

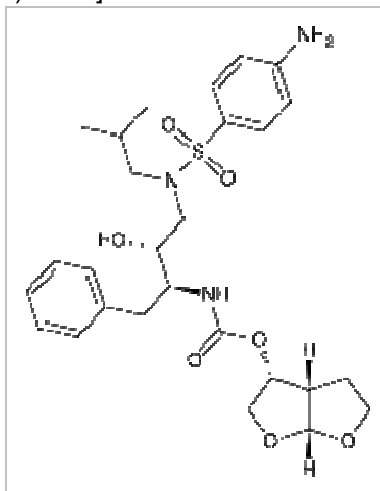
DARUNAVIR

Tratamiento de la infección por el VIH-1

Informe para el Comité de Actualización de la
Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
28/11/2007

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: DARUNAVIR [(1R,5S,6R)-2,8-dioxabicyclo[3.3.0]oct-6-il] N-[(2S,3R)-4-[(4-aminofenil)sulfonyl-(2-metilpropil)amino]-3-hidroxi-1-fenil- butan-2-il] carbamato. C₂₇H₃₇N₃O₇S



Indicación clínica solicitada: Está indicado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), en combinación con otros medicamentos antiretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).

Autores / Revisores: Laila Abdel-Kader Martín, Ramón Morillo Verdugo, Nuria Muñoz Muñoz .
*Servicio de Farmacia. Hospital de Valme (Sevilla). Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Enfermedades Infecciosas

Justificación de la solicitud: Darunavir es una alternativa eficaz en pacientes VIH-1 ampliamente pretratados, que han fracasado a las terapias antiretrovirales alternativas existentes.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Darunavir

Nombre comercial: Prezista

Laboratorio: Janssen-Cilag

Grupo terapéutico. Denominación: Antiretrovirales. Código ATC: JO5AE10

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: centralizado EMEA, 12-2-07.

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Darunavir 300 mg	120	658581.8	5,5 €

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: Esta indicado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), en combinación con otros medicamentos antiretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).

FDA: Darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir y con otros agentes antiretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VHI-1) en pacientes adultos pretratados, resistentes a más de un inhibidor de la proteasa.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología recomendada es de 600 mg administrados dos veces al día, tomados junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Debe tomarse con alimentos.

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes: No se recomienda el empleo en niños y adolescentes debido a que no se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia y la farmacocinética.

Ancianos: En esta población la información disponible es limitada.

Alteración hepática: Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. Por tanto, la insuficiencia hepática grave, podría causar un aumento de la exposición a darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. En consecuencia, se debe usar con precaución en pacientes con alteración hepática leve (Child –Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) y no debería ser usado en pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

Alteración renal: No es preciso ajustar las dosis en pacientes con alteración renal.

Embarazo: Coadministrado con 100 mg de ritonavir sólo deberá usarse en el embarazo, si el riesgo beneficio potencial justifica el posible riesgo.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales, no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento.

4.4 Farmacocinética.

Debe administrarse siempre por vía oral junto con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinética, y en combinación con otros medicamentos antiretrovirales.

Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de ritonavir, suele alcanzarse en 2,5 a 4 horas.

Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad de darunavir en presencia de ritonavir es un 30% menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de darunavir deben tomarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	DARUNAVIR	Tipranavir
Presentación	comp 300 mg	Comp 500 mg
Posología	600 mg de darunavir + 100 mg de RTV /12 h	500 mg de darunavir + 200 mg de RTV /12 h
Características diferenciales	<p>Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH , previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.</p> <p>Está indicado en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).</p>	<p>Tipranavir es un inhibidor de la proteasa de VIH-1 que inhibe la reproducción del virus evitando la maduración de las partículas virales.</p> <p>Está indicado en pacientes adultos con virus resistente a múltiples inhibidores de la proteasa ampliamente pretratados.</p>

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En julio de 2007 se solicita una búsqueda bibliográfica al CADIME. Se adjuntó el informe EPAR de la EMEA, que describe dos ensayos en fase IIb randomizados, controlados y parcialmente cegados (dose-finding), el TMC-114-213 (POWER 1) y el TMC-114-202 (POWER 2) a las 24 semanas de tratamiento con darunavir/ritonavir que randomizan a los pacientes a distintas dosis. Y un ensayo abierto combinado con los pacientes de estos dos ensayos en fase IIb a las 48 semanas, tras pasar todos los pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir a la dosis recomendada de 600/100 mg.

Estos dos estudios pivotaes tienen un diseño similar y comparan distintas dosis de darunavir/ritonavir con otros IPs (controles) en pacientes HIV-1 con opciones limitadas de tratamiento y con un elevado perfil de resistencias.

También se adjuntó el análisis del POWER 3, que fue realizado para proporcionar un número suficiente de pacientes (>200) para la aprobación del fármaco por parte de las autoridades reguladoras, que viene a corroborar los datos del POWER 1 Y 2. Dado que el número de pacientes con dosis de 600/100 mg de darunavir/ritonavir obtenidos en el análisis combinado del POWER1 y POWER2 no fueron suficientes para alcanzar los más de 200 pacientes solicitados para la aprobación de darunavir. Además se adjuntó, un ensayo clínico en fase 2a, abierto, randomizado, multicéntrico, en 50 pacientes pretratados con múltiples regímenes que incluían IP, donde los pacientes fueron randomizados para continuar con su IP habitual o con distintas dosis de darunavir/ritonavir para evaluar actividad antiviral, tolerabilidad y seguridad a los 14 días de tratamiento. Así como un ensayo clínico en fase III (TITAN) abierto randomizado, controlado en el que se compara la eficacia y seguridad de darunavir /ritonavir versus lopinavir/ritonavir en pacientes ampliamente pretratados, lopinavir-naive a las 48 semanas. Se han considerado a la hora de evaluar la eficacia de darunavir en el tratamiento de pacientes VIH-1 ampliamente pretratados los tres ensayos citados en el informe EPAR de la EMEA.

