



Tipranavir

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Aptivus[®]
Presentaciones: E/120 cap, 250mg
Laboratorio: Boeringer Ingelheim
Precio adquisición: PVL+IVA: €
Grupo Terapéutico: J05AE Antivirales: Inhibidores de la proteasa

2.- Solicitud:

Dr. Rivero Román. Jefe Sección Infecciosos. Fecha de solicitud: 16 Junio 2006.

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

- Tipranavir/Ritonavir está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado de la infección por VIH-1 en pacientes adultos con virus resistente a múltiples inhibidores de la proteasa ampliamente pretratados.

Mecanismo de acción:

Es un inhibidor de la proteasa del VIH de naturaleza no peptídica, de la familia de la sulfonamidas.

Posología:

La dosis recomendada es de 500mg por vía oral cada 12h. Debe administrarse cada toma con 200mg de ritonavir. En total supone 4cap/12h (8 cap/día)

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

Debe utilizarse con precaución en casos de insuficiencia hepática.

Farmacocinética:

Lo más destacado es que se metaboliza por la isoenzima 3A4 del citocromo P450. La administración concomitante de ritonavir disminuye su metabolización, aumentando sus valores plasmáticos y su potencia antirretroviral.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

Tras los estudios RESIST-1 y RESIST-2 se ha comprobado el beneficio de emplear este fármaco como rescate en pacientes que se encontraban en fracaso terapéutico, demostrando superioridad en la respuesta clínica-virológica frente a los IPs con que se comparó.

Su utilización estaría restringida a ser empleado como tratamiento de rescate en pacientes politratados y con mutaciones de multiresistencia a las 3 familias de fármacos antirretrovirales.

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

ESTUDIOS RESIST-1 Y RESIST-2

Diseño: Se trata de 2 ensayos similares, randomizados, multicéntricos, abiertos, paralelos y controlados con IPs. (RESIST1 en USA, Canadá y Australia, RESIST2 en Europa y Latinoamérica)

Población: En total se incluyeron 1159 pacientes que habían recibido 2 regímenes antirretrovirales basados en IP, con una mediana de exposición de 6 ITIAN, ITINAN y 4 IP. Un 12% habían recibido enfuvirtida. La mediana de carga virológica era de 4.77 log copias/ml, y un recuento de 185 CD4/mm³. La media de mutaciones en el gen de la proteasa era de 16

El fracaso se definió como tener más de 1000 copias/ml mientras recibían terapia. Los IP comparadores fueron: lopinavir (40%), saquinavir (23%), amprenavir (35%) e indinavir (2%), todos ellos reforzados con ritonavir.

No debían tener más de dos mutaciones para la proteasa en los codones 33,82,84 ó 90.

Objetivo principal: % de pacientes en la semana 48 con respuesta al tratamiento, y también el tiempo hasta el fracaso a lo largo de las 48 semanas.

Variable principal: Descenso de >1log RNA desde el nivel basal y sin evidencia de fracaso.

Resultados: La respuesta en el grupo de Tipranavir en ambos estudios fue de un 41% por un 19% de los comparadores (p<0.0001)

ESTUDIOS RESIST					
Variable	Tipran/Rt %	IP/Rt %	Diferencias		
			RA (%)	p	NNT
>1log RNA sin evidencia de fracaso	41.2	18.9	22.3	<0.0001	5
Con Enfuvirtide	58.2%	25.8%	32.4	<0.0001	3
Sin Enfuvirtide	34.9%	16.9%	18	<0.0001	5
%pac <400/copia/ml	34	16	18	<0.0001	5
% pac <50 copias/ml	23	9	12	<0.0001	8
Reducción media carga viral	0.88 log	0.25 log	7.2	<0.0001	

El resultado de superioridad se da en todos los parámetros de eficacia. Sin embargo, no se ha demostrado la superioridad a estos inhibidores de la proteasa comparadores en pacientes con cepas susceptibles a ellos. De ahí la necesidad de restringirlo al fracaso y resistencias documentadas.

