos a 96 semanas del estudio ARTEMIS que indican que, después de ajustar por el grado de cumplimiento terapéutico y excluir las suspensiones motivadas por toxicidad, DRV/r es superior a LPV/r desde el punto de vista virológico.
- Esta diferencia a favor del DRV/r se demostró también en pacientes con CVP alta y en los muy inmunodeprimidos. En este caso, además DRV/r posee una relación coste/eficacia aceptable.
- En el grupo de DRV/r hubo menos fracasos virológicos y menos mutaciones (ninguna que condicionara resistencia a IP).
- DRV/r presentó menos efectos adversos en general, sobre todo demostró un perfil lipídico más favorable comparándose con el perfil detectado de otros IP/r.
- Por ultimo, cabe plantear como estrategia de tratamiento de futuro, la opción de simplificación del tratamiento a monoterapia con DRV/r, la cual podría llegar a considerarse eficiente en este tipo de pacientes, en base a estudios actualmente en marcha como el MONET. Los datos actualmente disponibles de este estudio indican que la monoterapia con DRV/r parece mostrar una eficacia virológica no inferior con respecto a la triple terapia con DRV/r + TDF/FTC, después de 48 semanas de tratamiento. No se han comunicado, hasta ahora, diferencias significativas entre ambas ramas, tanto en el análisis por ITT como por protocolo, en la capacidad para mantener CV < 50 copias/ml. Queda por determinar tanto la eficacia como la seguridad a largo plazo de esta estrategia de tratamiento.

**-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: Ver GUIA GINF**

**C2.- Alternativa terapéutica equivalente a los demás IP en pacientes naive, con las recomendaciones:**

**8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.**

-Se considera darunavir alternativa terapéutica equivalente al resto de inhibidores de la proteasa en pacientes naive, salvo para aquellos pacientes que presenten:

- Condiciones clínicas asociadas al metabolismo de lípidos (hipercolesterolemia, arteriosclerosis, etc.).
- Interacciones farmacológicas específicas
- Otras circunstancias individuales que contraindiquen el uso de determinados IP.

-Se recomienda, siempre, individualizar la terapia, incluyendo tres fármacos antirretrovirales y utilizando como combinación cualquiera de los dos combos recomendados como “backbone” de inicio por las diferentes guidelines: ABC/3TC o TDF/FTC, junto con, en primer lugar, EFV, por el menor número de formas farmacéuticas que conllevaría el régimen (1 o 2) y el inferior coste asociado respecto a los regímenes que incluyen cualquiera de los IP/r.

-Para aquellos pacientes que no toleren o que tengan contraindicación para los no análogos de nucleósidos, se primará la utilización de DRV/r sobre el resto de IP solo en aquellos sujetos en los que se prevea buena adherencia, con vistas a que, tras un periodo de más de 6 meses con CVP indetectable y habiéndose alcanzando los objetivos terapéuticos previstos, puedan ser candidatos a monoterapia con el fármaco, siempre que los datos de los estudios en marcha y las guidelines de las sociedades internacionales relacionadas con el tema no indiquen lo contrario, en cuyo caso estas condiciones de uso no tendrían vigencia.

**8.3 Indicaciones y servicios aprobados.**

Servicio de Enfermedades Infecciosas

**8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.**

No procede.