En los protocolos originales, el objetivo primario fue evaluar la relación dosis-respuesta de actividad antiretroviral en regímenes que incluían darunavir/ritonavir a las 24 semanas. Si bien, basándose en un análisis intermedio que presentó una alta actividad antiretroviral de darunavir/ritonavir, todos los pacientes randomizados cambiaron a la dosis recomendada de

darunavir/ritonavir 600 /100 mg dos veces al día y el objetivo primario fue corregido para comparar todos los grupos de darunavir/ ritonavir (TMC114-C202 + TMC114-C213) con los controles, por medio de la confirmación de respuesta virológica.

A continuación se muestra la tablas de características basales en el estudio POWER 1 Y POWER2.

Table 9: Overview of Relevant Baseline Characteristics in Trials TMC114-C202 and TMC114-C213

Parameters	TMC114-C202 N = 278	TMC114-C213 N = 318
Baseline Disease Characteristics		
log ₁₀ viral load, mean (SD)	4.66 (0.76)	4.48 (0.78)
CD4+ cell count (x 10 ⁶ /l), median (range)	106 (1; 1274)	179 (3; 816)
Duration of HIV-1 infection (years), mean (SD)	13.2 (3.94)	11.6 (4.20)
Previous ARV Experience, n (%)		
PI: ≥ 2	271 (97.5)	307 (96.5)
NNRTI: ≥ 1	270 (97.1)	302 (95.0)
NRTI: ≥ 4	263 (94.6)	304 (95.6)
FI: 1	63 (22.7)	34 (10.7)
Baseline Genotype and Phenotype		
≥ 1 susceptible PI, n (%)	81 (29.5)	115 (37.3)
≥ 1 susceptible NRTI, n (%)	258 (94.2)	300 (97.4)
Darunavir FC, median (range)	4.9 (0.1; 470.4)	3.5 (0.0; 503.2)
Number of primary PI mutations, median (range)	3 (0; 5)	3 (0; 6)
Number of PI resistance-associated mutations, median (range)	8 (1; 13)	8 (0; 13)
Number of patients with ≥ 3 primary PI mutations at baseline, n (%)	182 (66.2)	178 (56.0)
Hepatitis B or C co-infected		
Not co-infected	272 (97.8)	274 (86.2)
Co-infected	6 (2.2)	44 (13.9)

The population included in study C202 had more advanced disease than the one included in C213 as shown in table 9 by baseline disease characteristics, treatment experience, and baseline CD4+ cell count.

5.2 Resultados de los ensayos clínicos

Se han evaluado los ensayos pivotaes en fase IIb, POWER 1 y POWER2.

Resultados

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

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

-Nº de pacientes: 318 pacientes se analizaron por intención de tratar.

-Diseño: Ensayo clínico en fase II b, randomizado, parcialmente cegado, (cegado en dosis pero no en posología), multicéntrico e internacional.

-Tratamiento grupo activo, TMC114/r: grupo 1: 400 mg/día, **grupo 2:** 800 mg/día, **grupo 3:** 400 mg/12 h, **grupo 4:** 600 mg/12 h y tratamiento **grupo control:** régimen que incluye un IP (excluyendo tipranavir y otros IPs en investigación).

-Criterios de inclusión: pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más ITANs durante al menos 3 meses, uno o más ITNANs en regímenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses (el uso de enfurvitide previo estaba permitido), con una CV plasmática >1000 copias/mL y una o más mutaciones a IP, que estaban recibiendo un régimen de tratamiento estable que contenía IPs. Los pacientes coinfectados con hepatitis B o C fueron incluidos si se encontraban clínicamente estables y no necesitaban tratamiento durante el estudio.

-Criterios de exclusión: pacientes con estadio de SIDA, randomización previa a TMC114, enfermedad hepática activa, disfunción hepática y hepatitis A aguda.

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar

-Variable principal de eficacia: una reducción de la carga viral basal $\geq 1 \log_{10}$ copias/mL.

