



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Enfuvirtida 90mg/mL inyectable
Indicación específica:	Como parte del esquema de rescate para pacientes con falla virológica, según el resultados de la prueba de genotipificación para VIH
Institución que lo solicita:	ESSALUD
Número de casos anuales:	20 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Enfuvirtida
Formulación propuesta para inclusión	Enfuvirtida 90mg/mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario en proceso
Alternativas en el PNUME²:	-----

Para realizar el presente informe sobre la evaluación de enfuvirtida como terapia de rescate en pacientes infectados con VIH con falla virológica, se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en base a la pirámide Hynes, investigando en la base datos de UpToDate, BestPractice, DynaMed, TripDatabase, Cochrane, PubMed, y las Agencias Reguladoras de la EMA y FDA, del 2005 al 2015. Los términos de búsqueda fueron "Enfuvirtide AND VIH", "Enfuvirtide" "virological failure". Se seleccionaron los estudios clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios pivotaes y revisiones narrativas, que compararon regímenes conteniendo enfuvirtida con otros regímenes de terapia antirretroviral. Los estudios seleccionados son los siguientes: 01 revisión sistemática y meta-análisis, 03 revisiones narrativas y 03 estudios pivotaes.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La terapia antirretroviral potente (ART) ha dado como resultado reducciones sustanciales en mortalidad, progresión de la enfermedad a SIDA, infecciones oportunistas (OIs) y hospitalizaciones, particularmente entre aquellos que logran la supresión viral. La supresión viral también se asocia con disminución de la morbilidad y mortalidad relacionadas con otras comorbilidades (por ejemplo, enfermedad cardiovascular, enfermedad hepática y nefropatía) y disminución de la transmisión del VIH a las

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.



personas no infectadas. Sin embargo existen varias indicaciones para cambiar el régimen antirretroviral permanente que incluyen toxicidad de la droga, fracaso virológico, dificultad para adherirse al régimen, régimen subóptimo y régimen simplificado.³

El fracaso virológico se clasifica en supresión viral incompleta o rebote viral después de alcanzar los niveles de ARN-VIH en plasma por debajo de los límites de detección de los reportados en los ensayos clínicos.⁴ Existen dos causas para el fracaso viral: la resistencia a los fármacos o la incapacidad de los mismos de llegar al sitio de acción. Esta última puede estar relacionada con problemas de adhesión al régimen, interacciones del fármaco o alteración farmacocinética.⁵ La mayor preocupación con respecto a la aparición de la falla virológica en un paciente con una historia de resistencia a los fármacos es la posibilidad de acumular mutaciones adicionales. Las mutaciones de resistencia a los fármacos pueden ser evaluados a través de pruebas genotípicas o fenotípicas.⁶ Las pruebas genotípicas identifican mutaciones en los genes virales para fármacos antivirales específicos y las pruebas fenotípicas proporcionan una evaluación cuantitativa de la sensibilidad a los fármacos in vitro.⁷ La presencia de mutaciones en la resistencia a los fármacos para cualquier medicamento en particular tendrá un impacto significativo en la capacidad de ese fármaco para suprimir al virus aislado del paciente. Estas mutaciones varían de forma individual según el medicamento; a veces una mutación particular implicará una menor actividad de otras drogas relacionadas.⁸

Muchos pacientes requieren segunda y tercera línea de terapia debido a la toxicidad, la tolerancia, el fracaso, o una combinación de factores. La necesidad de una tercera línea de terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) esencial para la planificación de programas no se conoce, pueden ser necesarios regímenes de tercera línea al menos para el 6% de los pacientes en América Latina dentro de los 5 años de inicio del TARGA, una proporción importante dado el gran número de pacientes en TARGA en la región.⁹

IV. Tratamiento

El gold standard en el manejo del VIH es la supresión por completo del ARN del VIH del plasma, con el fin de prevenir la progresión de la enfermedad y la resistencia del virus a los medicamentos. Este objetivo terapéutico se hace más difícil de alcanzar en los pacientes infectados por el VIH que ya han experimentado tratamiento y que presentan amplia resistencia a los medicamentos. Sin embargo, los avances en el desarrollo de los fármacos han permitido grandes avances en el tratamiento de la infección por el VIH multirresistente. El descubrimiento de fármacos ha llevado al desarrollo de nuevos agentes dentro de las clases de drogas existentes y de agentes en clases de fármacos novedosos con mecanismos alternos de actividad antiviral. Sin embargo, la selección de la terapia antirretroviral para el paciente con amplia resistencia a los medicamentos (por ejemplo, el fracaso virológico a dos o más regímenes anteriores) es más complejo que para pacientes naive, ya que se pueden necesitar medicamentos de clases adicionales

³ Bartlett J, Hirsch M, Mitty J. Modifying HIV antiretroviral therapy regimens. Uptodate May 2015.

⁴ Daar E, Bartlett J, Mitty J, Selection of antiretroviral therapy for the treatment-experienced patient with drug-resistant hiv infection. Uptodate May 2015

⁵ Bartlett J, Hirsch M, Mitty J. Modifying HIV antiretroviral therapy regimens. Uptodate May 2015.

⁶ Daar E, Bartlett J, Mitty J, Selection of antiretroviral therapy for the treatment-experienced patient with drug-resistant hiv infection. Uptodate May 2015

⁷ Cohen C, Gallant J, Hirsch M, Mitty J. Primer on interpretation of HIV drug resistance testing. Uptodate May 2015

⁸ Daar E, Bartlett J, Mitty J, Selection of antiretroviral therapy for the treatment-experienced patient with drug-resistant hiv infection. Uptodate May 2015

⁹ Cesar C, Shepherd B, Jenkins C, Massimo Ghidinelli M, Castro J and et al. Use of Third Line Antiretroviral Therapy in Latin America. 2014. PLoS ONE 9(9): e106887 doi:10.1371/journal.pone.0106887



para la construcción de un régimen que incluye tres agentes plenamente activos. A veces, fármacos parcialmente activos de cuatro clases de fármacos pueden ser necesarios para lograr la supresión viral si tres agentes plenamente activos no están disponibles. Cualquier cambio en un régimen antirretroviral en pacientes altamente experimentados con el tratamiento debe hacerse en consulta con un experto de VIH¹⁰.

En los primeros años de la era de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA), el VIH con resistencia a dos o más agentes en las diferentes clases de antirretrovirales planteaba un reto clínico importante. La multidrogoresistencia del VIH (MDR) fue una causa importante de fracaso al tratamiento, morbilidad y mortalidad. Las opciones de tratamiento en el momento eran limitadas; varios regímenes de medicamentos con o sin enfuvirtida se utilizaron con cierto éxito, pero demostraron ser difíciles de mantener, por razones de tolerancia, toxicidad y costo. A partir del 2006, comenzó a surgir información que apoyaban el uso de nuevos fármacos de las clases originales de antirretrovirales (tipranavir, darunavir y etravirina) y drogas de nuevas clases (raltegravir y maraviroc) para el tratamiento del VIH MDR. Su disponibilidad ha permitido a estos pacientes lograr la supresión viral completa y duradera con los regímenes más compactos y costo efectivo que incluye al menos dos y a menudo tres agentes plenamente activos. Se espera que la aparición de la resistencia del VIH a los medicamentos sea menos frecuente en el futuro, impulsado por las mejoras en la comodidad, tolerabilidad, eficacia y durabilidad de regímenes del TARGA de primera línea. Para continuar con esta tendencia, el despliegue óptimo del TARGA tanto en países ricos y con recursos limitados requiere una planificación cuidadosa, uso estratégico de medicamentos antirretrovirales y el monitoreo de las tecnologías¹¹. A continuación se muestra un cuadro con los fármacos antirretrovirales aprobados por las Agencias Reguladoras de Medicamentos para el tratamiento del VIH, clasificados de acuerdo a su mecanismo de acción.

Classification of antiretroviral drugs (agents listed alphabetically)

Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	Protease inhibitors (PIs)	Fusion inhibitor
Abacavir (ABC)	Delavirdine (DLV)	Amprenavir (APV) (no longer marketed in most countries)	Enfuvirtide (T-20)
Didanosine (ddI)	Efavirenz (EFV)	Atazanavir (ATZ)	Integrase inhibitors
Emtricitabine (FTC)	Etravirine (ETR)	Atazanavir-cobicistat (ATZ/COBI)	Dolutegravir (DTG)
Lamivudine (3TC)	Nevirapine (NVP)	Darunavir (DRV)	Elvitegravir (EVG)
Stavudine (d4T)	Rilpivirine (RPV)	Darunavir-cobicistat (DRV/COBI)	Raltegravir (RAL)
Tenofovir (TDF)		Fosamprenavir (FPV)	
Zalcitabine (ddC) (no longer marketed in most countries)		Indinavir (IDV)	CCR5 antagonist
Zidovudine (ZDV, AZT)		Lopinavir/ritonavir boosting (LPV/r)	Maraviroc (MVC)
		Nelfinavir (NFV)	
		Ritonavir (RTV) (used as a pharmacokinetic boosting agent)	
		Saquinavir (SQV)	
		Tipranavir (TPV)	

¹⁰ Daar E, Bartlett J, Mitty J, Selection of antiretroviral therapy for the treatment-experienced patient with drug-resistant hiv infection. Uptodate May 2015

¹¹ Daar E, Bartlett J, Mitty J, Selection of antiretroviral therapy for the treatment-experienced patient with drug-resistant hiv infection. Uptodate May 2015



Enfuvirtida, es un miembro de la clase terapéutica llamados inhibidores de la fusión. Es un inhibidor de la reorganización estructural y funcional de la gp41 del VIH-1. Se une específicamente a esta proteína viral extracelularmente bloqueando de este modo la fusión entre la membrana celular y la membrana viral de la célula diana, evitando que el ARN viral entre a la célula diana.¹²

En el pasado, enfuvirtida fue un componente importante de un régimen de terapia antirretroviral entre los pacientes con multiresistencia con opciones de tratamiento limitadas, sin embargo, ahora su uso es infrecuente debido a la disponibilidad de otros agentes administrados por vía oral mejor tolerados. La barrera genética a la resistencia a enfuvirtida es baja, lo que subyace en la importancia de administrar enfuvirtida con otros agentes activos. Los ensayos genotípicos para resistencia de enfuvirtida están comercialmente disponibles. Sin embargo, hay pocos datos para guiar a los profesionales en cuanto a la actividad residual de enfuvirtida basado en los patrones de mutación de resistencia. Por lo tanto, es de esperar la máxima actividad con enfuvirtida cuando se utiliza por primera vez; en contraste, es probable que sea mínima la actividad antiviral de este fármaco si fue utilizada previamente en un régimen no supresivo. La resistencia a la enfuvirtida es el resultado de mutaciones que ocurren en una secuencia crítica de 10 aminoácidos (aa 36-45) dentro de la región helicoidal (HR-1) de la envoltura (env) del gen gp-41 y en menor medida en otras áreas de la envoltura del gen. Las mutaciones comunes, incluyen las sustituciones más frecuentemente asociadas con resistencia a la enfuvirtida: G36D/S/V/E, V38A/E/M, Q40H, N42T y N43D¹³.

