

Eficacia de atazanavir en pacientes *naïve*

Santiago Moreno, Beatriz Hernández y Fernando Dronda

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

Las características de atazanavir (dosificación cómoda, buena tolerancia, excelente perfil lipídico) lo sitúan como un fármaco atractivo para su inclusión en regímenes de inicio. Se han realizado ensayos clínicos en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, tanto con atazanavir sin potenciar (400 mg una vez al día) como con atazanavir potenciado con ritonavir (400/100 mg). Aunque atazanavir sin potenciar es eficaz, hay una tendencia hacia un mayor número de fracasos y una mayor desarrollo de mutaciones de resistencia que en los pacientes que fracasan con atazanavir potenciado. Es recomendable, por tanto, utilizar atazanavir potenciado en los pacientes que inician el tratamiento. En los ensayos clínicos, atazanavir potenciado puede utilizarse con cualquier análogo de los nucleósidos. No se ha detectado ningún problema de interacción farmacocinética o farmacodinámica con las 2 combinaciones de nucleósidos en dosis fijas (tenofovir/FTC, abacavir/3TC). Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en los que se han comparado atazanavir con otros inhibidores de la proteasa potenciados. En el estudio comparativo con lopinavir/ritonavir administrado 2 veces al día, atazanavir/ritonavir una vez al día demostró su no inferioridad, con una eficacia similar que era independiente de la carga viral basal de los pacientes. La eficacia virológica de atazanavir/ritonavir no resultó afectada por la situación inmunológica basal del paciente, que sí influyó en la respuesta de lopinavir/ritonavir. Atazanavir/ritonavir es un fármaco útil en el tratamiento de inicio de los pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su elevada eficacia virológica e inmunológica, unida a su comodidad de administración, buena tolerancia y excelente perfil lipídico, lo convierten en un inhibidor de la proteasa de elección en estos pacientes.

Palabras clave: Atazanavir. Tratamiento de inicio. Fosamprenavir. Lopinavir.

Efficacy of atazanavir in treatment-naïve patients

The characteristics of atazanavir (convenient doses, good tolerance, and excellent lipid profile) makes it an attractive drug to be included in initial regimes. Clinical trials have been performed on patients with no previous antiretroviral treatment, either atazanavir without boost (400 mg once per day) or atazanavir boosted with ritonavir (400/100 mg). Although atazanavir without boost is effective, there is a tendency for a higher number of failures and a higher development of resistant mutations than in patients who fail with boosted atazanavir. Therefore, it is recommended to use boosted atazanavir in patients that start on treatment. In clinical studies, boosted atazanavir can be used with any nucleoside analogue. No pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction problems have been detected with the two nucleoside combinations at fixed doses (tenofovir/FTC, abacavir/3TC). Randomised clinical studies have been carried out that compared atazanavir with other boosted protease inhibitors. In the comparative study with lopinavir/ritonavir administered two times a day, atazanavir/ritonavir once per day demonstrated non-inferiority, with a similar efficacy regardless of the patient baseline viral load. The atazanavir/ritonavir virological efficacy did not appear to be affected by the baseline immunological status of the patients, which did influence the lopinavir/ritonavir response. Atazanavir/ritonavir is a useful drug combination in the initial treatment of HIV infected adult patients. Its increased virological and immunological efficacy, together with its ease of administration, good tolerance and excellent lipid profile makes it a PI of choice in these patients.

Key words: Atazanavir. Initial treatment. Fosamprenavir. Lopinavir.

Introducción

Atazanavir fue aprobado para su uso, en combinación con otros antirretrovirales, en el tratamiento de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en que previamente habían fracasado otros fármacos. En esta población, atazanavir, administrado con ritonavir en dosis bajas (potenciado), mostró una alta eficacia virológica e inmunológica y fue en general bien tolerado. Más aún, en los estudios realizados, los regímenes que contenían atazanavir potenciado con ritonavir se mostraron no menos efectivos y, en general, tan bien tolerados o

Correspondencia: Dr. S. Moreno.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. de Colmenar, km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: smoreno.hrc@salud.madrid.org

mejor, que los regímenes que contenían otros inhibidores de la proteasa potenciados (IPr), como lopinavir/ritonavir¹.

