



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	ATAZANAVIR
Nombre comercial y presentaciones:	REYATAZ® (Bristol-Myers Squibb) 100 mg 60 cápsulas (PVL: 436,59 €) 150 mg 60 cápsulas (PVL: 436,59 €) 200 mg 60 cápsulas (PVL: 436,59 €)
Condiciones de dispensación:	Uso hospitalario
Procedimiento de autorización:	Centralizado
Fecha de autorización:	Marzo 2004
Código ATC / DDD:	J05AE08 / 0,3 g vía oral
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1 **previamente tratados y en combinación** con otros fármacos antirretrovirales.

No se espera eficacia en pacientes con cepas resistentes a múltiples inhibidores de la proteasa (IP) (≥ 4 mutaciones IP).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Atazanavir es un inhibidor de la proteasa (IP) azapeptídico del VIH-1. Inhibe el procesamiento de las proteínas Gag-Pol víricas en las células infectadas por VIH-1, con lo que previene la formación de viriones maduros y la infección de otras células.

FARMACOCINÉTICA¹

La administración de atazanavir con alimentos disminuye a la mitad el coeficiente de variación del AUC y de la C_{max} frente al estado en ayunas.

La C_{max} se alcanza a las 3,0 horas y es de 5.233 ng/ml.

Atazanavir se une en un 86% a proteínas séricas. Se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático CYP3A4 del citocromo P450, al que inhibe. Se elimina por heces y orina; el tiempo de semivida de eliminación es de 8,6 horas.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Dosis recomendada para adultos: **300 mg de atazanavir** junto con **100 mg de ritonavir**, una vez al día, por vía oral y con alimentos.

Si se administra con didanosina, se recomienda que ésta se tome 2 horas después de la administración de atazanavir/ritonavir.

Cuando se administra con efavirenz, se disminuye la exposición de atazanavir, por ello se recomiendan las siguientes dosis: atazanavir 400 / ritonavir 100 / efavirenz 600 mg.

No ha sido establecida la seguridad y eficacia en lactantes, bebés, niños y adolescentes.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹⁰

- En pacientes infectados por el VIH-1 **previamente no tratados (indicación no autorizada por la EMEA)** se dispone de 3 ensayos comparativos, de 48 semanas de duración. En éstos, el efecto de politerapias con atazanavir 400 mg/día sobre la carga viral y la tasa de linfocitos T CD4+ no es estadísticamente diferente del de las asociaciones de referencia de 1ª línea: efavirenz/lamivudina/zidovudina (ensayo AI 424 034, N=810) y nelfinavir/lamivudina/estavudina (ensayo AI 424 008, N=467)⁴, ni de nelfinavir/didanosina/estavudina (ensayo AI 424 007, N=420)⁵.
- En pacientes en los que ha **fracasado al menos un tratamiento antirretroviral**, se dispone de los siguientes ensayos:
 - El ensayo AI 424 009⁶ de atazanavir/saquinavir vs ritonavir/saquinavir, con 85 pacientes, no puede interpretarse debido a un alto índice de abandonos: 52% en el grupo control.
 - En el ensayo AI 424 043 de atazanavir vs lopinavir/ritonavir, con 300 pacientes, atazanavir 400 mg/día fue menos eficaz que la asociación lopinavir/ritonavir².
 - El tercer estudio, AI 424 045⁷, se trata de un ECA abierto multicéntrico, de 48 semanas de duración, que compara atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día frente a atazanavir 400 mg/saquinavir 1.200 mg una vez al día y frente a lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg dos veces al día; cada combinación en asociación con tenofovir y un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido (AN). Se aleatorizaron 358 pacientes previamente tratados, de los que 347 eran pacientes con fracaso virológico con 2 ó más regímenes previos con al menos un IP, un AN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NN).

La variable principal fue la reducción a las 48 semanas respecto al valor basal de los niveles plasmáticos de ARN del VIH, medida mediante el TAD (Time-Averaged-Difference from baseline). El diseño del ensayo fue de no inferioridad, con un margen predefinido de no inferioridad de 0.5 log₁₀ copias/ml.

En el ensayo se mostró la no inferioridad de atazanavir/ritonavir frente a lopinavir/ritonavir a las 48 semanas. La reducción fue de 1,93 log copias/ml para atazanavir/ritonavir y de 1,87 log copias/ml para lopinavir/ritonavir. TAD ATV/RTV vs LPV/RTV: 0,13 (IC 97,5% -0,12 a 0,39); cumple criterio de no inferioridad. Sin embargo, la respuesta de atazanavir/saquinavir 1,55 log copias/ml no demostró ser no inferior a lopinavir/ritonavir. Respecto a las variables secundarias de porcentaje de pacientes con una carga viral < 400 copias/ml y con una carga viral < 50 copias/ml, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir.

