

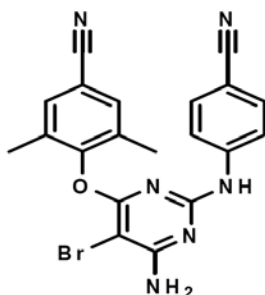
ETRAVIRINA

en pacientes VIH previamente tratados

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
7/11/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Etravirina (4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cyanophenyl)amino]-4-pyrimidinyl]oxy]-3,5-dimethylbenzonitrile). $C_{20}H_{15}BrN_6O$



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

Autores / Revisores: Fernández Ovies José Manuel*, Atienza Gil Encarnación**, Morillo Verdugo Ramón***, García Fernández Natalia*, Gómez Germá Pilar**.

Servicios de Farmacia de *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria (Málaga). **Hospital de Jerez (Cádiz). ***Hospital Universitario 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 tras un proceso de consulta pública.

Declaración conflicto de intereses de los autores: No existe conflicto de intereses.

Propuestas recibidas al borrador público: Ninguna.

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: Etravirina

Nombre comercial: Intelence®

Laboratorio: Janssen-Cilag

Grupo terapéutico. Denominación: Antirretrovirales

Código ATC: J05AG04

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado EMEA, 04/09/2008. Este medicamento ha recibido una aprobación condicional de comercialización basada en resultados de 24 semanas a expensas de aportar los resultados a 48 semanas

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de unidades	x	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Etravirina 100 mg comprimidos	120		661332	515.75 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Etravirina (TMC-125) es un ITINN (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa inversa (TI) y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente del ARN y del ADN mediante al bloqueo de la región catalítica de la enzima.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS y EMEA:

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

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

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología recomendada es de 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) tomados por vía oral dos veces al día, después de una comida.

Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros pueden disolverlos en un vaso de agua. Una vez disueltos, los pacientes deben remover bien la dispersión y beberla inmediatamente. Hay que enjuagar el vaso con agua varias veces y beber el contenido cada vez sin dejar nada, para garantizar que se consume toda la dosis.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: no se recomienda su uso en niños y adolescentes debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Población de edad avanzada: la información sobre su uso en pacientes mayores de 65 años es limitada, por lo que se debe utilizar con precaución.

Insuficiencia hepática: no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh). Etravirina se metaboliza y elimina por el hígado y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, por lo que se pueden esperar efectos de la fracción no unida, de manera que se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); por lo tanto no está recomendado su uso en este tipo de pacientes.

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

Embarazo: no existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de etravirina en mujeres embarazadas. Se ha observado que pasa a placenta de ratas embarazadas, pero no se sabe si también ocurre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal. Etravirina sólo se debe utilizar durante la gestación si el posible beneficio justifica el riesgo potencial.

Lactancia: no se conoce si etravirina se excreta por la leche materna. Teniendo en cuenta tanto la posibilidad de transmisión del VIH como el potencial de reacciones adversas para el lactante, se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con etravirina.

4.4 Farmacocinética.

La exposición sistémica (AUC) a etravirina disminuye en un 50% aproximadamente cuando se administra en ayunas, por lo que debe administrarse después de una comida. La t_{max} se alcanza por lo general en 4 horas y en las personas sanas la absorción no se ve afectada por medicamentos que aumentan el pH gástrico como ranitidina u omeprazol.

La unión a proteínas plasmáticas es del 99,9% y se elimina principalmente por metabolismo oxidativo seguido de glucoronidación.