En general se admite que atazanavir tiene ventajas sobre otros IPr, debido a su perfil lipídico favorable, su administración en una única dosis diaria, el bajo número de cápsulas y, en común con otros IPr, un perfil de resistencia favorable, especialmente en pacientes en los que con anterioridad no ha fracasado el tratamiento con IP. Por todo ello, se ha considerado que podría ser un fármaco para administrar en regímenes de inicio en pacientes infectados por el VIH. De hecho, en el desarrollo clínico del fármaco se realizaron pronto ensayos en pacientes sin tratamiento previo. Como consecuencia, atazanavir fue aprobado por la Food and Drug Administration para su uso en pacientes *naïve* en Estados Unidos. En Europa, esta indicación ha sido aprobada sólo tras haber completado otros ensayos clínicos en los que atazanavir, siempre potenciado con ritonavir, ha mostrado que no es inferior a otras opciones.

En este capítulo vamos a revisar los datos de eficacia de atazanavir potenciado con ritonavir en el tratamiento de inicio de pacientes adultos infectados por el VIH. Los datos de toxicidad y resistencia son objeto de otros capítulos de esta monografía. Aunque el fármaco no puede utilizarse en nuestro país sin potenciar, mencionaremos los datos de los ensayos clínicos realizados con atazanavir no potenciado con el ánimo de ofrecer una visión completa del desarrollo del fármaco. Insistiremos, sin embargo, en los datos que han determinado la nueva indicación del fármaco.

Atazanavir no potenciado en pacientes *naïve*

En la tabla 1 se muestran los resultados de los principales estudios realizados con atazanavir administrado en

distintas dosis, sin potenciar con ritonavir, en pacientes sin tratamiento previo²⁻⁴. El interés de estos estudios, en lo que se refiere a eficacia, se resume en 2 puntos destacados. La disminución de la carga viral y la elevación de los linfocitos CD4 sobre la situación basal son similares a las conseguidas en los estudios posteriores con atazanavir potenciado con ritonavir. El estudio en el que se comparó atazanavir no potenciado con efavirenz, ambos administrados conjuntamente con la combinación en dosis fijas de zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) (Combivir®), mostró la no inferioridad de atazanavir con respecto a su comparador⁴. Con este estudio, atazanavir no potenciado se sitúa como el único IP que demuestra la no inferioridad frente a efavirenz: el resto de los que se han comparado (indinavir, nelfinavir, amprenavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir) no han logrado demostrar la no inferioridad o han sido inferiores.

Atazanavir potenciado con ritonavir en pacientes *naïve*

En pacientes sin tratamiento previo también se ha explorado la eficacia de atazanavir potenciado con ritonavir. Se han realizado estudios comparativos con atazanavir sin potenciar o con otros IPr (fosamprenavir/r cada día, lopinavir/r 2 veces al día), y también se han realizado estudios no aleatorizados, de un solo grupo, en los que atazanavir/r ha demostrado su eficacia y tolerancia en combinación con las combinaciones de análogos de nucleósidos en dosis fijas que pueden administrarse una vez al día (tenofovir/emtricitabina [TDF/FTC], abacavir/lamivudina [ABC/3TC]). En la tabla 2 se muestran los principales resultados de estos ensayos clínicos, que analizamos en detalle a continuación⁵⁻⁹.