-Variables secundarias de eficacia: proporción de pacientes que logran reducciones de la CV < 400 y < 50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

Resultados a las 24 semanas

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (60 pac.)	Tratamiento Otro IP (60 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - CV $\geq 1 \log_{10}$ copias/mL	46 (77%)	15 (25%)	52% (36-67)	<0,0001	2 (2-3)
Resultados secundarios - CV < 400 - CV < 50 - Incremento CD4 cel/mcl	40 (67%) 32 (53%) 124	15 (25%) 11 (18%) 20	52% (36-67) 28% (12 -45)	<0,0001 <0,0001 <0,05	2 (2-3) 4 (3-9)
Resultados por subgrupos Reducción CV $\geq 1 \log_{10}$ copias/mL - Uso de enfurvitide Naive No naive No usado - CV basal <20.000 20.000-100.000 >100.000 - Nº mutaciones primarias a IP 1 2 ≥ 3	16/19 (84 %) 4/7 (57%) 26/34 (77%) 20/21 (95%) 13/23 (57%) 13/16 (81%) 5/5 (100%) 19/26 (73%) 22/29 (76%)	7/18 (39%) 0/6 (0%) 8/36 (22%) 9/27 (33%) 5/18 (28%) 1/15 (7%) 3/9 (33%) 6/16 (38%) 1/35 (17%)			

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

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

-Nº de pacientes: 278 pacientes se analizaron por intención de tratar.
-Diseño: Ensayo clínico en fase II b, randomizado, parcialmente cegado (cegado en dosis pero no en posología), multicéntrico e internacional.
-Tratamiento grupo activo, TMC114/r: grupo1: 400 mg/día, grupo 2: 800 mg/día, grupo 3: 400 mg/12 h, grupo 4: 600 mg/12 h y tratamiento grupo control: régimen que incluye un IP (incluyendo tipranavir).
-Criterios de inclusión: pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más ITANs durante al menos 3 meses, uno o más ITNANs en regímenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses (el uso de enfuvirtide previo estaba permitido), con una CV plasmática >1000 copias/mL y una o más mutaciones a IP.
-Criterios de exclusión: pacientes con estadio de SIDA, que estuvieran tomando medicación en investigación, embarazadas o con lactancia materna, enfermedad hepática activa incluyendo hepatitis A, B o C, o tener medidas de laboratorio anormales..
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.
-Variable principal de eficacia: una reducción de la carga viral basal $\geq 1 \log_{10}$ copias/mL.
-Variables secundarias de eficacia: proporción de pacientes que logran reducciones de la CV < 400 y <50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

Resultados a las 24 semanas

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (39 pac.)	Tratamiento Otro IP (42 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - CV $\geq 1 \log_{10}$ copias/mL.	24 (62%)	6 (14%)	48% (29-66)	<0,003	3 (2-4)
Resultados secundarios - CV <50 - incremento CD4 cel/mcl	15 (39%) 75	3 (7%) 12	32% (14 -49)	<0,003 <0,005	4 (3-8)
Resultados por subgrupos Reducción CV $\geq 1 \log_{10}$ copias/mL -Uso de enfuvirtide Naive No naive No usado - CV basal > 100.000 cop/mL No Yes - Nº mutaciones primarias IP ≥ 3 No Yes	13/14 (93 %) 2/5 (40%) 9/20 (45%) 16/27 (59%) 8/12 (67%) 10/16 (63%) 14/23 (61%)	3/14 (21%) 1/4(25%) 2/24 (8%) 5/29 (17%) 1/13 (8%) 2/14 (14%) 4/28 (14%)			

Nota: No proporcionan el valor estadístico de p, porque el pequeño nº de pacientes en cada subgrupo no da suficiente poder estadístico para obtener conclusiones.

Otros estudios

A continuación se muestran los datos comparativos de eficacia del estudio combinado POWER 1 y POWER 2 a las 48 semanas.

Tabla 3. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:
Referencia: Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007 Apr 7;369(9568):1169-78.

-Nº de pacientes: 255 pacientes se analizaron por intención de tratar.
-Diseño: Es un estudio que compara los datos combinados de eficacia y seguridad a las 48 semanas de los ensayos POWER1 Y POWER2. Tras la fecha de corte para el análisis de eficacia primario a las 24 semanas (1 de febrero de 2005), los pacientes del grupo IP de control continuaron con el tratamiento asignado, mientras que todos los pacientes tratados con darunavir/ritonavir pasaron a la posología darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Se compara la eficacia y seguridad de los pacientes con darunavir/ritonavir a la dosis de 600/100 mg dos veces al día.
Se estratificó a los pacientes según el número de mutaciones primarias a los IP (una o ninguna, dos, o tres o más), el uso de enfurvitide, y la CV plasmática basal (<20.000 ≥ 20.000 cop/mL).
-Tratamiento grupo activo, TMC114/r: grupo1: 400 mg/día, grupo 2: 800 mg/día, grupo 3: 400 mg/12 h, grupo 4: 600 mg/12 h y tratamiento grupo control: régimen que incluye un IP (incluyendo tipranavir).
-Criterios de inclusión: pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más ITANs durante al menos 3 meses, uno o más ITNANs en regímenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses (el uso de enfurvitide previo estaba permitido), con una CV plasmática >1000 copias/mL y una o más mutaciones a IP.
-Criterios de exclusión: pacientes con estadio de SIDA, el uso de una pauta de interrupción del tratamiento en el examen de selección inicial, la asignación aleatoria previa a un tratamiento con Darunavir, que estuvieran tomando medicación en investigación, enfermedad hepática A activa, en el POWER 1 se incluyeron los pacientes con hepatitis B o C, pero se excluyeron del POWER2.
Se excluyeron los ITNN de la pauta de base optimizada en ambos estudios.
-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar.
-Variable principal de eficacia: una reducción de la carga viral basal ≥ 1 log₁₀ copias/mL.
-Variables secundarias de eficacia: proporción de pacientes que logran reducciones de la CV <50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