El estado de equilibrio farmacocinético se alcanza entre los 6 y 8 días de iniciado el tratamiento.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Etravirina	Raltegravir	Maraviroc	Darunavir
Presentación	comp 100 mg	comp 400 mg	comp 150 mg comp 300 mg comp 600 mg	comp 300 mg
Posología	200 mg/12 h	400 mg/12 h	150mg/12 h 300mg/12 h 600mg/12 h	600 mg de darunavir + 100 mg de RTV /12 h
Características diferenciales	Etravirina es un inhibidor la transcriptasa inversa (TI) enzima necesaria para la para la replicación viral. La inhibición de la TI evita la formación de la cadena de ADN que posteriormente se integrará en el genoma humano. Está indicado en pacientes pretratados en combinación con otros antirretrovirales, incluido un inhibidor de la proteasa potenciado.	Raltegravir es un inhibidor de la integrasa, enzima necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa evita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Está indicado en pacientes multitratados con fracaso virológico a pesar de estar recibiendo tratamiento.	Maraviroc es un inhibidor del correceptor CCR5, que es la vía de entrada predominante del VIH en los linfocitos T. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos pretratados infectados por cepas de VIH-1 con tropismo CCR5 detectable, en combinación con otros antirretrovirales.	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. Está indicado en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realizó una búsqueda bibliográfica en colaboración con el CADIME que incluyó el informe EPAR de la EMEA, en él se contemplan dos ensayos fase II de determinación de dosis de Etravirina y dos ensayos pivotaes fase III en los que se evalúa seguridad y eficacia de Etravirina 200 mg/12 h junto a un esquema antirretroviral optimizado frente a este esquema antirretroviral sólo. Son los estudios DUET-1 y DUET-2 y son las principales fuentes para estudiar eficacia y seguridad del fármaco.

Ambos estudios son aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y sólo se diferencian en los países en los que se desarrolla cada uno.

Se dispone del informe EPAR de la EMEA (2008) y del informe CEDER de la FDA (2008). En los mismos se describen dos ensayos pivotaes fase III, doble ciego y randomizados que incluyeron 1203 pacientes afectados de VIH-1:

- DUET-1 (C206): A Phase III Study to Investigate the Efficacy, Tolerability and Safety of TMC125 as Part of an Antiretroviral Regimen, Including TMC114/Ritonavir and an Investigator-Selected Optimized Background, in HIV-1 Infected Patients With Limited to no Treatment Options.
- DUET-2 (C216): A Phase III Study to Investigate the Efficacy, Tolerability and Safety of TMC125 as Part of an Antiretroviral Regimen, Including TMC114/Ritonavir and an Investigator-Selected Optimized Background, in HIV-1 Infected Patients With Limited to no Treatment Options.

Estos dos ensayos tienen un diseño similar y comparan etravirina 200 mg 2 veces al día frente a placebo (1:1), ambos en combinación con tratamiento de base optimizado (TBO), en pacientes pretratados con resistencia genotípica a los ITINNs actualmente disponibles con una duración de 48 semanas.

A continuación se muestran las características basales de los pacientes incluidos en los estudios DUET.

	DUET-1			DUET-2		
	Etravirina 200 mg bid (N = 304)	Placebo (N = 308)	Total (N = 612)	Etravirina 200 mg bid (N = 295)	Placebo (N = 296)	Total (N = 591)
Género n (%)						
Mujer	41 (13,5)	44 (14,3)	85 (13,9)	19 (6,4)	25 (8,4)	44 (7,4)
Hombre	263 (85,7)	264 (85,7)	527 (86,1)	276 (93,6)	271 (93,6)	547 (92,6)
Edad (años)						
Mediana (rango)	45,0 (18-67)	45,0 (18-72)	45,0 (18-72)	46,0 (31-77)	45,0 (20-69)	46,0 (20-70)
Origen étnico n (%)						
Caucásico	187 (64,7)	189 (64,7)	376 (64,7)	186 (76,5)	187 (75,5)	373 (76,1)
Hispano	41 (14,2)	42 (14,4)	83 (14,3)	31 (12,8)	35 (14,2)	66 (13,5)
Negro	39 (13,5)	35 (12,0)	74 (12,7)	19 (7,8)	24 (9,7)	43 (8,8)
Otros	20 (6,9)	23 (7,9)	43 (7,4)	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)
Asiático	2 (0,7)	3 (1,0)	5 (0,9)	5 (2,1)	0	5 (0,8)
Carga viral plasmática (log₁₀ copias/ml)						
Mediana (rango)	4,8 (3-6)	4,9 (2-7)	4,9 (2-7)	4,8 (3-7)	4,8 (2-6)	4,8 (2-7)
CD4 (cel/mm³)						
Mediana (rango)	99,0 (1-789)	109,0 (1-694)	106,0 (1-789)	100,0	108,0 (0-912)	105,0 (0-912)
Duración de la infección (años)						
Mediana (rango)	13,4 (4-25)	13,3 (5-26)	13,3 (4-26)	14,5 (3-25)	15,1 (5-26)	14,9 (3-26)
Categoría CDC n (%)						
Categoría A	69 (22,7)	59 (19,2)	128 (20,9)	57 (19,3)	71 (24,0)	128 (21,7)
Categoría B	51 (16,8)	54 (17,5)	105 (17,2)	76 (25,8)	64 (21,3)	136 (23,5)
Categoría C	184 (60,5)	195 (69,3)	379 (61,9)	162 (54,9)	162 (54,7)	324 (54,8)
Co-infección virus hepatitis n (%)						
VHB-HBsAG(+)	22 (7,2)	19 (6,2)	41 (6,7)	19 (6,4)	19 (6,4)	38 (6,4)
VHC, Inf. activa	12 (4,3)	12 (4,3)	24 (4,3)	20 (7,0)	20 (7,1)	40 (7,1)
VHB +/- VHC	34 (12,1)	31 (11,1)	65 (11,6)	38 (13,3)	36 (12,8)	74 (13,2)
Estratificación según uso de enfuvirtida n (%)						
ENF de novo	74 (12,1)	79 (12,9)	153 (25,0)	79 (13,4)	81 (13,7)	160 (27,1)
ENF no de novo*	230 (37,6)	229 (37,4)	459 (75,0)	216 (36,6)	215 (36,4)	431 (72,9)