A las 48 semanas, el índice de abandonos fue del 19%, siendo superior en el grupo atazanavir/ritonavir respecto a lopinavir/ritonavir (22% vs 11%), principalmente por fracaso del tratamiento o falta de eficacia².

Continuación del ensayo a 96 semanas⁸: se evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de ATV/RTV vs LPV/RTV. Se elimina del ensayo el brazo ATV/SQV.

A las 96 semanas, cuando sólo la mitad del total de pacientes permanecía en el ensayo, la reducción fue de 2,29 log copias/ml para atazanavir/ritonavir y de 2,08 log copias/ml para lopinavir/ritonavir, cumpliendo el criterio de no inferioridad establecido.

Según un análisis post-hoc por subgrupos estratificados según el número de mutaciones IP en la situación basal, cuando el genoma viral contiene ≥ 4 de la siguiente serie de mutaciones: 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 48, 50, 54, 63, 71, 73, 82, 84 y 90, la eficacia de ambos tratamientos se ve reducida, siendo

ésta, a las 96 semanas, significativamente inferior en el grupo atazanavir/ritonavir respecto a lopinavir/ritonavir⁸. No se espera beneficio en pacientes con cepas multirresistentes a IP².

- En el estudio SWAN⁹, ensayo clínico aleatorizado abierto, de no inferioridad, de 48 semanas de duración en el que participaron 419 pacientes infectados con el VIH estables durante más de 3 meses (carga viral < 50 copias/ml y CD4 >50 células/mm³) en tratamiento antiviral con un IP (su primera o 2º TARGA), los pacientes fueron aleatorizados a seguir con su régimen antiviral previo o a cambiar en su tratamiento el IP a atazanavir o a atazanavir/ritonavir. Los resultados de la variable principal, % de pacientes con rebrote virológico (carga viral ≥50 copias/ml), dieron una diferencia de -8,8 (IC95%: -14,8 a -2,7), mostrando ser no inferior el cambio a ATV respecto al IP previo.
- En el estudio SLOAT¹⁰, ensayo aleatorizado abierto, unicéntrico, de no inferioridad, de 48 semanas de duración en el que participaron 189 pacientes con el VIH estables durante más de 6 meses (carga viral < 50 copias/ml), éstos fueron aleatorizados a seguir con su régimen antiviral previo o a cambiar en su tratamiento el IP a atazanavir o a atazanavir/ritonavir. Los resultados de la variable principal, % de pacientes con rebrote virológico (carga viral >50 copias/ml), no se presentan ni tampoco el análisis estadístico de los mismos. Esto hace sospechar que no cumple el criterio de no inferioridad con el que se diseñó el estudio.

SEGURIDAD^{1,7-10}

Reacciones adversas (RAM)

El uso de atazanavir parece bien tolerado; en los ensayos los abandonos por RAM han sido poco frecuentes. Las RAM incluyen hiperbilirrubinemia, ictericia, ictericia escleral, lipodistrofia, acidosis láctica, neuropatía periférica, náuseas, cefalea, rash/reacciones alérgicas.

En el ensayo AI 424 045^{7,8} hubo menor frecuencia de diarreas (3% vs 11%) con atazanavir/ritonavir frente a lopinavir/ritonavir, a las 48 semanas. En cambio, fueron más frecuentes: hiperbilirrubinemia grado 3-4 (49% vs <1%), ictericia (6% vs 0%).

En el estudio SWAN⁹ no hubo diferencias en los abandonos por efectos adversos entre ambos grupos (6%). Efectos adversos graves: 10% en el grupo de atazanavir y 6% en el grupo control. La ictericia fue más frecuente en el grupo de atazanavir (3% vs 0%), mientras que el uso de antidiarreicos fue menor en dicho grupo respecto al grupo que continuaba con su IP previo.