Resultados a las 24 semanas

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (110 pac)	Tratamiento Otro IP (120 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - CV ≥ 1 log ₁₀ copias/mL.	67 (61%)	18 (15%)	46% (35-57)	<0,0001	3 (2-3)
Resultados secundarios - CV < 50 - incremento CD4 cel/mcl	50 (45%) 102	12 (10%) 19	35% (25 -46)	<0,0001 <0,0001	3 (3-5)
Resultados por subgrupos Reducción CV ≥ 1 log₁₀ copias/mL -Uso de enfurvitide o					
Naive	21/36 (58 %)	4/35 (11%)	47% (28-66)	<0,0001	3 (2-4)
No naive	2/13 (15%)	1/15(7%)	9% (15-32)	0,5	
No usado	27/61 (44%)	7/70 (10%)	34% (20-49)	<0,0001	3 (3-6)
- CV basal (cop/mL)					
<20.000	28/35 (80%)	9/46 (20%)	60% (43-78)	<0,0001	2 (2-3)
20.000-100.000	14/46 (30%)	2/38 (5%)	25% (10 -40)	0,004	4 (3-10)
>100.000	8/29 (28%)	1/36 (3%)	25% (8-42)	0,004	5 (3-13)
- Nº mutaciones primarias IP ≥ 3					
≤ 1	6/9 (67%)	3/16 (19%)	48% (12-84)	0,02	3 (2-9)
2	20/46 (44%)	5/31 (17%)	27% (8-48)	0,02	4 (3-13)
≥ 3	24/55 (44%)	4/74 (5%)	38% (24-52)	<0,0001	3 (2-5)

Tabla comparativa de los tres estudios POWER 1, POWER 2 a las 24 semanas y el combinado del POWER 1 Y2 a las 48 semanas, que aparece publicado en el informe EPAR de la EMEA..

Efficacy Parameter, n (%) for Viral Load, Mean (SD) for CD4	Primary Efficacy Analysis (Cut-off 1 February 2005)						Updated Efficacy Analysis (Cut-off 24 September 2005)					
	TMC114-C202		TMC114-C213		TMC114-C202/ TMC114-C213		TMC114-C202		TMC114-C213		TMC114-C202/ TMC114-C213	
	600/100 mg b.i.d. N = 39	Control N = 42	600/100 mg b.i.d. N = 60	Control N = 60	600/100 mg b.i.d. N = 99	Control N = 102	600/100 mg b.i.d. N = 66	Control N = 61	600/100 mg b.i.d. N = 65	Control N = 63	600/100 mg b.i.d. N = 131	Control N = 124
Decrease of $\geq 1.0 \log_{10}$ in Viral Load Versus Baseline	24 (61.5)	6 (14.3)	46 (76.7)	15 (25.0)	70 (70.7)	21 (20.6)	42 (63.6)	8 (13.1)	50 (76.9)	18 (28.6)	92 (70.2) (62%; 78%) ^f	26 (21.0) (14%; 28%) ^f
Viral Load < 400 copies/ml	19 (48.7)	4 (9.5)	40 (66.7)	15 (25.0)	59 (59.6)	19 (18.6)	37 (56.1)	7 (11.5)	45 (69.2)	16 (25.4)	82 (62.6) (54%; 71%) ^f	23 (18.5) (12%; 25%) ^f
Viral Load < 50 copies/ml	15 (38.5)	3 (7.1)	32 (53.3)	11 (18.3)	47 (47.5)	14 (13.7)	25 (37.9)	5 (8.2)	34 (52.3)	10 (15.9)	59 (45.0) (37%; 54%) ^f	15 (12.1) (7%; 18%) ^f
Mean change (SD) Versus Baseline in CD4+ Cell Count ($\times 10^6$ cells/l)	58.9* (66.9)	11.7 (105.6)	124.1 (139.5)	20.4 (107.1)	98.4 (120.3)	16.8 (106.1)	67.3 (79.1)	9.7 (92.2)	118.0 (136.2)	24.7 (106.5)	92.4 (113.6) (73; 112) ^f	17.3 (99.6) (0; 35) ^f

N = number of subjects at Week 24; n = number of responders; ^f 95% confidence intervals.

p < 0.001 for all comparisons versus control (except * p < 0.005)

Además, se muestran los datos publicados por Hill et al., comparativos entre los ensayos POWER y RESIST que compara la eficacia de darunavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir vs. otros IP de control en pacientes ampliamente pretratados usando los datos de los EC POWER 1,2 y RESIST 1,2.

Nº de pacientes y diseño: En el estudio incluye a los pacientes de los ensayos POWER con dosis de 600/100 mg dos veces al día y el brazo control (n=201) y todos los datos de los EC RESIST (tipranavir/ritonavir) 500/200 mg dos veces al día y los que tomaban IP de control, n=1.159). Se compara por ITT la diferencia de eficacia en la semana 24 entre los ensayos.

Criterios de inclusión y diferencias entre unos y otros: Los cuatro ensayos reclutan pacientes ampliamente pretratados, con carga viral > 1000 copias/mL y al menos una mutación a IP. En los ensayos RESIST los pacientes con mas de dos mutaciones en las posiciones 33, 82, 84 y 90 fueron excluidos, mientras que en los ensayos POWER se incluyeron pacientes con cualquier número de mutaciones. En todos los ensayos se optimiza un régimen de tratamiento que puede o no incluir enfuvirtide, en los ensayos RESIST se puede incluir también ITINN mientras que en los POWER no. En los ensayos RESIST sólo podía usarse un IP, mientras que en los ensayos POWER podían usarse dos IP.

