



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 06-2018

Maraviroc 150 mg y 300 mg tableta

PACIENTES CON FALLA VIROLÓGICA, SEGÚN EL RESULTADO DE
LA PRUEBA DE GENOTIPIFICACIÓN PARA VIH Y CON RESULTADO
DE LA PRUEBA DE TROPISMO POSITIVA

(Proceso de evaluación para la utilización de medicamentos no
considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-
PNUME)

Lima, septiembre de 2018

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Unidad funcional de uso racional de medicamentos - UFURM



Directorio:

Enma Córdova Espinoza
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Yvonne Llatas Gonzales
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Rafael Lévano Iázaro
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

Equipo Técnico:

Hilda Mantilla Ponte
Iván Solís Ricra
Juana Gomez Morales
Nelly Mejia Acosta
Rosalba Maekawa Ykehara

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 06-2018 Maraviroc 150 mg y 300 mg tableta, Pacientes con falla virológica, según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y con resultado de la prueba de tropismo positiva; Lima, septiembre de 2018.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

**TABLA DE CONTENIDO**

I. ANTECEDENTES	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
<i>a. PREGUNTA CLÍNICA</i>	3
<i>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</i>	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	5
5.1 <i>EPIDEMIOLOGÍA</i>	5
5.2 <i>FALLA VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)</i>	6
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	10
VII. TRATAMIENTO	12
<i>a. SUMARIOS</i>	12
<i>b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)</i>	16
<i>c. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (NACIONALES)</i>	20
<i>d. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</i>	21
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	22
<i>a. REVISIONES SISTEMÁTICAS</i>	22
<i>b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS-ECAS</i>	22
IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	26
<i>a. REVISIONES SISTEMATICAS/METAANALISIS</i>	26
<i>b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS</i>	26
X. RESUMEN DE ADQUISICIONES Y CONSUMOS	29
XI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO	30
XII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	30
XIII. CONCLUSIONES	31



I. ANTECEDENTES

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública solicita a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, la autorización de uso del medicamento Maraviroc 150mg y 300mg, no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de los pacientes que presentan falla virológica, según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y la prueba de tropismo positiva ¹

Su solicitud se justifica en lo siguiente: *"A nivel nacional, en la Norma Técnica de Salud 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)", aprobada con Resolución Ministerial N°962-2014/MINSA, ha introducido el uso de Maraviroc, como droga para el diseño de esquemas de rescate, en caso de pacientes con falla virológica, basado en los resultados de la prueba de genotipificación y de tropismo, además de la autorización del Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto con Infección por VIH. Dado que esta recomendación es nueva en nuestro contexto, aún no se cuenta con pacientes que utilicen este medicamento."*

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Maraviroc 150mg y 300mg tableta
Indicación específica:	Pacientes con falla virológica, según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y con resultado de la prueba de tropismo positiva
Institución que lo solicita:	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP)
Número de casos anuales:	50 casos

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Maraviroc (J05AX09)
Formulación propuesta para inclusión	Maraviroc 150mg tableta Maraviroc 300mg tableta
Verificación de Registro Sanitario²:	Maraviroc 150mg tableta: 01 RS en reinscripción Maraviroc 300mg tableta: 01 RS en reinscripción
Alternativas en el PNUME³:	---

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Maraviroc es eficaz y seguro para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes adultos previamente tratados, con falla virológica (multidrogoresistentes) según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y con la prueba de tropismo CCR5 positiva?

¹ Memorándum N° 1772-2018-DGIESP/MINSA. Expediente N° 18-038497.

² SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Setiembre 2018.

³ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Setiembre 2018.



P	Pacientes adultos infectados con VIH-1 previamente tratados, con falla virológica (multidrogoresistentes) según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y con la prueba de tropismo CCR5 positiva
I	Maraviroc 150mg vía oral cada 12 horas adicional a esquema de base
C	Esquema de base
O	Remisión virológica (ARN< 50 copias/ml) sostenida (al menos 24 semanas) Caída de 1 log ₁₀ copias/ml Recuperación inmunológica (CD4>200 células/mL) Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes⁴ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta agosto 2018

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed y Cochrane Library

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed y Cochrane Library. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación.

⁴ Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultados
Medline/Pubmed	("Maraviroc" [Supplementary Concept] OR "CCR5 Receptor Antagonists"[Mesh] OR selzentry OR celsentri) AND (treatment-experienced patient HIV OR multidrug resistant OR "HIV/drug effects"[Mesh]) Filters activated: Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, published in the last 10 years, Humans :36	De los 36 artículos encontrados con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis: 02 Revisiones sistemáticas/metaanálisis Pichenot (2012) Wilkin (2010) 05 Ensayos controlados aleatorizados: Rosetti (2017) Nozza (2016) Gulick (2014) Hardy (2010) Gulick (2008)

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultados
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [CCR5 Receptor Antagonists] explode all trees #2 Maraviroc #3 multidrug resistant #4 MeSH descriptor: [Drug Resistance, Multiple] explode all trees #5 (treatment-experienced patient HIV): ti,ab,kw #6 #1 OR #2 #7 #3 OR #4 OR #5 #8 #6 AND #7 Resultados: 7	De los 7 artículos encontrados, entre ellos 1 revisión sistemática y 6 ensayos controlados aleatorizados, con los términos de búsqueda se seleccionaron para el análisis: 02 Ensayos controlados aleatorizados: Gulick (2014) Hardy (2010)

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial, después de haber cobrado más de 35 millones de vidas hasta el momento.

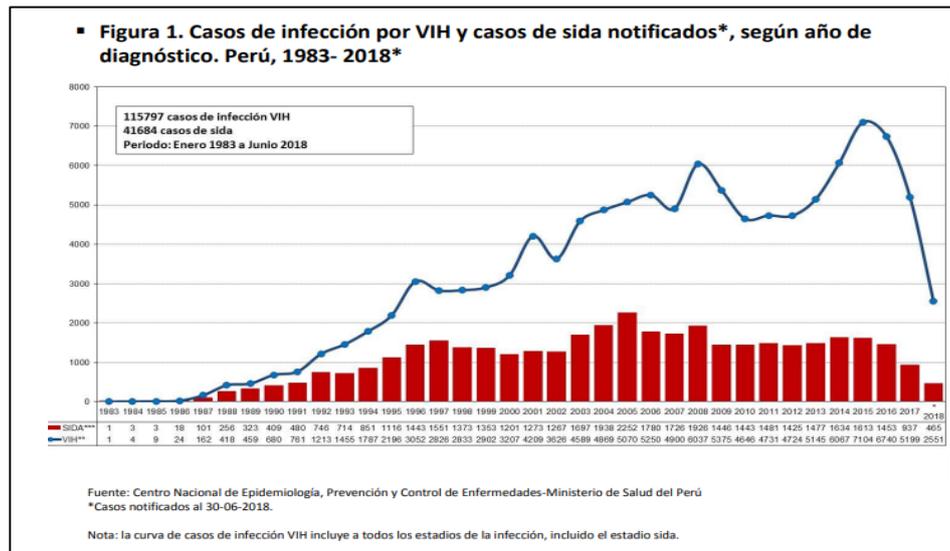
En el 2017, 940,000 personas fallecieron por causas relacionadas con el VIH en todo el mundo y se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones. A finales de ese mismo año, aproximadamente 36,9 millones de personas vivían con el VIH. El 75% de las personas que vivían con el VIH conocía su estado serológico con respecto a VIH.

Asimismo, se reportó que aproximadamente 21,7 millones de personas que viven con el VIH tuvieron acceso al tratamiento antirretroviral (TAR) que representan el 59% de los adultos y el 52% de los niños que viven con VIH. La cobertura mundial del TAR para las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia que viven con VIH es alta, alrededor del 80%.

Entre el 2000 y el 2017, las nuevas infecciones por VIH disminuyeron en un 36%, y las muertes relacionadas con el VIH disminuyeron en un 38%, con 11,4 millones de vidas salvadas gracias al TAR. Este logro fue el resultado de enormes esfuerzos realizados en el marco de programas

nacionales de lucha contra el VIH, con la ayuda de la sociedad civil y un conjunto de asociados para el desarrollo.^{5,6,7}

Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú⁸, se informa que desde el año 1983 hasta junio de 2018, se han notificado un total de 115797 casos de VIH y 41684 casos de SIDA. El 55% de los casos VIH se diagnosticaron entre los 20 a 34 años de edad y el 65% de los casos sida se diagnosticaron entre los 20 a 39 años de edad. En el último quinquenio, hubo un mayor incremento en los casos de infección VIH diagnosticados en el grupo de 20 a 29 años.



Según el último reporte de ONUSIDA - 2017, en el Perú alrededor de 72 mil personas viven con VIH entre adultos y niños, de los cuales 48 409 mil (67%) acceden a tratamiento antirretroviral, no se reporta de cuanto es el porcentaje de pacientes que han logrado la supresión viral. Asimismo, se estima que se produjeron 2,800 nuevos casos de infectados por VIH y 2,100 muertes debidas a VIH/SIDA⁹.

5.2 FALLA VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)¹⁰

El objetivo de la terapia antirretroviral es suprimir el ARN del VIH en plasma por debajo de los límites de la detección del ensayo (<20 a 75 copias/ml, dependiendo del ensayo utilizado). La supresión de la carga viral evita la aparición del virus resistente a los medicamentos y la progresión de la enfermedad. Sin embargo, ciertos pacientes infectados por VIH experimentarán falla virológica en su régimen antirretroviral. Tales individuos requieren una evaluación detallada para determinar el motivo de la falla y el mejor enfoque para lograr la supresión viral.

⁵ World Health Organization. HIV/AIDS. Fact sheet [En línea]. [Actualizado diciembre 2017; Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>

⁶ World Health Organization. HIV/AIDS. Data and statistics [En línea]. [Actualizado diciembre 2017; Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/en/>

⁷ ONUSIDA. [En línea]. [Actualizado diciembre 2017; Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf

⁸ Ministerio de salud del PERÚ. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2018. Boletín VIH/SIDA 2018 – Junio 2018. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=656

⁹ ONUSIDA. [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/peru>

¹⁰ Daar ES, Bartlett JG, Mitty J. Evaluation of the treatment-experienced patient failing HIV therapy. UpToDate®. [Internet]. Literature review current through: Jul 2018. [Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



La falla virológica en personas que inician un nuevo régimen se define como la incapacidad de lograr una carga viral <200 copias/ml dentro de las 24 semanas posteriores al inicio de la terapia antirretroviral. En personas que inicialmente fueron capaces de suprimir su carga viral, la falla virológica se define como una recurrencia de la viremia a > 200 copias / ml en dos mediciones consecutivas tomadas aproximadamente con un mes de diferencia.

Por el contrario, los "blips" intermitentes de la viremia de bajo nivel (20 a 200 copias / ml) generalmente no se asocian con la aparición de virus resistentes a los medicamentos; por lo tanto, los brotes virales intermitentes no deberían provocar un cambio en la terapia. La importancia clínica y el manejo de la viremia persistente en el rango de 50 a 200 copias / mL es menos claro. En general, se continúa con el régimen actual con asesoramiento para mejorar la adherencia y evitar las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento

Razones para la falla virológica:

La falla virológica generalmente es el resultado de una mala adherencia a un régimen de terapia antirretroviral (TAR) o de interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento que dificultan la absorción. Los pacientes con falla virológica pueden o no tener virus resistentes a los medicamentos. El riesgo de desarrollar resistencia a los medicamentos depende, en parte, del tipo de régimen, así como del nivel de adherencia.

Es probable que los pacientes que desarrollen una falla virológica desarrollen mutaciones de resistencia a fármacos en agentes con una baja barrera genética a la resistencia (por ejemplo, lamivudina, emtricitabina, raltegravir, elvitegravir, efavirenz). El espectro de resistencia a los medicamentos en un paciente individual puede variar desde una resistencia mínima que afecta la actividad de uno o dos fármacos (p. Ej., La mutación M184V asociada a la resistencia a lamivudina o emtricitabina), a la resistencia a múltiples fármacos que incluye resistencia a varias clases de fármacos (p. Ej. , inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa [INTI], inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa [INNTI] y / o inhibidores de transferencia de cadena de integrasa [INSTI]. Sin embargo, el riesgo de desarrollar virus resistentes a múltiples fármacos es mucho menor que en el pasado debido a regímenes más simples que son bien tolerados, y tienen menos probabilidades de inducir mutaciones de resistencia a los medicamentos.

Evaluación inicial: los pacientes con experiencia en el tratamiento se definen como aquellos que han recibido al menos un régimen antirretroviral en el pasado.