La población incluida en el estudio había sido ampliamente pretratada y estaba en un estadio avanzado de la enfermedad (60% en categoría C de la CDC), la mediana de carga viral fue 4,8 log₁₀ copias/ml y el recuento de CD4 presentaba una mediana aproximada de 100 cel/mm³.

Es destacable el limitado número de mujeres incluidas (<150) así como de pacientes coinfectados con VHB y VHC. Éstos fueron permitidos si se encontraban en una situación clínicamente estable y sin previsión de requerir tratamiento durante el periodo del estudio.

El uso previo de ARV fue extenso, la mayoría de los pacientes habían recibido 0-2 ITANs y ≥3 ITANs, el 40% había usado enfuvirtide previamente y aproximadamente el 25% de los pacientes recibió durante el tratamiento enfuvirtide *de novo*

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. ESTUDIOS DUET-1 Y 2 AGRUPADOS

Referencia DUET-1: Madruga J, Cahn P, Haubrich R, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007; 370:29-38.

Referencia DUET-2: Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy an safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patient in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2007; 370:39-48.

Descripción de los ensayos:

-Nº de pacientes: 1203, asignados 1:1 a tratamiento activo o placebo.

-Diseño: Ensayo clínico en fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en América, Europa y Asia en el caso de DUET-1 y en Australia, Europa y Norteamérica en el caso de DUET-2.

-Tratamiento grupo activo: TMC125 (etravirina) 200 mg/12 h añadida a un tratamiento de base optimizado (TBO) seleccionado en función de los resultados de resistencias, incluyendo éste darunavir/ritonavir, ITIANs seleccionados por el investigador y, opcionalmente, enfuvirtide; tratamiento **grupo control:** TBO de la misma manera que al grupo activo más placebo/12 h.

Los pacientes se estratificaron en función del uso de enfuvirtide (de novo, ya usada y no usada), del uso previo o no de darunavir y del valor de carga viral en el momento de la selección (< o ≥ 30.000 copias de ARN/ml)

-Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, carga viral mayor 5.000 copias/ml, en tratamiento antirretroviral estable durante 8 semanas como mínimo, ≥3 mutaciones primarias a los IPs y ≥1 mutaciones asociadas a resistencia (RAMs) a los ITINNs en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (resistencias archivadas).

-Criterios de exclusión: enfermedad actual definitiva de SIDA, hepatitis vírica aguda, hepatitis crónica B o C con presencia de elevación de transaminasas cinco veces por encima del límite superior de la normalidad.

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar modificado (aquellos que recibieron al menos una dosis de fármaco).

- Variable principal de eficacia: porcentaje de pacientes que alcanzaron carga viral indetectable (< 50 copias/ml). Estas imputaciones se realizaron aplicando al algoritmo tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR).

- Variables secundarias : porcentaje de pacientes con carga viral <400 copias/ml, variación de la carga viral, incremento en CD4, seguridad y tolerabilidad.

