

LOPINAVER/RITONAVIR

Informe para la Comisión de Infecciones del HUSD
Coordinadora: Ana Salas. Unidad Enfermedades Infecciosas. Autores del informe: Ana Salas,
Francesc Puigventós, Asunción Boronat
7-03-2002

2.- SOLICITUD DE INCLUSION:

Ana Salas. Unidad Enfermedades Infecciosas
Fecha: Nov 2001

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO (Ver Ficha Técnica)

Lopinavir/Ritonavir caps de 133,3 mg/33 mg. Nombre comercial: Kaletra (Lab Abbot) . Envase de 180 capsulas. También existe un presentación en solución para pediatría con una concentración de 80 mg/ml (Lopinavir) y 20 mg/ml (Ritonavir). Envase de 5 frascos de 60 ml. Se almacena en nevera a temperatura entre 2°C-8°C. El precio para el hospital por envase: 394,74 euros.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1- **Indicaciones clínicas** aprobadas: Tratamiento de la infección por el VIH junto con otros agentes antirretrovirales.

Uso en pediatría:

-No se dispone de información de los efectos de lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos de menos de 6 meses de edad, por lo que no se han establecido su seguridad y eficacia en este grupo de edad.

-Se dispone de estudios en niños de 6 meses a 12 años de edad. Dichos estudios hasta la fecha no han demostrado problemas pediatría-específicos que limiten la utilidad de lopinavir/ritonavir.

Uso en pacientes geriátricos:

-No se dispone de información específica sobre los efectos de lopinavir /ritonavir en pacientes geriátricos

4.2 **Mecanismo de acción.** Ritonavir y Lopinavir son inhibidores de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. Lopinavir inhibe la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) , reduciendo la maduración de las partículas virales, la actividad antiviral del producto es debida al Lopinavir. Ambos fármacos, in vitro, son inhibidores de la isoforma CYP3A del citocromo P450. In vivo, el Lopinavir se metaboliza rápidamente por este CYP3A y el Ritonavir inhibe su metabolismo por lo que a dosis bajas aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de Lopinavir. Después de una dosis de Kaletra (400 mg de Lopinavir y 100 mg de Ritonavir) se objetiva un aumento de la AUC de 105 veces del Lopinavir comparado con la administración de 400 mg de Lopinavir sólo. La combinación de los dos fármacos a dosis de 400/100, es lo que constituye el fármaco en estudio denominado KALETRA.

4.3 **Posología.** Dosis usual 133,3 mg /33 mg, tres cápsulas cada 12 h. Duración de tratamiento: indefinido. La dosis puede aumentarse a 533 mg de lopinavir y 133 mg de ritonavir (4 cápsulas) dos veces por día con comida cuando se usa en combinación con efavirenz o nevirapina.

4.4 **Farmacocinética.** *-Absorción:* La absorción de la combinación de lopinavir y ritonavir mejora con los alimentos . La administración con una comida de alto contenido graso aumenta el área bajo la curva (AUC) de lopinavir en un 97% y la concentración máxima (C_{max}) en un 43% para la presentación en cápsulas blandas y en un 130% y 56% respectivamente para la solución oral.

-Metabolismo: In vitro, Lopinavir es metabolizado rápidamente en 3 metabolitos por el CYP3A: M-1, M-3 y M-4, estos metabolitos son menos activos que el Lopinavir. Ritonavir es un potente

inhibidor de CYP3A e inhibe el metabolismo del Lopinavir aumentando sus niveles. Los pacientes tratados con Kaletra durante 12 semanas tienen niveles estables valle que exceden la IC50 del HIV wild-type (0,07 microgr/ml) más de 50 veces

-Concentración plasmática (pico) : Lopinavir: 9.6± 4.4 microgramos/ ml.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5A. Eficacia microbiológica

-Sensibilidades microbiológicas según datos publicados: Los virus resistentes a otros IP son sensibles a Lopinavir. No se han descrito mutaciones que confieran resistencia cruzada.