Una vez confirmada la falla virológica inicial se centra en por qué el paciente está fallando en su régimen y si está presente el virus resistente a los medicamentos. Esta evaluación se realiza mejor cuando un paciente está en tratamiento, ya que esto permite la evaluación más precisa de las mutaciones de resistencia a los medicamentos. Sin embargo, ciertas personas se presentarán fuera del tratamiento, y la evaluación inicial depende principalmente del historial de tratamiento previo del paciente y de la información de los registros anteriores

Pacientes que se presentan en tratamiento

Evaluación de la adherencia a la medicación: si se confirma la falla, primero se evalúa si el paciente está tomando su medicación correctamente. Si se sospecha una mala adherencia, se evalúa las barreras a la adherencia y si esta se puede modificar:

- Para algunos pacientes, la adherencia se puede mejorar con el uso de intervenciones tales como paquetes de pastillas, alarmas y / o un mayor apoyo familiar. Para tales pacientes, se

debe tratar de implementar estas medidas y repetir la carga viral en un mes. Si la carga viral es > 500 copias / mL en ese momento, se realiza las pruebas de resistencia.

- Algunos pacientes tienen barreras conductuales para la adherencia (Por ejemplo Depresión, uso de sustancias) que pueden requerir intervenciones más largas e intensas. En este caso, se realiza pruebas de resistencia y, si es posible, modificar su régimen antirretroviral a uno con una mayor barrera a la resistencia (p. Ej., Un inhibidor de proteasa [IP] potenciado farmacológicamente) o dolutegravir) hasta que el paciente pueda adherirse adecuadamente.

Evaluación de la mala absorción o el metabolismo alterado. Se evalúa a todos los pacientes con falla virológica por la presencia de factores farmacocinéticos que podrían afectar la absorción del fármaco o alterar el metabolismo. Éstas incluyen la presencia de interacciones medicamentosas, ya sea dentro del régimen antirretroviral o con otros medicamentos que el paciente esté tomando actualmente (p. Ej., Inhibidores de la bomba de protones), los intervalos de tiempo apropiados del TAR, consideraciones dietéticas (p. Ej., Rilpivirina con alimentos), niveles mínimos inadecuados de fármaco (por ejemplo, atazanavir sin potenciador), la presencia de una condición médica concurrente que podría afectar la absorción (por ejemplo, diarrea).

Si se identifica, se modifican estos factores y se repite una carga viral en un mes; Se debe realizar una prueba de resistencia si la carga viral repetida es > 500 copias / mL.

Evaluación de la resistencia a los medicamentos. Las pruebas para evaluar la resistencia al fármaco se debe hacer mientras el paciente está en su régimen de falla, o dentro de las primeras cuatro semanas de interrumpir el tratamiento. En ausencia de presión farmacológica, los test de resistencia son menos precisas y no pueden excluirse niveles bajos de virus resistentes.

La prueba de resistencia preferida para los pacientes con insuficiencia virológica mientras toman su primer o segundo régimen es la prueba genotípica. Estos ensayos pueden detectar mutaciones en las regiones codificantes de la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa del VIH que se han asociado con la resistencia a los fármacos. La prueba genotípica es fácilmente disponible y relativamente económica en comparación con los ensayos fenotípicos.

Es posible que se necesiten pruebas de resistencia adicionales para evaluar a las personas con mutaciones múltiples ya que la interpretación se vuelve más compleja con un número creciente de mutaciones, especialmente de IP. Además, las pruebas de genotipo estándar no siempre evalúan la resistencia al inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa (INSTI), por lo que, si corresponde, debe solicitarse específicamente.

Pacientes que se presentan fuera del tratamiento:

En ocasiones, un paciente se presentará fuera del tratamiento durante muchos meses con un historial de fracaso terapéutico y / o virus resistente a los medicamentos.

En general, las pruebas de resistencia no se deben realizar cuando el paciente está fuera de la terapia, particularmente durante más de cuatro semanas, ya que es posible que no se detecte el virus resistente que está presente. Si se realizan pruebas y se detectan mutaciones de resistencia, proporciona cierta información sobre qué virus resistentes pueden existir; sin embargo, no excluye otras mutaciones.

Por lo tanto, se debe hacer todo lo posible para obtener registros médicos y resultados de laboratorio previos, incluidas las pruebas de resistencia a los medicamentos. Si esta



información no está disponible, iniciar un régimen antirretroviral y luego monitorear la respuesta a la terapia. Si un paciente experimenta una respuesta virológica deficiente (<1 log disminución en la carga viral en el primer mes o carga viral > 200 copias / ml en 12 a 24 semanas), se deben realizar pruebas de resistencia mientras el paciente está en tratamiento.

La elección del régimen y la frecuencia de la monitorización dependen de los registros anteriores y del historial de tratamiento

Pacientes con virus resistente a las drogas: La mayoría de los pacientes con virus resistentes a los medicamentos requerirá un cambio en su régimen para lograr una supresión viral sostenida. Estos pacientes deben ser manejados en consulta con un médico con experiencia en el manejo de pacientes infectados con VIH.

Para determinar qué agentes tienen mayor probabilidad de producir supresión virológica, los pacientes que han fallado en múltiples regímenes pueden necesitar pruebas adicionales (p. Ej., Fenotipo de resistencia farmacológica y prueba de tropismo). Además, el historial de tratamiento del paciente y las comorbilidades subyacentes (enfermedad renal, cardiovascular, infecciones concurrentes y trastornos de salud mental) pueden afectar qué agentes antirretrovirales utilizar.

Antes de iniciar un nuevo régimen, se debe evaluar a los pacientes para ver si están listos, dispuestos y capaces de comprometerse con el tratamiento. Este problema es particularmente importante en el paciente que experimenta una falla virológica en la que la falta inicial de éxito puede haberse debido a una mala adherencia. La presencia de barreras de adherencia continuas debe impulsar el uso de intervenciones de adherencia adecuadas, así como el uso de agentes antirretrovirales con una alta barrera a la resistencia (p. Ej., Un IP potenciado farmacológicamente o dolutegravir).

Las pruebas de resistencia adicional. La prueba de resistencia adicional puede ser útil cuando la selección de un nuevo régimen para un paciente con virus resistente a los medicamentos, especialmente si el virus del paciente muestra resistencia a múltiples agentes en las pruebas de genotipo. Estas pruebas incluyen:

- **Pruebas de genotipo específicas** — Las pruebas de genotipo estándar no siempre evalúan la resistencia a los INSTI y los inhibidores de fusión (es decir, T-20). Por lo tanto, es posible que los médicos necesiten solicitar pruebas de resistencia específicas para los pacientes que experimenten una falla viral en estos agentes. Tal prueba **no** es necesaria para los pacientes que nunca han sido tratados con INSTI o inhibidores de la fusión, ya que la resistencia de transmisión con estos agentes es poco probable.
- **Prueba fenotípica** — Las pruebas fenotípicas detectan el doble cambio en la susceptibilidad a los medicamentos del virus del paciente en relación con una cepa de control de tipo salvaje. La utilidad de estos ensayos ha mejorado ya que los límites clínicos correspondientes a la susceptibilidad al cambio en el doblez se han definido mejor para cada fármaco disponible. Las pruebas fenotípicas tienen un tiempo de respuesta más largo y son más costosas que las pruebas genotípicas. Sin embargo, las pruebas fenotípicas parecen proporcionar información particularmente beneficiosa en el paciente experimentado en el tratamiento con patrones complejos de resistencia, particularmente en el gen de la proteasa. Los ensayos fenotípicos estándar no siempre dan resultados de pruebas de resistencia a fármacos para inhibidores de fusión e INSTI; un ensayo separado puede ser requerido para cada uno de estos si está indicado.



- **Ensayo de Tropismo** – Se necesita un ensayo de tropismo si se considera que un antagonista de CCR5 (es decir, Maraviroc) es un posible agente ya que Maraviroc solo inhibe el virus que utiliza CCR5 (virus R5). Los antagonistas de CCR5 **no** deben usarse para pacientes que tienen virus detectables que usan CXCR4 (virus X4) (es decir, aquellos que se informan como X4 o trópico doble/mixto). La mayoría de los ensayos validados evalúan el tropismo fenotípico, pero cada vez hay más datos que demuestran la utilidad de las pruebas de tropismo genotípico.

Historial de medicamentos antirretrovirales: además de obtener una prueba de resistencia en el momento de la falla virológica, es importante revisar el historial anterior de tratamiento antirretroviral del paciente y los resultados de resistencia previos.

Factores relacionados con el paciente: la presencia de ciertas enfermedades comórbidas puede afectar qué agentes debe recibir un paciente específico. Estos incluyen factores tales como insuficiencia renal, infección viral activa de la hepatitis B, enfermedad cardíaca, y si se considera abacavir, la presencia del alelo HLA-B * 5701.

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

MARAVIROC

Grupo Farmacoterapéutico: Antivirales de acción directa, otros antivirales, código ATC: J05AX09

a. FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción: Maraviroc pertenece a una clase terapéutica denominada antagonistas de CCR5. Este fármaco se une selectivamente al correceptor humano de quimioquinas, llamado CCR5 presente en la membrana de la célula huésped, previniendo la interacción y unión de la gp120 del VIH-1 y CCR5, y la subsecuente fusión de membrana requerido para que el VIH-1 CCR5 trófico ingrese a la célula huésped.^{11,12}

En general, la variante con tropismo CCR5 del VIH-1 es el principal fenotipo y predomina durante la infección temprana, en aproximadamente el 80% de los pacientes sin tratamiento previo con tropismo CCR5 infección VIH-1. Sin embargo, conforme la infección VIH-1 progresa, surgen cepas virales que utilizan el correceptor CXCR4 para entrar a la célula huésped y se convierten en dominantes en alrededor del 60% de los pacientes con enfermedad más avanzada del VIH. La entrada a la célula huésped tanto de cepas de VIH-1 con tropismo CXCR4 y tropismo (dual) CXCR4/CCR5 no es inhibida por el Maraviroc.¹³

La resistencia a Maraviroc puede ocurrir a través de dos vías predominantes: el sobrecrecimiento de aislamientos pre-existentes de VIH con tropismo CXCR4 y la aparición de virus con tropismo CCR5 que pueden infectar células en presencia del fármaco. Mientras que estudios *in vivo* e *in vitro* han caracterizado extensamente el desarrollo de resistencia de los antagonistas CCR5, es importante mencionar que muchos casos de falla virológica en pacientes, no son explicados por cambio de correceptor a CXCR4 o por mutaciones que confieren una susceptibilidad reducida al fármaco. La causa de estas fallas al tratamiento aún no está del todo esclarecida.¹²

¹¹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). SELZENTRY® (Maraviroc) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹² European Medicines Agency (EMA). CELSENTRI® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

¹³ Perry CM. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. *Drugs*. 2010;70(9):1189-213.



b. FARMACOCINÉTICA^{14,15}

Absorción.

La absorción de Maraviroc es variable con múltiples picos. El pico medio de las concentraciones plasmáticas de Maraviroc se alcanzó a las 2 horas (rango 0,5-4 horas) después de la administración de dosis únicas de 300 mg administrados por vía oral a voluntarios sanos. La farmacocinética de Maraviroc oral no es proporcional a la dosis a lo largo del rango de dosis. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es del 23% y se espera que sea del 33% para 300 mg. Maraviroc es un sustrato para la P-glicoproteína transportadora de salida.

La administración concomitante de un comprimido de 300 mg con un desayuno de alto contenido graso disminuyó la C_{max} y el AUC de Maraviroc en un 33% y la administración concomitante de 75 mg de solución oral con un desayuno de alto contenido en grasa disminuyó el AUC de Maraviroc en un 73 % en voluntarios adultos sanos. Estudios con los comprimidos demostraron una disminución del efecto de los alimentos a dosis elevadas. No hubo ninguna restricción alimenticia en los estudios en adultos (utilizando la formulación en comprimidos) ni en el estudio pediátrico (utilizando formulaciones tanto en comprimidos como solución oral). Los resultados no indicaron ningún hecho relevante en la eficacia o seguridad relacionada con las condiciones de dosificación en ayunas o con alimentos. Por lo tanto, Maraviroc comprimidos y solución oral pueden administrarse con o sin alimentos a las dosis recomendadas en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años y con un peso mínimo de 10 kg.

Distribución.

Maraviroc se une (aproximadamente en un 76%) a las proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa-1 glicoproteína ácida. El volumen de distribución de Maraviroc es de aproximadamente 194 L.

Biotransformación

Maraviroc se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 a metabolitos que son básicamente inactivos frente al VIH-1. Los estudios in vitro indican que el CYP3A4 es la principal enzima responsable del metabolismo de Maraviroc.