Enfuvirtida, está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes infectados con VIH-1 que han fallado a regímenes que incluían al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases de antirretrovirales: inhibidores de la proteasa, inhibidores no análogos de nucleósidos, y nucleótidos de la transcriptasa inversa; o que tienen intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos. Al decidir sobre un nuevo régimen para los pacientes que han fracasado a un régimen antirretroviral, una cuidadosa consideración se debe dar a la historia del tratamiento de cada paciente y los patrones de mutaciones asociados con los distintos medicamentos. Cuando sea posible, puede ser apropiado las pruebas de resistencia.¹⁴

La dosificación¹⁵ de enfuvirtida es la siguiente:

Adultos y adolescentes ≥ 16 años: la dosis recomendada es de 90mg dos veces al día administrada por vía subcutánea en la parte superior del brazo, muslo anterior o en el abdomen. En caso de olvido, los pacientes deben ser instruidos para administrar la dosis tan pronto como sea posible. Sin embargo, si se trata de menos de 6 horas antes de la próxima dosis, la dosis pasada debe ser omitida.

Ancianos: no hay experiencia en pacientes >65 años de edad.

Niños ≥ 6 años y adolescentes: la experiencia en niños es limitada.

¹² EMA. Enfuvirtide 90 mg/mL powder and solvent for solution for injection. Summary of product characteristics. Date of latest renewal: 27 May 2008

¹³ Cohen C, Gallant J, Hirsch M, Mitty J. Primer on interpretation of HIV drug resistance testing. Uptodate May 2015

¹⁴ EMA. Enfuvirtide 90 mg/mL powder and solvent for solution for injection. Summary of product characteristics. Date of latest renewal: 27 May 2008

¹⁵ EMA. Enfuvirtide 90 mg/mL powder and solvent for solution for injection. Summary of product characteristics. Date of latest renewal: 27 May 2008



Guías de Práctica Clínica (GPC)

La Guía AIDS¹⁶ establece lo siguiente:

El objetivo del tratamiento para los pacientes experimentados en el TAR con resistencia a los medicamentos que están experimentando fracaso virológico es establecer la supresión virológica (es decir, el ARN del VIH por debajo de los límites inferiores de detección utilizados actualmente en los ensayos clínicos) **(AI)**.

Un nuevo régimen debe incluir al menos dos, y preferiblemente tres, fármacos completamente activos **(AI)**. Un agente completamente activo es uno que se espera que tenga actividad sin compromisos sobre la base de la historia del tratamiento del paciente y los resultados de resistencia a los fármacos y/o novedoso mecanismo de acción de la droga.

En general, la adición de un solo agente antirretroviral a un régimen que falla virológicamente, no se recomienda ya que puede correr el riesgo de la aparición de resistencia a todos los fármacos en el régimen **(BII)**.

Para algunos pacientes con TAR altamente experimentados, la supresión virológica máxima no es posible. En este caso, la TAR se debe continuar **(AI)** con regímenes diseñados para minimizar la toxicidad, preservar los recuentos de células CD4, y retrasar la progresión clínica.

Cuando no es posible construir un régimen supresor viable para un paciente con VIH resistente a múltiples fármacos, el médico debe considerar inscribir al paciente en un ensayo clínico de fármacos en investigación o contactar con empresas farmacéuticas que pueden tener agentes en investigación disponible.

La interrupción o discontinuación de la terapia brevemente puede dar lugar a un rápido aumento en el ARN del VIH, una disminución en el recuento de células CD4 y aumenta el riesgo de progresión clínica. Por lo tanto, esta estrategia no se recomienda en los caso de fracaso virológico **(AI)**.

La European AIDS Clínica Sociey (EACS)¹⁷ recomienda en caso de mutaciones de resistencia demostradas lo siguiente:

Usar al menos 2 y preferiblemente 3 fármacos activos en el nuevo régimen (incluyendo fármacos activos de los grupos farmacológicos utilizados previamente).

El nuevo régimen debe incluir al menos un IP/r totalmente activo (p.ej. DRV/r) más un fármaco de un grupo farmacológico no utilizado previamente p.ej. inhibidores de la fusión, de la integrasa o antagonistas del CCR (si el test de tropismo muestra únicamente virus R5) o 1 ITINN (p.ej. ETV) validado por un test genotípico.

Retrasar el cambio si se dispone de menos de 2 fármacos activos en función de los datos de resistencia, excepto en personas con cifras de CD4 bajas (<100células/ul) o con elevado riesgo de deterioro clínico, en los que el objetivo es preservar la función del sistema inmunitario, reduciendo parcialmente la CV-VIH (reducción >1 log10) mediante la reutilización de fármacos.

Si las opciones son limitadas, considerar fármacos nuevos y experimentales, favoreciendo la inclusión en ensayos clínicos (pero evitar una monoterapia funcional). No está recomendada la interrupción del tratamiento.

Considerar mantener 3TC o FTC en determinadas situaciones, incluso si se documenta mutación de resistencia (M184V/I).

¹⁶ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. AIDS 6/8/2015

¹⁷ European AIDS Clínica Sociey (EACS). Guías Clínicas Versión 7.1 Noviembre de 2014



Si son posibles varias opciones, el criterio para la selección será: simplificación del tratamiento, evaluación del riesgo de toxicidad, interacciones farmacológicas, y terapia de rescate futura.

La British HIV Association, en la “*Guía para el tratamiento de adultos con HIV-1-positivo con terapia antirretroviral*”¹⁸, para los pacientes con fracaso virológico con o sin resistencia a fármacos antirretrovirales de 3 clases (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa) recomienda lo siguiente:

Pacientes con viremia persistente y con opciones limitadas para construir un régimen totalmente supresor, son discutidos/referidos para el asesoramiento de expertos (o a través de la referencia clínica virtual) (GPP).

Pacientes con resistencia a 3 clases de medicamentos antirretrovirales, cambiar a un nuevo régimen de TAR que contiene por lo menos dos y preferiblemente tres agentes plenamente activos con al menos un IP/r activo tales como DRV/r o TPV/r y un agente con un nuevo mecanismo de acción (antagonista del receptor CCR5 o inhibidor integrasa/fusión) con ETV una opción basada en la susceptibilidad viral (1C).

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹, en las “*Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública*”, recomienda lo siguiente:

Los programas nacionales deben formular políticas sobre el TAR de tercera línea (recomendación condicional, evidencias de calidad baja).

Los regímenes de tercera línea deben incluir nuevos fármacos con un riesgo mínimo de resistencia cruzada con los regímenes utilizados con anterioridad, tales como los inhibidores de la integrasa o los INNRT e IP de segunda generación (recomendación condicional, evidencias de calidad baja).

Los pacientes cuyo régimen de segunda línea haya fracasado y no tengan opción a nuevos ARV deben continuar con un régimen tolerado (recomendación condicional, evidencias de calidad muy baja).

La Norma Técnica de Salud²⁰ “*Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)*”, establece las siguientes recomendaciones:

El esquema de primera línea es: Tenofovir/Emtricitabina/Efavirenz (CDF), y como esquemas alternativos: Tenofovir/Emtricitabina + Efavirenz, Abacavir + Lamivudina + Efavirenz, y Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz

Para casos de contraindicación o reacciones adversas a efavirenz se recomienda los siguientes esquemas: Lopinavir/ritonavir, Atazanavir/ritonavir o Atazanavir + Ritonavir

Para los casos que los esquemas alternativos que tengan contraindicaciones se recomienda: Zidovudina + Lamiduvina + Nevirapina

¹⁸ British HIV Association. Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. Updated November 2013. *HIV Medicine* (2014), 15 (Suppl. 1), 1–85

¹⁹ Organización Mundial de la Salud. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por VIH: recomendaciones para un enfoque de salud pública, junio de 2013. Organización Mundial de la Salud 2014.

²⁰ NTS N° 097-MINSA/DGSP-V-02 “Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”



En los esquemas de rescate (Falla virológica), los medicamentos como parte del esquema son: Atazanavir, Lopinavir, Darunavir, Raltegravir, Etravirina y Maraviroc, que se elegirán de acuerdo al resultado de la prueba de genotificación para VIH.

Recomendación de sumarios

La base de datos BestPractice²¹, recomienda la re-evaluación del TARGA en pacientes con CD4 <350células/microlitro o SIDA o VIH o embarazadas o nefropatía o hepatitis B con fracaso del tratamiento virológico o inmunológico; y en pacientes con CD4 ≥350células/microlitro sin nefropatía o SIDA o VIH o hepatitis B o embarazadas con fracaso del tratamiento virológico.