**8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terap**

No procede.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica o resumen de las características del producto Prezista 400 mg.
2. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Vna Lunzen J, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22:1389-1397.
3. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009; 23:1679-1688.
4. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Prezista. DCI: darunavir. EMEA H/C/707/X/16, 2008. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prezista/Prezista-H-707-X-16-AR.pdf>. (último acceso 16 Abril 2010)
5. Gathe J, da Silva B, Cohen D, Loutfy M, Podzamczar D, Rubio R, et al. A Once-Daily Lopinavir/Ritonavir-Based Regimen Is Noninferior to Twice-Daily Dosing and Results in Similar Safety and Tolerability in Antiretroviral-Naive Subjects Through 48 Weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:474-481.
6. Klein C, Chiu YL, Awni W, Zhu T, Heuser R, Doan T, et al. The tablet formulation of lopinavir/ritonavir provides similar bioavailability to the soft-gelatin capsule formulation with less pharmacokinetic variability and diminished food effect. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:401-410.
7. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 1 Diciembre 2009.. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (último acceso 16 Abril 2010)
8. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2010). Disponible en: [http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2010\\_DocconsensoTARGE\\_SIDA-PNS-verpc.pdf](http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyr2010_DocconsensoTARGE_SIDA-PNS-verpc.pdf). (último acceso 16 Abril 2010)
9. Informe CEDER de la FDA para Darunavir. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/021976s012s013lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021976s012s013lbl.pdf). (último acceso 16 Abril 2010).
10. Arribas J, Horban A, Gerstoff J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues for patients with HIV RNA belows 50 copies/ml. *AIDS* 2010. 24:2223-30.
11. Katlama C, Valentin MA, Algarte-Genin M, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. July 19-22, 2009, Cape Town. Abstract WeLBB102.
12. Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: metaregression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients *HIV Med.* 2009;10(9):527-35.
13. Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of First-Line Use of Nucleoside Analogues, Efavirenz, and Ritonavir-Boosted. Protease Inhibitors on Lipid Levels *HIV Clin Trials* 2009;10(1):1-12
14. Hill A, Balkin A. Risk Factors for Gastrointestinal Adverse Events in HIV Treated and Untreated Patients. *AIDS Rev* 2009; 11: 30-38.
15. Lennox J et al. "Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 796-806.
16. Gallant JE. Et al. "Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV". *N Engl J Med* 2006;354:251-60.
17. Post FA, et al. Randomized Comparison of Renal Effects, Efficacy, and Safety With Once-Daily Abacavir/Lamivudine Versus Tenofovir/Emtricitabine, Administered With Efavirenz, in Antiretroviral-Naive, HIV-1-Infected Adults: 48-Week Results From the ASSERT Study. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2010

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía**

Fecha de evaluación por el Comité: Junio 2010

Decisión adoptada por el Comité: C2.- Alternativa terapéutica equivalente

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

-Se considera darunavir alternativa terapéutica equivalente al resto de inhibidores de la proteasa en pacientes naive, salvo para aquellos pacientes que presenten:

- Condiciones clínicas asociadas al metabolismo de lípidos (hipercolesterolemia, arteriosclerosis, etc.).
  - Interacciones farmacológicas específicas
  - Otras circunstancias individuales que contraindiquen el uso de determinados IP.
-

**ANEXO**  
**APARTADO 1 del informe modelo base**

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

Los autores/revisores de este informe, 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:

RAMON MORILLO VERDUGO

---

**-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**

**ANEXO**

**APARTADO 5.2.b del informe modelo base**

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD ( A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	0
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	0
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?	SI	
-¿El comparador es adecuado?	SI	
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?	SI	
-¿El seguimiento ha sido completo?	SI	
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?	SI	
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?	SI	
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	El ensayo fue abierto, pero la falta de cegamiento no parece influir en los resultados de la variable principal como es respuesta virológica.

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Son los estándares habituales.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	SI	El ensayo fue abierto, pero la falta de cegamiento no parece influir en los resultados de la variable principal como es respuesta virológica.

## ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Francisco Ledesma Group Medical Affairs Manager. Departamento médico Janssen-Cilag, S.A.	<p><b>EFICACIA</b></p> <p>Se ha indicado en el informe que <i>sólo existe un ensayo clínico, con resultados preliminares, no enmascarado y con posología diversa</i>, sin ofrecer una visión completa del mismo, su diseño atendiendo a las características propias del VIH, los análisis estadísticos y resultados y trascendencia de los mismos (ver Anexo 1).</p> <p>El informe afirma que los datos publicados del estudio ARTEMIS son "preliminares" y que "no ha concluido todavía", lo que representa una "peculiaridad que provoca que no se especifiquen todos los datos". Los datos a 48 y 96 semanas (correspondientes a los puntos de corte principal y secundario del estudio, respectivamente) de los que se disponen (ambos publicados y en ficha técnica) no son preliminares y son concluyentes por sí mismos, habiendo demostrado superioridad frente a LPV/r en eficacia a las 96 semanas. El estudio en si habría concluido y actualmente se encuentra en la fase de extensión, del que está previsto disponer de resultados de seguimiento hasta las 192 semanas. La disponibilidad de datos es máxima habiéndose publicado en congresos, revistas, informes de evaluación y ficha técnica, habiendo sido incluso objeto de metaanálisis junto con el resto de alternativas de tratamiento.</p> <p>El informe también afirma que el ensayo "no es enmascarado por lo que podría introducir sesgos" y que "la pauta qd podría dar lugar a una infraexposición al fármaco que sesgaría los resultados de eficacia del ensayo". La posología/formulación de LPV/r (con ritonavir incorporado y dos veces al día) dificultaba la posibilidad de realizar un estudio enmascarado en pacientes que ya reciben gran cantidad de comprimidos al día. Atendiendo a la bioequivalencia de ambas formulaciones y al bajo porcentaje de pacientes con LPV/r qd, estas variables mostraron no condicionar los resultados finales del estudio (Ver análisis de eficacia que incluye exclusivamente los pacientes que recibieron LPV/r BID, anexo 1).</p> <p>El informe no recoge un metaanálisis recientemente publicado que incluye 5.168 pacientes procedentes de los 12 ensayos clínicos más representativos desarrollados en pacientes naïve y que pone en perspectiva el papel del estudio ARTEMIS y del tratamiento con DRV/r (ver anexo 2). En dicho metaanálisis no sólo se concluye que el estudio ARTEMIS es el primer estudio que ha conseguido demostrar superioridad en eficacia frente a LPV/r a las 96 semanas (PP e ITT), sino que DRV/r es una de las opciones de tratamiento más eficaces, incluso en pacientes con elevada carga viral.</p> <p>En las conclusiones del informe se recoge la superioridad en eficacia de DRV/r frente a LPV/r a las 96 semanas, y al mismo tiempo afirma que "cualquiera de los IP/r disponibles puede constituir una buena opción para iniciar el TAR". Si bien es cierto que la elección del más adecuado para cada paciente dependerá de diversos factores más que por la diferencias de eficacia únicamente, el hecho de que (de acuerdo a los resultados del metaanálisis publicado) DRV/r haya demostrado ser la opción más eficaz (incluso en poblaciones de pacientes con elevada carga viral) y con un mejor perfil de tolerabilidad, así como una mejor relación de coste-efectividad y pauta posológica qd, hace de DRV/r una de las opciones preferentes a la hora de iniciar el tratamiento (como recogen las principales guías clínicas), y así entendemos que debería concluirse en el informe.</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, ET AL. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008; 1389-1393</li> <li>Mills A, Nelson M, Jayaweera D, et al: Once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir-ritonavir</li> </ul>	<p>Se ha procedido a la inclusión de los aspectos mas destacados sobre eficacia y seguridad del metanálisis de Hill A, Sawyer W. <i>Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: metaregression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients HIV Med. 2009;10(9):527-35</i></p>