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

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento TBO + ETV (599 pac.) %ptes (95% IC)	Tratamiento TBO + PBO (604 pac.) %ptes (95% IC)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -CV ≤ 50 copias/ml	58,9 (55,0-62,9)	41,1 (37,1-45,0)	17,9 (12,3-23,4)	<0,0001	6 (5-9)
Resultados secundarios -CV ≤ 400 copias/ml	74,3	52,5	21,8 (16,5-27,1)	<0,0001	5 (4-7)
-Incremento CD4 cel/mcl	85,6	66,8	19,6 (8,4-30,7)	0,006	
Resultados por subgrupos -CV ≤ 50 copias/ml					
Enfuvirtide de novo	102/153 (66,7%)	99/160 (61,9%) 149/444	4,8%	0,427	
Enfuvirtide no de novo	251/446 (56,3%)	(33,6%)	22,7 (16,4-29,1)	<0,0001	5 (4-7)

Tabla 2. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, et al. **DUET-1:** week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 612 treatment-experienced –1-infected patients (abstract). CROI 2008, Boston.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento TBO + ETV (304 pac.) %ptes	Tratamiento TBO + PBO (308 pac.) %ptes	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
<i>Resultado principal</i> -CV ≤ 50 copias/ml	60	39	21 (13-29)	<0,0001	5 (4-8)
<i>Resultados secundarios</i> -CV ≤ 400 copias/ml	71	47	24 (17-32)	<0,0001	5 (4-6)
-Incremento CD4 cel/mcl	103	74	32 (11-52)	0,0025	

Tabla 3. Johnson M, Campbell T, Clotet B, et al. **DUET-2:** week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 591 treatment-experienced –1-infected patients (abstract). CROI 2008, Boston.

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento TBO + ETV (295 pac.) %ptes	Tratamiento TBO + PBO (296 pac.) %ptes	RAR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)
<i>Resultado principal</i> -CV ≤ 50 copias/ml	61	41	21 (13-28)	<0,0001	5 (4-8)
<i>Resultados secundarios</i> -CV ≤ 400 copias/ml	72	48	24 (16-32)	<0,0001	5 (4-7)
-Incremento CD4 cel/mcl	94	72	20,8 (4-38)	0,0160	

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

Los resultados indican superioridad de etravirina frente a placebo (grupo control) con RAR a las 24 semanas de 17,8% (12,3-23,4), tendencia que se mantiene a las 48 semanas.

Los resultados se estratificaron en función de si se utilizó enfuvirtide por primera vez o si se reutilizó o si no se usó. Los resultados son similares en el grupo en que era reutilizado y en el grupo en que no se usó, con una RAR de 28 y 22 respectivamente a las 48 semanas. Sí se observa menor reducción del riesgo cuando enfuvirtide se utilizó por primera vez, 13%, debido probablemente a la eficacia de enfuvirtide.

Los resultados fueron similares en las distintas razas que incluyeron los estudios.

Cabe destacar que no hubo diferencia significativa en la respuesta en el grupo de pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B y/o C frente al grupo de no coinfectados (60% vs 51%), probablemente por el número reducido de pacientes.

- Validez interna:

El diseño de ambos estudios fue correcto y adecuado: aleatorizado, controlado con placebo, y doble ciego. Se definieron correctamente las variables y su medida, así como la pérdida de respuesta y se especificaron las técnicas de detección usadas. La potencia fue de 95% y el grado de significación global de 5%. Como se observó relación estadística entre el uso de enfuvirtide y el resultado del tratamiento se dividió la población del estudio en dos grupos de pacientes predefinidos: los que reutilizaron o no usaron enfuvirtide y los que recibieron enfuvirtide de novo.

- Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

La población de los estudios fue representativa de la población general del hospital, no hubo criterios de exclusión especialmente restrictivos. Cabe destacar en la población seleccionada, la existencia de una o más mutaciones asociadas a resistencia (RAMs) a los ITINNs.

- Relevancia clínica de los resultados:

Los estudios han demostrado la efectividad de etravirina en pacientes con resistencias a ITINN lo cual amplía la clase de los ITINN para el uso en pacientes con experiencia previa de tratamiento y con resistencias a este grupo de antirretrovirales.

A continuación se expone una tabla comparativa de los ensayos clínicos de los últimos fármacos comercializados para pacientes en multifracaso y el porcentaje de pacientes con CVP indetectable a las 48 semanas.