Se han notificado los siguientes efectos adversos¹:

- frecuentes (≥ 1/100 < 1/10): síntomas neurológicos periféricos, dolor de cabeza, insomnio; ictericia escleral; vómitos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia; ictericia; rash; síndrome lipodistrófico, astenia, fatiga.
- poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100): reacción alérgica; disminución de peso, aumento de peso, anorexia, aumento del apetito; depresión, ansiedad, alteración del sueño; confusión, amnesia, aturdimiento, somnolencia, sueños anormales; síncope; hipertensión; disnea; pancreatitis, gastritis, estomatitis aftosa, disgeusia, flatulencia; hepatitis; urticaria, alopecia, prurito; atrofia muscular, artralgia, mialgia; nefrolitiasis, hematuria, proteinuria, polaquiuria; ginecomastia; dolor torácico, malestar, fiebre.

Hepatotoxicidad: no parece que tenga asociado un mayor riesgo en comparación con otros IP estudiados como nelfinavir o lopinavir/ritonavir.

Perfil lipídico: en el ensayo AI 424 045, atazanavir/ritonavir presentó un mejor perfil lipídico comparado con lopinavir/ritonavir estadísticamente significativo en colesterol total (-18 mg/dl vs +10 mg/dl a las 48 semanas; -5 mg/dl vs +9 mg/dl a las 96 semanas), en triglicéridos (-27 mg/dl vs +16 mg/dl a las 48 semanas; -40 mg/dl vs +40 mg/dl a las 96 semanas). Durante el estudio el 9% de los pacientes con atazanavir/ritonavir y el 20% lopinavir/ritonavir utilizaron fármacos hipolipemiantes. Se desconoce si estas diferencias en las cifras de colesterol y triglicéridos tienen significación clínica.

En el estudio SWAN, atazanavir presentó un mejor perfil lipídico que otros IP; a las 48 semanas las diferencias fueron estadísticamente significativas para colesterol total (-31 mg/dl vs -4 mg/dl) y triglicéridos (-66 mg/dl vs +14 mg/dl). En el estudio SLOAT¹⁰, a las 48 semanas las diferencias fueron estadísticamente significativas para colesterol total (-19 vs -0,5 mg/dl) y triglicéridos (-80 vs -5 mg/dl). En

estos dos últimos estudios hay que tener en cuenta que en el grupo de atazanavir hubo pacientes en tratamiento con atazanavir/ritonavir y otros con atazanavir sin ritonavir.

En los ensayos AI 424 043 y 045, no hubo diferencias en los trastornos de reparto corporal de grasas observados en los grupos con atazanavir respecto a los observados con otros IP. En el estudio AI 424045 se observaron 3 casos de lipodistrofia en cada brazo de tratamiento. En los ensayos SWAN y SLOAT no hay datos al respecto. Las reducciones de las cifras de colesterol no se traducen en una reducción de los casos de lipodistrofia.

La EMEA advierte que se desconoce si estas reducciones en colesterol total y triglicéridos se traducen en un beneficio clínico (reducción del riesgo de morbimortalidad cardiovascular) y que la elección de la terapia antirretroviral se ha de basar principalmente en la eficacia antiviral mientras que el manejo terapéutico de los trastornos lipídicos debe basarse en las recomendaciones actuales recogidas en las guías sobre manejo de dislipemias³.

Contraindicaciones¹

- **Administración en combinación con inhibidores de la bomba de protones.**
- Hipersensibilidad a atazanavir o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática moderada a grave.
- Administración en combinación con rifampicina.
- Administración en combinación con medicamentos metabolizados mediante el CYP3A4 del citocromo P450 y con una relación terapéutica estrecha: terfenadina, pimozida, quinidina, triazolam, midazolam vía oral, dihidroergotamina.
- Administración en combinación con preparados vegetales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp a la lactasa y síndrome de malabsorción de glucosa/galactosa.

Advertencias y precauciones¹

- El uso de atazanavir se ha asociado con prolongaciones asintomáticas en el intervalo PR. Se debe administrar con precaución en pacientes con problemas de conducción cardíaca y/o en pacientes tratados con medicamentos capaces de inducir prolongaciones en el intervalo PR o en el QT.
- Posibilidad de aumento de hemorragias en pacientes hemofílicos.
- Considerar una terapia antirretroviral alternativa si el paciente está afectado de ictericia o icterus escleral.
- No se recomienda el uso concomitante de atazanavir/ritonavir con: atorvastatina, lovastatina, simvastatina; anticonceptivos orales; glucocorticoides; nevirapina; indinavir y otros IP.
- Precaución en el uso concomitante de antiácidos, antiarrítmicos, irinotecan, antagonistas del calcio, antagonistas de los receptores H₂, inmunosupresores, claritromicina, midazolam vía parenteral, sildenafilo, ketoconazol e itraconazol, warfarina.