	<p>treatment-naïve, HIV-1 infected patients: 96 week analysis. AIDS 2009;23:1679–1688</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mills A, Nelson M, Jayaweera D, et al: Once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir-ritonavir treatment-naïve, HIV-1 infected patients: 96 week analysis. AIDS 2009;23:1679–1688.</li> <li>▪ Mills A, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily vs lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1 infected patients at 96 weeks:ARTEMIS (TMC C211). 48th ICAAC and the 46th IDSA, Washington 2008. Poster H-1250c</li> <li>▪ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - Decen 1, 2009 DHHS Guidelines. <a href="http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/Default.aspx">http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/Default.aspx</a></li> <li>▪ CLINICAL MANAGEMENT AND TREATMENT OF HIV INFECTED ADULTS IN EUROPE. Nov 2 European AIDS Clinical Society (EACS).</li> <li>▪ Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2010). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida  <a href="http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010_DocconsensoTARGES-PNS-verpc.pdf">http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010_DocconsensoTARGES-PNS-verpc.pdf</a></li> <li>▪ Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: metaregression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients HIV Med. 2009;10(9):527-35</li> </ul>	
<p>Francisco Ledesma Group Medical Affairs Manager. Departamento médico Janssen-Cilag, S.A.</p>	<p><b>SEGURIDAD</b></p> <p>El informe afirma que el efecto adverso que se muestra con mayor frecuencia en el grupo de DRV, aunque sin significación estadística, fue la presencia de problemas cardíacos y rash cutáneo. Obsérvese que la incidencia de exantemas es baja en ambos grupos y sin diferencias significativas (3% DRV/r vs.1% LPV/r; <math>p = 0,273</math>), la mayoría leves y autolimitados. Además, tras el análisis de la semana 48 no se observó ningún caso adicional de exantema de grado 2-4 en los pacientes tratados con DRV/r. Respecto a "la presencia de problemas cardíacos" a la que refiere el informe, no se han detectado problemas específicos de tolerabilidad cardíaca con DRV/r por lo que entendemos que es una errata.</p> <p>En la comparación directa frente a LPV/r, DRV/r ha demostrado un mejor perfil lipídico y gastrointestinal (con diferencias significativas), y además ha presentado datos favorables en cuanto a incidencia de acontecimientos adversos y a un menor número de interrupciones del tratamiento.</p> <p>En el caso de pacientes coinfectados por hepatitis B ó C, DRV/r vs LPV/r, a pesar de que el número de pacientes es pequeño, puede apreciarse una tendencia más favorable en la tolerabilidad de los pacientes tratados con DRV/r atendiendo a los parámetros hepáticos (transaminasas), observándose una mayor elevación de las enzimas hepáticas en el grupo de LPV/r. (ver anexo 4)</p> <p>Las conclusiones del informe sobre los aspectos relacionados a la seguridad y tolerabilidad se limitan a la afirmación de que DRV/r presentó menos efectos adversos en general, y a apuntar que sobre todo demostró un perfil lipídico más favorable comparado con el perfil de otros IP/r.</p> <p>Entendemos que las conclusiones del informe sobre la seguridad y tolerabilidad de DRV/r podrían completarse en base a la evidencia científica publicada, en particular con las conclusiones del metaanálisis con datos de los 12 principales ensayos clínicos realizados en pacientes naïve.</p> <p>En particular, se echa en falta en el apartado de conclusiones 8.1. una referencia al perfil de seguridad y tolerabilidad de DRV/r en el contexto de las demás alternativas de tratamiento de pacientes naïve. Los resultados del metaanálisis publicado permiten concluir que tanto DRV/r como ATV/r muestran un índice inferior en diarrea grado 2-4 y que DRV/r, SQV/r y ATV/r tienen un perfil lipídico significativamente mejor que LPV/r y que fAPV/r tras 48 semanas de tratamiento (ver anexo 2).</p>	<p>Se ha procedido a la inclusión de los aspectos más destacados sobre eficacia y seguridad del metanálisis de <i>Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: metaregression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients HIV Med. 2009;10(9):527-35</i></p>