La falla virológica se define como un nivel de ARN del VIH confirmada superior a 400copias/mL después de 24 semanas o superior a 50copias/mL a las 48 semanas, o un nivel de ARN del VIH detectable repetida después de la supresión previa de la viremia.

Los pacientes con fracaso virológico deberían remitirse de nuevo a un consultor clínico experimentado en VIH o enfermedades infecciosas para la prueba adicional de resistencia a fármacos, la evaluación de la adherencia y la optimización de sus regímenes de tratamiento basados en los patrones de resistencia a los medicamentos.

La falla inmunológica es el fracaso para lograr y mantener una adecuada respuesta CD4 a pesar de la supresión virológica. Estos pacientes también deben ser remitidos a su consultor para la evaluación de los medicamentos actuales, co-infecciones no tratadas, y condiciones médicas graves.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Pichenot M et al.²², realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados (ECAs) para evaluar la eficacia global de los nuevos medicamentos antirretrovirales, así como los factores asociados con el aumento de la eficacia. Se compararon el aumento en el recuento de células CD4 asociados a quimioquinas inhibitoras del receptor 5 (CCR5) u otros medicamentos nuevos, utilizando comparaciones indirectas. Se incluyeron ECAs publicados entre el 2003-2010 que compararon la eficacia inmunológica y virológica de añadir nuevos fármacos antirretrovirales para el tratamiento de base optimizado (TBO) versus placebo, en sujetos previamente tratados con antiretrovirales. El seguimiento fue durante 48 semanas y los medicamentos que se evaluaron fueron maraviroc, vicriviroc, enfuvirtida, raltegravir, etravirina, tipranavir y darunavir. Se recogieron datos de las características descriptivas basales, cambios en el recuento de células CD4 y proporciones de supresión virológica (porcentaje con RNA VIH-1 <50copias/mL).

²¹ BMJ Best Practice. HIV infection. Actualizado por última vez: Feb 18, 2015

²² Pichenot M, Deuffic-Burban S, Cuzin L and Yazdanpanah Y. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. 2011 British HIV Association. HIV Medicine (2011)

Table 1 Demographic and immuno-virological characteristics of patients at baseline in each randomized controlled trial

Study	Drug and dose	Randomized patients (n)	Mean age (years)	% male	AIDS-defining event (%)	Median CD4 count (cells/ μ L)	Median HIV RNA (\log_{10} copies/mL)	GSS = 0 (%)	GSS = 1 (%)	GSS = 2 (%)	GSS = 3 (%)	Missing GSS (%) [†]
A4001029* Saag <i>et al.</i> [22]	Maraviroc 300 mg bid	110	44.1	87.8	-	42	5.05	9.1	33.6	15.5	40.0	1.8
MOTIVATE 1 and 2* Gulick <i>et al.</i> [12]	Maraviroc 300 mg bid	648	46.0	89.3	-	168	4.85	23.5	29.6	18.7	25.2	3.0
VICTOR-E1* Suleiman <i>et al.</i> [23]	Vicriviroc 30 mg qd	78	45.2	77.6	40.8	214	4.55	17.9	34.6	21.8	16.7	9.0
VICTOR-E3 and -E4* Gathe <i>et al.</i> [24]	Vicriviroc 30 mg qd	721	43.3	70.9	-	257	4.55	0.5	4.0	29.0	67.0	0.5
TORO 1 and 2 Nelson <i>et al.</i> [25]	Enfuvirtide 90 mg bid	1013	41.3	89.7	81.3	91	5.17	16.3	28.5	26.4	25.7	3.1
DUET-1 and -2 Katlama <i>et al.</i> [26]	Etravirine 200 mg bid	1208	45.5	89.3	58.4	104	4.80	16.4	37.1	27.0	18.2	1.3
TMC125-C223 Cohen <i>et al.</i> [27]	Etravirine 800 mg bid	119	45.3	90.8	67.2	101	4.70	18.5	42.0	26.9	10.9	1.7
BENCHMRK-1 and -2 Steigbigel <i>et al.</i> [13]	Raltegravir 400 mg bid	703	45.0	88.0	91.8	120	4.77	25.7	39.0	22.8	10.5	2.0
RESIST-1 and -2 Hicks <i>et al.</i> [28]	Tipranavir 500 mg bid	1509	42.5	86.3	56.0	196	4.73	12.2	31.2	38.7	16.2	1.7
POWER 1 and 2 Clotet <i>et al.</i> [29]	Darunavir 600 mg bid	292	44.1	88.6	39.2	158	4.55	14.7	25.3		37.0	23.0

bid, twice a day; GSS, genotypic sensitivity score; qd, once a day.
 *Study assessing a chemokine (C-C motif) receptor 5 (CCR5) inhibitor.
[†]Missing GSS values were considered as GSS = 0 in the analysis.

Los resultados fueron los siguientes:

Se identificaron 10 estudios que incluyeron un total de 6401 pacientes. No se incluyó en el meta-análisis el estudio de Saag et al, sobre maraviroc porque su respuesta principal fue cambios en el recuento de CD4 en la semana 48. Considerando los 9 estudios, el 41.7% en el grupo de tratamiento (rango de 18-64%) y 23.6% (0-64%) presentaron carga indetectable de RNA HIV.

Los medicamentos nuevos se asociaron con mayor supresión virológica (odds ratio=2.97 con datos agrupados) y mayor aumento en el recuento de CD4 (la diferencia no estandarizada con datos agrupados fue 39células/ml) en comparación con placebo.

Los puntajes de sensibilidad genotípica de TBO (GSS) se asociaron con mayores diferencias en la supresión virológica ($p < 0.001$ para GSS=0, $< o$ igual 1 y $< o$ igual 2) y aumento en el recuento de células CD4 (GSS=0, $p < 0.001$; GSS 1, $p = 0.002$; GSS $< o$ igual 2, $p = 0.015$) entre los dos grupos.

Los inhibidores de CCR5 no se asociaron con un aumento significativo en el recuento de células CD4 ($p = 0.22$) en comparación con otros fármacos nuevos.

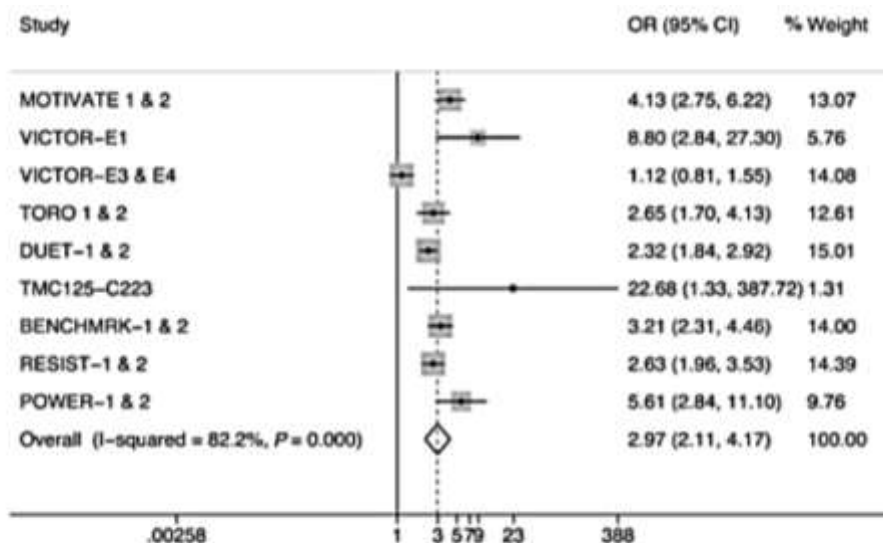


Fig. 2 Meta-analysis of randomized controlled trials comparing treatment and placebo groups: virological efficacy at week 48. OR, odds ratio; CI, confidence interval. Weights are from random effects analysis.



Harris M et al.²³, realizaron una revisión narrativa sobre el pasado, presente y futuro de la terapia antirretroviral multidrogaresistente al VIH, en la cual los investigadores reportan la siguiente información:

En la primera década del TARGA, las opciones de tratamiento de la multidrogaresistencia del VIH (MDR VIH) fueron muy limitadas. Antes de 2003, todos los agentes antirretrovirales disponibles pertenecían a una de las tres clases de fármacos originales y una considerable resistencia cruzada se desarrolló dentro de cada clase. Debido a las limitadas opciones de medicamentos efectivos disponibles en el momento, varias estrategias fueron evaluadas que incluyeron: regímenes con dos inhibidores de la proteasa (IP), promover la reaparición del virus sensible a los medicamentos utilizando interrupciones estructuradas del tratamiento y con ello a mejorar la respuesta virológica a la terapia antirretroviral posterior, el uso de la terapia de rescate con múltiples drogas, también llamado mega-TARGA o giga-HAART, por el que los pacientes fueron tratados con el mayor número de agentes parcialmente activos como sea posible, en general, de seis a ocho. Estas estrategias mostraron resultados variables, falta de eficacia, adherencia, tolerabilidad, toxicidad, no eran sostenibles a largo plazo por lo que no progresó su uso. En 2003, se publicaron los resultados de dos grandes estudios controlados aleatorizados TORO 1 y 2 en los que se comparó enfuvirtida (T-20) frente a un Régimen Optimizado Único (OBR) que demostró la eficacia de enfuvirtida, para el tratamiento de pacientes drogo resistentes al VIH. Enfuvirtida fue el primer agente antirretroviral aprobado que pertenecía a una nueva clase de drogas.

A partir de 2006, los resultados de una serie de ensayos clínicos con nuevos fármacos antirretrovirales fueron publicados en rápida sucesión como se muestra en la siguiente tabla:

TABLE 1: Publications of pivotal studies of drugs for multidrug-resistant HIV.