TABLA 1. Eficacia de atazanavir 400 mg en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

Estudio y referencia bibliográfica	Datos basales		Datos a 48 semanas		
	CV ^a	CD4	ΔCV ^b	CV < 50 ^c	ΔCD4 ^b
Estudio 008 ²					
d4T+ 3TC+ ATV 400 qd	4,74	294	-2,52	64	234
d4T+ 3TC+ ATV 600 qd	4,73	302	-2,58 ^d	67 ^d	243
d4T+ 3TC+ NFV 1250 bid	4,73	283	-2,31	53	211
Estudio 007 ³					
d4T + ddI + ATV 200	4,72	331	-2,57	28	220
d4T + ddI + ATV 400	4,6	357	-2,42	36	221
d4T + ddI + ATV 500	4,77	361	-2,53	42	208
d4T + ddI + NFV 750 tid	4,81	341	-2,33	39	185
Estudio 034 ⁴					
AZT/3TC + ATV 400	4,87	286	-2,7	32	176
AZT/3TC + EFV 600	4,91	280	-2,7	37	160

ATV: atazanavir; CV: carga viral; bid: 2 veces al día; EFV: efavirenz; NFV: nelfinavir; qd: una vez al día; tid: 3 veces al día.

^alog copias/ml.

^bVariación con respecto a la cifra basal.

^cCV < 50, pacientes con carga viral indetectable, en porcentaje.

^dp < 0,05 frente a comparador.

TABLA 2. Eficacia de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

Estudio y referencia bibliográfica	Datos basales		Datos a 48 semanas	
	CV ^a	CD4	CV < 50 ^b	ΔCD4 ^c
Estudio 089 ⁵				
d4T XR+ 3TC+ ATV 400 qd	5,1	194	70	213
d4T XR+ 3TC+ ATV/r 300/100 qd	4,8	201	75	174
Estudio ALERT ⁶				
TDF/FTC + ATVr 300/100 qd	4,72	188	83	183
TDF/FTC + FPV/r 1400/100 qd	4,92	161	75	170
Estudio CASTLE ⁷				
TDF/FTC + ATVr 300/100 qd	5,01	205	78	203
TDF/FTC + LPVr 400/100 bid	4,96	204	76	219
Estudio BATON ⁸				
TDF/FTC + ATVr 300/100 qd	4,8	256	81	217
Estudio SHARE ⁹				
ABC/3TC + ATVr 300/100 qd	5,06	207	77	188

ATV: atazanavir; bid: 2 veces al día; CV: carga viral; d4T XR: estavudina de liberación prolongada; qd: una vez al día; TDF: tenofovir; tid: 3 veces al día; FPV: fosamprenavir; NR: no reportado.

^alog copias/ml.

^bCV < 50, pacientes con carga viral indetectable, en porcentaje.

^cVariación con respecto a la cifra basal.

Atazanavir 400 mg frente a atazanavir 300/ritonavir 100 (Estudio 089)

En este estudio se intentó demostrar la necesidad de potenciar atazanavir con ritonavir en pacientes *naïve*⁵. Para ello se comparó la eficacia y la seguridad de ATV/r 300/100 con ATV 400, cuya eficacia había sido determinada en los ensayos previos. Los 200 pacientes participantes en este estudio aleatorizado recibieron, además, lamivudina y estavudina de liberación prolongada, ambos administrados una vez al día. Se obtuvo un número similar de pacientes con < 400 copias/ml a las 48 semanas (el 86% en el grupo ATV/r y el 85% en el de ATV sin potenciar). En ese periodo también fueron similares los porcentajes de pacientes con < 50 copias/ml en el análisis por intención de tratar (el 75 y el 70%, respectivamente). En una extensión del estudio a 96 semanas, el número de fracasos virológicos fue 5 pacientes en el grupo de ATV/r y 20 entre los tratados con ATV.