-Sensibilidades microbiológicas locales. No procede

5B. Eficacia clínica

5.1 Ensayos clínicos disponibles.

-ESTUDIO EN PACIENTES NAIVES. ESTUDIO M98-863

Estudio fase III, randomizado, doble ciego compara Lopinavir/Ritonavir con Nelfinavir (gold estándar) en combinación con d4T/3TC, en pacientes naives. Se analiza la eficacia en términos de respuesta virológica (proporción de pacientes con <400 copias a la semana 34) y duración hasta la semana 48.

M98-863: N° de pacientes: 653. Características demográficas semejantes		
	Lopinavir/Ritonavir	Nelfinavir
CD4	260	258
HIV-RNA	4,9 log	4,9 log
Interrupción tto	17%	24%

M98-863: Resultados (semana 48)				
	Lopinavir/Ritonavir	Nelfinavir	p	NNT
PCR-HIV<400 IT intención de tratar	75%	63%	P<0,001	8,3
PCR-HIV>400 tratados	93%	82%	P<0,001	9,1
PCR-HIV<50 IT	67%	52%	P<0,001	6,7
PCR-HIV<50 tratados	83%	68%	P<0,001	6,7
CD4 (aumento)	207	195	ns	--

-A las 48 semanas el 75% de los pacientes con Lopinavir/Ritonavir vs 63% en Nelfinavir tenían menos de 400 copias. P<0,001. (análisis por intención de tratar).

-Los resultados si se considera pacientes en tratamiento son 93% y 82% en los pacientes tratados con Lopinavir/Ritonavir vs Nelfinavir respectivamente p<0,001.

-Pacientes con < 50 copias (semana 48): Intención de tratar 67 % Lopinavir/Ritonavir y 52% Nelfinavir Tratados : 83% Lopinavir/Ritonavir vs 68 % Nelfinavir

-Todos los datos muestran una p<0,001

-Cambio en CD4: (semana 48). Incrementos de 207 cel/mm³ y 195 cel /mm³ el Lopinavir/Ritonavir y Nelfinavir respectivamente,

-Incidencia de resistencias a la semana 48: Se determinaron las resistencias genotípicas en los pacientes que presentaron PCR_HIV > 400 copias en alguna determinación (42 pacientes de Lopinavir/Ritonavir y 78 pacientes en Nelfinavir). Se definió como resistencia a las mutaciones D30N o L90M para Nelfinavir y cualquier mutación primaria para Lopinavir. Se pudieron analizar 31 pacientes con Lopinavir que no mostraron mutaciones y 64 de los de Nelfinavir en los cuales se desarrollaron las mutaciones descritas en 20 (mutaciones que se asocian a resistencia clínicamente significativa)

-Efectos adversos: Diarrea 16% Lopinavir, 17% Nelfinavir. Náuseas, 7% vs 5% (NS). Dolor abdominal, cefalea, astenia, vómitos (< 5% cada) con diferencia NS.

-Anomalías de laboratorio: Los cambios en niveles de glucemia (<250), GOT/GPT (> 5 veces VN) y amilasa (> 2 VN) aparecieron en menos del 5% de los pacientes y no hubo diferencia significativas entre los 2 grupos. Colesterol > 300, 9% en pacientes en Lopinavir/Ritonavir y 5%

en Nelfinavir (NS) TGR (>750) se dio en 9% de Lopinavir/Ritonavir vs 1% de pacientes en Nelfinavir con $p < 0,001$

-ESTUDIO M97-720.

-100 pacientes. Tratamiento en combinación con NRTIs. 156 semanas en pacientes naives. Media HIV-RNA 4,9 log (3,7-6). Media CD4 338 (3-918). Abandonan el estudio 15 pacientes 3 en relación con efectos adversos y 12 por otras razones.