Maraviroc es el principal componente circulante después de una única dosis oral de 300 mg. El metabolito circulante más significativo en seres humanos es una amina secundaria obtenido por la N-desalquilación. Este metabolito polar no tiene actividad farmacológica significativa. Otros metabolitos son productos de la mono-oxidación y solamente son componentes menores de la radioactividad plasmática.

Eliminación

Se realizó un estudio de balance masa/excreción utilizando una dosis única de 300 mg de Maraviroc marcado con ¹⁴C. Se recuperó aproximadamente el 20% del radiomarcado en la orina y el 76% en las heces durante un periodo de 168 horas. Maraviroc fue el principal componente presente en la orina (8% de la dosis de media) y heces (25% de la dosis de media). El resto se excretó como metabolitos.

¹⁴ U.S. Food and Drug Administration (FDA). SELZENTRY® (Maraviroc) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁵ European Medicines Agency (EMA). CELSENTRI® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>



c. POSOLOGÍA ^{16,17}

Maraviroc en adultos	Medicación concomitante
150mg dos veces al día	Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor potente del CYP3A) incluyen: Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir), Delavirdina. Elvitegravir/ritonavir, Ketoconazol, itraconozal, claritromicina, Otros inhibidores potentes de CYP3A (ej nefazodona, teltromicina), Boceprevir.
300mg dos veces al día	Todos los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR), tipranavir / ritonavir, nevirapina, raltegravir, y otras drogas que no son inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A.
600mg dos veces al día	Inductores potentes CYP3A (Sin un inhibidor potente CYP3A): Efavirenz, Rifampicina, Etravirina, Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína.
Maraviroc se metaboliza por el citocromo P450 CYP3A4 y CYP3A5. La administración concomitante de Maraviroc con medicamentos inductores del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones de Maraviroc y reducir sus efectos terapéuticos. La administración conjunta de Maraviroc con medicamentos inhibidores del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Maraviroc. Se recomienda realizar un ajuste de dosis de Maraviroc cuando se administra Maraviroc de forma concomitante con inhibidores y/o inductores potentes del CYP3A4.	

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed

HIV treatment failure (2018)¹⁸ para el tratamiento en casos de fracaso a la terapia de primera y segunda línea recomiendan:

Considerar el nivel de viremia y resistencia en la decisión de cambiar los regímenes después del fracaso de la terapia antirretroviral (TAR).

Generalmente, un nuevo régimen antirretroviral debe contener al menos 2, y preferiblemente 3, medicamentos completamente activos basados en el historial de tratamiento del paciente, las pruebas de resistencia a los medicamentos y la acción mecánica de la clase de medicamentos (Fuerte recomendación).

- Los datos sugieren que los inhibidores de la proteasa (IP) potenciados más otro fármaco o varios medicamentos parcialmente activos pueden reducir la carga viral en la mayoría de los pacientes.
- Es posible que se necesiten dosis de dos veces al día de algunos antirretrovirales para lograr altas concentraciones de fármaco en presencia de ciertas mutaciones de resistencia.
- Los fármacos con mecanismos de acción únicos que pueden ser efectivos en pacientes con resistencia a otros agentes incluyen enfuvirtida (inhibe la fusión del virus) y Maraviroc (antagonista del CCR5).
- Generalmente, no se recomienda la adición de un único fármaco activo (Débil recomendación).

¹⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). SELZENTRY® (Maraviroc) [En línea]. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁷ European Medicines Agency (EMA). CELSENTRI® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

¹⁸ HIV treatment failure. Dynamed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

En pacientes con un fracaso del régimen de primera línea, las recomendaciones varían según el régimen actual.

- Si el paciente está fallando a un INNTI más un INTI recomiendan:
 - Un inhibidor de la transferencia de cadenas de integrasa (INSTI) más 2 INTI, es preferible con dolutegravir sobre elvitegravir o raltegravir si solo 1 INTI está completamente activo o si la adherencia es una preocupación (Fuerte recomendación).
 - IP potenciado más 2 INTI (al menos 1 activo) (Fuerte recomendación).
 - IP potenciado más un INSTI (Fuerte recomendación)
- Si el paciente está fallando a un régimen IP potenciado más INTI:
 - Continuación del régimen con soporte en la adherencia y control viral si el régimen es bien tolerado y no hay preocupaciones de interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento (Fuerte recomendación)
 - un IP potenciado diferente más 2 INTI (al menos 1 activo) (Fuerte recomendación)
 - 2 INTIs más un INSTI, con dolutegravir preferido sobre elvitegravir o raltegravir si solo 1 INTI está completamente activo o si la adherencia es una preocupación (Fuerte recomendación)
 - un IP potenciado más un INSTI (Débil recomendación)
- Si el paciente está fallando a un régimen INSTI más INTI:
 - en ausencia de resistencia INSTI
 - un IP potenciado más 2 INTI (al menos 1 activo) (Fuerte recomendación).
 - dolutegravir más 2 INTI (al menos 1 activo) (Fuerte recomendación).
 - un PI potenciado más un INSTI (Débil recomendación)
 - en pacientes con resistencia a raltegravir y elvitegravir, pero susceptibilidad a dolutegravir
 - un IP potenciado más 2 INTI (al menos 1 activo) (Fuerte recomendación)
 - dolutegravir dos veces al día más 2 INTI activos (Fuerte recomendación)
 - dolutegravir dos veces al día más un IP potenciado (Fuerte recomendación)

En pacientes con un fracaso del régimen de segunda línea:

- Si el paciente no tiene resistencia documentada a IP y no tiene historial de tratamiento con un IP no potenciado, la supresión viral se puede lograr usando un régimen que incluya un IP potenciado combinado con INTI o un INSTI (siempre que el virus sea susceptible a INSTI).
- Si un IP potenciado no es una opción, el nuevo régimen debe incluir ≥ 2 (preferiblemente al menos 3) agentes completamente activos si es posible.
- En un paciente sin opciones de tratamiento que permita la supresión completa:
 - continuar el TAR con regímenes diseñados para preservar la función inmune, prevenir progresión clínica y minimizar la toxicidad (Fuerte recomendación)
 - no hay consenso sobre el mejor enfoque
 - continuar INNTI, enfuvirtida, dolutegravir, elvitegravir o raltegravir en pacientes con resistencia documentada podría no retrasar la progresión de la enfermedad y puede aumentar la resistencia (Débil recomendación)
 - no se recomienda la adición de un único agente activo debido al riesgo de resistencia (Débil recomendación)

Uptodate

Selecting an antiretroviral regimen for treatment-experienced HIV-infected patients who are failing therapy. (2018)¹⁹ Los autores señalan que el enfoque para pacientes que han fallado a múltiples regímenes se define por la actividad de un IP farmacológicamente potenciado y dolutegravir. La disminución de la susceptibilidad del medicamento para un IP

¹⁹ Daar, ES; Bartlett, JG; Sax, PE. Selecting an antiretroviral regimen for treatment-experienced HIV-infected patients who are failing therapy. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



farmacológicamente potenciado generalmente requiere la acumulación de mutaciones múltiples. Por lo tanto, un IP farmacológicamente potenciado puede tener actividad total o parcial dependiendo del número y tipo de mutaciones presentes. Las mutaciones asociadas a un IP se clasifican como primarias (principales) o secundarias (menores), y la resistencia a un IP no confiere necesariamente resistencia a todos los IP.

El manejo de pacientes con virus resistentes a los medicamentos que han fallado en regímenes múltiples, especialmente aquellos que tienen resistencia a IP, puede ser complicado. Estos pacientes deben ser manejados junto con un profesional experimentado de VIH.

Si un IP totalmente activo está disponible: Muchos pacientes que tienen falla a múltiples regímenes seguirán teniendo virus que son completamente sensibles a los IP farmacológicamente potenciado de primera línea, ya que estos agentes tienen una alta barrera a la resistencia. El manejo de estos pacientes es similar al manejo de los pacientes que fracasan en su régimen inicial.

Para tales pacientes, sugieren administrar un IP farmacológicamente potenciado y agregar una combinación de un INTI como tenofovir-emtricitabina o abacavir-lamivudina. Sugieren una combinación de un INTI incluso si hay evidencia de resistencia a los nucleósidos ya que la adición de estos agentes parece mejorar la durabilidad de la supresión virológica cuando se utiliza un IP farmacológicamente potenciado completamente activo para tratar a pacientes con falla virológica. La elección de qué INTI utilizar depende en parte de la presencia o ausencia de ciertas características del paciente (p. Ej., Función renal reducida, presencia del alelo HLA-B * 5701).

Para los pacientes que no pueden tolerar los nucleósidos, usar un IP farmacológicamente potenciado con un INSTI si no hay evidencia de resistencia a estos agentes. Aunque los datos son limitados, un IP farmacológicamente potenciado con etravirina (si es susceptible) puede ser un régimen alternativo para estos pacientes si un INSTI no es una opción debido a intolerancia o resistencia.

Hay datos limitados tratando a aquellos con resistencia a IP que tienen susceptibilidad predicha genotípica o fenotípica a nuevos agentes de la clase (p. Ej., Darunavir potenciado).

Si INSTI completamente activo está disponible, algunos pacientes que han fallado a múltiples regímenes, especialmente los tratados en la década de 1990 y principios de la década de 2000, pueden ser naive a INSTI. El manejo de estos pacientes es similar al manejo de los pacientes que fracasan en su régimen inicial.

Esto incluye el uso de dolutegravir , en combinación con:

- Dos INTR si uno de los INTR está completamente activo (según el historial de tratamiento y las pruebas de resistencia a los medicamentos), o
- Un IP farmacológicamente potenciado completamente activo

El enfoque para los pacientes que han fallado a regímenes múltiples y tienen experiencia en INSTI es menos claro. Si no se detectan mutaciones INSTI, se podría extrapolar de la experiencia con las fallas de INNTR (es decir, dolutegravir más dos INTR si uno de ellos permanece completamente activo). Sin embargo, la experiencia es limitada, y este enfoque sería menos óptimo si existe una alternativa efectiva hasta que haya más datos disponibles.



Si un IP completamente activo NO está disponible: aunque es poco común, hay ciertas personas que tienen virus resistentes a los medicamentos donde un IP completamente activo puede no estar disponible. Este escenario es típicamente visto en pacientes quienes fueron tratados con IPs no potenciados en el pasado. Los pacientes tratados con amprenavir y fosamprenavir pueden presentar un desafío particular, ya que estos medicamentos se seleccionan por resistencia a darunavir .

En este contexto, los mejores datos sugieren que es muy probable que se logre la supresión virológica si el paciente es naíve al INSTI y dolutegravir puede combinarse con dos INTI (con al menos uno siendo completamente activo). Alternativamente, se puede usar un régimen que incluye al menos dos, y preferiblemente tres, agentes completamente activos de al menos dos clases de fármacos.

Para tales pacientes, es posible que se necesiten pruebas adicionales para determinar si hay medicamentos disponibles total o parcialmente activos en las clases existentes. Por ejemplo:

- Para aquellos quienes son naíve al tratamiento con INNTI, INSTI y / o T-20, estos agentes se considerarían opciones completamente activas para un régimen posterior, a menos que se sepa que transmitieron resistencia. Sin embargo, si un paciente ha recibido estos agentes en el pasado, la resistencia puede estar presente. Las pruebas de resistencia genotípica y fenotípica pueden ser útiles para determinar su posible papel en un régimen posterior si el paciente está recibiendo estos fármacos cuando se realizan pruebas de resistencia. No todas las pruebas de resistencia rutinarias evaluarán la resistencia a INSTI o T-20; por lo tanto, es importante solicitar específicamente que estas pruebas se realicen si se están considerando estos agentes.
- Si un antagonista de CCR5 se está considerando como parte del siguiente régimen, se debe obtener un ensayo de tropismo para excluir la presencia de virus que usan CXCR4 que convertirían esta clase de fármacos en inactivos.

Al combinar agentes de diferentes clases de medicamentos, es importante evaluar las interacciones entre medicamentos. Como ejemplos, la dosis de dolutegravir debe aumentarse a 50 mg dos veces al día si se utiliza con tipranavir / ritonavir , y si dolutegravir se utiliza con etravirina , un IP farmacológicamente potenciado debe ser incluido en el régimen.

En raras ocasiones, hay pacientes con resistencia extensa a múltiples clases, incluidos IP potenciados, INTR e incluso INNTR. Estos pacientes a menudo tienen virus que usan CXCR4 y pueden tener solo un INSTI como agente completamente activo. Cuando busque un medicamento activo en otra clase para usar junto con el INSTI y los INTR potencialmente reciclados, puede ser razonable usar el anticuerpo monoclonal ibalizumab-uiyk .