El estudio demostraba, por tanto, que ATV potenciado era no inferior a ATV sin potenciar. Algunos objetivos secundarios dejaron la duda, sin embargo, de que no fuera más conveniente la utilización de ATV potenciado en los pacientes *naïve*. Al analizar la aparición de resistencias no hubo ningún fracaso en el grupo de ATV potenciado con aparición de la mutación 50L ni con un aumento mayor de 2,5 veces la IC₅₀, en comparación con 4 pacientes en el grupo de ATV sin ritonavir. Además, la aparición de mutaciones frente a otros miembros del régimen, como la mutación M184V frente 3TC, fue menos frecuente en el grupo que recibía ATV potenciado (uno frente a 11). La menor tasa de aparición de resistencias en este grupo de pacientes inclinó el desarrollo posterior de comparación con otros fármacos con ATV potenciado.

Atazanavir 300/ritonavir 100 frente a fosamprenavir 1.400/ritonavir 100 una vez al día (estudio ALERT)

Se trata de un estudio interesante, al compararse por primera vez 2 IPr que se administran una vez al día⁶. En este estudio multicéntrico se aleatorizó a 106 pacientes *naïve* para recibir fosamprenavir (FPV) (1.400 mg) o ATV (300 mg), ambos potenciados con ritonavir (100 mg), una vez al día y asociados con tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300/200 mg, una vez al día), durante 48 semanas. Al final del seguimiento, la respuesta virológica fue similar en los 2 grupos (el 75% de los pacientes en el grupo de FPV y el 83% en el de ATV alcanzaron < 50 copias/ml en el análisis por intención de tratar). No se observaron tampoco diferencias significativas en la respuesta inmunológica respecto a la cifra de CD4+ al final de las 48 semanas, con un incremento medio respecto a la cifra inicial de CD4+ de 170 células/μl en el grupo de FPV/r y de 183 células/μl en los pacientes que recibieron ATV/r.

Atazanavir 300/ritonavir 100 frente a lopinavir/ritonavir (estudio CASTLE)

El estudio CASTLE ha sido el que ha proporcionado la aprobación del uso de ATV/r en pacientes infectados por VIH sin tratamiento previo⁷. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, en el que se incluyó a 883 pacientes *naïve* para tratamiento antirretroviral. Se compararon la seguridad y la eficacia de ATV/r una vez al día con LPV/r 2 veces al día, ambos con TDF/FTC. El objetivo principal del estudio fue comparar el porcentaje de pacientes que alcanzaron una carga viral indetectable (< 50 copias/ml) al cabo de 48 semanas de trata-

miento. El diseño fue de no inferioridad, con un intervalo de confianza del 10%.

De las características basales conviene destacar que los pacientes incluidos en los 2 grupos tenían cargas virales elevadas (mediana > 5 log copias/ml) y un recuento bajo de CD4 (aproximadamente 200 células/ μ l). De hecho, más de la mitad de los pacientes tenía más de 100.000 copias/ml.

Al final del seguimiento, el tratamiento con ATV/r en dosis única diaria, demostró la no inferioridad respecto a LPV/r, con un 78 y un 76% de los pacientes con una carga viral < 50 copias/ml en los grupos de ATV/r y LPV/r, respectivamente (diferencia 1,7%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -3,8 a 7,1) (fig. 1). No se hallaron diferencias signifi-

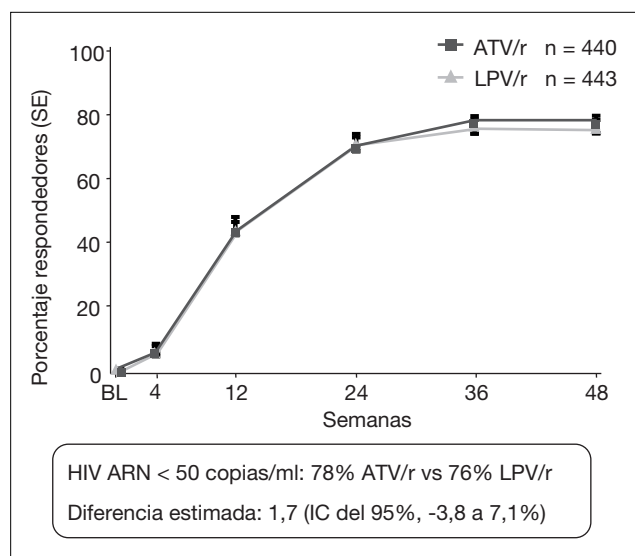


Figura 1. Eficacia virológica de atazanavir/ritonavir comparado con lopinavir/ritonavir en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (estudio CASTLE).