Ensayos Clínicos		
	FÁRMACOS	RESULTADOS
TORO 1 y 2	TBO+ T-20	18%
RESIST 1 y 2	TBO+TIPRANAVIR	23%
POWER 1 y 2	TBO + DARUNAVIR	45%
MOTIVATE 1 y 2	TBO + TIPRANAVIR + MARAVIROC	47%
BENCHMARK 1 y 2	TBO +TIPRANAVIR/DARUNAVIR+RALTEGRAVIR	65%
DUET 1 y 2	TBO +DARUNAVIR+ETRAVIRINA	59%

TBO= Tratamiento de base optimizado.

Datos recogidos en:

Ridler, WAC, 2006; Walmsley EACS, 2007, Eron, Lancet, 2007; Clumeck, EACS, 2007; Saag, IAS, 2007; Markowitz, JAIDS, 2007; Lalezari ICAAC 2007; Falkenheuer, EACS, 2007; Lazzarin, Lancet, 2007; Madruga Lancet, 2007; Molina, CROI, 2008; Smith CROI, 2008, Cooper, CROI 2008, Steigbigel, CROI 2008, Zingman, CROI 2008;; Haubrich, CROI, 2008; Johnson CROI 2008.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No procede.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Guías de práctica clínica:

La guía española de GESIDA actualizada en enero de 2008 aún no la incluye como recomendación sino como "opciones de tratamiento en investigación" dada su reciente aparición. Aunque reconoce que la aparición de nuevos fármacos supone un cambio del pronóstico de pacientes que hasta hace poco tiempo no tenían opción terapéutica.

La guía americana de la IAS-USA actualizada en noviembre de 2008 contempla la etravirina como fármaco particularmente útil en pacientes ampliamente pretratados y multirresistentes.

- Recomendaciones de la International AIDS Society de 2008.

Recomienda el uso de etravirina tras fallo de esquema basado en ITINN en un nuevo esquema que incluya al menos un análogo de nucleósido totalmente activo y un IP/r. El uso de etravirina sola con dos análogos de nucleósidos no está recomendado.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición a etravirina en 1203 pacientes expuestos durante 48 semanas en los estudios controlados DUET-1 y 2.

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

En la mayoría de los casos el exantema fue de leve a moderado, generalmente macular a maculopapular o eritematoso, apareció casi siempre en la segunda semana de tratamiento y fue infrecuente después de la semana 4. El exantema frecuentemente desapareció de forma espontánea y, por lo general, se resolvió entre 1 y 2 semanas de tratamiento.

No hubo diferencias significativas en las alteraciones del perfil lipídico.

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

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Ver apartado 6.1

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Ver apartado 6.1

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Ancianos y niños: hay pocos datos de utilización en pacientes mayores de 65 años por lo que debe utilizarse con precaución en estos pacientes. No hay datos en menores de 16 años, por lo que no se recomienda su uso en ellos.

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

- Enfermedad hepática: no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave ya que no se ha estudiado en este tipo de pacientes. Se debe tener precaución en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B o C, ya que los datos actuales disponibles son limitados.

- Embarazo y lactancia: la administración durante la lactancia se desaconseja y durante el embarazo sólo se debe administrar si el posible beneficio justifica el riesgo potencial.

- Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o alguno de los de los excipientes.

- Interacciones:

Tipranavir: no se recomienda la administración conjunta al existir una interacción marcada que puede afectar a la respuesta de etravirina.

Otros ITINNs: no recomendada la administración conjunta con efavirenz o nevirapina.

Rifampicina: no se recomienda su combinación ya que etravirina debe utilizarse con inhibidores de la proteasa potenciados y la combinación de éstos con la anterior está contraindicada.

Antiepilépticos como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína no deben combinarse con etravirina.