Comparación de las características basales: Los ensayos fueron muy similares en cuanto a características basales edad, género, raza, recuento de CD4 y CV. La mediana de mutaciones fue 3 en cada ensayo. Los patrones de ARV anteriores también fueron muy similares entre ensayos.

La principal diferencia entre los ensayos fue en la elección de los antiretrovirales del régimen optimizado. En los POWER el 27% de los pacientes uso dos IP, mientras que este porcentaje fue de 0 en los ensayos RESIST. Enfuvirtide se usó en el 45% de los pacientes en los ensayos POWER y en 25% de los pacientes en los ensayos RESIST.

Resultados de eficacia: A la semana 24 el 72% de los pacientes con darunavir/ ritonavir lograron una reducción de la CV \geq a 1 log 10 copias/mL, comparado con el 40 % de los pacientes con tipranavir/ritonavir en los ensayos POWER y RESIST respectivamente. El beneficio del tratamiento con Darnavir/ritonavir fue mayor que el del tratamiento con tipranavir/ritonavir en comparación con los IP control a las 24 semanas para los endpoints CV<400 cop/mL y CV< 50 cop/mL, así como para el incremento de CD4. En el análisis de sensibilidad la diferencia en eficacia fue mayor para los que no usaban enfuvirtide.

Table 1 Summary of baseline characteristics of the POWER and RESIST trials

Parameter	POWER trials	RESIST trials
<i>n</i>	201	1159
Mean age (years)	44	43
Predominant gender	Male (88%)	Male (88%)
Predominant race	Caucasian (78%)	Caucasian (73%)
Mean baseline HIV RNA (log ₁₀ copies/mL)	4.6	4.8
Median baseline CD4 count (cells/μL)	153	155
CDC class C (%)	39	56
Prior antiretroviral therapy		
Median number of NRTIs used	5	6
Median number of NNRTIs used	1	1
Median number of PIs used	4	4
Prior ENF use (%)	17	12
PI use in OBR (%)		
Lopinavir	38	50
Amprenavir	33	26
Saquinavir	35	20
Indinavir	3	4
Atazanavir	16	0
Nelfinavir	1	0
Double-boosted PI	23	0
Baseline genotypic PI resistance		
Median number of IAS-USA primary PI mutations	3	3*
Baseline phenotypic fold change (median)		
Lopinavir	≥ 79	87
Amprenavir	19	12
Saquinavir	32	20
Indinavir	36	41
Atazanavir	36	41
Tipranavir	1.7	1.8
ENF use in the OBR (%)		
Total use	45	25
Naïve (first) use	32	15
NNRTI use in the OBR (%)		
Total use	0	17

*Those with two or more mutations at positions 33, 82, 84 and 90 were excluded from the RESIST trials.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ENF, enfuvirtide; IAS, International AIDS Society; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; OBR, optimized background regimen; PI, protease inhibitor.

Table 2 Benefit of ritonavir-boosted TMC114 (TMC114/r) and ritonavir-boosted tipranavir (TPV/r) over control protease inhibitor (CPI) in week-24 efficacy data from the POWER and RESIST trials

Parameter	POWER trials		TMC114/r	RESIST trials		TPV/r
	TMC114/r	CPI	(95% CI)	TPV/r	CPI	benefit (95% CI)
Overall trial population						
<i>n</i>	99	102		582	577	
1 log ₁₀ copies/mL HIV RNA reduction (%)	71	21	+ 50 (39-61)	41	19	+ 22 (17-27)
HIV RNA < 400 copies/mL (%)	60	19	+ 41 (30-52)	34	15	+ 19 (13-23)
HIV RNA < 50 copies/mL (%)	48	14	+ 34 (22-44)	24	9	+ 15 (10-18)
Log ₁₀ HIV RNA reduction (copies/mL) (SD)	- 1.90 (1.25)	- 0.49 (0.89)	- 1.41 (- 1.14, - 1.68)	- 0.8	- 0.25	- 0.55 (- 0.43, - 0.67)
CD4 count rise (cells/μL) (SD)	+ 98 (120)	+ 17 (107)	+ 81 (52-110)	+ 34	+ 4	+ 30 (19-42)
ENF used naïvely						
<i>n</i>	33	32		115	94	
1 log ₁₀ copies/mL HIV RNA reduction (%)	88	31	+ 57 (37-77)	70	29	+ 41 (28-54)
HIV RNA < 50 copies/mL (%)	64	16	+ 48 (27-69)	36	14	+ 22 (11-33)
ENF not used						
<i>n</i>	56	60		368	390	
1 log ₁₀ copies/mL HIV RNA reduction (%)	65	17	+ 48 (32-64)	40	19	+ 21 (15-27)
HIV RNA < 50 copies/mL (%)	46	13	+ 33 (17-49)	ND	ND	

CI, confidence interval; ENF, enfuvirtide; ND, no data available; SD, standard deviation.

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

En general, la validez interna puede considerarse adecuada (evaluación pormenorizada en el anexo). El tratamiento sería aplicable en nuestro medio hospitalario en pacientes ampliamente pretratados y con un amplio perfil de resistencias; si bien la proporción de pacientes coinfectados en nuestro medio (aproximadamente un 50%) es muy superior a la incluida en el ensayo clínico POWER 1 (12% de pacientes coinfectados).