cativas respecto al incremento medio de CD4+ en los 2 grupos (203 CD4+/ μ l con ATV/r frente a 219 CD4+/ μ l con LPV/r).

Es importante mencionar los análisis de eficacia que se realizaron para evaluar la respuesta virológica en función de la situación basal de los pacientes. El primer análisis demostró que la respuesta virológica era similar en los 2 grupos, con independencia de la carga viral basal, < 100.000 copias/ml (el 82% para ATV/r y el 81% para LPV/r) o > 100.000 copias/ml (el 74 y el 72%, respectivamente).

Más sorprendentes fueron los resultados de un análisis post hoc en el que se analizó la respuesta en función del recuento de linfocitos CD4 (fig. 2). En este análisis se observó que la eficacia de LPV resultaba significativamente reducida en pacientes con CD4+ más bajos, mientras que la eficacia de ATV/r no se afectaba por las variaciones en el recuento basal de CD4.

Atazanavir 300/ritonavir 100 en combinación con la combinación a dosis fija de tenofovir + emtricitabina (estudio BATON)

Éste es un estudio abierto, no aleatorizado, de un solo grupo, en el que se trató de evaluar la eficacia y la tolerancia de ATV/r cuando se administra con TDF/FTC en forma de combinación en dosis fijas (Truvada®)⁸. En el estudio se incluyó a 102 pacientes y se demostró que la combinación de TDF/FTC + ATV/r obtenía una tasa de éxito virológico a las 48 semanas del 81% con < 50 copias/ml y un incremento de CD4 de 217 células/ μ l.

Atazanavir 300/ritonavir 100 en combinación con la combinación a dosis fija de abacavir + lamivudina (estudio SHARE)

Similar al estudio BATON, en el estudio SHARE se evaluaron la eficacia y la tolerancia de ATV/r cuando se administra con la combinación en dosis fija de ABC/3TC una vez al día (Kivexa®)⁹. En este caso se incluyó a 111 pacien-