M97-720. Resultados			
	Semana 108	Semana 156	Semana 144
PCR-HIV<400 intención de tratar	80%	75%	
PCR-HIV tratados	99%	99%	
PCR-HIV <50 IT			76%
PCR-HIV<50 tratados			96%

ESTUDIOS EN PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE: ESTUDIO-M97-765

-Pacientes tratados previamente con 1 IP. Fase II, randomizado, doble ciego de Kaletra en combinación con Nevirapina y 2 NRTIs durante 96 semanas. Eran pacientes que habían fracasado con un PI + 2NRTIs durante más de 3 meses y que no habían recibido NNRTIs con PCR-HIV 1000-100000 copias/ml. Se comparan dos dosis de Lopinavir/Ritonavir: 400/100 bid vs 400/200 bid. Se cambia el PI por Lopinavir/Ritonavir y a los 15 días se añade Nevirapina y se ponen 2 NRTIs (1 debe ser naive)

-Características de los pacientes: HIV-RNA mediana 4 log (2,9-5,8); CD4 mediana 349 (72-807).

-Total pacientes: 70. Abandonos de tratamiento 8 y 7 pacientes que se estiman relacionados con el fármaco en estudio en 3 y 1 caso respectivamente

M97-765. Resultados semana 96		
	400/100	400/200
PCR-HIV<400 Intención de Tratar	65%	61%
PCR-HIV tratados	81%	
CD4 (Aumento)	277	149

-Efectos adversos: Diarrea 25%, Astenia 6%, Reflujo GE 3%, Náuseas 3%. Metabólicos: Glucosa > 250 3%; Colesterol > 300....22%; Triglicéridos > 750....22%; GOT/GPT > 5 veces VN.....11%; Amilasa > 2 veces VN.....6 %

PROGRAMA DE USO EXPANDIDO: -ESTUDIO M99-046:

-Estudio multicéntrico de uso expandido de Kaletra en combinación con otros antirretrovirales en pacientes previamente tratados realizado en 51 Hospitales españoles. Incluye 2077 pacientes.

-Características de los pacientes 22% grupo A, 23% GRUPO B, 44,3 % grupo C (SIDA). Media CD4: 277 (44% menos de 200 CD4). Media PCR-HIV 4,37 log.

-Los pacientes habían tomado como media 2,8 PIs, 4,3 NRTIs y 1,1 NNRTIs previamente a la entrada en el estudio. Los fármacos que se usaron con mayor frecuencia asociados de Kaletra fueron: D4T (55,2%), Abacavir (51,4%), DDI (51,2%), Lamivudina (33,5%), Efavirenz (21,1%)

-Sujetos analizables 1772 a la semana 24. 3,1 % dejan el tto debido a efectos adversos.

- ESTUDIO M99-046. Efectos adversos importantes

Reacción alérgica.2
Hepatitis 7
Pancreatitis 3
Insuficiencia hepática 2
S ^a Cushing 4
Hiperlipemia 2

5.4 Evaluación de fuentes secundarias.

Según la última actualización, en Febrero de 2002, de las "Directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes VIH +" elaboradas por la Comisión sobre

Prácticas Clínicas para el Tratamiento de la infección por VIH perteneciente al Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family, el Lopinavir/Ritonavir se describe como uno de los fármacos incluidos en las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) enérgicamente recomendadas para el inicio de tratamiento en pacientes naive (que no han recibido fármacos antirretrovirales con anterioridad) con infección por VIH asociado a dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Cabe recordar que las opciones de regímenes terapéuticos de gran eficacia recomendados en la actualidad por los expertos son : 1 IP + 2 INTI, 1 INNTI + 2 INTI o 3 INTI.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos

Ver resultados descritos en ensayos clínicos anteriormente mencionados y ficha técnica.

-Interacciones. Es importante porque interacciona con la mayoría de medicamentos que se metabolizan por el CYP3A y debe tenerse en cuenta. (Ver lista en ficha técnica)

-Precauciones y contraindicaciones: No debe utilizarse en casos de hipersensibilidad conocida .El riesgo-beneficio debe ser considerado en los siguientes casos:

-Pacientes diabéticos, puede requerir aumento de las dosis de Insulina o antidiabéticos orales, puede precipitar una diabetes latente, precaución en los pacientes con historia familiar de diabetes

-Hemofilia B (aunque una relación causal no se ha establecido, se ha informado de aumento de sangrado que incluye hematomas y hemartros en pacientes hemofílicos que reciben IPs >>

-Deterioro de la función hepática o Hepatopatía crónica VHB + y/o VHC +. El Lopinavir se metaboliza principalmente en el hígado; los pacientes con Hepatopatía crónica pueden tener niveles elevados en plasma y, por tanto, aumento de toxicidad. Se recomienda usar con cautela en ptes con Hepatopatía crónica

-Precauciones de empleo en casos especiales, pediatría, embarazo, ancianos, I., Renal,etc Ya se han descrito antes.

7.- AREA ECONÓMICA

7.1 **Coste tratamiento/ día y coste/ tratamiento completo.** Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales. Solo coste de medicación .

Coste tratamiento anual, en euros				
	Ritonavir (Norvir)	Indinavir (Crixivan)	Nelfinavir (Viracept)	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)
dosis/día	600 mg/12h	400 mg/8h	750mg/8h	400/100mg/12h
coste anual	3511 euros	3409 euros	3836 euros	4737 euros

El coste anual de un tratamiento con Lopinavir/Ritonavir es de 4737 euros (788.000 ptas). Entre un 19 % y un 28 % más alto que otros IP:

7.2 **Coste eficacia.** Cuando sea posible se calculará en base al NNT:

Según el estudio M98-863, el NNT es de 6,7 a 9,1, según los diferentes resultados. El coste eficacia incremental respecto a Nelfinavir sería del orden de 6.037-8.199 euros (1.004.422 a 1.364.215 ptas)

7.3 **Estimación del número de pacientes año** candidatos al tratamiento en H. Son Dureta, coste estimado anual. Actualmente hay unos 49 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos en tratamiento en HUSD. Se estima que podemos llegar a tener 75 pacientes esta cantidad en el año 2002 y posiblemente aumente en los próximos años.

7.4 **Estimación del impacto económico** global para el hospital en base a costes reales del medicamento. El aumento estimado de gasto anual para el hospital es del orden de 63.070-92.960 euros (de 10.494.000 a 15.467.000 ptas).

7.5 **Estimación del impacto económico** sobre la prescripción de atención primaria. no procede

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

Nuevo IP que carece de resistencias cruzadas con los demás. Datos de eficacia mejores que otros IP. Buen perfil de seguridad en relación a otros IP. Elevado número de interacciones farmacológicas que puede limitar su uso en muchos pacientes. Menos experiencia de uso a largo plazo que los demás. Menos estudios publicados.

8.2 Condiciones de uso en el hospital.

Se propone:

Incluir el Lopinavir/Ritonavir en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital con las siguientes indicaciones:

-Infección HIV con criterios de tratamiento (IO previas o CD4< 350 o PCR-HIV> 50.000 copias/ml asociado a otros antirretrovirales (2NRTIs) en pacientes naïves

-En pacientes pretratados con intolerancia a otros fármacos o resistencia clínica o documentada mediante test de resistencias genotípicas: Asociado a otros antirretrovirales según protocolos

8.3 Indicaciones y servicios aprobados

Recomendación final realizada para la toma de decisiones, haciendo constar:-

- Indicaciones y servicios en los que se aprueba el fármaco. Servicio de medicina interna, unidad enfermedades infecciosas
- Inclusión en algún protocolo terapéutico: Si
- Especificar si se recomienda algún seguimiento o control de uso

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 PET (Programa de Equivalentes Terapéuticos): No

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Abbott Laboratories. Kaletra (lopinavir-ritonavir) package insert. North Chicago, IL; 2000.
2. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, A highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents and Chemother* 1998;42:3218-24.
3. Bertz R, Lam W, Brun S, et al. Multiple-dose pharmacokinetics (PK) of ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) in HIV+ subjects. Presented at the 39th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, CA, September 26-29, 1999.

4. Kumar GN, Jayanti V, Lee RD, et al. In vitro metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ABT-378: species comparison and metabolite identification. *Drug Metab and Dispos* 1999;27:86-91.
5. Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz S, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. Presented at the 7th conference on retroviruses and opportunistic infections, San Francisco, CA, January 30-February 2, 2000.
6. Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med* 1998;128:1079-1100. (Available from www.hivatis.org [updated February 5, 2001]).
7. Aarnoutse RE, Burger DM, Hugen PWH, et al. A pharmacokinetic study to investigate the influence of efavirenz on a BID indinavir/ritonavir regimen (800/100 mg) in healthy volunteers. Presented at the 40th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, September 17-20, 2000.
8. Carrillo A, Stewart KD, Sham HL, et al. In vitro selection and characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants with increased resistance to ABT-378, a novel protease inhibitor. *J Virol* 1998;72:7532-41.
9. Condra J, Petropoulos C, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000; 192:758-65.
10. Stryker R, Brun S, King M, et al. Kaletra (ABT-378/Ritonavir) in antiretroviral naïve HIV+ patients: follow-up beyond two years and viral load suppression below 3 copies/ml. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, October 22-26, 2000.
11. Johnson M, Beall G, Bradley A, et al. A Phase III, randomized, double-blind trial of Kaletra (ABT-378/r) + Stavudine (d4T) and Lamivudine (3TC) vs. Nelfinavir + d4T/3TC. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, October 22-26, 2000.
12. Feinberg J, Brun S, Marsh T, et al. Durable suppression of HIV+ RNA after two years of Kaletra (ABT-378/ritonavir) therapy in single protease inhibitor experienced patients. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, October 22-26, 2000.
13. Rockstroh J, Brun S, Bertz R, et al. Kaletra (ABT-378/ritonavir) and Efavirenz: 48-week safety/efficacy evaluation in multiple PI experienced patients. Presented at the 5th international congress on drug therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, October 22-26, 2000.
14. Clumeck N, Brun S, Sylte J, et al. Kaletra (ABT-378/r) and Efavirenz: one-year safety/efficacy evaluation and phenotypic breakpoints in multiple-PI-experienced patients. Presented at the 8th conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago, IL, February 4-8, 2001.
15. Reitmayer R, Rode R, Bernstein B, et al. Initial efficacy results from the Kaletra (formerly known as ABT-378/r) early-access program. Presented at the 8th conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago, IL, February 4-8, 2001.
16. Kessler H, Brun S, King M, et al. Analysis of safety data from ABT-378/ritonavir in two Phase II clinical trials. Presented at the XIII international AIDS conference: AIDS 2000, Durban, South Africa, July 9-14, 2000.
17. Youle M, Mocroft A, Johnson M, et al. Lipid profiles in patients on ritonavir/indinavir-containing salvage regimens. Presented at the 39th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, San Francisco, CA, September 26-29, 1999.
18. Agouron Pharmaceuticals, Inc. Viracept (nelfinavir) package insert. La Jolla, CA; 1999.
19. Abbott Laboratories Inc. Norvir (ritonavir) package insert. North Chicago, IL; 1999.
20. Glaxo Wellcome Inc. Agenerase (amprenavir) package insert. Research Triangle Park, NC; 1999.
21. Merck & Co., Inc. Crixivan (indinavir) package insert. West Point, PA; 1999.
22. Roche Pharmaceuticals. Fortovase (saquinavir) package insert. Nutley, NJ; 1997.
23. Cardinale V, ed. *Drug topics redbook*. Montvale, NJ: Medical Economics Co. Inc, 2001.
24. "Directrices para el empleo de fármacos antirretrovirales en adultos y adolescentes VIH +" Comisión sobre Prácticas Clínicas para el Tratamiento de la infección por VIH perteneciente al Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family; 2002.