Esta mayor respuesta es aún más alta si en el tratamiento de base optimizado se incluyen agentes antirretrovirales genotípicamente disponibles, como enfuvirtide. Sin embargo esta opción es la más costosa. En este sentido, el grupo de tipranavir tuvo una ligera ventaja, pues hubo un mayor porcentaje de pacientes en ese brazo tratados con enfuvirtide. No obstante los análisis de sensibilidad realizados apoyan la superioridad de tipranavir en todas las variables de eficacia.

ESTUDIOS RESIST: análisis de las resistencias					
Fenotipo basal TPV (veces que ha cambiado)	%pac respond. sin ENF	%pac respond. con ENF	Nº basal mutaciones de proteasa en 33,82,84,90	Nº basal mutaciones asociadas a resist. a TPV	Susceptibilidad a TPV
0-3	45%	77%	0-2	0-4	Susceptible
3-10	21%	43%	3	5-7	Susceptibilidad disminuida
>10	0%	57%	4	>8	Resistente

Se alcanzó respuesta al tratamiento para casi todas las mutaciones posibles basales en las posiciones 33,82,84 ó 90. Sin embargo, si se daban mutaciones en 3 de estas posiciones se daba una reducción de la susceptibilidad, y si las mutaciones aparecían en las 4, se desarrollaba resistencia.

En pacientes con más de 8 mutaciones asociadas a tipranavir se observaba también resistencia, con susceptibilidad dismuida cuando el número oscilaba entre 5 y 7.

Conclusión: Tipranavir/Rit es superior a los regímenes de IPS empleados, si bien es necesario determinar un test de resistencias genotípicas para comprobar que no hay resistencia.

5. Evaluación de la seguridad

Tras la evaluación de la documentación disponible, el perfil de seguridad del fármaco resultó similar en general al resto de fármacos, aunque debe destacarse una mayor incidencia de efectos adversos en cuanto a la elevación de enzimas hepáticas y concentraciones de lípidos.

Efecto adverso	Grupo Tipra/Rt	Otros IPs/Rt	P
Elevación ALT	6.1%	2.4%	<0.01
Hipertrigliceridemia			
Grado 2 (400-750 mg/dl)	26.7%	15%	<0.01
Grado 3 (751-1200 mg/dl)	13.1%	6%	
Grado 4 (>1200mg/dl)	6%	3%	
Hipercolesterolemia			
Grado 2 (300-400 mg/dl)	11.5%	4%	<0.01
Grado 3 (401-500 mg/dl)	2%	0.2%	
Grado 4 (>500mg/dl)	0.8%	0%	

6.- Area económica

Fármaco	Posología	Coste/día TOTAL	Nº comp- cáp/día	10 pac/año	Diferencia
Tipranavir/Ritonavir	500mg+200mg/12h	27.55 €	8	100.557 €	-
Lopinavir/Ritonavir	400mg+100mg/12h	12.60 €	6	45.900 €	-54.657 €
Atazanavir/Ritonavir	300mg+100mg/24h	15.76 €	3	57.524 €	-43.033 €
Fosamprenavir+Ritonavir	700mg+100mg/12h	12.54 €	4	45.771 €	-54.786 €
Enfuvirtide 90mg/ml	90mg/12h	52.87 €	2 viales	192.975 €	+92.418 €

7.- Conclusiones

- Tipranavir es un nuevo IP que ha demostrado poder rescatar a pacientes con enfermedad por el VIH avanzada con fracaso terapéutico a múltiples regímenes.
- Es necesario determinar un test de resistencias genotípicas para comprobar que no hay resistencia.
- Su coste es elevado
- El Sº Farmacia propone su inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital Universitario Reina Sofía, tal y como restringe el propio solicitante para el tratamiento antirretroviral de rescate en pacientes adultos con virus resistente a las 3 familias clásicas de antirretrovirales, habiendo agotado los IP posibles y realizado un test de resistencias genotípicas que demuestre no haber resistencia al fármaco.

8.- Bibliografía

1. Informe EPAR EMEA. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/aptivus/aptivus.htm>
2. Aptibus. Ficha Técnica
3. Rivero A, Castón JJ, García M, y De la Torre J. Seguridad y tolerancia del uso de tipranavir en el tratamiento antiretroviral. *Enferm Infecc Microbiolog Clin*, 2006; 5(2):15-21