Best Practice²⁰

La base de datos BestPractice señala que los medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* de los EE. UU. (FDA) incluyen Maraviroc (un antagonista del receptor CCR5) y enfuvirtida (un inhibidor de la fusión, que se une a los receptores gp41 o quimiocina e inhibe la entrada del virus en las células inmunes); sin embargo, su lugar exacto en la terapia aún no se ha determinado

²⁰ Best Practice. HIV Infection. [En línea]. [Fecha de consulta: agosto 2018]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

OMS (2016)

La Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹ 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" publicado en el 2016 mantiene las recomendaciones establecidas en las directrices del 2013 y 2010 con respecto al tratamiento de tercera línea.

Recommendations

- National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence).
- Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as INSTIs and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence).
- Patients on a failing second-line regimen with no new ARV drug options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence).

Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

En 2010, la OMS hizo recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral de tercera línea en un contexto de evidencia limitada para orientar el tratamiento de pacientes en los que fracasa la terapia de segunda línea. Aunque hubo pocos estudios con agentes más nuevos, los datos de cohortes mostraron una alta mortalidad entre las personas para quienes el TAR de segunda línea había fallado. Se recomendaron regímenes de rescate con medicamentos nuevos como Darunavir/ritonavir (DRV/r), Etravirina (ETV) y Raltegravir (RAL) con o sin ARV previamente utilizados que potencialmente mantenían la actividad virológica residual, particularmente de la clase Inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (INTI). Estas recomendaciones se mantuvieron en 2013 en base a datos de prueba adicionales, pero se enfatizó la necesidad de más investigación clínica y operativa para guiar el establecimiento de estrategias y políticas de salud pública en ART de tercera línea.

Debido a que hay evidencia limitada para demostrar que los regímenes ahorradores de INTI son tan efectivos como los regímenes de rescate con INTI, las recomendaciones de la OMS 2013 para el uso de tercera línea se mantienen en 2015. Son necesarios más datos sobre la farmacocinética, seguridad y eficacia de los regímenes de rescate en niños, adolescentes y mujeres embarazadas. Los países deben lograr un equilibrio entre la necesidad de desarrollar políticas para ART de tercera línea y la expansión continua y el uso óptimo de ART de primera línea y de segunda línea. Muchos países también enfrentan limitaciones financieras que limitan la adopción de regímenes de tercera línea.

A continuación recomiendan las posibles opciones para los regímenes de tercera línea según las opciones preferidas utilizadas previamente en la terapia de primera y segunda línea, en ella no incluyen a Maraviroc.

²¹ World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach, 2016.

Table 4.19. Summary of sequencing options for first-, second- and third-line ART regimens in adults, adolescents, pregnant women and children

Population	First-line regimens	Second-line regimens	Third-line regimens
Adults and adolescents (>10 years)	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a 2 NRTI + DRV/r ^b	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
	2 NRTIs + DTG	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r ^b + 2 NRTIs ± NNRTI
		2 NRTI + DRV/r	Optimize regimen using genotype profile
Pregnant or breastfeeding women	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
		2 NRTIs + DRV/r ^b	
Children (0–10 years)	2 NRTI + LPV/r	If less than 3 years: 2 NRTIs + RAL ^d	RAL (or DTG) ^f + 2 NRTIs DRV/r ^g + 2 NRTIs
		If older than 3 years: 2 NRTIs + EFV or RAL	DRV/r ^g + RAL (or DTG) ^f ± 1–2 NRTIs
	2 NRTI + EFV	2 NRTIs + ATV/r ^a or LPV/r	

- ^a RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen in adults and adolescents.
 - ^b In PI-experienced patients, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily.
 - ^c Safety and efficacy data on the use of DTG in adolescents younger than 12 years and pregnant women are not yet available.
 - ^d If RAL is not available, no change is recommended unless in the presence of advanced clinical disease progression or lack of adherence, specifically because of poor palatability of LPV/r. In this case, switching to a second-line NVP-based regimen should be considered. Based on approval of the use of EFV in children less than 3 years of age, an EFV-based regimen could be considered as an alternative. However, more data are needed to inform how best to use EFV in this population (see Table 4.18).
 - ^e ATV/r can be used as an alternative to LPV/r in children older than 3 months of age. However, the limited availability of suitable formulations for children younger than 6 years of age, the lack of an FDC and the need for separate administration of RTV booster should be considered when choosing this regimen.
 - ^f RAL can be used in children failing PI-based second-line treatment when DTG is not available and when RAL has not been used in a previous regimen. DTG is currently approved only for children 12 years and older; however, studies are ongoing to determine dosing in younger children, and approval for lower age groups is expected in the near future.
 - ^g DRV/r should not be used in children younger than 3 years of age.
- ATV atazanavir, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, LPV lopinavir, NNRTI non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r ritonavir, RAL raltegravir.

La OMS estima que menos del 1% de las personas que toman TAR a nivel mundial utilizan regímenes de tercera línea, pero la demanda de regímenes de tercera línea aumentará a medida que se acceda a la carga viral. El monitoreo y el uso de TAR de primera y segunda línea continúa expandiéndose. El costo de los medicamentos de tercera línea es mayor que los regímenes de primera y segunda línea o no se ha establecido, lo que puede limitar la adopción de regímenes de tercera línea en muchos países con recursos limitados. A pesar de que es deseable desarrollar una política de acceso a TAR de tercera línea, no debe comprometer el acceso a TAR de primera y segunda línea.

REINO UNIDO (2015)

La British HIV Association, en la “*Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)*”²², en cuanto al uso de Maraviroc en el manejo farmacológico del VIH establece las siguientes recomendaciones:

- *En pacientes con fracaso al tratamiento de primera línea en un régimen basado en inhibidores de proteasa potenciado con ritonavir y dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa, con o sin resistencia a inhibidores de proteasa, mencionan que; menos del 1% de las personas con falla virológica albergan virus con mutaciones primarias de IP y 10-20% de mutaciones de INTI a las 48 semanas, con un 75% con virus de tipo salvaje. Para aquellos cuyos regímenes fallan con una resistencia limitada o nula y donde la adherencia es una preocupación, permanecer en el mismo régimen puede ser un enfoque razonable, pero con un seguimiento cercano (repetir la carga viral realizada después de 4 semanas) y apoyo de adherencia. Si la respuesta virológica es inadecuada, se deben realizar pruebas de resistencia para detectar cualquier resistencia archivada adicional. Actualmente, hay*

²² British HIV Association. Guidelines for the Treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 1), 1–85



datos limitados sobre la eficacia de cambiar a otro régimen potenciado de IP, INNTI, INI o Maraviroc y, una vez más, la decisión debe individualizarse. Sin embargo, cambiar a un INI, Maraviroc o un INNTI para una persona con mutaciones de transcriptasa inversa históricas o existentes no se recomienda debido a un mayor riesgo de fracaso virológico y mayor aparición de resistencia. Por el contrario, debido a la alta barrera genética del IP potenciado, es poco probable que la secuenciación de un régimen que incluya un nuevo IP potenciado conduzca a una mayor resistencia emergente y se recomiende. Donde existen mutaciones de IP, darunavir/r o darunavir/c es el agente preferido (a menos que sea probable la resistencia) y se debe considerar la inclusión de INI, etravirina o Maraviroc (si es un virus trópico R5) como uno de los fármacos adicionales. Donde darunavir no es adecuado, dependiendo de la susceptibilidad, se pueden considerar IP alternativos como tipranavir/r y lopinavir/r.

- *En pacientes con fracaso virológico a múltiple clase de antirretrovirales con resistencia, recomiendan que:* "Los pacientes con resistencia a triple clase de antirretrovirales cambiar a un nuevo régimen de TAR que contiene al menos dos y preferiblemente tres agentes plenamente activos con al menos un IP/r activo como DRV/r o TPV/r y un agente con un nuevo mecanismo (CCR5 o antagonista del receptor inhibidor de la integrasa/fusión) con ETV, o una opción basada en la susceptibilidad viral (1C)."

"No recomiendan el uso de MVC para aumentar el recuento de células CD4 en ausencia de virus trópico CCR5 (1C)."

Cabe precisar que en un estudio el riesgo de resistencia extendida de tres clases, definida como la ausencia de INTI, INNTI o IP completamente activos, fue solo el 2% entre individuos tratados previamente en Europa Occidental en 2008.

ESTADOS UNIDOS (2018)

El Department of Health and Human Services of United States en la "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents living with VIH" (2018)²³ En casos de pacientes previamente tratados que presentan falla virológica al régimen de primera y segunda línea, la GPC recomienda un régimen que incluya nuevos miembros de la clase de fármacos que son activos contra cepas de VIH resistentes a fármacos más antiguos de la misma clase (por ejemplo, etravirina, darunavir y tipranavir [TPV], y dolutegravir [DTG]) y a fármacos con mecanismos únicos de acción (por ejemplo, el inhibidor de la fusión T-20, el antagonista de CCR5 Maraviroc [MVC] en pacientes sin virus CXCR4 detectable). (Ver tabla adjunta)

²³ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> . Accessed [Agosto 2018]



Clinical Scenario	Type of Failing Regimen	Resistance Considerations	New Regimen Options ^{1,2}	Goal
First Regimen Failure	NNRTI + 2 NRTIs	Most likely resistant to NNRTI +/- 3TC/FTC (i.e., NNRTI mutations +/-M184V/I, without resistance to other NRTIs) ³	<ul style="list-style-type: none"> • Boosted PI + 2 NRTIs (at least 1 active) (AIII); or • INSTI + 2 NRTIs (if only 1 of the NRTIs is fully active, or if adherence is a concern, DTG is preferred over EVG or RAL) (AIII); or • Boosted PI + INSTI (AIII) 	Resuppression
	Boosted PI + 2 NRTIs	Most likely no resistance or resistance only to 3TC/FTC (i.e., M184V/I, without resistance to other NRTIs) ³	<ul style="list-style-type: none"> • Continue same regimen (AII); or • Another boosted PI + 2 NRTIs (at least 1 active) (AII); or • INSTI + 2 NRTIs (at least 1 active) (if only 1 of the NRTIs is fully active, or if adherence is a concern, DTG is preferred over EVG or RAL) (AIII); or • Boosted PI + INSTI (BIII) 	Resuppression
	INSTI + 2 NRTIs	3TC/FTC (i.e., only M184V/I, without resistance to other NRTIs) ³ No INSTI resistance	<ul style="list-style-type: none"> • Boosted PI + 2 NRTIs (at least 1 active) (AIII); or • DTG + 2 NRTIs (at least 1 active) (AIII); or • Boosted PI + INSTI (BIII) 	Resuppression
		EVG or RAL +/- 3TC/FTC (i.e., INSTI mutations +/- M184V/I, without resistance to other NRTIs) ³ Resistance to first-line DTG is rare	<ul style="list-style-type: none"> • Boosted PI + 2 NRTIs (at least 1 active) (AIII); or • DTG⁴ twice daily (if sensitive to DTG) + 2 active NRTIs (AIII); or • DTG⁴ twice daily (if sensitive to DTG) + a pharmacokinetically boosted PI (AIII) 	Resuppression
Second Regimen Failure and Beyond	Drug resistance with active treatment options	Use past and current genotypic +/- phenotypic resistance testing and ART history in designing new regimen	<ul style="list-style-type: none"> • At least 2, and preferably 3, fully active agents (AI) • Partially active drugs may be used if no other options are available • Consider using ARV with a different mechanism of action 	Resuppression
Second Regimen Failure and Beyond, continued	Multiple or extensive drug resistance with few treatment options	<p>Use past and current genotypic and phenotypic resistance testing to guide therapy</p> <p>Consider viral tropism assay if use of maraviroc is considered</p> <p>Consult an expert in drug resistance, if needed</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Identify as many active or partially active drugs as possible based on resistance testing results • Consider using ARV with a different mechanism of action • Consider enrollment into clinical trials or expanded access programs for investigational agents, if available • Discontinuation of ARVs is <u>not recommended</u> 	Resuppression, if possible, otherwise, keep viral load as low as possible and CD4 cell count as high as possible
Previously Treated Patients with Suspected Drug Resistance, but Limited or Incomplete ART and Resistance History	Unknown	<p>Obtain medical records if possible</p> <p>Resistance testing may be helpful in identifying prior drug resistance, even if the patient has been off ART, keeping in mind that resistance mutations may not be detected in the absence of drug pressure.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consider restarting the old regimen, and obtain viral load and resistance testing 2-4 weeks after reintroduction of therapy • If there is no available ARV history, consider initiating a regimen with drugs with high genetic barrier to resistance (e.g., DTG and/or boosted DRV) 	Resuppression

¹ There are insufficient data to provide a recommendation for the continuation of 3TC/FTC in the presence of M184V/I.

² When switching an ARV regimen in a patient with HIV/HBV coinfection, ARV drugs active against HBV should be continued as part of the new regimen. Discontinuation of these drugs may cause serious hepatocellular damage resulting from reactivation of HBV.