	<p>Además, si bien el perfil de seguridad y tolerabilidad de DRV/r y ATV/r es comparable en cuanto a efectos adversos gastrointestinales y perfil lipídico, cabe resaltar que hasta la fecha no se ha detectado ningún efecto adverso específico o particular de darunavir tal como podría ser la ictericia con atazanavir, los problemas neurológicos y psiquiátricos con efavirenz o los renales con tenofovir.</p> <p>Por todo ello, DRV/r constituye una de las alternativas de inicio de tratamiento más seguras y mejor toleradas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, ET AL. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. AIDS 2008; 1389-1393</li> <li>▪ Mills A, Nelson M, Jayaweera D, et al: Once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir-ritonavir treatment-naïve, HIV-1 infected patients: 96 week analysis. AIDS 2009;23:1679-1688</li> <li>▪ Mills A, Nelson M, Jayaweera D, et al: Once-daily darunavir/ritonavir vs lopinavir-ritonavir treatment-naïve, HIV-1 infected patients: 96 week analysis. AIDS 2009;23:1679-1688.</li> <li>▪ Domingo P, Lazzarin A, Ballesteros J, et al. 96-week analysis of the tolerability of darunavir/ritonavir once daily bversus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients co-infected with hepatitis B and/ in the ARTEMIS trial. 5th International Workshop on HIV &amp; Hepatitis Co-infection, Lisboa, Portugal 4-6 Junio 2009. Póster 52</li> <li>▪ Hill A, Sawyer W, Gazzard B,. Effects of First-Line Use of Nucleoside Analogues, Efavirenz, Ritonavir-Boosted. Protease Inhibitors on Lipid Levels HIV Clin Trials 2009;10(1):1-12</li> <li>▪ Hill A, Balkin A. Risk Factors for Gastrointestinal Adverse Events in HIV Treated and Untreated Patients. AIDS Rev 2009; 11: 30-38.</li> </ul>	
<p>Ignacio García González Responsable de Farmacoeconomía y Precios Janssen-Cilag S.A.</p>	<p>La sección 7.1. del borrador del informe se limita a comparar los costes de adquisición de los diferentes IP/r sin tener en consideración la diferente eficacia de éstos. Como indica GESIDA en sus guías clínicas<sup>1</sup>, a la hora de decidir una alternativa terapéutica en pacientes <i>naïve</i> se podría plantear la relación entre coste y resultados. Siendo ésta una aproximación cada vez más aceptada, que se ha empleado incluso por el Hospital Universitario Virgen del Rocío, entre otros, en su informe sobre darunavir en pacientes ampliamente pretratados<sup>3</sup>, así como en otros recientes informes de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía<sup>4</sup>.</p> <p>La disponibilidad de un metaanálisis de los IP/r en esta indicación con datos de eficacia en la semana 48 permite establecer dicha relación entre coste del tratamiento antirretroviral y resultados de eficacia, en forma de un parámetro de coste-eficacia (coste por paciente respondedor), que en este caso sería el de Coste por Paciente con Carga Viral Indetectable.</p> <p>En el Anexo 5, se presenta una tabla con costes y datos de eficacia de cada uno de los regímenes de tratamiento antirretroviral, así como los datos correspondientes de coste por paciente con carga viral indetectable a las 48 semanas. De esta tabla se concluye que darunavir/r es la opción de tratamiento más coste efectiva en pacientes <i>naïve</i>, al suponer un menor coste para conseguir un paciente con carga viral indetectable a las 48 semanas (12.236 €/paciente). En el apartado 8.1. debería recogerse esta importante conclusión sobre la relación coste/efectividad. Esta conclusión es, además, independiente de si se comparan costes anuales y/o únicamente el coste del IP/r.</p> <p>Esta aproximación es especialmente relevante en el momento actual, ya que permite identificar el tratamiento con el que se consiguen más pacientes respondedores con un presupuesto fijo. Por ejemplo, para un presupuesto de 1,2 millones de euros (para el régimen antirretroviral completo, no sólo del IP/r), a pesar de que se podrían tratar menos pacientes con DRV/r que con otros IP/r (116 vs. 123-143) (la misma conclusión derivada de comparar únicamente los costes de adquisición), sin embargo, al ser la opción más eficaz, permitiría conseguir más pacientes con carga viral indetectable con DRV/r que con ningún otro IP/r (98 vs. 86-97 pacientes) (ver Tabla 5b en el Anexo 5)</p> <p>En el apartado 8.1. se concluye que <i>"Esta diferencia a favor del DRV/r se demostró también en pacientes con carga viral alta y en los muy inmunodeprimidos. En este caso, además DRV/r posee una relación coste/eficacia aceptable"</i>. Sin embargo, de la comparación directa entre DRV/r y LPV/r del apartado 7.3. se debe concluir que DRV/r es una opción con una mejor relación coste/eficacia que LPV/r, y en</p>	<p>Se ha modificado la parte económica del informe, aportando una visión similar a la sugerida en el informe enviado para alegaciones, adaptándolo a los precios actualmente disponibles en los hospitales andaluces.</p>

mayor medida en poblaciones más comprometidas (CD4 bajos o CVP altas). Además, la mejor tolerabilidad de DRV/r en comparación con LPV/r (diarrea y perfil lipídico), podría motivar menos interrupciones de tratamiento por problemas de tolerabilidad y menos fracasos por mal cumplimiento, con la repercusión en costes que ello conllevaría.

En el apartado 8.1. se concluye que *"la incorporación de DRV/r como terapia de inicio lleva asociado un importante impacto económico, más alto en el caso de no identificarse el patrón de pacientes que más se puede beneficiar de su utilización"*. Esta conclusión no ha lugar, puesto que DRV/r vendría a sustituir a otro IP/r, y en todo caso el impacto económico sería muy limitado (620 €/año si sólo se tienen en cuenta los costes de adquisición, y menor si se tiene en cuenta el mejor perfil de seguridad y tolerabilidad), pero como se ha argumentado anteriormente, con DRV/r se conseguirían más pacientes con carga viral indetectable con el mismo presupuesto, por lo que en realidad supondría un ahorro.

<sup>1</sup> Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antirretroviral del adulto (enero 2010). Página 97

<sup>2</sup> Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. European Medicines Agency. 20/11/08 EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 2. p.4

<sup>3</sup> Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Darunavir Oct. 2007 & Adalimumab Sept. 2008)

<sup>4</sup> Informe de evaluación Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (Ustekinumab, Jun. 2009)