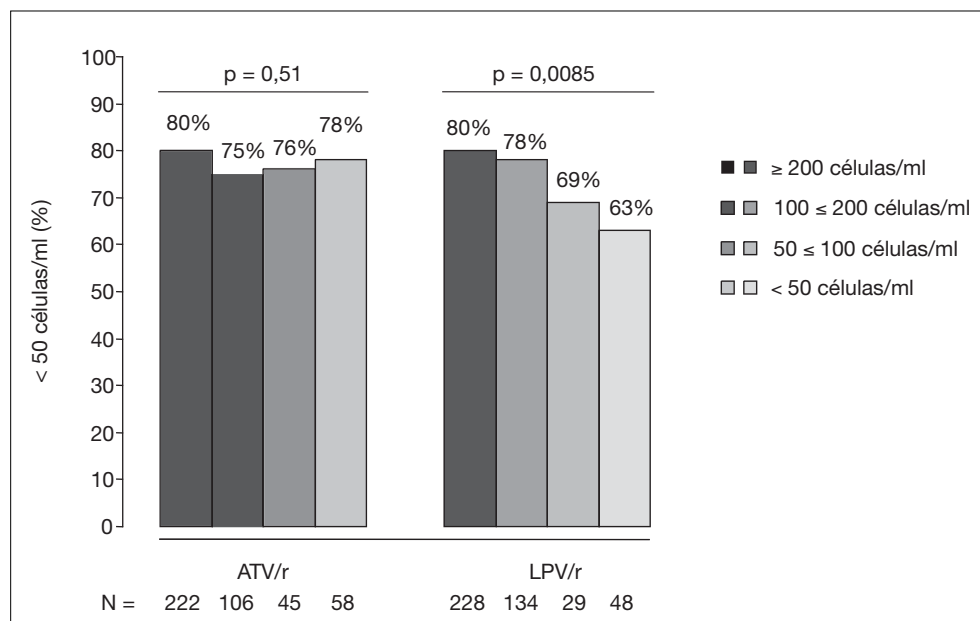


Figura 2. Impacto del recuento de linfocitos CD4 en la eficacia virológica de atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (estudio CASTLE).

tes y se repitió una alta tasa de eficacia virológica (77%) y de recuperación inmunológica.

Conclusiones

De los estudios realizados hasta el momento con ATV en pacientes *naïve* pueden extraerse las siguientes conclusiones:

1. ATV en dosis de 400 mg al día, sin potenciarse con ritonavir, obtiene en pacientes infectados por VIH sin tratamiento previo tasas de eficacia virológica e inmunológica similares a las que se obtienen con otros IP y con efavirenz. Sin embargo, en un estudio comparado con atazanavir potenciado con ritonavir hubo una tendencia hacia un mayor número de fracasos con atazanavir sin potenciar y hubo un mayor desarrollo de mutaciones de resistencia en los pacientes que fracasaron con atazanavir solo. Es recomendable, por tanto, que en un paciente que ha de iniciar tratamiento antirretroviral con ATV se utilice el fármaco potenciado con ritonavir.

2. ATV potenciado puede utilizarse con cualquier análogo de nucleósido (AZT, d4T, ddI, 3TC, FTC, TDF, ABC). Los estudios realizados con las 2 combinaciones en dosis fijas (TDF/FTC, ABC/3TC) han mostrado buena eficacia y tolerancia, y no se ha detectado ningún problema de interacción farmacocinética o farmacodinámica.

3. Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha comparado ATV con otros IP potenciados. En el ensayo comparativo con fosamprenavir potenciado con ritonavir administrado una vez al día, los 2 fármacos tuvieron una eficacia virológica e inmunológica similar.

4. En el estudio comparativo con LPV/r administrado 2 veces al día, ATV/r una vez al día demostró la no inferioridad, con una eficacia similar independientemente de la carga viral basal de los pacientes. La eficacia virológica de ATV/r no resultó afectada por la situación inmunológica basal del paciente, que sí influyó en la respuesta de LPV.

5. ATV/r es un fármaco útil en el tratamiento de inicio de los pacientes adultos infectados por el VIH. Su elevada eficacia virológica e inmunológica, unida a su comodidad de administración, buena tolerancia y excelente per-

fil lipídico, lo convierten en un IP de elección en estos pacientes, como han reconocido las guías clínicas en diferentes países.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS*. 2005;19:685-94.
2. 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-naïve subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003;17:2603-14.
3. 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-naïve subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:18-29.
4. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delraissy JF, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1011-9.
5. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:161-7.
6. Smith K, Weinberg W, DeJesus E, Fischl MA, Liao Q, Ross LL, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emcitrabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Res Ther*. 2008;5:5.
7. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: the CASTLE study, 48-week results. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 3-6, 2008. Boston, Massachusetts. Abstract 37.
8. Elion R, Cohen C, Ward D, P Ruane, Reddy S, Ebrahimi R, et al. Evaluation of the efficacy, safety, pharmacokinetics, adherence, and treatment satisfaction with boosted atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir DF (Truvada) given once-daily in HIV infected, antiretroviral naïve subjects: final results of BATON. 11th European AIDS Conference. October 24-27, 2007. Madrid. Abstract 7.3/20.
9. Elion R, De Jesus E, Sensen M, Berger D, Townner W, Richmond G, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naïve patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials*. 2008;9:152-63.