Drug	Abbreviated study title and duration	Study treatment (N) and comparator (N) arms	Journal and date of publication
Enfuvirtide (ENF)	TORO 1 (24 wks)	ENF + 3–5 drug OBT (328) versus 3–5 drug OBT (167)	NEJM, May 2003 [14]
	TORO 2 (24 wks)	ENF + 3–5 drug OBT (335) versus 3–5 drug OBT (169)	NEJM, May 2003 [15]
	TORO 1 and 2		
	48 wk efficacy	ENF + OBT (661) versus OBT (334)	JAIDS, December 2005 [16]
	48 wk safety	ENF + OBT (663) versus OBT (334)	JAIDS, December 2005 [29]
Tipranavir (TPV)	RESIST (48 wks)	TPV/r + OBT (746) versus CPI/r + OBT (737)	Lancet, August 2006 [31]
Darunavir (DRV)	POWER 1 (24 wks)	DRV/r in 1 of 4 doses + OBT (255) versus CPI/r + OBT (63)	AIDS, February 2007 [37]
	POWER 2 (24 wks)	DRV/r in 1 of 4 doses + OBT (225) versus CPI/r + OBT (53)	AIDS, March 2007 [38]
	POWER 1 and 2 (48 wks)	DRV/r 600/100 mg BID + OBT (110) versus CPI/r + OBT (120)	Lancet, April 2007 [32]
Etravirine (ETR)	DUET 1 (24 wks)	ETR + DRV/r + OBT (304) versus DRV/r + OBT (308)	Lancet, July 2007 [33]
	DUET 2 (24 wks)	ETR + DRV/r + OBT (295) versus DRV/r + OBT (296)	Lancet, July 2007 [34]
	DUET 1 and 2 (48 wks)	ETR + DRV/r + OBT (599) versus DRV/r + OBT (604)	AIDS, November 2009 [39]
Raltegravir (RAL)	BENCHMRK 1 and 2 (48 wks)	RAL + OBT (462) + OBT (237)	NEJM, July 2008 [36]
Maraviroc (MVC)	MOTIVATE 1 and 2 (48 wks)	MVC QD + OBT (414) versus MVC BID + OBT (426) versus OBT (209)	NEJM, October 2008 [35]

OBT: optimized background therapy; CPI: comparator protease inhibitor; r: ritonavir; QD: once daily; BID: twice daily; NEJM: The New England Journal of Medicine; JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.

²³ Harris M, Nosyk B, Harrigan R, Dias V, Cohen C, and Montaner J. Cost-Effectiveness of Antiretroviral Therapy for Multidrug-Resistant HIV: Past, Present, and Future. *AIDS Research and Treatment* Volume 2012 (2012), Article ID 595762, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/595762>



Tipranavir fue el primero de una nueva generación de inhibidores de proteasa (IP) potenciados con ritonavir (r) con eficacia contra cepas de VIH que habían reducido la susceptibilidad a los IP antiguos, incluidas las cepas con múltiples mutaciones asociadas a la resistencia a los IP. Sin embargo, el uso de tipranavir se vio limitada por la tolerabilidad y toxicidad, incluyendo hepatotoxicidad relativamente poco común pero potencialmente mortal y hemorragia intracraneal.

Darunavir potenciado con ritonavir, fue desarrollado para el tratamiento del VIH resistente a IP, es eficaz y generalmente seguro y bien tolerado. El estudio de fase IIb POWER y el estudio TITAN de fase III demostraron la eficacia de darunavir/r 600/100mg dos veces al día en adultos infectados VIH con experiencia previa al tratamiento antirretroviral.

Un estudio que comparó a los IP no potenciados duales mostró modesto beneficio de la adición del segundo IP. La escasez de antirretrovirales de nuevas clases llevó a uso clínico de tales regímenes de IP duales como una manera de intentar restablecer la supresión virológica especialmente en pacientes con resistencia a IP.

El uso de darunavir potenciado (darunavir/r) en lugar de un régimen dual de IP potenciados fue evaluado en dos ensayos controlados aleatorizados similares de sustitución inmediata de los inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir. Junto a estos estudios un estudio piloto demostró que darunavir/r es una opción efectiva, compacta y relativamente segura y tolerable, además de ser menos costoso que el uso concomitante de dos o tres inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir.

Los estudios DUET, MOTIVATE y BENCHMRK evaluaron la eficacia de etravirina (más darunavir/r), maraviroc y raltegravir respectivamente, en comparación con placebo, cada uno administrado con un tratamiento de base optimizado con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores de proteasa, y/o enfuvirtida.

La etravirina, el primer inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido de última generación disponible, ha sido utilizado con éxito para el tratamiento del VIH con algún grado de resistencia a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos de primera generación delavirdina, nevirapina, efavirenz. Su uso principal, en base al estudio DUET, es también con regímenes que incluyen un IP potenciado con ritonavir, específicamente darunavir. La actividad antiviral de etravirina se reduce en presencia de tres o más mutaciones específicas asociadas a la resistencia.

Maraviroc, un antagonista del receptor CCR5, y raltegravir, un inhibidor de la integrasa, fueron las primeras opciones de la nueva clase de fármacos disponibles que pueden administrarse por vía oral. A pesar de ser un agente atractivo en términos de su eficacia y tolerabilidad, maraviroc se limita al uso en el tratamiento de pacientes con virus con tropismo CCR5, que es un problema en pacientes tratados previamente.

El uso de raltegravir no está restringido por tropismo, y el fármaco es eficaz contra el virus resistente a otras clases de fármacos. Administrado por vía oral dos veces al día, es relativamente seguro y bien tolerado, con la toxicidad y mínimas interacciones entre fármacos.

Wilson L et al.²⁴, realizaron una revisión narrativa con la finalidad de evaluar los nuevos agentes antirretrovirales en el manejo de la infección por VIH en pacientes experimentados, reportándose los siguientes resultados obtenidos de los estudios pivotaes a las 48 semanas de seguimiento:

²⁴ Wilson L and Gallant J. The Management of Treatment-Experienced HIV-Infected Patients: New Drugs and Drug Combinations. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:214–21

**Table 4. Forty-eight-week efficacy (to achieve viral load <50 copies/mL) of new antiretroviral agents.**

Antiretroviral agent and trial name(s)	No. in trial ^a	Comparator drug	48-Week efficacy ^b vs. comparator ARV regimen, %	P
Enfuvirtide: TORO 1 and 2 [37, 38]	995	Placebo plus OBR	18 vs. 8	<.001 ^c
Darunavir-ritonavir				
POWER 1 and 2 [30, 31]	255	Placebo plus OBR	45 vs. 10	<.001 ^c
TITAN [32]	595	Lopinavir-ritonavir	71 vs. 60	<.005
Tipranavir-ritonavir: RESIST 1 and 2 [35, 38]	1483	Other PIs	23 vs. 10	<.001 ^c
Maraviroc: MOTIVATE 1 and 2 [20]	1049	Placebo plus OBR	45 vs. 17	
Raltegravir				
BENCHMRK 1	699	Placebo plus OBR	65 vs. 31	<.001
BENCHMRK 2 [12–14]	699	Placebo plus OBR	60 vs. 34	<.001
Etravirine: DUET 1 and 2 [4, 5]	1203	Placebo plus OBR	60 vs. 40	<.001 ^c

NOTE. Cross-study comparisons should be made with caution, because clinical trials vary with respect to enrollment criteria, patient population, time period, and agents allowed in optimized background regimen (OBR).

^a Intention to treat.

^b To achieve a viral load <50 copies/mL in the intention-to-treat analysis.

^c Combined data.

Taiwo B et al.²⁵, realizaron una revisión narrativa con la finalidad de resumir las características más destacadas de los nuevos fármacos antirretroviral y la evidencia de la investigación sobre su papel en la evolución de la terapia antirretroviral combinada para los pacientes infectados por el VIH con experiencia en el tratamiento con fármacos antirretrovirales. En esta revisión se sostiene lo siguiente:

Enfuvirtida demostró en los estudios TORO 1 y 2 mejorar los resultados virológicos y los recuentos de las células CD4⁺ en una población altamente experimentada en el tratamiento con antirretrovirales. Sin embargo, la proporción de pacientes con ARN del VIH <50copias/mL fue modesto: 18% en la semana 48 y el 16% en la semana 96. Enfuvirtida fue aprobada en 2003 para pacientes con experiencia previa al tratamiento, pero su uso clínico es limitado debido a que la administración es subcutánea, y a menudo causa dolorosas reacciones en el lugar de inyección que pueden conducir a la discontinuación del tratamiento.

Lalezari J et al.²⁶, realizaron un estudio randomizado, de etiqueta abierta de fase III denominado T-20 vs Optimized Regimen Only 1 (TORO1) con la finalidad de evaluar la eficacia de enfuvirtida en combinación con un régimen antirretroviral optimizado con la ayuda de pruebas de fenotipificación y genotipificación en comparación con el mismo régimen optimizado solo. Este estudio fue realizado con pacientes de 48 lugares en los Estados Unidos, Canadá, México y Brasil que habían recibido previamente múltiples fármacos antirretrovirales por lo menos 6 meses antes del estudio y portaban virus resistentes a las tres clases de fármacos antirretrovirales comúnmente disponibles. Los pacientes presentaban por lo menos 5000 copias de RNA-VIH1 por mililitro de plasma. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio en el nivel del ARN VIH-1 en plasma (medida logarítmica base 10) del basal a las 24 semanas. Los criterios de valoración de eficacia secundarios incluyeron la categoría de respuesta virológica, el

²⁵ Taiwo B, Murphy Rand Christine Katlama C. Novel Antiretroviral Combinations in Treatment-Experienced Patients with HIV Infection Rationale and Results

²⁶ Lalezari J, Henry k, O'Hearn M, Montaner J, Piliero P. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. N Engl J Med 2003;348:2175-85.



tiempo de fracaso virológico, y los cambios con respecto a los valores basales hasta la semana 24 en el recuento de células CD4⁺. La respuesta virológica en la semana 24 se clasificó en tres categorías: un nivel de ARN del VIH-1 de menos de 50 copias por mililitro, un nivel de ARN del VIH-1 de menos de 400 copias por mililitro, o una disminución del nivel de ARN de VIH-1 del basal de al menos 1.0log₁₀ copias por mililitro. Los resultados fueron los siguientes:

La disminución del nivel plasmático del ARN VIH-1 desde el basal fue medido mediante el mínimo cuadrado del promedio que fue de 0.764 log₁₀ copias por mililitro en el grupo control y 1.696 log₁₀ copias por mililitro en el grupo de enfuvirtida, que representa una diferencia entre los grupos de 0.933 log₁₀ copias por mililitro (p<0.001). Los mínimos cuadrados de las diferencias favorecieron significativamente al grupo de enfuvirtida en todos los cuatro estratos de randomización (p<0.05 para todas las comparaciones).