Los resultados son clínicamente relevantes en general, con un mayor número de pacientes con CV indetectable a las 24 semanas (39%-53%, respectivamente en el POWER1 y POWER2) que el grupo control (18%-7%) [NNT=4 (3 a 9)].

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, No. (378/07)

La única revisión sistemática encontrada ha sido la publicada por la NHS Scotland, basada en los dos ensayos clínicos pivotaes randomizados en fase IIb presentados en el apartado 5.2 (POWER 1 Y POWER 2), que ha sido respaldada por otro ensayo abierto no randomizado.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Guías de Práctica clínica

Hemos realizado una búsqueda en la National Guideline Clearinghouse, comprobando que, existe una Guía de Práctica Clínica “Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents”, que hace referencia a darunavir y tipranavir (en combinación con bajas dosis de ritonavir) para el tratamiento de pacientes experimentados con pocas opciones de tratamiento basándose en una actividad antiretroviral superior frente a los IP comparadores. La guía se limita a citar los fármacos como posibles alternativas terapéuticas en pacientes ampliamente pretratados con un amplio perfil de resistencias.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

La seguridad de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, se investigó en los dos ensayos en fase IIb POWER 1, POWER 2 (C213, C202) a 24 semanas y se ha complementado con el estudio del POWER1-2 a las 48 semanas. En el ensayo POWER 1 el análisis de seguridad incluye pacientes que recibieron al menos una dosis y los datos de seguridad se recogen desde la primera ingesta hasta 2 días después de la última ingesta o hasta la fecha de cierre del estudio y el ensayo POWER 2 recoge los datos de los pacientes durante las 24 semanas de tratamiento.

En el ensayo POWER 1, los efectos adversos más frecuentes fueron en el grupo de Darunavir/ritonavir (a cualquiera de las dosis a las que se randomizó darunavir/ritonavir) y en el grupo control respectivamente: dolor de cabeza (17% vs 24%) y diarrea (16% vs 29%). Tanto un 14% de los pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir como un 14 % del grupo control, presentaron uno o más efectos adversos graves (EAG), el más frecuente fue la neumonía y el dolor de cabeza. Los EAG llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 5% de los pacientes con darunavir /ritonavir y en el 6% del grupo control.

Desarrollaron grado 3-4 de hipertrigliceridemia el 7% y el 8% respectivamente, hipercolesterolemia grado 3 el 4% y 0%, ALT de de grado 3-4 el 1% y el 3%.

La incidencia de efectos adversos fue similar en el grupo de coinfectados por el VHB o VHC.

El 1% (3) de los pacientes que recibieron darunavir/ ritonavir murió durante el estudio y el 2% (1) del grupo control (murió dos semanas después de la última semana de seguimiento). Ninguna de las muertes estuvo relacionada con la medicación de estudio.

En el ensayo POWER2, la incidencia de efectos adversos entre el grupo de pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir, también fue similar a la del grupo control. Los efectos adversos más frecuentes ocurridos en ambos grupos con frecuencias similares fueron: dolor de cabeza, fatiga, diarrea, infecciones respiratorias del tracto superior, insomnio y pirexia. Los efectos adversos llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 8% y el 4% de los casos respectivamente. En total un 15% de los pacientes con darunavir/ritonavir y un 8% del grupo control desarrollaron efectos adversos graves. El más común fue la neumonía (2% vs 4%). Seis pacientes murieron durante el estudio y ninguna de ellas estuvo relacionada con la medicación.

En informe EPAR de la EMEA se describen los datos de seguridad analizados conjuntamente para los dos ensayos en Fase IIb (POWER 1Y POWER 2), en total se obtuvieron datos de 637 pacientes durante un periodo de seguimiento de 48 semanas.

La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas más frecuentes fueron excluyendo la reacción en el sitio de inyección asociado a enfieltide, diarrea, dolor de cabeza, nauseas, fatiga, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, insomnio, resfriado, herpes simple y pirexia. El síndrome de inmunorreconstitución fue informado en 3 pacientes y fue grave en uno de ellos. Los EAG para todas las dosis de darunavir/ritonavir estudiadas y para el grupo control están descritos en la siguiente tabla:

Table 25: Pooled data from C202 and C213

	400/100 q.d. N = 129	800/100 q.d. N = 127	400/100 b.i.d. N = 126	600/100 b.i.d. N = 131	Total DRV N = 513	Controls N = 124
<i>Mean exposure (weeks)</i>	43.95	45.48	44.02	62.29	49.03	31.54
≥ 1 AE	122 (94.6)	119 (93.7)	118 (93.7)	131 (100)	490 (95.5)	117 (94.4)
≥ 1 SAE	19 (14.7)	24 (18.9)	24 (19.0)	26 (19.8)	93 (18.1)	17 (13.7)
≥ 1 AE leading to death	5 (3.9)	2 (1.6)	5 (4.0)	5 (3.8)	17 (3.3)	1 (0.8)
≥ 1 AE leading to permanent discontinuation	8 (6.2)	7 (5.5)	12 (9.5)	11 (8.4)	38 (7.4)	6 (4.8)
≥ 1 grade 3 or 4 AE	34 (26.4)	39 (30.7)	37 (29.4)	48 (36.6)	158 (30.8)	36 (29.0)

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Ver apartado anterior

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, No. (378/07)

En los tres ensayos clínicos POWER1-2 y el combinado de POWER1-2, los efectos adversos más comunes asociados a darunavir/ritonavir comparados con los otros IP del grupo control fueron diarrea (16% vs 28%), náuseas (12% vs 13%), nasofaringitis (12% vs 11%) y dolor de cabeza (11% vs 20%).