³ If other NRTI resistance mutations are present, use resistance testing results to guide NRTI usage in the new regimen.

⁴ Response to DTG depends on the type and number of INSTI mutations

Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; CD4 = CD4 T lymphocyte; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; HBV = hepatitis B virus; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir

Por otro lado, respecto al uso de Maraviroc y los ensayos de tropismo recomienda lo siguiente:

“Un ensayo para determinar el co-receptor usado por el VIH-1 debe realizarse siempre que considere usar un antagonista de CCR5 (AI). Además, debido a que puede ocurrir fracaso virológico debido a un cambio de virus CCR5 a virus CXCR4, se recomienda pruebas para el uso de co-receptor en pacientes que presentan fracaso virológico a un antagonista de CCR5 (BIII). El fracaso virológico también puede ser causado por la resistencia de un virus CCR5 a un antagonista de CCR5, pero tal resistencia es infrecuente. En comparación con las pruebas genotípicas, la prueba fenotípica tiene más evidencia que apoya su utilidad. Por lo tanto, una prueba fenotípica para el uso de co-receptor es en general preferido (AI). Sin embargo, debido a que la prueba fenotípica es más cara y requiere más tiempo para llevarse a cabo, una prueba genotípica para predecir el uso de co-receptor por VIH-1 debe ser considerada como una prueba alternativa (BII)”.

Recomendaciones del panel con respecto a los ensayos de tropismo de los correceptores

Recomendaciones del panel
<ul style="list-style-type: none">• Se debe realizar un ensayo de tropismo de correceptores cada vez que se considere el uso de un antagonista del correceptor de CCR5 (AI) .• También se recomienda la prueba del tropismo de los correceptores para los pacientes que presentan una falla virológica en un antagonista de CCR5 (BIII) .• Se prefiere un ensayo de tropismo fenotípico para determinar el uso del correceptor de VIH-1 (AI) .• Un ensayo de tropismo genotípico se debe considerar como una prueba alternativa para predecir el uso del correceptor de VIH-1 (BII) .
<p><i>Calificación de Recomendaciones: A = Fuerte; B = Moderado; C =</i></p> <p><i>Calificación opcional de la evidencia: I = Datos de ensayos controlados aleatorios; II = Datos de ensayos no aleatorizados bien diseñados o estudios observacionales de cohortes con resultados clínicos a largo plazo; III = Opinión de expertos</i></p>

c. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (NACIONALES)

MINSA (2018)

La Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)" de Perú (2018)²⁴. Recomienda el uso de Maraviroc como esquema de segunda línea para lo cual se deberá contar con una prueba de tropismo que indique la prueba del correceptor CCR5, la cual solicitarán al Instituto Nacional de Salud.

²⁴Norma Técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) de Perú. Dirección General Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Resolución Jefatural N° 650-2013-5/INEN. NTS N° 097- MINSA 2018 DGIESP - V.03

5.5.2. Manejo de la terapia antirretroviral para pacientes que fallan a esquemas de primera línea:

- El Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto con VIH/SIDA, o quien haga sus veces brinda asistencia técnica para el manejo de los pacientes con infección por VIH, siendo responsable de definir el uso de antirretrovirales para los esquemas de segunda línea, según pruebas de genotipificación y casos especiales. Se promoverá el manejo descentralizado de pacientes de segunda línea en las diferentes regiones del país.
- En pacientes con falla virológica a esquemas de primera línea, se realizará una prueba de genotipificación para determinar el esquema de segunda línea.
- Los medicamentos disponibles como parte de los **esquemas de segunda línea** son Ritonavir (como potenciador), Lopinavir/ritonavir, Etravirina, Darunavir, Atazanavir, Raltegravir, Dolutegravir y Maraviroc.
- Para el uso de antirretrovirales de segunda línea como Etravirina, Darunavir, Atazanavir, Raltegravir, Dolutegravir y Maraviroc se requiere la aprobación del Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto con VIH/ SIDA, o quien haga sus veces.
- Para la elaboración de esquemas de tratamiento antirretroviral se deberá evitar el uso de esquemas y/o combinaciones de antirretrovirales no recomendados, según anexo N°15 "Esquemas y combinaciones de antirretrovirales no recomendados".
- Para el uso de Maraviroc se deberá contar con una prueba de tropismo que indique la prueba del co-receptor CCR5, la cual se solicitará al INS.

d. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) publicó en el 2012 el informe sobre la evaluación de Maraviroc para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos infectados por el virus VIH-1, solicitado por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (antes DGSP) para la inclusión del mencionado medicamento al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), en el marco del proceso de revisión y actualización del PNUME. Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Maraviroc 150mg tableta, el Equipo Técnico acordó *"no incluirlo al PNUME, debido a que su uso es altamente especializado y es considerado como parte de los esquemas indicados para falla virológica en el manejo de la infección por VIH"*.

En el 2015, la DIGEMID realizó una nueva evaluación de Maraviroc para el tratamiento de pacientes con falla virológica según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y la prueba de tropismo positiva, a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (antes DGSP), esta vez en el marco del proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME, nuevamente en base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Maraviroc 150mg y 300mg tableta, el Equipo Técnico acordó: *"no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)"*.

Los Equipos Técnicos, en ambos procesos, tomaron la decisión de no incluir Maraviroc debido a que el PNUME cuenta con un listado de antirretrovirales de primera y segunda línea para tratar a los pacientes infectados con VIH y el uso de Maraviroc estaría restringido a un grupo muy reducido de pacientes, es decir pacientes infectados con VIH-1 que fracasan a múltiples tratamientos y son positivos a la prueba de tropismo CCR5. Bajo ese contexto, a solicitud de la DGIESP, Maraviroc podría ser evaluado en el marco de la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 aprobada por RM N° 540-2011/MINSA y su modificatoria la RM N° 721-2016/MINSA *"Utilización de Medicamentos No considerados en el PNUME"*



VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se encontraron 06 publicaciones, de las cuales tras la lectura de títulos y resúmenes fueron seleccionadas dos revisiones sistemáticas Wilkin et al (2010)²⁵ y Pinechot et al. (2012)²⁶. Ninguna de las revisiones sistemáticas fue considerada para el análisis debido a que ambas revisiones incluyeron solo un estudio de Maraviroc (MOTIVATE 1 y 2) que se analiza extensamente en el capítulo VIII y IX sección b) del presente informe.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS-ECAS

Se encontraron 30 publicaciones, de las cuales tras la lectura de títulos y resúmenes fueron seleccionados 04 ECAs; Rosetti (2017)²⁷, Nozza (2016)²⁸, Hardy (2010)²⁹ y Gulick (2008)³⁰

Para el análisis de la eficacia se consideró evaluar los ECAs de Gulick (2008) y Hardy (2010). Los estudios de Nozza (*OSCAR study*) y de Rosetti (*GUSTA Study*) fueron descartados debido a que el primero es un estudio que evaluó el funcionamiento de dos métodos diagnósticos para determinar el tropismo del correceptor (algoritmo Geno2Pheno vs el ensayo fenotípico Trofile) en pacientes con VIH-1 tratados previamente y el segundo estudio fue realizado en una población diferente a la pregunta PICO. La población del estudio corresponde a pacientes virológicamente estables (HIV-1 RNA <50 copias/mL) y no a pacientes pretratados que presentan fracaso virológico.

Gulick R (2008)

Gulick et al.³¹ MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 (Maraviroc versus Optimized Therapy In Viremic Antiretroviral Treatment - Experienced patients), fueron dos estudios de fase 3, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes ≥ 16 años con VIH-1 R5, que habían sido expuestos previamente a al menos 3 clases de medicamentos antirretrovirales [≥ 1 INTI, ≥ 1 INNTI, ≥ 2 IPs, y/o enfuvirtida] o con resistencia documentada a por lo menos un miembro de cada clase por 6 meses o más, y con una carga viral de más de 5000 copias de ARN/mL.

MOTIVATE 1 fue llevado a cabo en Canadá y los Estados Unidos, y MOTIVATE 2 en Australia, Europa y los Estados Unidos. El diseño y el análisis, detallado en el protocolo, fueron idénticos para los dos estudios.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres regímenes antirretrovirales: 300mg Maraviroc (equivalencia de dosis) una vez al día, dos veces al día, o placebo, en combinación con un tratamiento de base optimizado (TBO) consistente en 3 a 6 medicamentos

²⁵ Wilkin, T.J., et al., The relationship of CCR5 antagonists to CD4+ T-cell gain: a meta-regression of recent clinical trials in treatment-experienced HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*, 2010. 11(6): p. 351-8.

²⁶ Pichenot, M., et al., Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *HIV Med*, 2012. 13(3): p. 148-55.

²⁷ Rossetti B, Gagliardini R, Meini G, Sterrantino G, Colangeli V, Re MC, et al. (2017) Switch to Maraviroc with darunavir/r, both QD, in patients with suppressed HIV-1 was well tolerated but virologically inferior to standard antiretroviral therapy: 48-week results of a randomized trial. *PLoS ONE* 12(11): e0187393. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187393>

²⁸ Nozza S, Piganataro AG, Galli L, et al. 48 week outcomes of Maraviroc-containing regimens following the genotypic or Trofile assay in HIV-1 failing subjects: the OSCAR Study. *New Microbiologica*, 39, 3, 192-196, 2016.

²⁹ Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J, Rajicic N, Goodrich J. Two-year safety and virologic efficacy of Maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55(5): 558-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321258/pdf/nihms-276004.pdf>

³⁰ Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359(14):1429-41. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0803152>

³¹ Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008; 359(14):1429-41. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0803152>



antirretrovirales (excluido dosis bajas de ritonavir). El TBO fue seleccionado en base a la historia del sujeto antes del tratamiento y a las medidas basales de resistencia viral genotípicas y fenotípicas. La seguridad y eficacia se evaluaron después de 48 semanas.

Medida de los resultados:

Eficacia: La variable principal fue la variación media de carga viral a las 48 semanas respecto del valor basal (\log_{10} copias/ml). Las variables secundarias incluyeron el porcentaje de pacientes con los niveles de ARN viral menores a 50 y a 400 copias/mL, variación media de recuento de CD4 a las 48 semanas respecto valor basal (células/ml).

La falla al tratamiento se definió como la presencia de uno o más de los 4 desenlaces: un aumento en el nivel de ARN del VIH-1 a un valor que era al menos tres veces el nivel de referencia en o después de la semana 2; una disminución de menos de 0.5 \log_{10} copias por mililitro en o después de la semana 8; una disminución de menos de 1.0 \log_{10} copias por mililitro en o después de la semana 8, después de una disminución de 2.0 o más \log_{10} copias por mililitro; y un aumento a 5000 o más copias por mililitro después de haber registrado niveles de 400 copias o menos por mililitro en dos visitas consecutivas.

Seguridad: Los desenlaces fueron eventos adversos, eventos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento, eventos adversos serios (incluyendo muerte y eventos de categoría C) y pruebas de laboratorio anormales

Resultados de eficacia: A continuación se muestran los resultados de ambos estudios (análisis agrupado) a las 48 semanas comparando Maraviroc una vez al día (n=414), vs Maraviroc dos veces al día (n=426), vs placebo (n=209) en:

Remisión virológica

- La media de cambio en los niveles plasmáticos de ARN VIH-1 (\log_{10} copias/mL) desde el inicio hasta la semana 48 fue -1.68 vs -1.84 vs -0.79 \log_{10} copias/mL respectivamente. Maraviroc una vez al día comparado con placebo, la diferencia fue -0.90 (IC95% -1.17 a -0.62) (p<0.001) estadísticamente significativa. Maraviroc dos veces al día comparado con placebo, la diferencia fue -1.05 (IC95% -1.33 a -0.78). (p<0.001) estadísticamente significativa.
- Porcentaje de pacientes con niveles de ARN VIH-1 <50 copias/mL: la tasa de respuesta fue 43% vs 46% vs 17% (p<0.001) estadísticamente significativa, pero no se muestra el valor de la diferencia y sus intervalos de confianza.
- Porcentaje de pacientes con niveles de RNA VIH-1 <400 copias/mL: La tasa de respuesta fue 52% vs 56% vs 22% (p<0.001) estadísticamente significativa, pero no se muestra el valor de la diferencia y sus intervalos de confianza.

Recuperación inmunológica (incremento en el recuento de células CD4)

- El incremento en el recuento de CD4 con respecto al basal fue 116 vs 124 vs 61 células/mm³ (p<0.001).