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

No procede

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Medicamento					
	Etravirina Intelence® 100 mg (vo)	Maraviroc Celsentri® 150 mg 300 mg (vo)	Raltegravir Isentress® 400 mg (vo)	Darunavir/RTV Prezista® 300/100 mg (vo)	Tipranavir/RTV Aptivus® 250/100 mg (vo)	Enfuvirtida Fuzeon® 90mg (sc)
Precio unitario (PVL+IVA)	17,19 €	13,33 € (ambas presentaciones)	14,04 €	5,5 €DRV / 0,77 €RTV	5,875 €TPV / 0,77 €RTV	25,94 €
Posología	200 mg/12h	300 mg/12 h (con reducción o duplicación de dosis según interacciones)	400 mg/12h	600 mg /12 h DRV + 100 mg/ 12h RTV	500 mg/12 h TPV + 200 mg/12 h RTV	1 vial c/12 h vía subcutánea
Coste día	17,19 €	26,66 €	28,08 €	22 +1,54= 23,54 €	23,5 + 3,08= 26,58 €	51,88 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	6.263,4 €	9.733,3 €	10.249,2 €	8592,1 €	9701,7 €	18.936,2 €
Costes asociados a	Ninguno	(600-800 € del test Monogram Trofile asumido por fabricante)	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Coste global o coste global tratamiento/año	6.263 €	9.733 €**	10.249 €	8.592 €	9.701 €	18.936€
Coste incremental (diferencial) respecto a terapia de referencia/año	-12.673 €	-9.203	- 8.687	-10.344 €	-9. 235 €	Terapia de referencia 1***
	-3.468 €	+32 €	+548 €	-1.109 €	Terapia de referencia 2***	+9. 235 €

**Asumiendo que el coste del test de tropismo positivo, sigue sufragándolo el laboratorio fabricante.

***Terapia de referencia 1= fármaco tomado como referencia en anteriores informes elaborados para fármacos con similares indicaciones al presente evaluado.

****Terapia de referencia 2= aunque no existe ningún fármaco de referencia para pacientes multitratados, se toma tipranavir por ser el primer fármaco de segunda generación que se aprobó para esta indicación.

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

Tomando como base la tabla de elaboración propia que se expone a continuación y con todas las precauciones y limitaciones que hemos de tener en cuenta a la hora de comparar los ensayos clínicos de cada uno de los fármacos evaluados se expone a continuación los costes por paciente y año y el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable a las 48 semanas mostrados en los ensayos pivotaes.

Ensayos Clínicos			
	FÁRMACOS*	COSTES/PACIENTE 48 SEMANAS**	% pacientes CVP < 50 cop/mL a las 48 semanas
TORO 1 y 2	TBO+ T-20	18.936 €	18%
RESIST 1 y 2	TBO+TIPRANAVIR	9.701 €	23%
POWER 1 y 2	TBO + DARUNAVIR	8.592 €	45%
MOTIVATE 1 y 2	TBO + TIPRANAVIR + MARAVIROC	19.404 €	47%
BENCHMARK 1 y 2	TBO +TIPRANAVIR/DARUNAVIR+RALTEGRAVIR	19.950/18.841 €	65%
DUET 1 y 2	TBO +DARUNAVIR+ETRAVIRINA	14.855 €	59%

*Todos los ensayos clínicos se realizaron incluyendo el fármaco evaluado a la terapia de base optimizada.

**Sin tener en cuenta el coste de la TBO (que puede o no además incluir T-20).

Este incremento del coste se ha comparado entre los últimos fármacos aparecidos y los resultados de los ensayos pivotaes. En dichos estudios estos fármacos formaban parte de la TBO, es decir, que en el caso de etravirina se añadía al tratamiento (en este caso concreto también se incluye darunavir). Por lo tanto, el coste incremental supondría realmente el coste completo del tratamiento con etravirina+darunavir.

La mayor parte de las terapias con etravirina serán combinaciones de 3 fármacos, en algunos casos se dejará de poner otro, fundamentalmente T-20, por lo que, en ese caso, el coste incremental de la combinación sería menor.

Las alternativas reales de etravirina la mayoría de las veces, no siempre, puesto que en algunos pacientes pueden tener que ir juntos- serán maraviroc, raltegravir o tipranavir.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Johnson M CROI 2008, Boston (Abstract)	Principal	-CVP ≤ 50 copias/ml	TBO	5 (4-8)	6.263 €	31.315 (25.052-50.104) €
		-CV ≤ 400 copias/ml	TBO	5 (4-7)	6.263 €	(25.052-43.841) €

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo DUET y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que alcance CVP indetectable el coste adicional estimado es de 31.315 €, aunque también es compatible con un CEI de 25.052 € y 50.104€.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

No procede

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
50-100	6.263,4 €	5	313.170-626.340 €	10-20