La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o grado 2, aunque un 29% de los pacientes desarrollaron grado 3 o 4 tanto en el grupo de darunavir/ritonavir como en el grupo control. Se han observado algunos casos de pancreatitis grado 3 o 4 que podrían relacionarse con darunavir.

No hay datos de la seguridad de darunavir/ritonavir en co-administración con ITINANs ya que fueron excluidos de los ensayos, ni de las posibles interacciones que podrían ocurrir. No ocurrieron eventos relacionados con la seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o hepatitis C pero el número incluido de estos pacientes fue pequeño. Hubo una mayor incidencia de hipertrigliceridemia de grado 3-4 y de hipercolesterolemia de grado 3 en el grupo de darunavir/ritonavir comparado con el grupo control.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Ancianos: Se dispone de información limitada sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración a pacientes ancianos debe hacerse con precaución. Darunavir contiene una molécula sulfonamida, se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad hepática grave subyacente, por lo tanto, está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave. Se debe administrar con precaución en pacientes con alteración hepática leve o moderada.

Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con tratamiento antirretroviral combinado, tienen mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica, pueden mostrar una mayor frecuencia de alteraciones de los análisis de función hepática durante la administración del tratamiento antirretroviral combinado, por lo que deben ser vigilados según la práctica estándar..

Enfermedades renales

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología para pacientes con alteración renal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

No se puede usar Rifampicina con darunavir, debido a que la administración conjunta, puede producir grandes disminuciones en las concentraciones de darunavir, las cuales, pueden disminuir considerablemente el efecto terapéutico de darunavir.

Los preparados a base de plantas medicinales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no se deben usar, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas.

Está contraindicada la administración conjunta de darunavir con 100 mg de ritonavir junto con principios activos cuya eliminación depende en gran medida de CYP3A.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No detectados

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				
	Fármacos			
	Darunavir/RTV 300/100 mg	Tipranavir/RTV 250/(100 mg)	Lopinavir/RTV 200/50 mg	Enfuvirtide
Precio unitario (PVL+IVA)	5,5 € DRV/ 0,77 € RTV	5,875 € TPV / 0,77 € RTV	3,3 €	26,4 €
Posología	2 comp/12 h DRV + 1 comp/ 12h RTV	2 comp/12 h TPV + 2comp/12 h RTV	2 comp/12h KLT	1 iny/12 H
Coste tratamiento/día	22 +1,54= 23,54 €	23,5 + 3,08= 26,58 €	13,3 €	52,8 €
Coste tratamiento completo (365 días)	8592,1 €	9701,7 €	4854,5 €	18.303,3 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-1.109,6€	Terapia de referencia	-4.847,2 €	+8.602 €

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

Coste Eficacia Incremental (CEI) Variables continuas: mediana de supervivencia global (meses)					
Referencia	VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	NNT	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
POWER1	CV<1 log10 cop/mL	52% (36-67)	2 (2-3)	-1.109,6 €	-2.2192 (2.2192 -- -3.328,8)
POWER1	CV<400 cop/mL	52% (36-67)	2 (2-3)	-1.109,6 €	-2.2192 (2.2192 -- -3.328,8)
POWER1	CV<50 cop/mL	28% (12-45)	4 (3-9)	-1.109,6 €	-4.438,4 (3.328, - -9.986,4)
POWER2	CV<1 log10 cop/mL	48% (29-66)	3 (2-4)	-1.109,6 €	-3.328,8 (2.219,2- -4.438,4)
POWER2	CV<50 cop/mL	32 % (14-49)	4 (3-8)	-1.109,6 €	- 4.438,4 (3.328,8 - - 8.876,8)

Se presenta el resultado de CEI según el NNT calculado en el análisis de eficacia según el comparador del ensayo empleado en la evaluación y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Cada paciente VIH adicional que lograra alcanzar CV<50 tras tratamiento con darunavir durante 24 semanas, supondría un coste adicional de 4.438,4 € (3.328€ -9.986,4€).

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

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

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales

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

Ninguno.