En la semana 24, la proporción de pacientes en cada categoría de respuesta fue significativamente mayor en el grupo de enfuvirtida que en el grupo de control.

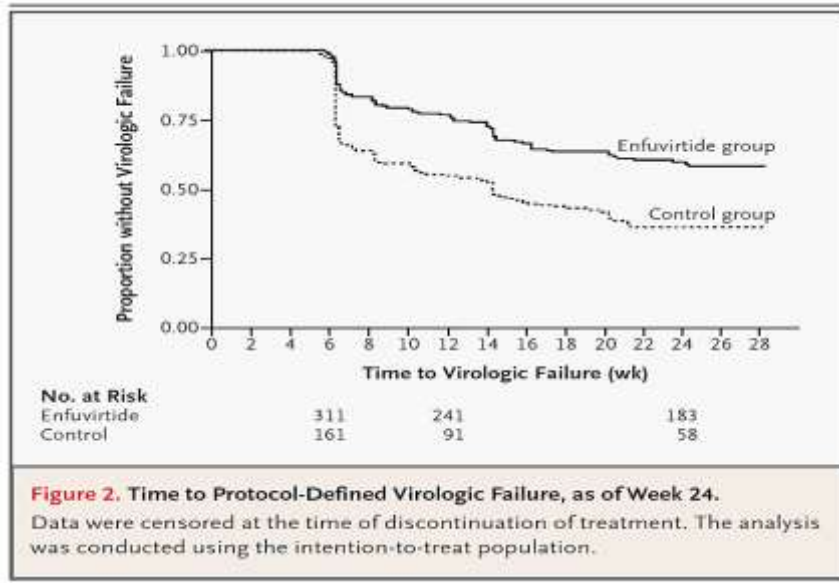
El porcentaje de pacientes con fracaso virológico en la semana 8 fue mayor en el grupo de control (33.3%) que en el grupo de enfuvirtida (16.0%), y esta diferencia persistió hasta la semana 24 (grupo control, 64.2%; grupo enfuvirtida, 41.7%). La distribución del tiempo de fracaso virológico fue significativamente diferente entre los dos grupos (p<0.001 por la prueba de log-rank). La mediana de tiempo hasta el fracaso virológico fue 99 días en el grupo control, pero no pudo ser estimado en el enfuvirtida en la semana 24. El aumento desde el basal en el recuento de células CD4 fue significativamente mayor en el grupo de enfuvirtida que en el grupo control.

Los resultados del estudio TORO1 se muestran en la siguiente tabla:

Variable	Enfuvirtide Group	Control Group	Difference between Groups (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Least-squares mean change from base line in plasma HIV-1 RNA level (log ₁₀ copies/ml)†	-1.696	-0.764	0.933 (0.594–1.271)		<0.001
<50 Copies of HIV-1 RNA/ml of plasma (% of patients)	19.6	7.3		3.30 (1.70–6.39)	<0.001
<400 Copies of HIV-1 RNA/ml of plasma (% of patients)	31.7	16.4		3.17 (1.96–5.13)	<0.001
Reduction from base line of ≥1 log ₁₀ copies of HIV-1 RNA per milliliter of plasma (% of patients)	51.8	29.1		2.64 (1.77–3.95)	<0.001
Least-squares mean increase in CD4+ cell count (cells/mm ³)	76.2	32.1	44.1 (22.5–65.8)		<0.001

* Plasma samples were obtained at every visit, and quantitative analysis of HIV-1 RNA levels was performed by a central laboratory (Covance Central Laboratory Services, Indianapolis) with the Amplicor HIV-1 Monitor, version 1.5 (Roche). Samples found by this test to contain fewer than 400 copies of HIV-1 RNA per milliliter were retested with ultrasensitive preparation of the sample in order to detect as few as 50 copies per milliliter. CD4+ cell counts were assessed with the use of standard techniques for flow cytometry. The last-observation-carried-forward method was used for the analysis of least-squares mean changes. CI denotes confidence interval.

† A negative number represents a decrease.



Lazzarin A, et al, realizaron el estudio T-20 vs Optimized Regimen Only 2 (TORO2)²⁷, similar al estudio TORO1 realizado en Europa y Australia, en el que compararon la eficacia y seguridad a las 24 semanas del tratamiento con enfuvirtida en combinación con un régimen antirretroviral optimizado usado como base, en comparación con el régimen antirretroviral optimizado solo. Los pacientes habían recibido tratamiento previo con fármacos antirretrovirales de cada una de las tres clases de fármacos clásicos, y habían desarrollado resistencia documentada a cada clase, o ambas, y presentaron un nivel plasmático de ARN de VIH-1 de al menos 5000 copias por mililitro. Fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir enfuvirtida (90mg dos veces al día) más un régimen de base optimizado seleccionado con la ayuda de pruebas de resistencia (grupo enfuvirtida) o para el régimen de base solo (grupo control). Los resultados fueron los siguientes:

De los 512 pacientes que se sometieron a la aleatorización, 335 en el grupo de enfuvirtida y 169 en el grupo control recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio y tenían por lo menos un seguimiento para la medida del ARN del VIH-1 en el plasma.

La mediana del nivel del ARN de VIH-1 basal en el plasma fue de $5.1 \log_{10}$ copias por mililitro en ambos grupos.

La mediana del recuento de células CD4 fue 98.0 células por milímetro cúbico en el grupo de enfuvirtida y 101.5 células por milímetro cúbico en el grupo control. Los pacientes tenían una mediana de siete años de tratamiento previo y habían recibido un promedio de 12 medicamentos antirretrovirales.

El régimen de base estuvo compuesto con un promedio de cuatro medicamentos antirretrovirales en ambos grupos.

A las 24 semanas, el promedio cuadrado de la carga viral basal en plasma cambió registrándose por lo menos una disminución de $1.429 \log_{10}$ copias por mililitro en el grupo de enfuvirtida y una disminución de $0.648 \log_{10}$ copias por mililitro en el grupo control, con una diferencia entre los dos grupos de $0.781 \log_{10}$ copias por mililitro ($p < 0.001$) en un análisis por intención a tratar (última observación).

²⁷ Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, et al, realizaron el estudio Optimised Regimen Only Study. Efficacy of Enfuvirtide in Patients Infected with Drug-Resistant HIV-1 in Europe and Australia

El incremento del promedio del recuento de células CD4 fue mayor en el grupo de enfuvirtida (65.5 células por milímetro cúbico) que en el grupo control (38.0 células por milímetro cúbico, p=0.02).

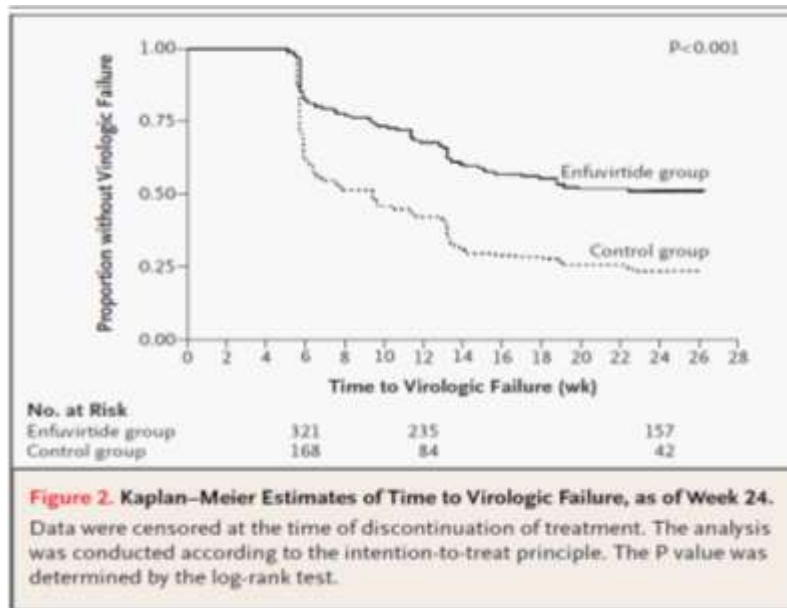
En la siguiente tabla y gráfica se muestran los resultados del estudio TORO 2:

Table 2. Efficacy in the Intention-to-Treat Population at Week 24.[⊖]

Variable	Enfuvirtide Group (N=335)	Control Group (N=169)	Difference between Groups (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Least-squares mean change from base line in plasma HIV-1 RNA level — log ₁₀ copies/ml [†]	-1.429	-0.648	0.781 (0.491–1.072)		<0.001
<50 Copies of HIV-1 RNA/ml of plasma — no. of patients (%)	41 (12.2)	9 (5.3)		2.62 (1.22–5.61)	0.01
<400 Copies of HIV-1 RNA/ml of plasma — no. of patients (%)	95 (28.4)	23 (13.6)		2.74 (1.62–4.63)	<0.001
Reduction from base line of ≥1 log ₁₀ copies of HIV-1 RNA/ml of plasma — no. of patients (%)	143 (42.7)	35 (20.7)		3.01 (1.94–4.69)	<0.001
Least-squares mean increase in CD4+ count — cells/mm ³	65.5	38.0	27.5 (3.7–51.3)		0.02

[⊖] Quantitative analysis of HIV-1 RNA levels was performed by a central laboratory in Switzerland for the sites in Europe (Covance Central Laboratory Services, Geneva) and in the United States for the sites in Australia (Covance Central Laboratory Services, Indianapolis). CD4+ cell counts were assessed centrally with the use of standard techniques for flow cytometry. The last-observation-carried-forward method was used for the analysis of least-squares mean changes. CI denotes confidence interval.