Table 2. Efficacy at 48 Weeks.*

End Point	MOTIVATE 1 (N=585)			MOTIVATE 2 (N=464)			MOTIVATE 1 and 2 Pooled Data (N=1049)		
	Placebo (N=118)	Maraviroc Once Daily (N=232)	Maraviroc Twice Daily (N=235)	Placebo (N=91)	Maraviroc Once Daily (N=182)	Maraviroc Twice Daily (N=191)	Placebo (N=209)	Maraviroc Once Daily (N=414)	Maraviroc Twice Daily (N=426)
HIV-1 RNA — log₁₀ copies/ml†									
Mean change from baseline	-0.80	-1.66	-1.82	-0.76	-1.72	-1.87	-0.79	-1.68	-1.84
Difference from placebo group (97.5% CI)		-0.85 (-1.22 to -0.49)	-1.02 (-1.39 to -0.66)		-0.96 (-1.38 to -0.54)	-1.11 (-1.52 to 0.70)		-0.90 (-1.17 to -0.62)	-1.05 (-1.33 to -0.78)
HIV-1 RNA — no. (%)									
<50 copies/ml	19 (16)	97 (42)	109 (46)	16 (18)	82 (45)	85 (45)	35 (17)	179 (43)	194 (46)
<400 copies/ml	26 (22)	118 (51)	135 (57)	21 (23)	96 (53)	105 (55)	47 (22)	214 (52)	239 (56)
Decrease from baseline of ≥1.0 log ₁₀ or to <400 copies/ml	37 (31)	134 (58)	148 (63)	25 (27)	107 (59)	121 (63)	61 (29)	241 (58)	270 (63)
CD4 count — cells/mm³									
Mean change from baseline‡	54	113	122	69	122	128	61	116	124
Difference from placebo group (95% CI)		59 (34 to 84)	69 (44 to 93)		52 (23 to 81)	59 (30 to 87)		55 (36 to 74)	63 (44 to 82)

* All regimens in MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2 included optimized background therapy. Efficacy was assessed for all patients who received at least one dose of the study drug. P<0.001 for each comparison of a maraviroc group with the placebo group in the individual and combined studies.

† Missing values for patients who discontinued the study for any reason at or before week 48 were defined as equal to the baseline values.

‡ Data were available for 116 patients in the placebo group, 227 in the group receiving maraviroc once daily, and 233 in the group receiving maraviroc twice daily in MOTIVATE 1 and for 90, 180, and 185 patients, respectively, in MOTIVATE 2. This was a last-observation-carried-forward analysis.

En los dos estudios combinados, un total de 143 (68%) de los pacientes que tomaron placebo suspendieron el tratamiento en la semana 48, en comparación con 162 (39%) y 148 (35%) de los que tomaron Maraviroc una vez al día y dos veces al día, respectivamente. La razón más común para la interrupción fue la falta de eficacia en la opinión del investigador del sitio, basada en el fracaso del tratamiento definido por el protocolo. La interrupción se relacionó con eventos adversos en 11 pacientes (5%) que tomaron placebo en comparación con 20 (5%) que tomaron Maraviroc una vez al día y 19 (4%) tomaron Maraviroc dos veces al día. La duración media del tratamiento fue de 144 días en el grupo placebo, en comparación con 335 y 336 días en los grupos Maraviroc una vez al día y dos veces al día, respectivamente.

Los resultados de los ensayos controlados aleatorios (ECA) indican que en pacientes con tratamiento previo, Maraviroc, combinado con terapia de base optimizada (TBO), disminuye significativamente el nivel de ARN del VIH-1 en la sangre (carga viral) en comparación con placebo más TBO. El número de pacientes que lograron cargas virales indetectables y el aumento del recuento de células CD4 + también fue significativamente mayor en los que recibieron Maraviroc. Sin embargo, el estudio presenta varias limitaciones, entre ellas: que a pesar de haberse llevado a cabo en tres continentes, sólo el 10% de los enrolados fueron mujeres y menos del 20% no fueron caucásicos, lo que significa que la generalización de los resultados a otras poblaciones puede ser limitada. Los pacientes en los estudios MOTIVATE fueron fuertemente pretratados; más del 50% tenían ≤1 fármaco activo en su TBO y pocos pacientes tenían tipranavir o darunavir incluidos en su TBO. Por lo tanto, los TBO en los estudios MOTIVATE pueden no reflejar completamente los regímenes de tratamiento actuales que recomiendan las guías para pacientes altamente pretratados. El bloqueo CCR5 conlleva un riesgo potencial de disfunción inmune (infecciones, trastornos autoinmunes, tumores malignos) y los datos de seguridad disponibles son demasiado limitados para determinar los riesgos a largo plazo.

El estudio fue diseñado por el patrocinador, Pfizer Global Research and Development, con aportes de los investigadores del estudio cuyo autor del artículo es consultor remunerado de Pfizer.

Hardy (2010)

Hardy et al.³² Publicaron los resultados de un estudio en el cual evaluó los parámetros de seguridad y virológicos hasta a la semana 96. En base a los estudios MOTIVATE 1 y 2.

Resultados de eficacia:

Remisión virológica

Los pacientes que recibieron Maraviroc (dos o una vez al día) sin antecedentes de fracaso o intolerancia al tratamiento y con una carga viral de <50copias/mL a la semana 48, fueron seguidos hasta la semana 96.

Para los sujetos asignados a Maraviroc dos veces al día, cuyo tratamiento se mantuvo igual antes y después de la semana 48, el 41.3% tuvo una carga viral <50copias/mL a la semana 96, comparado con 46.5% a la semana 48. A los asignados a Maraviroc una vez al día, el 38.9% tuvieron una carga viral <50copias/mL a la semana 96 en comparación con el 43.5% en la semana 48. **(Figura N° 1).**

Recuperación inmunológica (incremento en el recuento de células CD4+)

En la semana 96, el cambio promedio desde la basal en el recuento de células T CD4+ fue +89 y +113 células/mm³ en los pacientes asignados a Maraviroc una vez al día y dos veces al día, respectivamente. Estos resultados fueron similares a los observados en la semana 48 (+92, +103 células/mm³ para una y dos veces al día, respectivamente). Es decir, el incremento no fue significativo a la semana 96

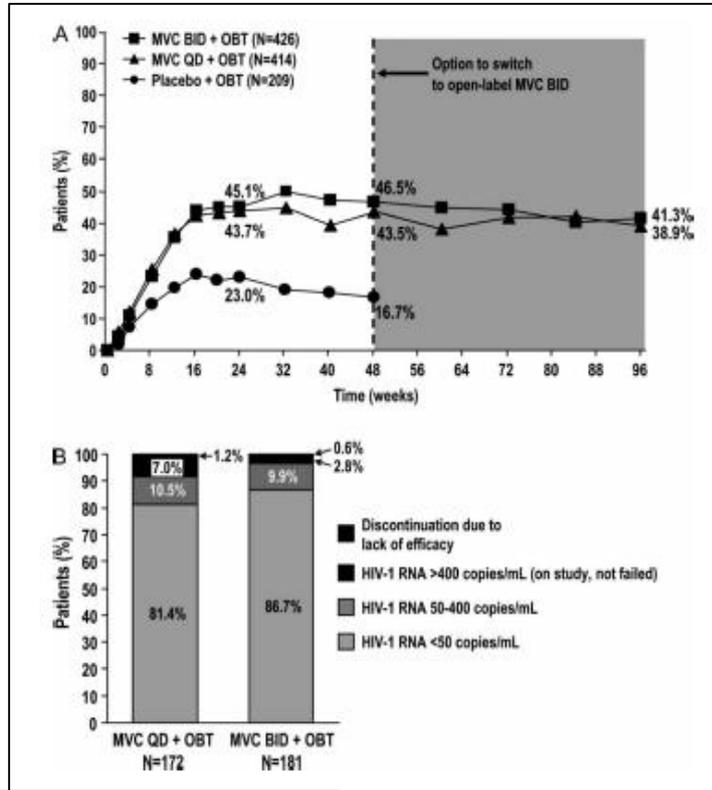


Figura N° 1. A. Porcentaje de pacientes con carga viral < 50copias/mL en la semana 96, y **B,** resultado virológico en la semana 96 de los pacientes con carga viral <50 copias/mL en la semana 48.

A, Placebo + OBT data excludes patients who switched to open label MVC BID at end of blinded therapy between weeks 48 and 96. MVC BID + OBT and MVC QD + BID data include those who switched to open-label MVC BID. B, Maraviroc groups include patients on blinded therapy and open-label Maraviroc twice a day. Lack of efficacy = HIV-1 RNA levels >3 times the baseline HIV-1 RNA level. Does not include patients who discontinued for lack of efficacy reasons: adverse events (n = 4); withdrew/lost to follow-up (n = 8); other reasons (n = 4); no discontinuation and no data at 96 weeks (n = 4).

³² Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J, Rajcic N, Goodrich J. Two-year safety and virologic efficacy of Maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 55(5): 558-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321258/pdf/nihms-276004.pdf>

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS/METAANALISIS

No se encontraron publicaciones

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

Se encontraron 30 publicaciones, de las cuales tras la lectura de títulos y resúmenes se seleccionó el ECA de Gulick (2014)³³ diseñado para este fin y los resultados de seguridad de Gulick (2008).

La Food and Drug Administration (FDA)³⁴ advierte que se ha reportado hepatotoxicidad que puede estar precedida por sarpullido grave u otras características de una reacción alérgica sistémica (por ejemplo, fiebre, eosinofilia, o IgE elevada). Los pacientes con signos o síntomas de hepatitis o reacción alérgica deben ser evaluados inmediatamente.

Interacciones de Maraviroc con otras drogas³⁵

Drugs	Net effect on CYP3A4	Effect on MVC concentrations	Recommended MVC dosage
Protease inhibitors			
Saquinavir ⁹²	Inhibits	Increase by 332%	150 mg/kg twice daily
Lopinavir/ritonavir ⁹²	Inhibits	Increase by 128%	150 mg/kg twice daily
Atazanavir ⁹²	Inhibits	Increase by 267%	150 mg/kg twice daily
Ritonavir ⁹²	Inhibits	Increase by 209%	150 mg/kg twice daily
Darunavir/ritonavir ⁹²	Inhibits	Increase by 229%	150 mg/kg twice daily
Tipranavir/ritonavir ⁹²	Inhibits	No effect	300 mg/kg twice daily
Fosamprenavir/ritonavir ⁹⁴	Inhibits	Increased by 152%	150 mg/kg twice daily
Nucleoside/nucleotide analog reverse-transcriptase inhibitors			
Lamivudine/zidovudine ⁹⁶	N/A	No effect	300 mg/kg twice daily
Tenofovir ⁹²	N/A	No effect	300 mg/kg twice daily
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors			
Efavirenz ^{96,99}	Induces	Decrease by 25%–40%	600 mg/kg twice daily
Etravirine ⁹²	Induces	Decrease by 60%	600 mg/kg twice daily
Lersivirine ¹⁰⁰	Induces	Increase by 3.4%	300 mg/kg twice daily
Nevirapine ⁹⁹	Induces	Increase by 101%	150 mg/kg twice daily
Integrase inhibitors			
Raltegravir ¹⁰⁰	Induces	Decrease by 20%	300 mg/kg twice daily
Elvitegravir/ritonavir ¹⁰⁰	Inhibits	Increase by 215%	150 mg/kg twice daily
Other (non-HIV) drugs			
Ethinylestradiol/levonorgestrel ⁹⁶	N/A	No effect	300 mg/kg twice daily
Ethanol ¹⁰⁷	N/A	No effect	300 mg/kg twice daily
Ketaconazole ⁹²	Inhibits	Increase by 338%	150 mg/kg twice daily
Cotrimoxazole ⁹⁵	Inhibits	No effect	300 mg/kg twice daily
Boceprevir ¹⁰⁶	Induces	Increase by 300%	150 mg/kg twice daily
Telaprevir ¹⁰⁶	Inhibits	Increase by 9%	300 mg/kg twice daily

Abbreviations: MVC, maraviroc; CYP3A4, cytochrome P450-3A4; N/A, not available.