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

No estimado

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- La eficacia de darunavir para el tratamiento de pacientes VIH ampliamente pretratados y con un elevado perfil de resistencias a otros antiretrovirales ha sido demostrada frente a otros IP control.
- Solo el ensayo POWER 1 permitió la inclusión de pacientes coinfectados VHB y VHC, por lo que la población de pacientes coinfectados estudiada es muy pequeña y no permite obtener conclusiones para este subgrupo de pacientes, que en nuestro medio pueden suponer hasta un 50% de la población VIH.
- Carecemos de ensayos clínicos frente a tipranavir, aunque está prevista la realización de un ensayo randomizado de no inferioridad cuya variable principal será la CV<50 copias/mL a las 48 semanas. No obstante, existe un estudio comparativo de los ensayos POWER Y RESIST que compara la eficacia entre darunavir /ritonavir y tipranavir/ritonavir vs el grupo IP control. Los datos de este estudio deben interpretarse con cautela dado que las posibles diferencias entre las características basales de los pacientes o entre los ensayos podría estar sesgando los resultados. Sin embargo, en el estudio no se observan grandes diferencias entre las características basales de los pacientes. A la semana 24 el 48% de los pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir había logrado una CV<50 copias/mL comparado con el 24% de los pacientes en tratamiento con tipranavir/ritonavir.
- El perfil de seguridad es similar al de otros inhibidores de la proteasa, con la excepción de una mayor incidencia de infecciones por virus del herpes simple.
- El coste es inferior al de Tipranavir.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 28.11.2007

“Decisión adoptada por la CFyT” : **D-1. El fármaco se incluye en la GFT con recomendaciones específicas.**

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

Recomendaciones de uso:

- Pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más ITANs durante al menos 3 meses, uno o más ITNANs en regímenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses,
- CV plasmática >1000 copias/mL
- Resistencias previas (o intolerancia manifiesta) a todos los IP disponibles en la actualidad (salvo tipranavir).
- Realización de test genotípico que confirme la susceptibilidad al fármaco.
- En aquellos pacientes en los que el test genotípico confirme la sensibilidad del paciente a darunavir y tipranavir, se recomienda la selección de darunavir frente a tipranavir en este tipo de pacientes.
- En aquellos pacientes que además de reunir las condiciones anteriormente descritas, sean tratados con enfuvirtide y no con tipranavir (inclusive aquellos que mantengan carga viral indetectable) se recomienda la sustitución de enfuvirtide por darunavir, siempre que los pacientes manifiesten intolerancia a enfuvirtide y sea posible el cambio.

8.3 Indicaciones.

Esta indicado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) junto a ritonavir y en combinación con otros medicamentos antiretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado previamente a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).

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

No.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007 Feb 19;21(4):395-402.
- 2- Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS*. 2007 Mar 30;21(6):11-8.
- 3- Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1169-78.
- 4- Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timmerman A, Pedro RD et al. Safety and Efficacy of Darunavir (TMC114) With Low-Dose Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: 24-Week Results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 ;0 :1-8.
- 5- Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K. et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):3-5.
- 6- Arastéh K, Clumeck N, Pozniak A, Lazzarin A, De Meyer S, Muller H, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS*. 2005 Jun 10;19(9):943-7.
- 7- Hill A, Moyle G. Relative antiviral efficacy of ritonavir-boosted darunavir and ritonavir-boosted tipranavir vs control protease inhibitor in the POWER and RESIST trials. *HIV Medicine*. 2007; 8:259-64.
- 8- Llibre JM, Perez-Alvarez N. Hill A, Moyle G. Relative antiviral efficacy of ritonavir-boosted darunavir and ritoavir-boosted tipranavir vs. control protease inhibitor in the POER and RESIST trials. *HIV Med*. 2007;8:259-264. *HIV Medicine*. 2007;8:568-72.
- 9- NHS Scotland, Scottish Medicines Consortium. www.scottishmedicines.org.uk
- 10- Ficha técnica o resumen de las características del producto Prezista.
- 11- Canadian Agencies for drugs and technologies in Health. Cedad final recommendation, Darunavir.www.cadth.ca

ANEXO 1

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

Texto provisional pendiente de revisión

Laila Abdel-Kader Martín, Ramón Morillo Verdugo, Nuria Muñoz Muñoz, como coautores 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

28.11.2007

-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 2

-Estudio POWER1 (Estudio Fase IIb TMC-114-213): Katlama C et al: AIDS. 2007 Feb 19;21(4):395-402.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	SI 1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	SI 1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	SI 1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	¿? 0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	SI 1
TOTAL	4
(*) SI= 1 / NO= 0 (**) SI= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Analisis 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	El comparador ideal habría sido TIPRANAVIR
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Mejora la proporción de pacientes con CV indetectable, e incrementa la mediana de CD4, con respecto al momento basal.
¿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		No recalcular el tamaño muestral tras las modificaciones efectuadas al protocolo, por lo que la muestra de pacientes es insuficiente para valorar el análisis por subgrupos.

-Estudio POWER 2 (Estudio en Fase IIb TMC-114-202): Haubrich R et al: AIDS.2007 Mar 30;21(6):11-8.AIDS. 2007 Mar 30;21(6):11-8.

a-1) Análisis de validez interna del ensayo

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	SI 1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	SI 1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	SI 1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	¿? 0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	SI 1
TOTAL	4
(*) SI= 1 / NO= 0 (**) SI= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

El ciego es parcial, porque se ciega por dosis pero no por posología
No hay diagrama abandonos
No se describe en detalle el método de aleatorización

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	El comparador ideal hubiese sido TIPRANAIVIR
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	Mejora la proporción de pacientes con CV indetectable, e incrementa la mediana de CD4, con respecto al momento basal.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Son los estándares habituales
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	No debería haber sido un criterio de exclusión los pacientes coinfectados por el VHC o VHB, ya que la proporción de pacientes VIH coinfectados es muy alta y especialmente en nuestro medio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No recalcular el tamaño muestral tras las modificaciones efectuadas al protocolo, por lo que la muestra de pacientes es insuficiente para valorar el análisis por subgrupos.