

Fosamprenavir

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Telzir®
 Presentaciones y Precio: Telzir® comprimidos 700mg E/60 y suspensión oral 50mg/ml E/225ml
 Laboratorios: GlaxoSmithKline
 Grupo Terapéutico: J05AE: Inhibidores de la proteasa (IP)

2.- Solicitud:

Dra. Vidal Verdú. Sº Infecciosos

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España¹:

En combinación con ritonavir a dosis bajas, está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH en combinación con otros agentes antirretrovirales.

En pacientes tratados previamente de forma moderada con antirretrovirales, fosamprenavir en combinación con ritonavir a dosis bajas no ha demostrado ser tan eficaz como lopinavir/ritonavir.

En pacientes altamente pretratados, no se ha estudiado suficientemente el empleo de fosamprenavir en combinación con ritonavir a dosis bajas.

En pacientes tratados previamente con IP, la elección de fosamprenavir debe basarse en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento.

Mecanismo de acción¹:

Fosamprenavir es el precursor de amprenavir. Se convierte en él durante la absorción. Es un inhibidor de la proteasa del VIH, lo que induce la formación del virus inmaduro e impide la infección de células nuevas.

Posología¹:

1 comp 700mg de fosamprenavir +1 comp 100mg ritonavir / 12h (4 comp/día). Esta posología está basada en la equivalencia de 1395 mg de fosamprenavir corresponden a 1200mg de amprenavir.

4.- Evaluación de la eficacia

Actualmente, a los pacientes infectados por el VIH indicados para recibir tratamiento se les administra el así llamado Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Este suele constar de 3 fármacos antirretrovirales. En la mayor parte de los casos, son 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), a los que se añade bien un inhibidor de la proteasa (IP), bien un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINANs).

Según las Guías y recomendaciones existentes, fosamprenavir no es de elección en pacientes *naive*. Su utilización vendría dada por el fracaso terapéutico a otros IP y condicionado por el perfil de resistencias del paciente.

Ya existe una formulación comercializada que contiene amprenavir, pero exige la ingesta de un elevado número de comprimidos al día. Esta nueva formulación ha sido desarrollada para mejorar la anterior, reduciendo la ingesta del número de comprimidos.

El estudio **APV 10022**, en fase I, desarrolló un estudio cruzado, randomizado, abierto y de 4 brazos, donde amprenavir 600mg se administró con y sin ritonavir 100mg, y se comparó con fosamprenavir 700mg, con y sin ritonavir 100mg, durante 14 días. Este estudio demostró la equivalencia de dosis.

Parámetro PK	APV 600mg bid 14 días	APV 600mg bid +RTV 100mg bid 14 días	FPV 700mg bid 14 días	FPV 700mg bid +RTV 100mg bid 14 días
AUC (µg*h/ml)	8.21 (6.38-10.6)	26.2 (22.3-30.9)	9.51 (7.81-11.6)	33.2 (28.0-39.5)
Cmax (µg/ml)	3.66 (2.76-4.84)	4.69 (3.97-5.54)	3.19 (2.64-3.85)	4.92 (4.19-5.77)

Además, existen 2 estudios fase III que evalúan la eficacia y seguridad de fosamprenavir en pacientes con VIH.

Estudio APV30002

Es un estudio multicéntrico, randomizado, abierto y de dos brazos, para evaluar la eficacia y seguridad de fosamprenavir/ritonavir vs nelfinavir, en combinación con abacavir y lamivudina. Los pacientes incluidos fueron naive.

A: FPV 1400mg/RTV200mg/24h+ABC 300mg/12h+3TC 150mg/12h. N=322

B: NFV 1250mg/12h +ABC 300mg/12h+3TC 150mg/12h. N=327

El objetivo principal fue el % de pacientes con <400 copias a las 48 semanas.

Población	%pac <400 copias FPV/RTV	% pac <400 copias NFV	Diferencia	IC95%
ITT	69% (221/322)	68% (221/327)	1%	-6%, 8%
PP	95% (215/226)	91% (215/237)	4%	0%, 9%

En pacientes naive, FPV/RTV resultó en similar eficacia que NFV. Sin embargo, considerando otras variables, un mayor % de pacientes con nelfinavir alcanzó mutaciones y resistencia emergente a ITIAN, así como un fracaso virológico superior que el alcanzado por FPV.

Estudio APV30003

Es un estudio fase III, multicéntrico, randomizado, abierto y de tres brazos, para evaluar la eficacia y seguridad de fosamprenavir/ritonavir una ó dos veces al día vs lopinavir/ritonavir junto a 2 ITI.

Los pacientes incluidos no fueron naive y presentaban al inicio >1000 copias/ml. El objetivo principal fue la disminución del AUC del log RNA plasmático VIH a las 24 y 48 sem. Entre los secundarios, la diferencia de log RNA plasma y la proporción de pacientes con RNA<400 Y <50 copias/ml a las 24 y 48 semanas.

La diferencia en el objetivo principal no llega a ser estadísticamente significativa según el protocolo del ensayo clínico, pero numéricamente fue superior el brazo con lopinavir/ritonv. Si consideramos los objetivos secundarios, que verdaderamente son los adecuados, ocurre lo mismo:

Diferencia de AUC (log copias/l) en las semanas 24 y 48.

Población		FPV/RTV/24h (n)	FPV/RTV/12h (n)	LPV/RTV/12h (n)	Dif (IC 97.5%) A vs C	Dif (IC 97.5%) B vs C
ITT	Semana 24	-1.48 (104)	-1.50 (105)	-1.65 (103)	0.184 (-0.065, 0.433)	0.171 (-0.082, 0.424)
	Semana 48	-1.49 (104)	-1.53 (105)	-1.76 (103)	0.267 (-0.017, 0.551)	0.244 (-0.047, 0.536)
PP	Semana 24	-1.56 (84)	-1.64 (76)	-1.74 (78)	0.195 (-0.081, 0.472)	0.131 (-0.143, 0.405)
	Semana 48	-1.78 (68)	-1.79 (72)	-1.95 (73)	0.132 (-0.175, 0.440)	0.153 (-0.163, 0.470)

La significación se estableció en que el límite superior del IC 97.5% fuese <0.5 log copias/ml

Población		FPV/RTV/24h %	FPV/RTV/12h %	LPV/RTV/12h %	Dif (IC 95%) A vs C	Dif (IC 95%) B vs C
ITT	Semana 24	58% (61/105)	60% (64/107)	69% (71/103)	-11% (-24%,2%)	-8% (-21%,4%)
	Semana 48	50% (52/105)	58% (62/107)	61% (63/103)	-12% (-25%,2%)	-2% (-15%,11%)
PP	Semana 24	68% (57/84)	75% (57/76)	82% (64/78)	-14% (-27%, -1%)	+5% (-18%,8%)
	Semana 48	66% (45/68)	76% (55/72)	78% (57/73)	-14% (-28%,1%)	-2% (-15%,12%)

Las consideraciones estadísticas son aún más complejas teniendo en cuenta el importante porcentaje de abandonos prematuros: 26% en fosamprenavir y 17% en Lopi/Rito. Mientras en el primer caso el principal motivo fue el fracaso terapéutico, en el segundo grupo fue por reacciones adversas.

En cualquier caso, numéricamente los resultados son desfavorables siempre a fosamprenavir, lo que se ha reflejado en la indicación aprobada por ficha técnica.

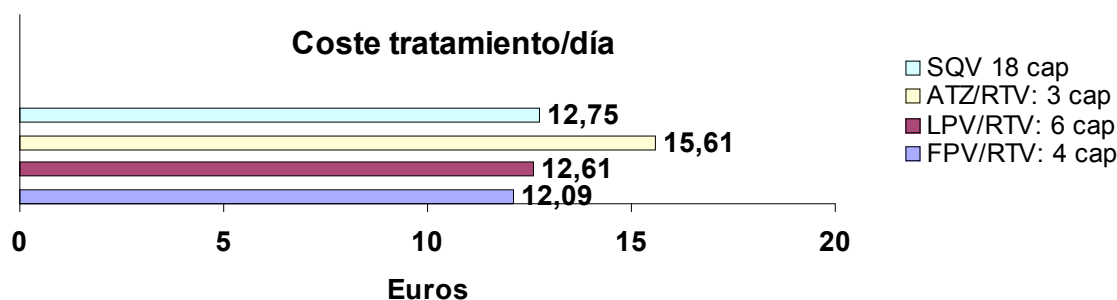
5. Evaluación de la seguridad¹

En general la seguridad de fosamprenavir es comparable a la de amprenavir, algo previsible dado que fosmaprenavir es prácticamente metabolizado a amprenavir antes de la absorción.

Las principales reacciones adversas estuvieron relacionadas con molestias gastrointestinales: diarreas, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

6.- Area económica

Coste comparativo con otros IP :



7.- Discusión y Conclusiones

- FPV/RTV está indicado para el tratamiento de adultos infectados por el VIH en combinación con otros agentes antirretrovirales. Sin embargo, en pacientes pretratados, además de no haberse estudiado suficientemente su empleo, no ha demostrado ser tan eficaz como lopinavir/ritonavir, y su elección debe basarse en pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento.
- De acuerdo a las guías y el protocolo consensuado con el S^o Infecciosos, no se utilizaría nunca en pacientes naive, sino sólo en aquellos pacientes que tras presentar resistencias o fracasos a otros antirretrovirales, precisen de este fármaco para continuar su tratamiento.
- La CFT acuerda su inclusión en la Guía del Hospital, como medicamento de uso restringido (categoría D según los criterios anteriormente citados).

8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Telzir®. GlaxoSmithKline.
2. Informe EPAR. Disponible en <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/telzir/telzir.htm>