³³ Gulick RM, Fatkenheuer G, Burnside R, Hardy WD, Nelson MR, Goodrich J, et al. Five-Year Safety Evaluation of Maraviroc in HIV-1–Infected Treatment-Experienced Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(1):78-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893710/pdf/qai-65-078.pdf>

³⁴ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de SELZENTRY® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

³⁵ Shawna M Woollard, Georgette D Kanmogne. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Design, Development and Therapy* 2015;9 5447–5468

Gulick R (2008)³⁶

Gulick et al. En la evaluación de seguridad de los estudios MOTIVATE 1 y 2, se reportaron los siguientes eventos adversos (**Tabla N° 1**):

Tabla N° 1. Eventos adversos identificados en los estudios MOTIVATE 1 y 2

	Placebo (N=209)	Maraviroc Once Daily (N=414)	Maraviroc Twice Daily (N=426)
Duration of treatment — patient-yr	111	300	309
Patients with ≥1 adverse event (of any grade) — no. of patients (%)			
All causes†	177 (85)	375 (91)	393 (92)
Related to treatment	94 (45)	205 (50)	219 (51)
Grade 2–4 adverse events (all causes) occurring in at least 5% of patients — no. of patients (%)			
Diarrhea	20 (10)	43 (10)	32 (8)
Fatigue	13 (6)	13 (3)	21 (4)
Fever‡	9 (4)	9 (2)	24 (6)
Headache§	12 (6)	22 (5)	9 (2)
Nausea	15 (7)	25 (6)	25 (6)
Upper respiratory tract infection	3 (1)	16 (4)	20 (5)
Death¶	2 (1)	6 (1)	9 (2)
Category C (AIDS-defining) adverse events — no.			
AIDS encephalopathy	0	1	0
Cryptosporidium gastroenteritis	1	1	0
Cytomegalovirus infection	0	1	2
Esophageal candidiasis‡	2	12	3
Herpesvirus infection	4	11	7
Kaposi's sarcoma	3	1	2
Lymphoma	2	2	2
Mycobacterial infection	0	0	1
Mycobacterium avium infection	2	0	2
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	2
Pneumonia**	4	3	1
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1	0	1
Total no. of category C events	19	32	23
No. of patients (%)	16 (8)	29 (7)	23 (5)
Aspartate aminotransferase elevation (maximum, all causes, without regard to baseline) — no. of patients/total no. of patients (%)††			
Grade 3 (>5 to 10 × upper limit of normal)	6/207 (3)	12/408 (3)	14/421 (3)
Grade 4 (>10 × upper limit of normal)	0/207	4/408 (1)	6/421 (1)
Alanine aminotransferase elevation (maximum, all causes, without regard to baseline) — no. of patients/total no. of patients (%)††			
Grade 3 (>5 to 10 × upper limit of normal)	6/207 (3)	16/408 (4)	7/421 (2)
Grade 4 (>10 × upper limit of normal)	1/207 (<1)	2/408 (<1)	4/421 (1)

* All regimens included optimized background therapy. There was no evidence of significant differences in adverse events among the study groups except as noted. Comparisons were conducted post hoc and were not adjusted for duration of treatment or multiple testing.

† P=0.01 for these values (three-way comparison).

‡ P=0.04 for these values (three-way comparison).

§ P=0.03 for these values (three-way comparison).

¶ Causes of death were as follows: in the placebo group, pneumonia and sudden death; in the group that received maraviroc once daily, anorexia, bacterial pneumonia, cerebrovascular accident, myocardial infarction/acute heart failure/coronary-artery atheroma, respiratory failure, and septic shock; and in the group that received maraviroc twice daily, cardiorespiratory arrest, cerebrovascular accident, chronic obstructive pulmonary disease, progression of HIV infection, hypertensive heart disease, multiple organ failure, suicide, T-cell lymphoma, unknown.

La frecuencia de efectos adversos fue similar y no se encontraron diferencias en la relación de efectos adversos de cualquier causa (85% en placebo, 91% en Maraviroc 1 vez al día, 92% en Maraviroc 2 veces al día, $p=0,01$), el porcentaje de pacientes retirados del estudio por efectos adversos (3% en los 3 grupos) y la relación de efectos adversos graves (18%, 18% y 21%, respectivamente). Se encontró una proporción que difería significativamente entre los grupos para fiebre (4% en placebo, 2% en Maraviroc 1 vez al día y 6% en Maraviroc 2 veces al día, $p=0,04$) y cefalea (6%, 5% y 2%, respectivamente, $p=0,03$).

³⁶ Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al; MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 359(14):1429-41. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0803152>

Un total de 17 pacientes murieron durante el tratamiento, sin diferencias significativas entre los tres grupos (placebo, 2 pacientes [1%], 1 de los cuales había recibido Maraviroc, Maraviroc una vez al día, 6 [1%] y Maraviroc dos veces diariamente, 9 [2%]); ninguna de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento. Hubo 74 eventos de categoría C en 68 pacientes durante el tratamiento, sin diferencias significativas entre los grupos, a excepción de la candidiasis esofágica (en 2 pacientes en el grupo placebo, 12 en el grupo que recibió Maraviroc una vez al día y 3 en el grupo que recibió Maraviroc dos veces al día, $P = 0.04$) (Tabla 1).

Como la señalización mediada por CCR5 está implicada en las respuestas inflamatorias en varios niveles, su inhibición por Maraviroc conlleva un riesgo potencial de disfunción inmune (infecciones, trastornos autoinmunes, tumores malignos). Se informó que las infecciones de las vías respiratorias superiores y el herpes simple son más comunes con Maraviroc en comparación con el placebo según los datos ajustados por exposición que no se presentan. En las semanas 24 y 48 las frecuencias de eventos y tumores malignos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fueron similares entre los grupos, y no se informaron trastornos autoinmunes. Sin embargo, la exposición es corta en relación con el desarrollo de tumores malignos.

Gulick R (2014)³⁷

Gulick et al. En un estudio realizado por Gulick, et al.; se evaluó la seguridad de Maraviroc hasta por 5 o más años, en pacientes con tratamiento previo, infectados con VIH, enrolados en 2 grandes estudios de fase 3 (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2). De un total de 3244 pacientes, 1075 sujetos fueron aleatorizados originalmente a los estudios MOTIVATE. La distribución de los grupos de tratamiento se muestra en la **Figura Nº 2**. La incidencia y tasas de sobrevida y eventos clínicos seleccionados ocurridos durante los 5 años del estudio se reportaron en la **Tabla Nº 2**.

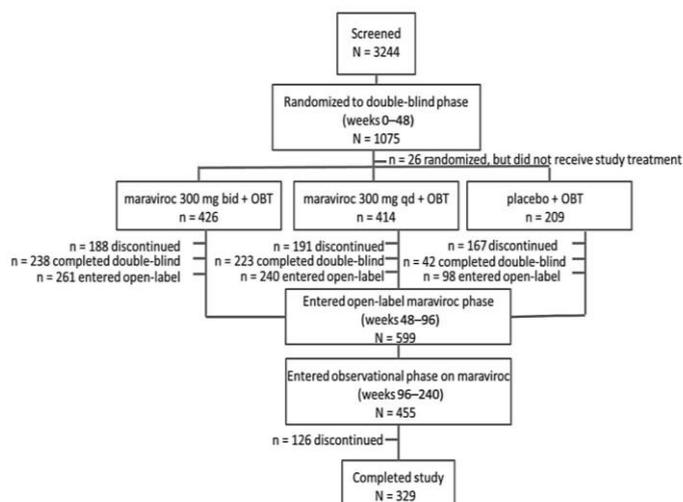


Figura Nº2. Disposición de sujetos de estudio

Tabla Nº 2. Incidencia de muerte y eventos adversos seleccionados a 5 años, en 938 sujetos que recibieron Maraviroc (exposición total 2639 pacientes-año)

End Point	Nº (%) de sujetos de estudio	Nº de eventos	Tasa de eventos sin procesar (eventos por 100 pacientes-año)*	Tasa de incidencia (eventos por 100 pacientes-año)**
Muerte	46 (5)	46	1.7	1.7
Eventos de SIDA	78 (8)	98	3.7	3.1
Falla hepática	5 (0.5)	5	0.2	0.2
Infección juzgada como un evento adverso grave	114 (12)	163	6.2	4.7

³⁷ Gulick RM, Fatkenheuer G, Burnside R, Hardy WD, Nelson MR, Goodrich J, et al. Five-Year Safety Evaluation of Maraviroc in HIV-1–Infected Treatment-Experienced Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65(1):78-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893710/pdf/qai-65-078.pdf>

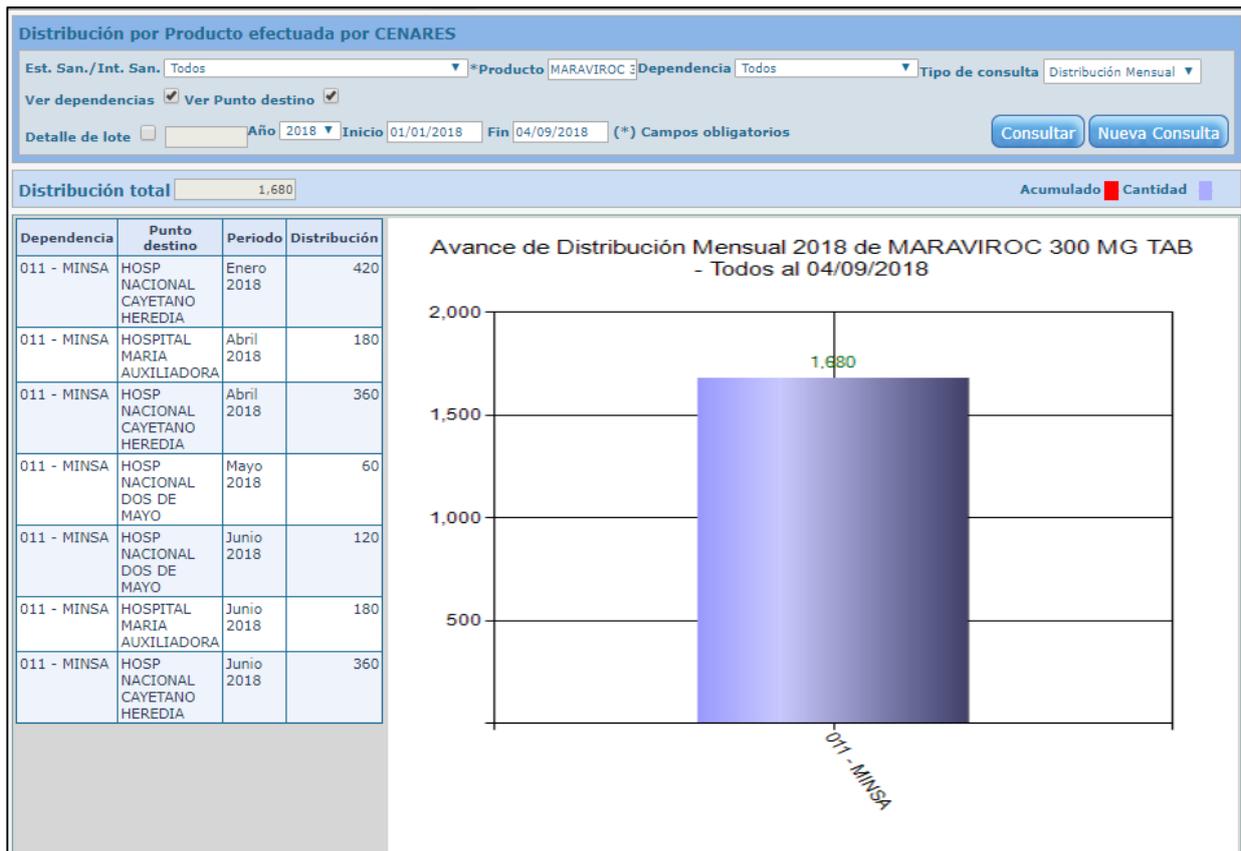


End Point	N° (%) de sujetos de estudio	N° de eventos	Tasa de eventos sin procesar (eventos por 100 pacientes-año)*	Tasa de incidencia (eventos por 100 pacientes-año)**
Malignidades	61 (6)	79	3	2.4
Infarto de miocardio o isquemia cardíaca	26 (3)	30	1.1	1
Rabdomiolisis	5 (0.5)	5	0.2	0.2

La incidencia de estas variables seleccionadas para sujetos tratados con Maraviroc en esta fase observacional, fue consistente con la incidencia en anteriores puntos de tiempo en los estudios.

X. RESUMEN DE ADQUISICIONES Y CONSUMOS

Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud. (CENARES)³⁸ adquirió en este año alrededor de 1680 tabletas de Maraviroc de 300mg que fueron distribuidos a los hospitales: Hospital Nacional Cayetano Heredia, Hospital María Auxiliadora y Hospital Nacional 2 de Mayo, sin contar con la autorización previa de utilización de medicamentos fuera del PNUME, por parte de DIGEMID como establece la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 aprobada por RM N° 540-2011/MINSA y su modificatoria la RM N° 721-2016/MINSA.