[†] A negative number represents a decrease.



Nelson et al.²⁸, realizaron un estudio en base a los estudios TORO 1 y TORO 2 de etiqueta abierta, de grupos paralelos controlados, fase III que compararon enfuvirtida más una base optimizado (OB) de los antirretrovirales (n=661) con OB sola (n=334) en el tratamiento de pacientes VIH-1 previamente tratados. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la durabilidad de la eficacia, observada en los estudios TORO 1 y 2 mediante el porcentaje de pacientes que fueron categorizados como respondedores en la semana 24 que mantuvieron o mejoraron su respuesta en relación a la carga

²⁸ Nelson M, Arasteh K, Clotet B, Cooper D, Henry K and et al. Durable Efficacy of Enfuvirtide Over 48 Weeks in Heavily Treatment-Experienced HIV-1–Infected Patients in the T-20 Versus Optimized Background Regimen Only 1 and 2 Clinical Trials. J Acquir Immune Defic Syndr Volume 40, Number 4, December 1 2005



virológica en la semana 48. El análisis de eficacia fue evaluada considerando la población por intención de tratar y los resultados fueron los siguientes:

Un total de 73.7% de los pacientes asignados al azar al grupo de enfuvirtida permanecieron en tratamiento hasta la semana 48 en comparación con el 21.3% originalmente asignado al azar al grupo de control.

En la semana 48, se observó una proporción superior de pacientes respondedores en la semana 24 en el grupo de enfuvirtida en comparación al grupo control que mantuvieron su respuesta o eran nuevos respondedores en cada categoría: nivel de ARN-VIH-1 $>$ o igual $1.0 \log_{10}$ en el cambio desde el inicio, <400 copias/mL y, <50 copias/mL (37.4%, 30.4%, y 18.3% en el grupo de enfuvirtida vs. 17.1%, 12.0%, y 7.8% en el grupo control, respectivamente; $p < 0.0001$ para todas las comparaciones). A continuación se muestran estos resultados:

TABLE 2. New and Maintained Responses at Weeks 48 (ITT population, switch patients censored)

HIV-1 RNA Categorical Responses [†]	Enfuvirtide Group (n = 661)	Control Group (n = 334)	P
<50 copies/mL			
Response at week 24, n (% of total patients)	105 (15.9)	21 (6.3)	<0.0001
Response maintained at week 48, n (% of week 24 responders)	69 (65.7)	15 (71.4)	ns
Response at week 48, n (% of total patients)	121 (18.3)	26 (7.8)	<0.0001
Maintained week 24 response	69 (10.4)	15 (4.5)	ns
New response, n (% of total patients) [‡]	52 (7.9)	11 (3.3)	na
<400 copies/mL			
Response at week 24, n (% of total patients)	216 (32.7)	50 (15.0)	<0.0001
Response maintained at week 48, n (% of week 24 responders)	173 (80.1)	35 (70.0)	ns
<400 copies/mL at week 48, n (% of total patients)	201 (30.4)	40 (12.0)	<0.0001
Maintained week 24 response	173 (26.2)	35 (10.5)	ns
New response, n (% of total patients) [‡]	28 (4.2)	5 (1.5)	na
$\geq 1.0 \log_{10}$ drop from baseline			
Response at week 24, n (% of total patients)	312 (47.2)	83 (24.9)	<0.0001
Response maintained at week 48, n (% of week 24 responders)	240 (76.9)	54 (65.1)	0.0277
Response at week 48, n (% of total patients)	247 (37.4)	57 (17.1)	<0.0001
Maintained week 24 response	240 (36.3)	54 (16.2)	ns
New response, n (% of total patients) [‡]	7 (1.1)	3 (0.9)	na

*Based on mutually exclusive categories: <50 copies/mL, ≥ 50 and <400 copies/mL, and a decrease from baseline of $\geq 1.0 \log_{10}$ but ≥ 400 copies/mL.

[†]Based on nonmutually exclusive categories: <50 copies/mL, <400 copies/mL, and $\geq 1.0 \log_{10}$ drop from baseline.

[‡]New response: patients meeting the criteria for a particular response category at week 48 but not at week 24.

na indicates not assessed; ns, not significant.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Lalezari J et al.²⁹, en el estudio TORO1 reportaron la siguiente información sobre seguridad:

En la semana 24, casi todos los pacientes en el grupo de enfuvirtida (98.2%) presentaron por lo menos una reacción en el sitio de la inyección, la mayoría presentó su primera reacción en la semana 1. Entre los pacientes que tenían dolor o molestias por las reacciones en el lugar de la inyección, en la mayoría fue leve (49.7%) o moderado sin limitación de las actividades habituales (41.7%); 8.7% tenía dolor o molestia que requirió agentes analgésicos no tópicos o limitaron usuales actividades, y ninguno requirió

²⁹ Lalezari J, Henry k, O'Hearn M, Montaner J, Piliero P. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. N Engl J Med 2003; 348:2175-85.



hospitalización. Los síntomas frecuentes de reacciones en el lugar de la inyección incluyeron eritema (en 87.1 % de los pacientes), induración (en 84.0%), nódulos y quistes (en 81.6 %). No hubo evidencia de un aumento de la gravedad de las reacciones en el sitio de la inyección en el tiempo. Solamente pequeños porcentajes de pacientes (2.8% en el grupo de enfuvirtida y 1.2% en el grupo control que cambió a enfuvirtida) suspendieron el tratamiento con enfuvirtida debido a reacciones en lugar de la inyección. Los eventos adversos reportados en este estudio que no incluyeron las reacciones en el lugar de inyección se resumen en el siguiente cuadro:

Table 3. Treatment-Related Adverse Events Occurring in at Least 5 Percent of the Patients in Either Group.

Variable	Enfuvirtide Group (N=326)	Control Group (N=165)
	<i>number (percent)</i>	
Patients with ≥ 1 event	253 (77.6)	123 (74.5)
Adverse event		
Diarrhea*	79 (24.2)	63 (38.2)
Nausea	72 (22.1)	48 (29.1)
Fatigue	64 (19.6)	28 (17.0)
Peripheral neuropathy*	36 (11.0)	9 (5.5)
Insomnia	32 (9.8)	10 (6.1)
Headache	29 (8.9)	15 (9.1)
Decreased appetite*	26 (8.0)	5 (3.0)
Vomiting*	25 (7.7)	21 (12.7)
Dizziness (except vertigo)	24 (7.4)	7 (4.2)
Weight loss	18 (5.5)	6 (3.6)
Flatulence	17 (5.2)	13 (7.9)

Lazzarin A et al, en el estudio T-20 vs Optimized Regimen Only 2 (TORO2)³⁰, reportaron los siguientes datos de seguridad:

Después de 24 semanas de tratamiento, los perfiles de los eventos adversos (excluyendo reacciones en el lugar de la inyección) en los dos grupos de tratamiento fueron similares y en general consistentes con los efectos secundarios comunes de los medicamentos antirretrovirales, subyacente a la infección por VIH, o a ambos.

A excepción de las reacciones en el sitio de inyección, 241 pacientes en el grupo enfuvirtida (71.5%) presentó al menos un evento adverso que se consideró relacionado con la medicación del estudio, en comparación con 114 pacientes en el grupo de control (67.5%).

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento notificado en ambos grupos fueron diarrea y náuseas. La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron leves o moderados, y sus tasas difieren entre los grupos de tratamiento por lo menos en 5 puntos porcentuales.

En general, 106 pacientes en el grupo enfuvirtida (31.5%) y 38 pacientes en el grupo de control (22.5%) tenían al menos un evento adverso grave. El mayor porcentaje de

³⁰ Lazzarin A, Clotet B, Cooper D,Reynes J, Arasteh K,et al, realizaron el estudio Optimised Regimen Only Study. Efficacy of Enfuvirtide in Patients Infected with Drug-Resistant HIV-1 in Europe and Australia



efectos adversos graves en el grupo de enfuvirtida no fue relacionado a ningún tipo de evento específico.

En 26 pacientes en el grupo enfuvirtida (7.7%) y en 2 pacientes en el grupo control (1.2%) los eventos adversos provocaron la retirada del estudio.

El evento adverso más frecuente que llevó al retiro del tratamiento fue depresión (en seis pacientes, todos en el grupo de enfuvirtida [1.8%]). Vómitos e hipersensibilidad cada uno de ellos llevó al retiro de dos pacientes en el grupo de enfuvirtida (0.6%). Todos los demás eventos adversos que llevaron al retiro se reportaron sólo en un paciente en ambos grupos de tratamiento. Ocho pacientes en el grupo control que cambiaron a la enfuvirtida (7.0%) presentaron efectos adversos que se iniciaron después de cambiar a enfuvirtida y posteriormente llevaron al retiro; cada tipo de evento que llevó al retiro fue reportado por sólo un paciente.