Interpretación: Se estima que durante un año serán tratados en nuestra comunidad un total de 50-100 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional será de **313.170-626.340 €** euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de 10-20 (definir la variable evaluada en el ensayo pivotal)

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

Ver apartado 7.3

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Etravirina se presenta como un fármaco de segunda generación debido al perfil de resistencias y a la mayor barrera genética frente al resto de los ITINNs.
- Ha demostrado su eficacia tras 48 semanas de tratamiento frente a terapia optimizada en los pacientes de los ensayos DUET-1 y 2. Hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en los estudios habían sido ampliamente pretratados y presentaban resistencias frente a todas las familias clásicas de antirretrovirales.
- Etravirina constituye una opción más dentro del arsenal terapéutico para conseguir el objetivo terapéutico que recomiendan actualmente todas las guías de práctica clínica: carga viral indetectable para todos los pacientes incluso para aquellos a los que poco tiempo atrás se les consideraba sin opciones de tratamiento.
- A pesar de presentar un buen perfil de resistencias es fundamental basarse en el estudio genotípico a la hora de su incluirlo en un régimen y asegurarse de que se emplea acompañado de fármacos activos que protejan su actividad.
- Su perfil de seguridad es similar al de otros fármacos antirretrovirales. Presenta mejoras en cuanto a los efectos adversos neuropsiquiátricos de los ITINNs pero sin embargo la incidencia de rash ha sido sensiblemente superior que la del grupo control.

Los resultados obtenidos no son del todo extrapolables a los pacientes de nuestro medio ya que la proporción de pacientes coinfectados incluidos en los estudios ha sido sustancialmente inferior.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por el Comité: 4.12.2008

Decisión adoptada por el Comité: **D-1. Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas** (ver punto siguiente).

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

- Pacientes multitratados en los cuales etravirina se incluya dentro de un esquema antirretroviral que obtenga la máxima supresión virológica (CVP indetectable antes del 6º mes) con otros fármacos disponibles tanto de nuevas familias, como de familias ya utilizadas que mantengan la susceptibilidad, obligatoriamente un IP (y siempre que se pueda darunavir).
- Pacientes con CVP detectable (>5.000 cop/mL) ≥ 3 mutaciones primarias a los IPs y ≥ 1 mutaciones asociadas a resistencia a los ITINNs en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (resistencias archivadas).
- Existencia de test genotípicos inmediatamente previo a la prescripción de etravirina para optimizar el TAR de rescate que incluya genotipo actual e historia acumulada de test genotípicos previos.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Infeciosos, Medicina Interna.

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. Madruga J, Cahn P, Haubrich R, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:29-38.
2. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patient in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:39-48.
3. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, et al. DUET-1: week-48 results or a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 612 treatment-experienced –1-infected patients (abstract). CROI 2008, Boston.
4. Johnson M, Campbell T, Clotet B, et al. DUET-2: week-48 results or a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 591 treatment-experienced –1-infected patients (abstract). CROI 2008, Boston.

5. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral an adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008).
6. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Información del Producto. Intelence[®]. DCI: Etravirine. EMEA/H/C/900, 2008. (07/2008). Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (consultado 5/9/08).
7. Haubrich R et al. Etravirine. Nat Rev Drugs Discov 2008; 7(4):287-8.
8. Cada DJ et al. Etravirine. Hosp Pharm 2008;43(6):498-507.
9. Hammer SM, et al. Antirretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2008 Recommendations of the Internacional AIDS Society USA Panel. JAMA. 2008;300(5):555-570.
10. Hirsch MS, et al. Antirretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society USA Panel. CID 2008;47:266-85.

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

-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

Referencia del ensayo evaluado: Estudios DUET-1 y DUET-2

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? (*)		SÍ 1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)		SÍ 1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)		SÍ 1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)		SÍ 1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)		SÍ 1
TOTAL		5
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3		

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?	SÍ	En los ensayos clínicos realizados para pacientes VIH multirresistentes se debe comparar siempre la terapia de base optimizada vs terapia de base optimizada+fármaco investigado
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SÍ	Mejora la proporción de pacientes con CV indetectable e incrementa la mediana de CD4 respecto al momento basal.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SÍ	Son los estándares habituales.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SÍ	Se incluyen pacientes de características similares a los habituales de la práctica clínica
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SÍ	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		