Fuente: CENARES

³⁸ Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud. (CENARES). Accesado agosto 2018. http://intranet.cenares.minsa.gob.pe/cenares/abastecimiento/DISTRIBUCION/wf_distribucion_por_producto.aspx



Datos de consumo de Maraviroc 300mg tableta en el Hospital María Auxiliadora y el Hospital Nacional Cayetano Heredia.³⁹

Establecimiento	Dic 2017	Feb 2018	Mar 2018	Abr 218	May 2018	Jun 2018	Jul 2018	Fecha Venc	Mes - año	Stock total	Consumo total
HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	31	28	42	30	33	4	60	2021-10-30	201807	120	228
HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA	0	0	120	0	120	4	60	2020-06-01	201807	540	540

La DGIESP, en el informe presentado a la DIGEMID, no reporta el número de pacientes que ya están siendo tratados en la actualidad con Maraviroc como se evidencia en los datos de consumo y en la información obtenida del CENARES. Más aún, si estos pacientes dieron positivo a la prueba de tropismo CCR5, realizada por el Instituto Nacional de Salud, de acuerdo a lo establecido en su Norma Técnica de Salud para la atención integral del adulto con infección por el VIH.

XI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

No se puede comparar el costo con otras alternativas al tratarse del primer fármaco comercializado del grupo de los inhibidores del CCR5 y que en el caso de multirresistentes hay que combinar las distintas alternativas de rescate según los resultados de sensibilidad genotípica.

Análisis de costos de Maraviroc

Precio: obtenido de CENARES⁴⁰ que adquirió Maraviroc 300mg tabletas a S/. 25.50

Dosis: 300mg dos veces al día

Casos: estimados por la DGIESP: 50

Medicamento	Dosis (mg)*	Costo/Unidad S/.	Costo/Día S/.	Costo/año S/.
Maraviroc 300mg tableta	300mg/dos veces al día	25.50	51.00	18,615

El tratamiento con Maraviroc de 300mg tabletas tiene un costo anual de S/ 18,615 por cada paciente. Si consideramos los 50 casos estimados por la DGIESP, el costo del tratamiento ascendería a S/ 930,750 por año.

XII. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

En la Food and Drug Administration (FDA), Maraviroc se encuentra aprobado desde agosto del 2007, indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales, para tratamiento únicamente de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) CCR5-trópico en pacientes de 2 años o más que pesen al menos 10 kg.⁴¹

Limitaciones de su uso: No se remienda en pacientes con VIH-1 dual/mixto o CXCR4-trópico.

La European Medicines Agency (EMA), el 18/09/07, autorizó el uso de Maraviroc en la Unión Europea, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes, y niños a partir de 2 años de edad con un peso mínimo de 10 kg, con tratamiento previo e infectados solamente por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable.

³⁹ DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>

⁴⁰ Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud. CENARES. Accesado Setiembre 2018 http://intranet.cenares.minsa.gob.pe/cenares/abastecimiento/DISTRIBUCION/wf_pecosas.aspx

⁴¹ Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de SELZENTRY® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.



Esta indicación se basa en los datos de seguridad y eficacia de dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, en pacientes pre-tratados.⁴²

Solo debe utilizarse Maraviroc si se detecta únicamente VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir, cuando no se detecte virus con tropismo CXCR4 ni dual/mixto), determinado por un método de detección debidamente validado y sensible. En los ensayos clínicos de Maraviroc se utilizó el test Monogram Trofile. Actualmente se están evaluando otros tests fenotípicos y genotípicos. No se puede predecir el tropismo viral mediante la historia del tratamiento ni mediante análisis de muestras almacenadas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁴³, autoriza el uso de Maraviroc en España tomando como base las indicaciones autorizadas por la EMA. Por otro lado, en la base de datos de medicamentos de la Health Canada,⁴⁴ el Maraviroc, se encuentra autorizado para las mismas indicaciones contempladas por la FDA, precisando las mismas recomendaciones de uso de este medicamento emitidas por esta agencia.

Cabe señalar, que Maraviroc, no se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS tanto para adultos como para niños.^{45,46}

XIII. CONCLUSIONES

1. El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial. En el 2017, 940,000 personas fallecieron por causas relacionadas con el VIH en todo el mundo y se produjeron 1,8 millones de nuevas infecciones. A finales de ese mismo año, aproximadamente 36,9 millones de personas vivían con el VIH de las cuales 21,7 millones tuvieron acceso al tratamiento antirretroviral. En el Perú, en el 2017 alrededor de 72 mil personas vivían con VIH entre adultos y niños, de las cuales 48 409 mil (67%) accedieron al tratamiento antirretroviral. Ese mismo año se produjeron 2,800 nuevas infecciones por VIH y 2,100 muertes debidas a VIH/SIDA.
2. La falla virológica generalmente es el resultado de una mala adherencia a un régimen de terapia antirretroviral (TAR) o de interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento que dificultan la absorción. Los pacientes con falla virológica pueden o no tener virus resistentes a los medicamentos. El riesgo de desarrollar resistencia a los medicamentos depende, en parte, del tipo de régimen, así como del nivel de adherencia.
El espectro de resistencia a los medicamentos en un paciente individual puede variar desde una resistencia mínima que afecta la actividad de uno o dos fármacos a la resistencia a múltiples fármacos que incluye resistencia a varias clases de fármacos (INTI, INNTI y/o INSTI).
La prueba de resistencia preferida para los pacientes con falla virológica mientras toman su primer o segundo régimen es la prueba genotípica. Los pacientes que han fallado a múltiples regímenes pueden necesitar pruebas adicionales (por ejemplo, Fenotipo de resistencia farmacológica y prueba de tropismo) para determinar qué agentes tienen mayor probabilidad de producir supresión virológica.

⁴² European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de CELSENTRI® (Maraviroc) [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

⁴³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. Fecha de consulta Agosto 2018. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>

⁴⁴ Health Canada. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2018]. URL disponible: <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=807&query=Maraviroc>

⁴⁵ WHO Model Lists of Essential Medicines [Internet]. 20th. Geneva: WHO; 2017. [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

⁴⁶ WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 6th. Geneva: WHO; 2017. [En línea]. [Fecha de consulta: Setiembre 2018]. URL disponible: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>



3. Con respecto a las recomendaciones de los sumarios; DYNAMED, de manera general indica que los fármacos con mecanismos de acción únicos pueden ser efectivos en pacientes con resistencia a otros agentes y estos incluyen enfuvirtida y Maraviroc; BEST PRACTICE señala que los medicamentos aprobados por la FDA incluyen Maraviroc y enfuvirtida. Sin embargo, su lugar exacto en la terapia aún no se ha determinado. Por otro lado, en personas que tienen virus resistentes a los medicamentos donde un Inhibidor de la proteasa completamente activo no está disponible; UPTODATE, refiere que es muy probable que se alcance la supresión virológica si el paciente es naïve a un INSTI, por lo que recomienda dolutegravir que puede ser combinado con dos INTI (al menos uno siendo completamente activo) y alternativamente, se puede usar un régimen que incluye al menos dos y preferiblemente tres agentes completamente activos de al menos dos clases de fármacos en base a pruebas adicionales para determinar si estos medicamentos son total o parcialmente activos en las clases existentes. Por lo tanto, si se está considerando un antagonista CCR5 como parte del régimen alternativo, se debe obtener un ensayo de tropismo para excluir la presencia de virus CXCR4 que convertiría esta clase de fármacos en inactivos.
4. Con respecto a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, la OMS no hace ninguna recomendación con respecto al uso de Maraviroc, ni en segunda, ni en tercera línea; la guía de la asociación británica de VIH (BHIVA) y la guía del departamento de salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS) recomienda en pacientes con fracaso virológico con resistencia a múltiples clases de antirretrovirales y pocas opciones de tratamiento cambiar a un nuevo régimen de ART que contiene al menos dos y preferiblemente tres agentes plenamente activos, la guía británica recomienda DR/r o TPV/r y un agente con un nuevo mecanismo (CCR5 o INSTI) con ETV o una opción basada en la susceptibilidad viral. La guía no recomienda el uso de Maraviroc para aumentar el recuento de células CD4 en ausencia de virus trópico CCR5, y la guía de los Estados Unidos recomienda que si se considera el uso de Maraviroc como parte del régimen siempre debe realizarse un ensayo para determinar el co-receptor usado por el VIH-1.
5. Maraviroc pertenece a una clase terapéutica denominada antagonistas de CCR5. Se une de forma selectiva y reversible a los correceptores de quimiocina CCR5 localizados en células CD4 humanas, impidiendo la entrada en las células del VIH-1 con tropismo CCR5. La absorción de Maraviroc es variable con múltiples picos (0.5 a 4 horas) y se une aproximadamente en un 76% a las proteínas plasmáticas con un volumen de distribución de 194 L aproximadamente. Su metabolismo es hepático, vía CYP3A a metabolitos inactivos. Su biodisponibilidad es del 23% al 33%. Su vida media de eliminación es entre 14 a 18 horas. Su excreción es 20% aproximadamente en la orina (8% como droga inalterada) y 76% en las heces (25% como droga inalterada).
6. En cuanto a la eficacia y seguridad del medicamento Maraviroc en pacientes previamente tratados y con resistencia a múltiples clases de antirretrovirales se encontraron solo 02 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de Maraviroc a las 48 y 96 semanas, respectivamente y 1 estudio de la seguridad a los 5 años de uso. El primero incluyó dos ensayos clínicos realizados en pacientes con tropismo CCR5 (MOTIVATE-1 y MOTIVATE-2). Los pacientes incluidos en los ensayos, habían sido ya tratados con varios antirretrovirales y con resistencia a uno o más de esta clase de fármacos (análogos nucleósidos, no análogos e inhibidores de la fusión) y al menos a dos inhibidores de la proteasa. Los resultados del estudio mostraron mayor eficacia que placebo en cuanto a disminución de carga viral y aumento de CD4, tanto en el análisis por separado como en el combinado a las 48 semanas. Sin embargo el estudio presenta varias limitaciones, entre ellas: que a pesar de haberse llevado a cabo en tres continentes, sólo el 10% de los enrolados fueron mujeres y menos del 20% no fueron caucásicos, lo que significa que la



generalización de los resultados a otras poblaciones puede ser limitada. Los pacientes en los estudios MOTIVATE fueron fuertemente pretratados; más del 50% tenían ≤ 1 fármaco activo en su TBO y pocos pacientes tenían tipranavir o darunavir incluidos en su TBO. Por lo tanto, los TBO en los estudios MOTIVATE pueden no reflejar completamente los regímenes de tratamiento actuales que recomiendan las guías para pacientes altamente pretratados. El bloqueo CCR5 conlleva un riesgo potencial de disfunción inmune (infecciones, trastornos autoinmunes, tumores malignos) y los datos de seguridad disponibles son demasiado limitados para determinar los riesgos a largo plazo. A la semana 96 los resultados fueron similares a la semana 48. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron de tipo gastrointestinal y dolor de cabeza. En la información de prescripción de EEUU aparece un recuadro negro de advertencia respecto a la hepatotoxicidad y la importancia de una evaluación inmediata de los pacientes que presentan signos o síntomas de hepatitis o reacción alérgica. En el estudio de seguridad a los 5 años con el uso de Maraviroc, los eventos reportados fueron falla hepática, rabdomiolisis, eventos de SIDA, malignidades, infarto de miocardio o isquemia cardíaca y muerte.

7. Las agencias reguladoras autorizan el uso de Maraviroc en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes, y niños a partir de 2 años de edad con un peso mínimo de 10 kg, con tratamiento previo e infectados solamente por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable determinado por un método de detección debidamente validado y sensible. Maraviroc, no se encuentra incluido en la Lista de Medicamentos Esenciales de La OMS.
8. Sin considerar los costos de tratamiento de la terapia de base optimizada y los costos de la prueba de tropismo CCR5, el costo de Maraviroc 300mg tabletas para cubrir el tratamiento de los 50 casos estimados por la DGIESP ascendería a S/. 930,750 por año.

En relación a lo anteriormente expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, autoriza el uso de Maraviroc en pacientes en los cuales se cumplan las siguientes condiciones:

- a. Pacientes infectados con cepas de VIH-1 con tropismo CCR5 positivo, confirmado de acuerdo a lo establecido en la Norma Técnica de Salud de atención integral del adulto con infección por el VIH.
- b. Ampliamente tratados y con resistencia documentada a múltiples antirretrovirales (2 ó 3 clases de antirretrovirales) con test genotípico reciente (< 6 meses) y que tengan signos evidentes de replicación activa del VIH-1
- c. En combinación con al menos 2 fármacos activos.

La DGIESP, a través de su Dirección de prevención y Control de VIH/SIDA, Enfermedades de Transmisión Sexual y Hepatitis; deberá asumir las medidas que garanticen una correcta selección de pacientes candidatos a recibir la terapia con Maraviroc, en base a la Norma Técnica de Salud; así como el monitoreo correspondiente de los pacientes bajo tratamiento, dado el alto impacto económico que estaría representando a nuestro sistema público de salud (S/.930, 750)