Trottier E et al.³¹, realizaron un estudio con la finalidad de reportar los datos de seguridad de enfuvirtida a las 48 semanas, combinando los resultados obtenidos de los estudios TORO 1 y TORO 2. A continuación se presentan los resultados:

El 26.5% de los pacientes asignados al azar a enfuvirtida y 36.6% al grupo control interrumpieron el tratamiento antes en la semana 48. El porcentaje de pacientes que se retiraron por razones de seguridad (incluyendo los eventos adversos [EA], muertes y anomalías de laboratorio) fue del 14.0% en el grupo de enfuvirtida y el 11.6% en el grupo control. Las reacciones en el lugar de inyección (ISR) se produjeron en el 98% de los pacientes tratados con enfuvirtida y dieron lugar a la suspensión del tratamiento en el 4.4%. Las tasas de eventos adversos relacionadas con el tratamiento (definido como posible, probable o remotamente probable) por 100 pacientes/año, fueron menores con enfuvirtida (96.2) que en el grupo control (149.9).

Los eventos adversos más frecuentemente reportados incluyeron diarrea, náuseas y fatiga, que fueron significativamente menores con enfuvirtida que en el grupo control. La neumonía fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con enfuvirtida (6.7 frente a 0.6 eventos por 100 pacientes-año), aunque la incidencia fue dentro de los rangos esperados para esta población. La linfadenopatía también fue mayor en los pacientes tratados con enfuvirtida que en los pacientes del grupo control (7.1 vs 1.2 eventos por 100 pacientes-año). En las siguientes tablas se muestra en mayor detalle los resultados de seguridad:

³¹ B. Trottier, S. Walmsley, J. Reynes et al. Safety of enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1-infected adults over 48 weeks. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol.40, No. 4, pp. 413–421, 2005.



TABLE 1. Patient Disposition and Reasons for Discontinuation at Week 48

	Randomized Enfuvirtide Group (n = 663)	Control Group (n = 334)	
		Patients Who Remained on Original Randomized Treatment (n = 112)	Patients Who Switched to Enfuvirtide (n = 222)
Exposure to study medication (patient-years)	557	162	120
Completed, % (n)	73.5 (487)	63.4 (71)	75.2 (167)
Discontinued, % (n)	26.5 (176)	36.6 (41)	24.8 (55)
Discontinued for safety reasons, % (n)	14.0 (93)	11.6 (13)	11.3 (25)
AE (all causality)	8.9 (59)	10.7 (12)	6.3 (14)
ISR	4.4 (29)	0 (0)	4.5 (10)
Death	0.5 (3)	0.9 (1)	0.5 (1)
Laboratory abnormalities	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)
Discontinued for nonsafety reasons, % (n)	12.5 (83)	25.0 (28)	13.5 (30)
Insufficient therapeutic response	5.7 (38)	11.6 (13)	9.9 (22)
Other (nonsafety)	3.6 (24)	3.6 (4)	1.8 (4)
Refused treatment	3.2 (21)	9.8 (11)	1.8 (4)

n indicates total number of patients in safety population.

TABLE 2. Exposure-Adjusted AEs at 48 Weeks (all causality; ≥ 10 events per 100 patient-years in randomized or combined enfuvirtide group)

	Randomized Enfuvirtide Group (n = 663)	Switch Patient Group (n = 222)	Combined Enfuvirtide Group (n = 885)	Control Group (n = 334)	RR (95% CIs)*
Total exposure (patient-years)	557.0	119.6	676.6	162.1	
Most frequent AEs (≥ 10.0 per 100 patient-years) per 100 patient-years (n)					
Diarrhea nos	37.7 (210)	34.3 (41)	37.1 (251)	73.4 (119)	0.51 (0.40 to 0.63)
Nausea	27.1 (151)	21.7 (26)	26.2 (177)	50.0 (81)	0.52 (0.40 to 0.69)
Fatigue	24.1 (134)	29.3 (35)	25.0 (169)	37.6 (61)	0.66 (0.49 to 0.90)
Headache nos	16.0 (89)	15.1 (18)	15.8 (107)	24.1 (39)	0.66 (0.45 to 0.97)
Insomnia nec	15.8 (88)	20.1 (24)	16.6 (112)	19.7 (32)	0.84 (0.56 to 1.28)
Peripheral neuropathy nec	15.4 (86)	20.1 (24)	16.3 (110)	13.6 (22)	1.20 (0.75 to 1.99)
Vomiting nos	15.1 (84)	19.2 (23)	15.8 (107)	26.5 (43)	0.60 (0.41 to 0.87)
Pyrexia	14.9 (83)	18.4 (22)	15.5 (105)	24.1 (39)	0.65 (0.44 to 0.96)
Depression nec	14.4 (80)	13.4 (16)	14.2 (96)	16.7 (27)	0.85 (0.55 to 1.36)
Upper respiratory tract infection nos	14.4 (80)	14.2 (17)	14.3 (97)	19.1 (31)	0.75 (0.50 to 1.16)
Dermatitis nos	12.2 (68)	10.0 (12)	11.8 (80)	23.4 (38)	0.50 (0.34 to 0.76)
Cough	11.5 (64)	10.9 (13)	11.4 (77)	14.2 (23)	0.80 (0.50 to 1.34)
Weight decreased	11.1 (62)	16.7 (20)	12.1 (82)	10.5 (17)	1.16 (0.68 to 2.08)
Nasopharyngitis	10.1 (56)	9.2 (11)	9.9 (67)	11.7 (19)	0.84 (0.50 to 1.49)
Pneumonia nos	3.6 (20)	5.0 (6)	3.8 (26)	0.6 (1)	6.23 (1.02 to 255.41)
AEs with incidence of 5.0 to 10.0 per 100 patient-years in randomized enfuvirtide group or switch patient group and higher incidence in the combined enfuvirtide group than in the control group (those higher in the control group omitted) per 100 patient-years (n)					
Sinusitis nos	9.5 (53)	8.4 (10)	9.3 (63)	6.2 (10)	1.51 (0.77 to 3.30)
Appetite decreased nos	8.6 (48)	6.7 (8)	8.3 (56)	4.9 (8)	1.68 (0.80 to 4.07)
Anxiety nec	7.5 (42)	9.2 (11)	7.8 (53)	6.8 (11)	1.15 (0.60 to 2.45)
Influenza	6.5 (36)	10.9 (13)	7.2 (49)	6.2 (10)	1.17 (0.59 to 2.60)
Lymphadenopathy	5.9 (33)	12.5 (15)	7.1 (48)	1.2 (2)	5.75 (1.51 to 48.85)
Skin papilloma	6.6 (37)	7.5 (9)	6.8 (46)	3.1 (5)	2.20 (0.88 to 7.11)
Myalgia	7.0 (39)	5.0 (6)	6.7 (45)	5.6 (9)	1.20 (0.58 to 2.79)
Pneumonia†	6.6 (37)	6.7 (8)	6.7 (45)	0.6 (1)	10.78 (1.84 to 435.2)
Constipation	5.4 (30)	7.5 (9)	5.8 (39)	5.6 (9)	1.04 (0.49 to 2.44)
Dry skin	5.0 (28)	2.5 (3)	4.6 (31)	4.3 (7)	1.06 (0.46 to 2.86)

*Combined enfuvirtide group versus control group.

†Collapsed term, including all pneumonias.

nec indicates not elsewhere classified.

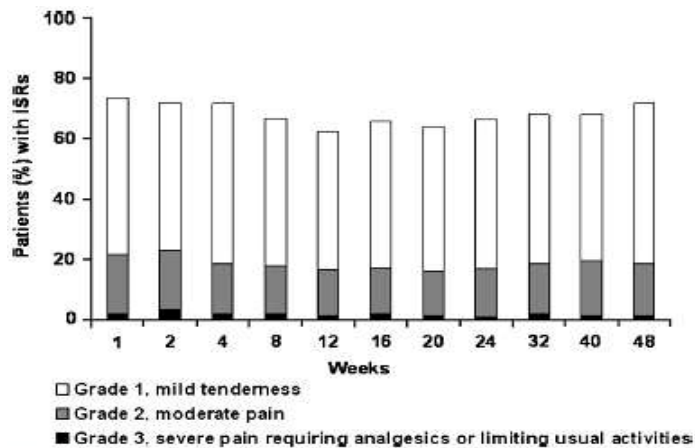


FIGURE 1. Prevalence of injection site reactions (based on pain or discomfort) of any grade over 48 weeks of enfuvirtide treatment (percentage of patients remaining on study). ISRs; injection site reactions.

TABLE 3. Types of Pneumonia Reported at Week 48

New Collapsed Term	MedDRA Preferred Terms	Rates per 100 Patient-Years of Exposure (n)		RR (95% CI)*
		Combined Enfuvirtide Group	Control Group	
*Pneumonia	Pneumonia nos	3.8 (26)	0.6 (1)	6.23 (1.02 to 255.41)
	Pneumonia bacterial nos	0.9 (6)	—	NA
	Pneumonia streptococcal	0.4 (3)	—	NA
	Bronchopneumonia nos	0.4 (3)	—	NA
	Pneumonia pseudomonal	0.3 (2)	—	NA
	Pneumonia pneumococcal	0.3 (2)	—	NA
	Pneumonia <i>Bordetella</i>	0.1 (1)	—	NA
	Pneumonia staphylococcal	0.1 (1)	—	NA
	Pneumonitis nos	0.1 (1)	—	NA
		6.7 (45)	0.6 (1)	10.78 (1.84 to 435.2)

*Combined enfuvirtide group versus control group.
MedDRA indicates *Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs*; NA, not available.