Utilización en situaciones especiales¹

Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática: no se ha estudiado. No debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave.

Embarazo: tanto atazanavir como ritonavir tienen asignada la categoría B de la FDA.

INTERACCIONES¹

Inhibe el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

Cuando se administra con tenofovir, las concentraciones de atazanavir, AUC y C_{min}, disminuyen el 25% y el 26% respectivamente (administrado con ritonavir), lo cual no implica modificación de dosis. No se recomienda la administración de atazanavir + tenofovir sin ritonavir.

Cuando se administra con efavirenz, como se disminuye la exposición de atazanavir, se recomiendan las siguientes dosis: atazanavir 400 / ritonavir 100 / efavirenz 600 mg.

Cuando se administra con rifabutina no se necesita ajustar la dosis de atazanavir y se recomienda reducir la dosis de rifabutina en un 75%.

CONVENIENCIA Y ADHERENCIA:

El tratamiento con atazanavir/ritonavir consiste en la toma de 2 cápsulas de atazanavir + 1 cápsula de ritonavir, 1 vez al día.

Lopinavir/ritonavir se administran 2 comprimidos 2 veces al día (KALETRA®).

Con fosamprenavir/ritonavir se administran 1 comprimido de fosamprenavir + 1 cápsula de ritonavir, 2 veces al día.

Con saquinavir/ritonavir se administran 2 comprimidos de saquinavir + 1 cápsula de ritonavir, 2 veces al día.

Atazanavir/ritonavir presenta la ventaja frente a los otros IP de administrarse una vez al día y el inconveniente de que el ritonavir hay que conservarlo en frigorífico. Por el contrario, lopinavir/ritonavir (KALETRA®) se puede conservar a temperatura ambiente.

COSTE DEL TRATAMIENTO IP

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS/DÍA	COSTE/DÍA (PVL+IVA)	COSTE/AÑO (PVL+IVA)
Atazanavir (Reyataz® 150)	300 mg/día	15,9 €	5.804 €
Ritonavir (Norvir® 100)	100 mg/día		
Lopinavir/ritonavir (Kaletra® 200/50)	400 mg/100 mg/12 h	13,9 €	5.074 €
Fosamprenavir (Telzir® 700)	700 mg/12 h	12,5 €	4.563 €
Ritonavir (Norvir® 100)	100 mg/12 h		
Saquinavir (Invirase® 500)	1.000 mg/12 h	12,1 €	4.417 €
Ritonavir (Norvir® 100)	100 mg/12 h		

CONCLUSIÓN^{11,12}

El tratamiento antirretroviral de elección se basa en combinaciones de tres fármacos, ya que con ello se retrasa la progresión clínica, disminuyen los ingresos hospitalarios y los costes asociados a la infección y aumenta significativamente la supervivencia. Es probable que haya diversas pautas de tratamiento antirretroviral similares en cuanto a potencia antirretroviral; la elección entre ellas dependerá del criterio del médico y las características del paciente, de los efectos adversos, la tolerancia y la adherencia, de los tratamientos previos y de las posibles resistencias cruzadas, de las interacciones farmacológicas potenciales, del coste de los antirretrovirales y de su disponibilidad¹¹.

La combinación de tres fármacos debe incluir dos análogos de nucleósido o nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (AN) junto con un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (NN) o junto con un IP potenciado con ritonavir¹¹.

El cambio de tratamiento antirretroviral inicial es común, normalmente por reacciones adversas, intolerancia, inconveniencia o fracaso¹². Es en este contexto donde hay que situar el uso de atazanavir, cuya indicación es el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados y en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

La reducción de la carga viral con atazanavir/ritonavir es no inferior a la de lopinavir/ritonavir. Los análisis por subgrupos parecen sugerir que la asociación lopinavir/ritonavir sea más eficaz que atazanavir/ritonavir en caso de multirresistencias a IP.

Atazanavir/ritonavir presenta la ventaja frente a los otros IP de administrarse una vez al día. Otra ventaja potencial es la de presentar un perfil lipídico ligeramente más favorable que lopinavir/ritonavir, si bien las reducciones en colesterol total y triglicéridos observadas con atazanavir no se traducen en una menor incidencia de lipodistrofias, y se desconoce si conllevan una reducción en el riesgo cardiovascular. La EMEA advierte que la elección de la terapia antirretroviral se ha de basar principalmente en la eficacia antiviral

mientras que el manejo terapéutico de los trastornos lipídicos debe basarse en las recomendaciones actuales recogidas en las guías sobre manejo de dislipemias³.

Por otra parte, atazanavir/ritonavir presenta los inconvenientes de no poderse administrar en combinación con inhibidores de la bomba de protones y que el ritonavir debe conservarse en frigorífico mientras que lopinavir/ritonavir (KALETRA®) se puede conservar a temperatura ambiente. Además su coste anual es 730€ superior al coste de lopinavir/ritonavir.

Atazanavir/ritonavir no ha demostrado ser más eficaz que lopinavir/ritonavir. Podría considerarse la utilización de atazanavir/ritonavir en aquellos pacientes que habiendo sido previamente tratados con otros IP y virológicamente controlados, presenten trastornos en su perfil lipídico que no hayan podido ser controlados con medidas higiénico-dietéticas y fármacos hipolipemiantes; así como en aquellas situaciones excepcionales que precisen tratamiento supervisado con administración única diaria. También podría utilizarse tras fracaso de otro IP cuando el test de resistencia lo permita, bien por pocas mutaciones o por presencia de mutaciones que no afecten a la IC50 del virus de forma importante.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M.^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M.^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M.^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Julio Arrizabalaga Aguirreazaldegui.
- José Joaquín Portu Zapirain.

BIBLIOGRAFÍA

1. EMEA. European Public Assessment Report. Ficha técnica de Reyataz. 20/07/2007 Reyataz-H-C-494-S-29. [Accedido 12/11/2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/reyataz/reyataz.htm>
2. EMEA. European Public Assessment Report. Scientific Discussion. Reyataz. [Accedido 12/11/2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/reyataz/reyataz.htm>
3. EMEA. European Public Assessment Report. Procedural steps taken and scientific information after cut-off date (8b). [Accedido 12/11/2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/reyataz/reyataz.htm>
4. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, Kelleher T, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. AIDS. 2003;17(18):2603-14.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

5. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(1):18-29.
6. Haas DW, Zala C, Schrader S, Piliero P, Jaeger H, Nunes D, et al. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS*. 2003;17(9):1339-49.
7. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*. 2005;19:685-94.
8. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006;20(5):711-8.
9. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (AI424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1484-92.
10. Soriano V, García-Gasco P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, Blanco F, Martín-Carbonero L, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viremia: final results of SLOAT trial. Aceptado para publicar en el *J Antimicrob Chemother* en octubre 2007.
11. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(1):32-53.
12. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JSC, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection. 2006 Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2006;296(7):827-43.

ANEXO 1. ESTUDIOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Johnson M et al. AIDS. 2005;19:685-94. (48 semanas)⁷</p> <p>Johnson M et al. AIDS. 2006;20:711-18. (96 semanas)⁸</p> <p>Estudio financiado por BMS (AI424-045)</p>	<p>ECA multicéntrico, abierto comparativo.</p> <p>Estudio de No inferioridad</p> <p>Objetivo a 48 semanas: evaluar eficacia y seguridad de ATV/RTV y ATV/SQV vs LPV/RTV (brazo comparador)</p> <p>96 semanas: Evaluar eficacia y seguridad a largo plazo de ATV/RTV vs LPV/RTV.</p>	<p>358 pacientes con fracaso a ≥ 2 TARGA que incluían al menos un AN y un IP y un NN.</p>	<p>ATV/RTV: atazanavir 300 mg/día + ritonavir 100 mg/día + tenofovir 300 mg/día + 1 AN (n=120)</p> <p>ATV/SQV: atazanavir 400 mg/día + saquinavir 1.200 mg/día + tenofovir 300 mg/día + 1 AN (n=115)</p> <p>LPV/RTV: lopinavir 400 mg/12h + ritonavir 100 mg/12h + tenofovir 300 mg/día + 1 AN (n=123)</p> <p>Abandonos a las 48 semanas: ATV/RTV 22%, ATV/SQV 25% y LPV/RTV 11%.</p> <p>Seguimiento a las 96 semanas: ATV/RTV 56% y LPV/RTV 53%.</p>	<p>Variable principal: Reducción carga viral respecto a situación basal; (log10 copias/ml). medido como Time Averaged Difference (TAD)</p> <p>Criterio de no inferioridad: límite superior del IC 97,5% < 0,5 log10 copias/ml</p> <p>Seguridad</p>	<p>48 semanas: -1,93, -1,55 y -1,87 respectivamente.</p> <p>TAD ATV/RTV vs LPV/RTV: 0,13 (IC 97,5% -0,12 a 0,39) cumple criterio de no inferioridad</p> <p>TAD ATV/SQV vs LPV/RTV: 0,33 (IC 97,5% 0,07 a 0,60) no cumple criterio de no inferioridad</p> <p>96 semanas ATV/RTV vs LPV/RTV: -2,29 y -2,08 respectivamente</p> <p>TAD ATV/RTV vs LPV/RTV: 0,14 (IC 97,5% -0,13 a 0,41) cumple criterio de no inferioridad</p> <p>48 semanas: El % de efectos adversos fue similar en los 3 grupos. Se observaron significativamente más casos de ictericia (6% vs 0%) y de hiperbilirrubinemia (49% vs <1%) en el grupo ATV/RTV y más casos de diarrea en el grupo de LPV/RTV (3 vs 11%).</p> <p>96 semanas: El % de efectos adversos fue similar en los 2 grupos. Al igual que a las 48 semanas, más ictericia (7 vs 0 casos) y de hiperbilirrubinemia (53 vs <1 casos) con ATV/RTV y más diarrea con LPV/RTV (3 vs 13 casos). Se observó el mismo nº casos de lipodistrofia (3 casos en cada grupo)</p>	<p>Según un análisis post-hoc por subgrupos estratificados según el número de mutaciones IP en la situación basal, cuando el genoma viral contiene > 4 de la siguiente serie de mutaciones: 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 48, 50, 54, 63, 71, 73, 82, 84 y 90, la eficacia de ambos tratamientos se ve reducida, siendo ésta, a las 96 semanas, significativamente inferior en el grupo atazanavir/ritonavir respecto a lopinavir/ritonavir.</p> <p>Terapia con hipolipemiantes a las 96 semanas: 9% con ATV/RTV y 20% con LPV/RTV.</p>	<p>Aleatorización: 1</p> <p>Doble ciego: 0</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorización apropiada: 1</p> <p>Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 3 puntos</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Gatell J et al.⁹ CID. 2007;44: 1484-929.</p> <p>Estudio SWAN financiado por BMS (AI424-097)</p>	<p>ECA multicéntrico, abierto comparativo.</p> <p>Estudio de No inferioridad</p>	<p>419 pacientes estables durante ≥ 3 meses (carga viral < 50 copias/ml y CD4 > 50 células/mm³) en tratamiento antiviral con un IP (su primera o 2^a TARGA y sin historia previa de fracaso con IP)</p>	<p>Pacientes que pasan de su Tto IP a ATV o ATV/RTV (n=278)</p> <p>Pacientes que continúan con Tto IP Previo (n=141)</p> <p>Duración 48 semanas.</p> <p>Seguimiento a las 48 semanas: ATV 83%, otros IP 74%.</p>	<p>Variable principal: % de pacientes con rebrote virológico (carga viral ≥ 50 copias/ml).</p> <p>Criterio de no inferioridad: límite superior del IC $< 12\%$, asumiendo un 13% pacientes con rebrote virológico en Tto IP previo.</p> <p>Variables secundarias: %fracasos del tratamiento, tiempo hasta fracaso del tratamiento, tiempo hasta rebrote virológico, cambios en los CD4.</p> <p>Seguridad:</p>	<p>ATV 7% versus Tto IP previo 16%.</p> <p>Diferencia ATV vs Tto IP previo: - 8,8 (IC 95% -14,8 a -2,7) cumple criterio de no inferioridad</p> <p>No hubo diferencias en los abandonos por efectos adversos entre ambos grupos (6%). Efectos adversos graves 10% en el grupo de atazanavir y 6% en el grupo control. Ictericia e icterus escleral más frecuentes en el grupo de atazanavir. Niveles de bilirrubina total 43% vs 3%</p>	<p>Es importante resaltar que al tratarse de un ensayo de no inferioridad, lo único que podemos concluir es que atazanavir es no inferior en la variable principal al Tto con un IP previo.</p> <p>Uso significativamente menor de antidiarreicos en el grupo ATV respecto al grupo Tto IP previo.</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p> <p>Total: 2 puntos</p>

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ATV/RTV: atazanavir/ritonavir

ATV/SQV: atazanavir/saquinavir

LPV/RTV: lopinavir/ritonavir

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

AN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleósido o nucleótido

IP: inhibidor de la proteasa

NN: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo nucleósido