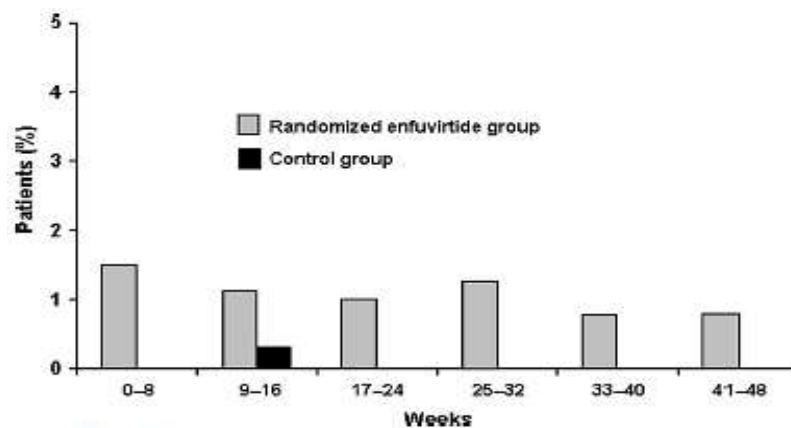


FIGURE 2. Number of cases of pneumonia (collapsed term) per 8-week period: randomized enfuvirtide group versus control group.



VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

En la revisión narrativa realizada Harris M et al.³², se reportaron datos de una evaluación de costo efectividad de los fármacos utilizados en régimen de tratamiento antirretroviral de pacientes con VIH multidrogoresistente. A continuación se describen los resultados:

Enfuvirtida fue evaluado en base a los resultados de dos grandes estudios controlados aleatorizados TORO 1 y 2. En el año 2001, el costo de enfuvirtida en los EE.UU. y Europa fue establecido en \$ 18500 por persona, y en 2003 fue de \$ 20000 (según el índice de precios de atención médica al consumidor), casi dos veces más costoso que cualquiera de los otros agentes únicos aprobado para el tratamiento del VIH en uso en ese momento. Además, enfuvirtida debería ser utilizado en combinación con otros agentes antirretrovirales activos, como resultado el costo anual de una combinación que contiene enfuvirtida en el régimen antirretroviral era típicamente entre \$ 35000 y \$ 43000 por persona por año. En el 2005 Sax et al. y en el 2006 Hornberger et al., extrapolaron los resultados del estudio TORO y evaluaron la relación coste-eficacia de enfuvirtida en combinación con regímenes antirretrovirales. Con el uso de diferentes métodos de análisis en estos dos estudios se estimaron la relación costo-efectividad incremental de enfuvirtida más un régimen de base optimizado en comparación con un régimen de base optimizado solo, en \$ 69500 y \$ 24604 por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) respectivamente.

Una intervención puede considerarse costo-efectiva si el beneficio adicional proporcionado por el tratamiento se considera "digno" del costo adicional. La Comisión sobre Macroeconomía de la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugirió que las intervenciones se pueden considerar muy costo-efectivas cuando la relación coste-eficacia (\$/AVAC) es inferior a 1 vez el producto bruto interno per cápita (PBI) de un país y costo-efectivas cuando la relación es menos de 3 veces el PIB per cápita.

Los resultados de los estudios con los regímenes basados en enfuvirtida sugieren que podrían representar una opción costo-efectiva para el tratamiento de personas con VIH MDR y enfermedad avanzada en ese momento. El beneficio de la supervivencia proyectada de enfuvirtida más un régimen de base optimizado se hace más evidente con un seguimiento a largo plazo; sin embargo, la sostenibilidad a largo plazo de la terapia de enfuvirtida se vio obstaculizada por la necesidad de inyecciones subcutáneas dos veces al día y molestas reacciones en el lugar de la inyección. Debido a estos problemas y la disponibilidad de agentes orales más nuevos, más convenientes, enfuvirtida ya no es ampliamente utilizado.

En el 2009, muchos pacientes que recibieron enfuvirtida en regímenes de terapia de rescate fueron cambiados a raltegravir con una mejora significativa en la aceptabilidad del paciente y el coste. Dada la incomodidad de las inyecciones dos veces al día y la disponibilidad de raltegravir y otros agentes orales eficaces contra el virus de la MDR, el papel clínico de enfuvirtida ha disminuido, y rara vez se utiliza hoy en día. Cuando llegaron a ser aprobados y disponibles, estos nuevos agentes fueron algo más caros que los antirretrovirales anteriores (excepto enfuvirtida).

Respecto a tipranavir, utilizando datos de 48 semanas de los estudios RESIST, Hubben et al. y Simpson et al., demostraron que los regímenes que incluyen tipranavir/r podrían proporcionar beneficios a largo plazo en términos de reducción de eventos de SIDA y las correspondientes ganancias de AVAC y los años de vida ganados, en comparación con los regímenes basados en los más antiguos inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir. Estos análisis encontraron relaciones costo-efectividad similares para tipranavir/r frente al comparador IP/r de € 42500 y \$ 56517 por AVAC ganado.

³² Harris M, Nosyk B, Harrigan R, Dias V, Cohen C, and Montaner J. Cost-Effectiveness of Antiretroviral Therapy for Multidrug-Resistant HIV: Past, Present, and Future. AIDS Research and Treatment Volume 2012 (2012), Article ID 595762, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2012/595762>



Excluyendo los pacientes también tratados con enfuvirtida se redujo la relación costo-efectividad incremental a \$ 46147 por AVAC. Sin embargo, el uso de tipranavir se vio limitado por la tolerabilidad y la toxicidad, incluyendo hepatotoxicidad relativamente poco común pero potencialmente mortal y hemorragia intracraneal.

Las evaluaciones económicas de los estudios MOTIVATE 1 y 2 han comparado maraviroc más tratamiento optimizado de base frente a un tratamiento optimizado de base solo. El ratio de coste-efectividad incremental por AVAC ganado eran € 23457 y \$ 42429 en los análisis llevados a cabo en España y México, respectivamente. La relación coste-efectividad incremental se encontró que era algo más baja (más favorable) cuando maraviroc fue modelado en individuos cuyo VIH era susceptible a dos o menos componentes del régimen de base y superior (menos favorable) en individuos con VIH susceptibles a tres o más componentes régimen.

Dos estudios uno en España y otro en Suiza, utilizaron los datos de la BENCHMRK 1 y 2 para evaluar el costo-efectividad a largo plazo de raltegravir más terapia de base en comparación con el tratamiento de base solo. La relación costo-efectividad incremental durante tres años de tratamiento se calculó en € 22908 y 42751 francos suizos en los dos estudios, respectivamente, y aumentaron con duraciones de tratamiento más largos. Se llevaron a cabo los estudios DUET, MOTIVATE y BENCHMRK en pacientes previamente tratados, donde normalmente se requieren combinaciones de medicamentos complejos y costosos. El costo promedio anual por paciente de los antirretrovirales para el brazo con régimen activo más optimizado versus placebo más tratamiento de base optimizado fue de \$ 47324 en comparación con 38267 en los ensayos DUET, \$ 46633 frente a 36404 en MOTIVATE, y \$ 45484 frente a 34585 en BENCHMRK.

Es de destacar que en los tres ensayos, los mayores costos de tratamiento eran de análogos de nucleósidos (29-30% de los costos totales) y enfuvirtida (22-25% del coste total). La capacidad de diseñar un régimen eficaz para un paciente con VIH MDR usando menos fármacos que los múltiples regímenes de terapia de rescate de medicamentos anterior permite una terapia más costo-efectiva. Además, la mejora de la seguridad y la tolerabilidad de la mayoría de estos nuevos agentes resultaron en menores costos totales de atención médica para el tratamiento de estos individuos. Para el año 2008 se hizo posible tratar con éxito pacientes con VIH MDR con un régimen que incluye tres nuevos agentes activos: darunavir potenciado con ritonavir, etravirina y raltegravir, con o sin nucleósidos parcialmente eficaces.

Ventas mundiales³³

enfuvirtide		
Sales (in \$USD)		
	12 mo Ending 31 Dec 2014	12 mo Ending 31 Dec 2013
USA:	15.3M	18.5M
EU Top 5:	3.7M	4.9M
Rest of Europe:	8.4M	10.2M
Latin America:	0M	0M
Rest of World:	.9M	1.4M
Worldwide:	28.3M	35.1M

³³ Newport Global Newport. Enfuvirtide 90mg/mL 2015 Thomson Reuters

Consumos reportados por ESSALUD:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO UNIDADES				
		2010	2011	2012	2013	2014
Enfuvirtida 90mg inyectable (con diluyente)	AM	9960	12780	13770	12644	9306

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA (EsSalud)

Costo del consumo reportado por ESSALUD:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO EN SOLES (S/.)				
		2010	2011	2012	2013	2014
Enfuvirtida 90mg inyectable (con diluyente)	AM	996009.96	1278012.78	1377013.77	1264400.00	930600.00

Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA (EsSalud)

Patentes en el Perú³⁴

Active Ingredient	Patent Holder	Corporate Group Type	Patent Type	Patent Country	Estimate Expiry Date	Publication Number	Primary Patent Number	Indications
Enfuvirtide	Schering Corporation	API/Big Pharma/Biotech	New use	Peru	NA (appl)	PE-20001548	WO-00051631	HIV-1 infection
Enfuvirtide	Hoffmann-La Roche AG	API/Big Pharma/Biotech/US Generic/US Specialty	Formulation	Peru	NA (appl)	PE-20040705	WO-2004013164	HIV infection

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Enfuvirtida se encuentra autorizado para su comercialización por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de la EMA³⁵ y la FDA³⁶.

Enfuvirtida no se encuentra incluido en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁷.

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Enfuvirtida 90mg/mL inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con falla virológica según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH.

³⁴ Newport Global Newport. Enfuvirtide 90 MG/ML 2015 Thomson Reuters

³⁵ European Medicines Agency. Ficha Técnica. http://www.ema.europa.eu/docs/bg_BG/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000514/WC500024744.pdf

³⁶ Food and Drug Administration. Ficha Técnica. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021481s027lbl.pdf

³⁷ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 19 Ed. Geneva. Actualizado abril 2015; citado 18 de mayo del 2015. Disponible: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf