



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 35-2021

ENFUVIRTIDA

90mg/ml polvo liofilizado para  
solución inyectable

TERAPIA DE RESCATE EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL  
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)- SIDA,  
CON TRATAMIENTO PREVIO

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales-PNUME)

Lima, Agosto de 2021

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU*  
*Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM*



## **Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**

Carmen Ponce Fernández

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - UFURM

### **Equipo Técnico Decisor - PNUME:**

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

### **Equipo Técnico Facilitador:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### **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. Enfuvirtida 90mg/ml polvo liofilizado para solución inyectable. Terapia de rescate en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) - SIDA, con tratamiento previo. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 35-2021. Lima. Perú. Agosto 2021.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

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

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



## TABLA DE CONTENIDO

<b>I. ANTECEDENTES</b>	<b>4</b>
<b>II. DATOS DE LA SOLICITUD</b>	<b>4</b>
<b>III. DATOS DEL MEDICAMENTO</b>	<b>4</b>
<b>IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>a. PREGUNTA CLÍNICA</b>	<b>5</b>
<b>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA</b>	<b>6</b>
<b>5.1 EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>7</b>
<b>5.2 TERAPIA</b>	<b>7</b>
<b>5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO</b>	<b>8</b>
<b>VI. TRATAMIENTO</b>	<b>10</b>
<b>a. SUMARIOS</b>	<b>11</b>
<b>b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA</b>	<b>12</b>
<b>VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>13</b>
<b>a. META-ANÁLISIS EN RED</b>	<b>13</b>
<b>VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD</b>	<b>24</b>
<b>a. AGENCIAS DE PAISES DE AVS</b>	<b>24</b>
<b>b. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</b>	<b>25</b>
<b>IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	<b>28</b>
<b>X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE CONSUMO</b>	<b>28</b>
<b>XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO</b>	<b>29</b>
<b>a. AGENCIAS REGULADORAS</b>	<b>29</b>
<b>b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE OMS</b>	<b>32</b>
<b>XII. RESUMEN</b>	<b>32</b>
<b>XIII. CONCLUSIONES</b>	<b>33</b>



## I. ANTECEDENTES

El Seguro Social de Salud (EsSalud) a través del Instituto Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), solicita incluir en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), el medicamento Enfuvirtida 90mg/ml polvo liofilizado para solución inyectable, para la terapia de rescate en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) - SIDA, con tratamiento previo.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Enfuvirtida 90mg/ml polvo liofilizado para solución inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Terapia de rescate en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) - SIDA, con tratamiento previo.
<b>Institución que lo solicita:</b>	EsSalud - Instituto Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)
<b>Número de casos anuales:</b>	30 casos

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Enfuvirtida
<b>Formulación</b>	Enfuvirtida 90mg/ml polvo liofilizado para solución inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	Cuenta con un (01) registro sanitario vigente (hasta el 14/05/2024)
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	----

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-SIDA, con tratamiento previo Enfuvirtida 90mg/ml inyectable será más eficaz y seguro para la terapia de rescate?

<b>P</b>	Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)- SIDA, con tratamiento previo
<b>I</b>	Enfuvirtida + Terapia de Base Optimizada
<b>C</b>	Maraviroc Terapia de Base Optimizada
<b>O</b>	Carga viral, Eventos adversos

<sup>1</sup> Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Registro de Productos Farmacéuticos. Fecha de acceso: Julio 2021.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso: Julio 2021.

## 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 Haynes<sup>3</sup> 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, Medscape, Medline, The Cochrane Library, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, Registro Sanitario de productos farmacéuticos de la DIGEMID.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria 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.

### Términos de búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y fecha de publicación. (Anexo N° 1)

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH o HIV) es un retrovirus que se introdujo por primera vez en humanos en África alrededor de 1920. El riesgo de transmisión de personas infectadas a no infectadas varía según la ruta de exposición, la carga viral de la persona transmisora y las intervenciones preventivas utilizadas por las personas infectadas y no infectadas en el momento de la interacción.<sup>4</sup>

Sin tratamiento, la infección por VIH conduce casi invariablemente al síndrome clínico del SIDA, que tiene una esperanza de vida de aproximadamente 3 años desde el momento del diagnóstico del SIDA.

La terapia antirretroviral (ART o TAR) puede tener un beneficio para las personas que viven con el VIH y que pueden mantener la carga viral del VIH suprimida. En los pacientes que utilizan ART que permanecen virológicamente suprimidos y mantienen recuentos de células T CD4 > 500 células / mL, la supervivencia parece ser casi equivalente a la de personas sin VIH con comorbilidades similares. En los pacientes que usan TAR y que permanecen virológicamente suprimidos, el riesgo de transmisión se reduce a cero (indetectable = intransmisible).

<sup>3</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5

<sup>4</sup> Overview of HIV Infection. DYNAMED. Fecha de acceso: Agosto 2021. <https://www.dynamed.com/condition/overview-of-hiv-infection>



## Valoración

La CDC recomienda un algoritmo de prueba de 3 pasos que incluye 2 inmunoensayos y una prueba de amplificación de ácido nucleico confirmatoria. El Western blot del VIH ya no se recomienda como prueba de diagnóstico de confirmación.

Los pacientes con infección por VIH se presentan con mayor frecuencia en la atención médica con:

- prueba de detección positiva hecha por solicitud del paciente o del médico
- VIH agudo
- Infección oportunista relacionada con el VIH
- Neoplasia maligna relacionada con el VIH

Una evaluación médica inicial debe incluir:

- un historial médico completo con atención específica a los factores de riesgo del VIH en curso, las condiciones médicas y psiquiátricas crónicas.
- enfoque específico en los medicamentos actuales, incluida la profilaxis previa o posterior a la exposición, exposiciones previas a antirretrovirales y exposiciones ocupacionales o no ocupacionales relevantes para la adquisición de patógenos oportunistas y no oportunistas.
- un examen físico completo que incluya exámenes de fondo de ojo, recto y ginecológico cuando sea apropiado.
- evaluación de laboratorio que incluye análisis de sangre completo, electrolitos, pruebas de función renal y hepática, recuento de células T CD4 y carga viral del VIH, pruebas de resistencia al VIH, glucosa en sangre en ayunas y lípidos.
- detección de enfermedades de transmisión sexual, tuberculosis, infecciones por hepatitis B y C, toxoplasmosis y criptococosis, así como otras enfermedades fúngicas endémicas según lo indiquen las exposiciones geográficas.

Asimismo, es necesario brindar asesoramiento sobre los aspectos básicos de la infección su evolución y pronóstico, la prevención de la transmisión y preparar al paciente para comenzar el TAR según las condiciones psicosociales y médicas.

## **5.1 EPIDEMIOLOGIA**

Basado en data de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los estimados de incidencia y prevalencia a nivel mundial para el año 2019 fueron los siguientes:

Incidencia y prevalencia estimadas de la infección por el VIH en todo el mundo en 2019:

- 38 millones de personas que viven con el VIH
- Se produjeron 1,7 millones de nuevas infecciones por el VIH
- 690,000 muertes ocurrieron debido al VIH

Prevalencia de la infección por el VIH por área geográfica en 2019

- 25,7 millones en África
- 3,7 millones en el sudeste asiático
- 3,7 millones en las Américas
- 2,6 millones en Europa
- 1,9 millones en el Pacífico Occidental
- 0,4 millones en el Mediterráneo oriental



En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades reporta lo siguiente: <sup>5</sup>

- Casos acumulados de VIH a Setiembre 2020: 133,918 casos de VIH\* y casos SIDA 45,260
- Número de personas viviendo con VIH/SIDA en 2017: 72,000 personas
- Epidemia concentrada en HSH (prevalencia 12.4%\*) vs. población general (prevalencia 0.23%\*)
- La transmisión es predominantemente sexual (97,6%)
- Relación hombre/mujer: 4/1
- Lima y Callao concentran el 70% de los casos

## 5.2 PACIENTES CON EXPERIENCIA AL TRATAMIENTO QUE FRACASAN A LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR) <sup>6</sup>

El objetivo de la terapia antirretroviral es suprimir el ácido ribonucleico (ARN) del VIH en plasma por debajo de los límites inferiores de detección del ensayo (por ejemplo <20 copias/ml). 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 fracaso virológico en su régimen antirretroviral. Tales individuos requieren una evaluación detallada para determinar el motivo del fracaso y el mejor enfoque para lograr la supresión viral.

El fracaso virológico 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, el fracaso virológico 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 bajo nivel de viremia (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 el fracaso virológico:

El fracaso virológico generalmente es el resultado de una mala adherencia a un régimen de terapia antirretroviral (TAR) o de interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento que dificultan la absorción. Los pacientes con fracaso virológico 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 fracaso virológico 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

<sup>5</sup>Boletín Mensual. Situación epidemiológica del VIH-Sida en el Perú. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Fecha de acceso: Agosto 2021. A través de [https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/vih-sida/vih-sida\\_20209.pdf](https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/vih-sida/vih-sida_20209.pdf)

<sup>6</sup> Daar ES, Bartlet JG, Mitty J. Evaluation of the treatment-experienced patient failing HIV therapy. UpToDate®. [Internet]. Literature review current through: Jun 2021. [Fecha de consulta: Agosto 2021]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



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:<sup>7</sup>

- Evaluar la adherencia, las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento, la tolerabilidad del fármaco, el historial de TARV, el nivel de ARN del VIH y las tendencias del recuento de células T CD4 a lo largo del tiempo, y los resultados de las pruebas de resistencia a fármacos anteriores y actuales.
- Prueba de resistencia a los medicamentos :
  - debe realizarse mientras el paciente está tomando un régimen antirretroviral que falla o, si no es posible, dentro de las 4 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento ( recomendación fuerte )
  - se puede considerar en algunos casos después de > 4 semanas de interrupción del tratamiento, en el entendido de que la falta de evidencia de resistencia no excluye la posibilidad de niveles bajos de mutaciones ( recomendación débil )

### Pacientes con virus resistente a medicamento:

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 fracasado a 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 fracaso virológico en la que la falta inicial de éxito puede haberse dado 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 Inhibidor de Proteasas (IP) potenciado farmacológicamente o dolutegravir).

**Las pruebas de resistencia adicional.** Las pruebas de resistencia adicionales pueden ser útiles al seleccionar 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:

<sup>7</sup> HIV treatment failure. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2021]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>



- **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 el médico necesite 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 prolongado 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 del fracaso virológico, 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.

### 5.3 DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

#### ENFUVIRTIDA 90mg/ml Inyectable

Grupo farmacoterapéutico: Otros antivirales. Código ATC: J05A X07.<sup>8</sup>

#### PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

**Mecanismo de acción:** La enfuvirtida es un miembro de la clase terapéutica denominada inhibidores de la fusión. Se trata de un inhibidor de la reordenación estructural de la gp41 de VIH-1 y actúa uniéndose extracelularmente a esta proteína del virus de manera específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del ARN viral en dicha célula.

<sup>8</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Enfuvirtide 90 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable. [En línea]. Fecha de última renovación: 2008. [Fecha de consulta: 21 de julio 2021]. URL disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03252001/FT\\_03252001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03252001/FT_03252001.html)



**Actividad antiviral in vitro:** La susceptibilidad basal a la enfuvirtida, medida en VIH recombinantes que contenían genes procedentes de muestras de ARN del VIH de pacientes de ensayos en fase III, resultó en una media geométrica EC50 de 0,259 microgramo/ml (media geométrica + 2DE = 1,96 microgramo/ml) en un ensayo de entrada de recombinación de genotipos VIH. Además, la enfuvirtida inhibió la fusión entre células mediada por la cubierta del VIH-1. Los estudios de combinación de enfuvirtida con miembros representativos de las distintas clases antirretrovirales mostraron una actividad antiviral de aditiva a sinérgica y la ausencia de antagonismo. No se ha establecido ninguna relación entre la sensibilidad in vitro del VIH-1 a la enfuvirtida y la inhibición de la replicación de VIH-1 en la especie humana.

**Resistencia a los antirretrovirales:** La supresión viral incompleta puede llevar al desarrollo de resistencia farmacológica a uno o más componentes del tratamiento.

**Resistencia in vitro a la enfuvirtida:** Se han seleccionado cepas de VIH-1 in vitro con menor sensibilidad a la enfuvirtida que contienen sustituciones en los aminoácidos (aa) 36-38 del ectodominio gp41. Estos cambios se correlacionan con varios niveles de disminución en la sensibilidad a la enfuvirtida de cepas de VIH con mutación específica de sitio.

**Resistencia in vivo a la enfuvirtida:** Se observó una reducción de la susceptibilidad a la enfuvirtida de más de 4 veces al comparar los recombinantes VIH que contenían genes env, obtenidos a partir de muestras de ARN del VIH tomadas antes de la semana 24, y procedentes de 187 pacientes participantes en los ensayos clínicos en fase III, frente a las muestras pretratamiento correspondientes. De estos, 185 (98,9%) genes env portaban sustituciones específicas en la región del aa 36-45 de la gp41. Las sustituciones observadas, en orden decreciente de frecuencia, se localizaron en los aminoácidos de las posiciones 38, 43, 36, 40, 42 y 45. Cada sustitución única específica en estos residuos de la gp41 originó una disminución gradual en la susceptibilidad viral recombinante a la enfuvirtida en comparación con las condiciones iniciales. Los cambios de la media geométrica oscilaban entre 15,2 veces para V38M y 41,6 veces para V38A. Los ejemplos de sustituciones múltiples fueron insuficientes para determinar un patrón de sustituciones consistente o su efecto en la susceptibilidad viral a la enfuvirtida. No se ha establecido ninguna relación entre estas sustituciones y la eficacia in vivo del tratamiento con enfuvirtida. La disminución de la sensibilidad viral estaba correlacionada con el grado de resistencia pretratamiento a la terapia optimizada.

**Resistencia cruzada:** Como consecuencia de la nueva diana viral, la enfuvirtida se muestra igual de eficaz in vitro frente a las cepas salvajes de laboratorio y clínicas que frente a aquellas con resistencia a 1, 2 ó 3 clases de antirretrovirales diferentes (INTI, INNTI, IP). A la inversa, las mutaciones de los aminoácidos 36-45 de la gp41, que confieren resistencia a la enfuvirtida, no deberían dar resistencia cruzada a otras clases de antirretrovirales.

## PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas de la enfuvirtida se han examinado en adultos y niños infectados por el VIH-1.

**Absorción:** La biodisponibilidad absoluta tras la administración subcutánea de 90 mg de enfuvirtida en el abdomen resultó de  $84,3 \pm 15,5\%$ . La Cmax media ( $\pm$  DE) fue de  $4,59 \pm 1,5$  microgramo/ml, y el AUC fue de  $55,8 \pm 12,1$  microgramo\*h/ml. La absorción subcutánea de la enfuvirtida es proporcional a la dosis administrada en el intervalo de 45 a 180 mg. La absorción subcutánea de la dosis de 90 mg es comparable cuando se inyecta en el abdomen, el muslo o el brazo. El valor medio de concentración plasmática mínima en estado estacionario varió entre 2.6 y 3.4 microgramo/ml en cuatro ensayos diferentes (N= 9 a 12).



**Distribución:** El volumen de distribución en el estado estacionario tras la administración intravenosa de una dosis de 90 mg de enfuvirtida fue de  $5.5 \pm 1.1$  L. La enfuvirtida se une en un 92% a las proteínas del plasma infectado por el VIH, en un intervalo de concentraciones plasmáticas de 2 a 10 microgramo/ml. La enfuvirtida se une sobre todo a la albúmina y, en menor medida, a la glicoproteína ácida  $\geq 1$ . En los estudios in vitro, la enfuvirtida no fue desplazada de su lugar de unión por otros fármacos, ni tampoco desplazaba a otros fármacos de sus lugares de unión. Se han notificado niveles insignificantes de enfuvirtida en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con VIH.

**Biotransformación:** La enfuvirtida, como péptido que es, se cataboliza en sus aminoácidos constituyentes; luego, los aminoácidos se reciclan dentro del organismo. Los estudios in vitro con microsomas humanos y los estudios in vivo señalan que la enfuvirtida no inhibe las enzimas del citocromo P450. En estudios in vitro con microsomas y hepatocitos humanos, la hidrólisis del grupo amida de la fenilalanina carboxiterminal determina un metabolito desamidado, cuya formación no depende del NADPH. Este metabolito se detecta en el plasma humano después de administrar la enfuvirtida y con un valor del AUC que varía entre el 2,4 y el 15% del AUC de la enfuvirtida.

**Eliminación:** El aclaramiento de la enfuvirtida tras la administración intravenosa de 90 mg fue de  $1.4 \pm 0.28$  l/h y la semivida de eliminación fue de  $3.2 \pm 0.42$  h. Después de administrar una dosis subcutánea de 90 mg de enfuvirtida, la semivida de eliminación ( $\pm$ DE) es de  $3.8 \pm 0.6$  h. No se han realizado estudios de balance de masa en humanos para determinar la(s) ruta(s) de eliminación de la enfuvirtida.

## POBLACIÓN ESPECIAL

**Insuficiencia Hepática:** No se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en pacientes con alteración de la función hepática.

**Insuficiencia Renal:** El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes que intervinieron en los ensayos clínicos revela que el aclaramiento de la enfuvirtida no se ve afectado con ningún efecto clínico relevante en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En un ensayo en pacientes con insuficiencia renal, el AUC de enfuvirtida aumentó por término medio un 43-62 % en los pacientes con insuficiencia renal grave y en los pacientes en el estado final de la enfermedad renal, en comparación con los pacientes con la función renal normal. La hemodiálisis no modifica considerablemente el aclaramiento de enfuvirtida. Se eliminó menos de un 13 % de la dosis durante la hemodiálisis. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes con la función renal afectada.

**Pacientes de edad avanzada:** La farmacocinética de la enfuvirtida tampoco se ha investigado de manera formal entre personas de 65 ó más años.

**Sexo y peso:** El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes de los ensayos clínicos puso de relieve que el aclaramiento de la enfuvirtida es un 20% inferior en el sexo femenino que en el sexo masculino, con independencia del peso, y aumenta según lo hace el peso corporal, con independencia del sexo (20% superior para personas de 100 kg y 20% inferior para pacientes de 40 kg, en relación con un paciente prototipo de 70 kg). Sin embargo, estas variaciones carecen de significado clínico y no se precisa ningún ajuste posológico.

**Raza:** El análisis de los datos de la concentración plasmática de los pacientes de los ensayos clínicos indica que el aclaramiento de la enfuvirtida no difiere entre afroamericanos



comparado con caucásicos. Los demás estudios farmacocinéticos tampoco señalan diferencias entre los asiáticos y los caucásicos, una vez ajustada la exposición según el peso corporal.

Población pediátrica: Se ha investigado la farmacocinética de la enfuvirtida en 37 niños. La dosis de 2 mg/kg aplicada dos veces al día (con un máximo de 90 mg, dos veces al día) proporcionó concentraciones plasmáticas de enfuvirtida similares a las de los pacientes adultos tratados con 90 mg, dos veces al día. Los valores obtenidos entre 25 niños de 5 a 16 años tratados con una dosis de 2 mg/kg, dos veces al día, inyectada en el brazo, cara anterior del muslo o abdomen fueron estos: Mediana del ABC en el estado estacionario de  $54.3 \pm 23.5$  microgramo\*h/ml, Cmax de  $6.14 \pm 2.48$  microgramo/ml, y Cmin de  $2.93 \pm 1.55$  microgramo/ml

## POSOLOGÍA

Adultos y adolescentes > 16 años: La dosis recomendada de enfuvirtida es de 90 mg, dos veces al día, en inyección subcutánea en el brazo, la cara anterior del muslo o el abdomen.

En caso de que se olvide una dosis de enfuvirtida, se debe instruir a los pacientes a administrarse la dosis lo antes posible, si quedan menos de 6 horas antes de la siguiente dosis habitual, se debe omitir la dosis olvidada.

Pacientes ancianos: No hay experiencia en pacientes mayores de 65 años.

Niños > 6 años y adolescentes: La experiencia en niños es limitada. La pauta posológica que se utilizó en los ensayos clínicos es la que se indica en la siguiente tabla:

Enfuvirtida 90mg/ml inyectable, no está recomendado para su uso en niños menores de 6 años debido a que los datos sobre seguridad y eficacia disponibles no son suficientes.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal incluyendo aquellos tratados con diálisis.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para establecer recomendaciones posológicas para los pacientes con insuficiencia hepática.

## FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Enfuvirtida 90mg/ml inyectable sólo debe administrarse en inyección subcutánea. Antes de la administración consultar las instrucciones de reconstitución.

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

#### UpToDate (2021)<sup>9</sup>

UpToDate señala que solo utilizan enfuvirtida (T-20) cuando no se dispone de un régimen oral potente de dos o tres fármacos. La enfuvirtida, un péptido de 36 aminoácidos, es un agente inyectable que es eficaz en pacientes con experiencia en tratamientos que no han estado expuestos a este medicamento. Sin embargo, este

<sup>9</sup> UpToDate. Selecting an antiretroviral regimen for treatment-experienced patients with HIV who are failing therapy. Literature review current through: May 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2021]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

agente es difícil de administrar durante largos períodos de tiempo debido a la necesidad de inyecciones dos veces al día, que a menudo provocan reacciones cutáneas locales.

Se considera que la enfuvirtida es un agente completamente activo entre quienes no han recibido previamente enfuvirtida. Los datos sugieren que la enfuvirtida es muy eficaz en pacientes con resistencia a múltiples fármacos. Como ejemplo, en dos ensayos clínicos (TORO 1 y TORO 2), los pacientes fueron asignados al azar para recibir una terapia de base optimizada, basada en pruebas de resistencia, con o sin enfuvirtida. Aquellos que recibieron enfuvirtida tuvieron una disminución de la carga viral significativamente mayor (0,8 a 1,0 de diferencia logarítmica en el ARN del VIH) y un aumento en el recuento de células CD4 significativamente mayor en comparación con los que recibieron placebo.

La resistencia a la enfuvirtida surge con bastante rapidez y una sola mutación puede conferir un nivel elevado de resistencia y provocar insuficiencia virológica. Por lo tanto, es probable que aquellos con antecedentes de viremia con este fármaco hayan seleccionado un virus resistente a enfuvirtida. Las pruebas genotípicas y fenotípicas están disponibles para la resistencia a la enfuvirtida en casos seleccionados donde se está considerando este tema.

### Best Practice (2021)<sup>10</sup>

La base de datos BestPractice señala que Maraviroc (un antagonista del receptor CCR5) y enfuvirtida (un inhibidor de la fusión, que se une a los receptores gp41 o quimiocinas e inhibe la entrada del virus en las células inmunitarias) están aprobados por la FDA para la infección por VIH; sin embargo, su lugar exacto en la terapia aún no se ha determinado y las guías actualmente no recomiendan su uso.

## b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

### ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

La Organización Mundial de la Salud <sup>11</sup> publicó en el 2021 su guía titulada "*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*", en esta guía mantiene las recomendaciones establecidas en las guías del 2019 y 2013 con respecto al tratamiento de segunda y tercera línea.

Las recomendaciones de la OMS para el cambio en la terapia en adultos y adolescentes toman en consideración entornos con recursos limitados

- El fracaso del tratamiento puede confirmarse en adultos y adolescentes por:
  - Carga viral persistente detectable
    - > 1000 copias / ml en 2 mediciones consecutivas dentro de un período de 3 meses con apoyo de adherencia entre mediciones después de ≥ 6 meses en el régimen de terapia antirretroviral.
    - se prefieren las muestras de plasma.
    - Se pueden usar muestras de gotas de sangre secas que utilicen sangre completa venosa o capilar, con un umbral > 1000 copias / ml, según se define

<sup>10</sup> Best Practice. HIV Infection. Last updated Apr 23, 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2021]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

<sup>11</sup> World Health Organization. Consolidated Guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendations for a public health approach, 2021.

para las pruebas en plasma (recomendación condicional de la OMS, evidencia de baja calidad).

- Recuento de CD4
  - $\leq 250$  células / mL después del fracaso clínico
  - recuentos persistentes  $<100$  células / mL
- Fracaso clínico: afección en estadio clínico 4 de la OMS nueva o recurrente después de  $\geq 6$  meses de tratamiento eficaz.
- Evidencia de terapia de segunda línea
  - La afección debe diferenciarse del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
  - Ciertas afecciones en estadio clínico 3 de la OMS (como tuberculosis pulmonar, infecciones bacterianas graves) pueden indicar el fracaso del tratamiento.
- Carga viral es recomendada cuando haya pruebas disponibles para confirmar el fracaso del tratamiento (recomendación fuerte de la OMS, evidencia de baja calidad).
- Se debe utilizar el recuento de CD4 y la monitorización clínica para diagnosticar el fracaso del tratamiento si la carga viral no está disponible de forma rutinaria (recomendación fuerte de la OMS, evidencia de calidad moderada)

### Tratamiento antirretroviral de segunda línea para adultos y adolescentes

#### Recommendations (2019)

##### Second-line ARV drug regimens<sup>a</sup>

- DTG in combination with an optimized nucleoside reverse-transcriptase inhibitor backbone may be recommended as a preferred second-line regimen for people living with HIV for whom non-DTG-based regimens are failing.
  - Adults and adolescents<sup>b</sup> (*conditional recommendation, moderate-certainty evidence*)
  - Children with approved DTG dosing (*conditional recommendation, low-certainty evidence*)
- Boosted protease inhibitors in combination with an optimized nucleoside reverse-transcriptase inhibitor backbone are recommended as a preferred second-line regimen for people living with HIV for whom DTG-based regimens are failing (*strong recommendation, moderate-certainty evidence*).

<sup>a</sup> See Table 4.4 for ARV drug selection.

<sup>b</sup> See Box 4.7 on women and adolescent girls of childbearing potential using DTG.

Source: *Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens (77)*.

### 4.17 Recommendations (2013)

- National programmes should develop policies for third-line ART (*conditional recommendation, low-certainty 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-certainty evidence*).
- People receiving a failing second-line regimen with no new ARV drug options should continue with a tolerated regimen (*conditional recommendation, very low-certainty evidence*).

Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach (155).

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

**Table 4.9 Summary of sequencing options for first-line, second-line and third-line ART regimens and preferred and alternative first-line regimens for adults, adolescents and children**

Populations	First-line regimen	Second-line regimen	Third-line regimen
Adults and adolescents	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + ATV/r (or LPV/r)	DRV/r <sup>a</sup> + 1–2 NRTIs ± DTG <sup>b</sup> Optimize the regimen using a genotype profile (if LPV is used in second-line ART)
		Two NRTIs + DRV/r	Optimize the regimen using a genotype profile
	Two NRTIs + EFV	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + (ATV/r, DRV/r or LPV/r) ± DTG <sup>b</sup>
Children	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + LPV/r (or ATV/r)	DRV/r <sup>c</sup> + 1–2 NRTIs ± DTG <sup>d</sup> Optimize the regimen using a genotype profile for children younger than three years
		Two NRTIs + LPV/r	DRV/r <sup>c</sup> + 1–2 NRTIs ± DTG <sup>d</sup> Optimize the regimen using a genotype profile for children younger than three years
	Two NRTIs + NNRTI	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + (ATV/r, LPV/r or DRV/r) ± DTG <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 600/100 mg twice daily

<sup>b</sup> 50 mg twice daily.

<sup>c</sup> DRV cannot be used for children younger than three years.

<sup>d</sup> For children older than 4 weeks and weighing at least 3 kg.

### Consideraciones de implementación

La OMS estima que menos del 1% de las personas que toman TAR en todo el mundo están usando regímenes de tercera línea, pero la demanda de regímenes de tercera línea aumentará a medida que el acceso al monitoreo de la carga viral y el uso de TAR de primera y segunda línea continúen expandiéndose. Los medicamentos de tercera línea generalmente cuestan más que los regímenes de primera y segunda línea, lo que puede limitar la adopción de regímenes de tercera línea en muchos países con recursos limitados. Aunque es deseable desarrollar una política sobre el acceso al TAR de tercera línea, no debe comprometer el acceso al TAR de primera y segunda línea.

### Consideración de opciones de secuenciación después del fracaso a los regímenes de primera y segunda línea

Entre las personas para las que un régimen de primera línea basado en INNTI y el TAR basado en DTG en el TAR de segunda línea han fracasado, el TAR basado en IP es una opción a considerar si necesitan un TAR de tercera línea. En este caso, la elección de IP (ATV/r, DRV/r o LPV/r) se basa en el costo, la disponibilidad y la conveniencia.

Entre las personas en las que un régimen de primera línea basado en DTG y un régimen de segunda línea de ATV/r (o LPV/r) han fracasado, DRV/r (600 mg / 100 mg dos veces al día) en combinación con dos INTI con la posible adición de DTG (50 mg dos veces al día) es una opción adecuada para el TAR de tercera línea. Si es posible y factible, los países pueden realizar la genotipificación para identificar la selección del régimen óptimo para el TAR de tercera línea, incluida la columna vertebral de los INTI.

## ESTADOS UNIDOS

**International Antiviral Society - USA (IAS-USA). Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020<sup>12</sup>**, el panel de la Sociedad Internacional Antiviral de EE. UU con respecto al fracaso del tratamiento antirretroviral recomienda:

- Realizar la prueba de resistencia mientras el paciente está tomando el régimen de TAR fallido (calificación de la evidencia: A1a) o dentro de las 4 semanas posteriores a la interrupción del TAR (calificación de la evidencia: A1a).
- Se debe confirmar el fracaso virológico (definida como nivel de ARN del VIH > 200 copias / ml) y, si se identifica resistencia, se recomienda un cambio inmediato a otro régimen activo utilizando los resultados de las pruebas de resistencia actual y pasada (calificación de la evidencia: B1a).
- No se recomienda agregar un solo agente activo a un régimen que falla (calificación de evidencia: A1a).
- Se recomienda dolutegravir más 2 NRTI (con  $\geq 1$  fármaco activo determinado mediante pruebas genotípicas) después del fracaso del tratamiento inicial con un NNRTI (calificación de evidencia: A1a).
- Se recomienda un IP reforzado más 2 NRTI (con  $\geq 1$  NRTI activo) para el fracaso del tratamiento inicial de un régimen que contiene un inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa (calificación de la evidencia: A1II).
- Se recomienda dolutegravir (dos veces al día) más al menos 1 agente completamente activo en el contexto de resistencia a raltegravir o elvitegravir (calificación de evidencia: B1II).

<sup>12</sup> Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2020 Oct 27;324(16):1651

- El fracaso virológico debido a mutaciones de resistencia es raro con los IP (calificación de la evidencia: A1a). Se recomienda el apoyo para la adherencia o un régimen alternativo que mejore la adherencia, la tolerabilidad o ambos (calificación de la evidencia: AIII)
- En el contexto de resistencia multiclase (resistencia de 3 clases), el siguiente régimen debe construirse utilizando fármacos de nuevas clases, si están disponibles (calificación de la evidencia: BIII); p. ej., fostemsavir (calificación de evidencia: A1b) o ibalizumab (calificación de evidencia: BII) con al menos 1 fármaco activo adicional en un régimen de TAR optimizado.

La enfuvirtida no se incluyó en las recomendaciones de 2020. En las recomendaciones de 2014<sup>13</sup>, el Panel de la Sociedad Internacional Antiviral de Estados Unidos caracterizó la enfuvirtida como un agente que se utilizaría como parte de un régimen para la infección por VIH resistente a múltiples fármacos en circunstancias excepcionales.

**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” (2021)<sup>14</sup>** con respecto al manejo del fracaso virológico recomienda diferentes opciones de tratamiento antirretroviral de acuerdo al escenario clínico que se muestra en la tabla N° 1. En esta tabla, la enfuvirtida no está incluida en las recomendaciones de tratamiento actual, sin embargo precisan que en el caso de pacientes que fracasan al segundo régimen se considere entre otras opciones usar un medicamento ARV con un mecanismo de acción diferente.

**Tabla N° 1 Opciones antirretrovirales para pacientes con insuficiencia virológica**

Escenario clínico	Tipo de régimen fallido	Consideraciones de resistencia	Nuevas opciones de régimen <sup>a,b</sup>	Meta
<b>Fracaso al primer régimen</b>	NNRTI + 2 NRTI	Muy probablemente resistente a NNRTI +/- 3TC o FTC (es decir, mutaciones de NNRTI +/- M184V / I). <sup>c</sup> También pueden estar presentes mutaciones de NRTI adicionales.	DTG <sup>d</sup> (o posiblemente BIC) más dos NRTI (al menos uno completamente activo) (A1) ; o  PI reforzado más dos NRTI (al menos uno completamente activo) (AIII) ; o  PI potenciado más INSTI <sup>e</sup>	Resupresión

<sup>13</sup> Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al; International Antiviral Society-USA Panel. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014; 312(4):410-425.

<sup>14</sup> 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. Last updated June 2021. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> . Accessed [Julio 2021]



	IP reforzado o + 2 NRTI	Lo más probable es que no haya resistencia, o que solo haya resistencia a 3TC o FTC (es decir, M184V / I, sin resistencia a otros NRTI) <sup>c</sup>	Continuar con el mismo régimen <b>(AII)</b> ; o  Otro PI reforzado más dos NRTI (al menos uno completamente activo) <b>(AIII)</b> ; o  DTG, o posiblemente BIC, más dos NRTI (al menos uno completamente activo; si solo uno de los NRTI está completamente activo o si la adherencia es una preocupación, DTG <sup>d</sup> se prefiere actualmente sobre otros INSTI) <b>(AIII)</b> ; o  Otro PI reforzado más INSTI <b>(AIII)</b>	Resupresión
	INSTI + 2NRTI	Sin resistencia INSTI (puede tener resistencia 3TC o FTC, es decir, solo M184V / I, generalmente sin resistencia a otros NRTI) <sup>c</sup>	PI reforzado más dos NRTI (al menos uno completamente activo) <b>(AIII)</b> ; o  DTG <sup>d</sup> , o posiblemente BIC, más dos NRTI (al menos uno completamente activo) <b>(AIII)</b> ; o  PI reforzado más INSTI <b>(AIII)</b>	Resupresión
		Resistencia a EVG o RAL +/- 3TC o FTC pero susceptible a DTG	PI reforzado más dos NRTI (al menos uno completamente activo) <b>(AIII)</b> ; o  DTG <sup>d, f</sup> dos veces al día o posiblemente BIC (si el VIH es sensible) más dos NRTI completamente activos <b>(BIII)</b> ; o  DTG <sup>d, e</sup> dos veces al día o posiblemente BIC (si el VIH es sensible) más un IP reforzado <b>(AIII)</b>	Resupresión



<b>Fracaso del segundo régimen y más allá</b>	Resistencia a fármacos con opciones de tratamiento completamente activas	Utilice las pruebas de resistencia genotípica +/- fenotípica actual y pasada y el historial de TAR al diseñar un nuevo régimen.	<p>PI, DTG o BIC potenciados con dos NRTI (al menos uno completamente activo);</p> <p>PI potenciado con INSTI; o</p> <p>DTG o BIC con dos NRTI (al menos uno completamente activo)</p> <p>Se pueden usar medicamentos parcialmente activos cuando no hay otras opciones disponibles.</p> <p><b>Considere usar un medicamento ARV con un mecanismo de acción diferente.</b></p>	Resupresión
	Resistencia a fármacos múltiple o extensa con pocas opciones de tratamiento	<p>Utilice pruebas de resistencia fenotípicas y genotípicas pasadas y actuales para guiar la terapia.</p> <p>Confirme con un ensayo de tropismo viral cuando se considere el uso de MVC.</p> <p>Consulte a un experto en resistencia a los medicamentos, si es necesario.</p>	<p>Identifique tantos fármacos totalmente activos o parcialmente activos como sea posible, según los resultados de las pruebas de resistencia.</p> <p><b>Considere el uso de un medicamento ARV con un mecanismo de acción diferente (p. Ej., IBA o FTR).</b></p> <p>Considere la posibilidad de inscribirse en ensayos clínicos o programas de acceso ampliado para agentes en investigación, si están disponibles.</p> <p><b>No se recomienda la interrupción de todos los medicamentos ARV.</b></p>	Resupresión, si es posible; de lo contrario, mantenga la carga viral lo más baja posible y el recuento de CD4 lo más alto posible.
<p><b>a</b> Los datos son insuficientes para proporcionar una recomendación para la continuación de 3TC o FTC en presencia de M184V /I.</p> <p><b>b</b> Al cambiar un régimen ARV en un paciente con coinfección por VHB / VIH, los medicamentos ARV que son activos contra el VHB deben continuarse como parte del nuevo régimen. La interrupción de estos medicamentos puede provocar la reactivación del VHB, lo que puede provocar un daño hepatocelular grave.</p> <p><b>c</b> Si existen otras mutaciones de resistencia a los NRTI, utilice los resultados de las pruebas de resistencia para guiar el uso de los NRTI en el nuevo régimen.</p> <p><b>d</b> Con base en datos más recientes sobre DTG y el riesgo de defectos del tubo neural descritos en el texto, los médicos deben discutir con los pacientes los riesgos y beneficios de usar DTG para permitirles tomar una decisión informada.</p> <p><b>e</b> AI para LPV / r + RAL; AIII para otro PI reforzado (p. Ej., DRV) o INSTI (p. Ej., DTG).f La respuesta a DTG depende del tipo y número de mutaciones INSTI.</p> <p><b>Clave:</b> 3TC = lamivudina; ART = terapia antirretroviral; ARV = antirretroviral; BIC = bicitegravir; CD4 = linfocito T CD4; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabina; FTR = fostemsavir; VHB = virus de la hepatitis B; IBA = ibalizumab; INSTI = inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa; MVC = maraviroc; NNRTI = inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; NRTI = inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; NTD = defecto del tubo neural; PI = inhibidor de proteasa; RAL = raltegravir</p>				



## CANADA

### **British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS. Therapeutic Guidelines for Antiretroviral Treatment of adult HIV Infection (2020)<sup>15</sup>**

Recomienda un nuevo régimen de al menos dos, y preferiblemente tres, medicamentos completamente activos, según los resultados de las pruebas de resistencia genotípica del ARN del VIH-1 (tanto pasadas como presentes), historial de tratamiento, tolerabilidad, problemas de adherencia, interacciones fármaco-fármaco y fármaco - alimento (IA). Numerosos ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de los ARV han mostrado efectos favorables de combinaciones de múltiples fármacos.

- Para el fracaso de un régimen inicial basado en INNTI, se ha demostrado que dolutegravir más INTI son superiores a lopinavir más NRTI cuando el siguiente régimen incluía al menos un NRTI activo.
- En caso de fracaso del régimen inicial basado en IP o en INSTI (sin resistencia), la terapia reforzada con IP o basada en dolutegravir con uno o dos NRTI completamente activos debería ser una alternativa efectiva.
- Para el fracaso de los regímenes iniciales basados en raltegravir o elvitegravir con la presencia de mutaciones a INSTI, dolutegravir (50 mg dos veces al día) con un régimen de columna activa puede ser eficaz, pero faltan datos clínicos.
- Para el fracaso del tratamiento con antecedentes más complejos, se recomienda el tratamiento con al menos dos fármacos completamente activos de diferentes clases de ARV, tal vez incluyendo maraviroc en el contexto del virus con trópico CCR5.

En general, no se recomienda agregar un solo agente ARV a un régimen con fracaso virológico (IA), ya que este cambio puede no ser suficiente para prevenir el desarrollo de resistencia a todos los fármacos del régimen.

La enfuvirtida no se incluyó en las recomendaciones de la guía.

**European AIDS Clinical Society (EACS)<sup>16</sup>. EACS Guideline<sup>17</sup>** publicado en el 2020, recomienda los siguientes regímenes combinados:

#### **Manejo del fracaso virológico (FV)**

##### **Si CV-VIH > 50 y < 200 copias/mL:**

- Comprobar adherencia
- Comprobar CV-VIH al cabo de 1 a 2 meses (ii).
- Si no está disponible el genotipo, considerar el cambio de régimen sobre la base del anterior tratamiento y los antecedentes relacionados con la resistencia

##### **Si CV-VIH confirmada > 200 copias/mL:**

- Cambiar de pauta tan pronto como sea posible. La nueva pauta dependerá del resultado de test de resistencias:
- Si no se identifican mutaciones de resistencia: comprobar de nuevo adherencia, realizar monitorización farmacocinética.

<sup>15</sup> British Columbia Centre for Excellence in HIV. Therapeutic Guidelines for Antiretroviral (ARV) Treatment of Adult HIV Infection. [Internet], 2020.

<sup>16</sup> European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. Fecha de acceso: Julio 2021. [https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1\\_5.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf)

<sup>17</sup> European AIDS Clinical Society (EACS) Guideline Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0. HIV Medicine (2020), 19, 309—315.



- Si se identifican mutaciones de resistencia: cambiar a una pauta supresora basada en la historia farmacológica; se aconseja una discusión multidisciplinar con expertos
- Objetivo de la nueva pauta: CV-VIH < 50 copias/mL al cabo de 6 meses

### **Fracaso virológico en caso de mutaciones de resistencia demostradas**

#### **Recomendaciones generales:**

- Usar al menos 2 y, preferiblemente, 3 fármacos activos en la nueva pauta (incluyendo fármacos activos de las familias utilizadas previamente) basado en las mutaciones de resistencia presentes en los análisis genotípicos actuales y previos.
  - La nueva pauta debe incluir al menos un IP/p totalmente activo (p.ej. DRV/r) más un fármaco de una clase no utilizada previamente p.ej. inhibidores de la fusión, de la integrasa o antagonistas del CCR5 (si el test de tropismo muestra únicamente virus R5) o 1 ITINN (p.ej. ETV) validado por un test genotípico. Otra posibilidad es construir un régimen con DTG (cuando es totalmente activo) más 2 NRTI, de los cuales al menos 1 NRTI sea totalmente activo.
  - Retrasar el cambio si se dispone de menos de 2 fármacos activos en función de los datos de resistencia, excepto en PVHS con cifras de CD4 bajas (<100 cél/ µL) o con elevado riesgo de deterioro clínico, en los que el objetivo es preservar la función del sistema inmunitario, reduciendo parcialmente la CV-VIH (reducción > 1\*log10) mediante la reutilización de fármacos.
  - Si las opciones son limitadas, considerar fármacos nuevos y experimentales, favoreciendo la inclusión en ensayos clínicos (pero evitar la monoterapia funcional). Los nuevos fármacos con prometedores resultados incluyen el anticuerpo humanizado que se une a CD4+ ibalizumab y el inhibidor de la fijación fostemsavir (actualmente no autorizado por la EMA)
  - No está recomendada la interrupción del tratamiento. Considerar mantener 3TC o FTC en determinadas situaciones, incluso si se documenta mutación de resistencia (M184V/I).
  - Si son posibles varias opciones, el criterio para la selección será: simplificación del tratamiento, evaluación del riesgo de toxicidad, interacciones farmacológicas, y terapia de rescate futura
- i En PVHS con una CV-VIH basal muy alta (>100.000-500.000 copias/mL) lograr la supresión viral puede tardar más de 6 meses.
- ii En ausencia de resistencia y en personas totalmente adherentes al tratamiento, considerar que la viremia no es suprimible debido a la proliferación celular.

La enfuvirtida no se incluyó en las recomendaciones de la guía.

### **REINO UNIDO**

**La British HIV Association, en la "Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)"<sup>18</sup>, en cuanto al manejo farmacológico del VIH en pacientes con fracaso al tratamiento 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*

<sup>18</sup> 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

*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 adicional. Actualmente, hay 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)."

Una recomendación de Grado 1 es una recomendación fuerte de uso (o no uso) de algo donde los beneficios superan claramente los riesgos (o viceversa) en la mayoría de los pacientes.

Evidencia de grado C significa evidencia de baja calidad de ensayos controlados con varias limitaciones muy serias o estudios observacionales con evidencia limitada sobre los efectos y exclusión de la mayoría de las fuentes potenciales de sesgo.

## c. DOCUMENTOS TÉCNICOS

### MINISTERIO DE SALUD - PERÚ

#### Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>19</sup>. MINSA. 2020.

No brinda información sobre el medicamento Enfuvirtida 90mg/ml inyectable.

<sup>19</sup> NTS N°169-MINSA/2020/DGIESP "Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Resolución Ministerial N° 1024-2020-MINSA. Fecha de acceso: Junio 2021.

<https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1482085/Resoluci%C3%B3n%20Ministerial%20N%C2%B01024-2020-MINSA.PDF>



## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

**Lalezari JP, et al, 2003 (estudio TORO 1)<sup>20</sup>.** Estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico realizado en 48 sitios en los Estados Unidos, Canadá, México y Brasil.

Los criterios de inclusión de este estudio fueron haber recibido tratamiento previo con fármacos pertenecientes a las tres familias de antirretrovirales (1 o más INTI, 1 o más INNTI, 2 o más inhibidores de la proteasa, durante un periodo de 6 o más meses) y/o presentar resistencia a dichos fármacos, teniendo adicionalmente una carga viral mínima de 5.000 copias/ml en ambas visitas de detección

La mediana del ARN del VIH basal fue de 5,2 log<sub>10</sub> copias / ml en ambos grupos y la mediana del recuento de CD4 fue de 75,5 células / mm<sup>3</sup> en el grupo de enfuvirtida y 87 células / mm<sup>3</sup> en el grupo de control. Las puntuaciones de sensibilidad genotípica y fenotípica basales indicaron que el VIH-1 de la mayoría de los pacientes de cada grupo era sensible a menos de 2 de los fármacos utilizados en el régimen de base.

Se aleatorizaron 501 pacientes con experiencia en el tratamiento para recibir un régimen antirretroviral optimizado frente a un régimen antirretroviral optimizado más enfuvirtida 90 mg por vía subcutánea dos veces al día durante 24 semanas

El régimen de base optimizado consiste en 3 a 5 agentes antirretrovirales basado en la historia y la resistencia viral genotípica y fenotípica

### Medidas de resultados de eficacia

- El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio desde la línea base hasta las 24 semanas en el nivel de ARN del VIH-1 en plasma (medido en una escala logarítmica [base 10]).
- Los criterios de valoración secundarios de la eficacia incluyeron:
  - Los cambios desde la línea base hasta la semana 24 en el recuento de células CD4 +.
  - La respuesta virológica,
  - El tiempo hasta el fracaso virológico

La respuesta virológica en la semana 24 se clasificó en tres categorías: un nivel de ARN del VIH-1 de menos de 50 copias por mililitro, un nivel de ARN del VIH-1 de menos de 400 copias por mililitro o una disminución de la línea base en el VIH-1 Nivel de ARN de al menos 1,0 log<sub>10</sub> copias por mililitro; se requirieron dos mediciones consecutivas para la categorización.

### Medidas de resultado de seguridad

Eventos adversos, eventos adversos graves (incluida la muerte), eventos adversos que llevaron a la retirada prematura del estudio, reacciones en el lugar de la inyección, resultados de pruebas de laboratorio clínico (hematología, química sérica y análisis de orina), resultados de electrocardiografía y signos vitales.

### Resultados

#### Desenlaces primarios

- A las 24 semanas, el cambio medio desde la línea base en el nivel de ARN del VIH en plasma mostraron una disminución de 1,696 log<sub>10</sub> copias / ml en el grupo de enfuvirtida y

<sup>20</sup> Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2175-2185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637625>.

una disminución de 0,764 log<sub>10</sub> copias / ml en el grupo de control, lo que representa una diferencia de 0.933log<sub>10</sub> copias/ml. ( $P < 0,001$ ).

#### Desenlaces secundarios

- El incremento medio del recuento de CD4 fue de 76,2 células / mm<sup>3</sup> en el grupo de enfuvirtida y de 32,1 células / mm<sup>3</sup> en el grupo de control ( $P < 0,001$ )
- Fracaso virológico (definido como una disminución del ARN del VIH inicial de menos de 0,5 log<sub>10</sub> copias / ml en 2 o 3 mediciones consecutivas después de la semana 6; una disminución del valor inicial de menos de 1 log<sub>10</sub> copias / ml en mediciones consecutivas después de la semana 14; o una disminución de al menos 2 log<sub>10</sub> copias / ml en mediciones consecutivas seguida de un rebote de más de 1 log<sub>10</sub> copias / ml después de la semana 6) se documentó en el 16% del grupo de enfuvirtida y el 33,3% del grupo de control en la semana 8, y en el 41,7% del grupo enfuvirtida y el 64,2% del grupo control en la semana 24.
- La mediana del tiempo hasta el fracaso virológico fue de 99 días en el grupo de control, pero no pudo estimarse en el grupo de enfuvirtida.
- En el grupo de control, 106 pacientes presentaron fracaso virológico definido por el protocolo en la semana 24; 81 de estos pacientes se cambiaron a enfuvirtida. Un porcentaje similar de pacientes en cada grupo interrumpió el estudio en la semana 24 (37 [11,3%] en el grupo de enfuvirtida frente a 18 [21,4%] en el grupo de control frente a 6 [7,4%] pacientes que habían cambiado a enfuvirtida).

**Lazzarin A, et al, 2003 (estudio TORO 2)<sup>21</sup>.** Estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, controlado, de grupos paralelos, multicéntrico realizado en Europa y Australia

Los criterios de inclusión de este estudio fueron los pacientes habían recibido tratamiento previo con 1 o más fármacos antirretrovirales de cada una de las tres familias durante un periodo de al **menos 3 meses** y/o tenían documentada resistencia a cada familia, presentando adicionalmente una viremia de 5.000 copias/mL como mínimo.

Se aleatorizaron 512 pacientes en una proporción 2:1 a recibir enfuvirtida 90 mg s.c. dos veces al día más un tratamiento optimizado en base a los análisis de resistencia efectuados mediante genotipado y fenotipado (grupo enfuvirtida, n = 335) o solo el tratamiento optimizado (grupo control, n = 169).

#### **Medidas de resultado de eficacia**

- El criterio de valoración principal de la eficacia fue la reducción del nivel plasmático de ARN del VIH-1, y
- los criterios de valoración secundarios de la eficacia incluyeron.
  - La respuesta virológica,
  - El tiempo hasta la respuesta virológica,
  - El tiempo hasta el fracaso virológico y
  - Los cambios en los recuentos de células CD4 + y CD8 +.

Se definieron tres categorías de respuesta virológica sobre la base de la carga plasmática de ARN del VIH-1 en la semana 24: menos de 50 copias por mililitro, menos de 400 copias por mililitro o una disminución desde la línea base de al menos 1.0 log<sub>10</sub> copias por mililitro, en dos mediciones consecutivas

<sup>21</sup> Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2186-2195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12773645>



## Medidas de resultados de seguridad

Eventos adversos, eventos adversos graves (incluida la muerte), eventos adversos que llevaron a la retirada prematura del estudio, reacciones en el lugar de la inyección, resultados de pruebas de laboratorio clínico (hematología, química sérica y análisis de orina), resultados de electrocardiografía y signos vitales.

## Resultados

### Desenlaces primarios

Los resultados a las 24 semanas de tratamiento mostraron un descenso de 1,43 log<sub>10</sub> de la carga viral en el grupo tratado con enfuvirtida, comparado con un descenso de 0,65 log<sub>10</sub> en el grupo control (p < 0,001).

### Desenlaces secundarios

El aumento del recuento de CD4 fue de 66 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de enfuvirtida frente a 38 células/mm<sup>3</sup> en el grupo control (p = 0,02).

Adicionalmente, se observó una viremia menor de 400 copias/mL en el 28,4% del grupo de enfuvirtida comparado con el 13,6% del grupo control (p < 0,001) y una viremia menor de 50 copias/mL en el 12,2% del grupo de enfuvirtida frente al 5,3% en el grupo control (p = 0,01).

**Nelson MA, et al, 2005 (ensayos TORO-1 y TORO-2)**<sup>22</sup> Datos agrupados con el análisis por intención a tratar de 2 estudios de fase 3 aleatorizados, abiertos, controlados, de grupos paralelos, TORO-1 (realizado en los Estados Unidos, Canadá, México y Brasil) y TORO-2 (realizado en Europa y Australia)

1.013 pacientes infectados por el VIH-1 (16 años o más) con un nivel de ARN del VIH-1 de 5.000 copias / ml o más en 3 ocasiones distintas. Los pacientes debían haber recibido al menos 6 meses (TORO 1) o 3 meses (TORO 2) de tratamiento y / o resistencia documentada a un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI), inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido (NRTI) e inhibidor de la proteasa. Mientras que 487 de 661 pacientes tratados con enfuvirtida permanecieron en tratamiento hasta la semana 48, 222 de 334 pacientes en el brazo de control cambiaron a enfuvirtida debido a falla virológica. En la semana 48, el 75,2% de los pacientes del grupo de control que cambiaron a enfuvirtida permanecieron en tratamiento en comparación con el 63,4% de los pacientes de control que no cambiaron. La mayoría de los pacientes que se inscribieron en estos estudios eran blancos, varones y habían experimentado un evento definitorio de SIDA previo. La mediana de edad fue de 41 y 42 años en los grupos de enfuvirtida y control, respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes habían usado al menos 5 inhibidores de proteasa.

Después de una fase de detección de 6 semanas, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 48 semanas de tratamiento con 90 mg de enfuvirtida por vía subcutánea dos veces al día más un régimen de 3 a 5 antirretrovirales optimizados mediante pruebas de resistencia fenotípica y genotípica o el régimen optimizado solo.

<sup>22</sup> Nelson M, Arasteh K, Clotet B, Cooper D, Henry K and et al. Durable Efficacy of Enfuvirtide Over 48 Weeks in Heavily Treatment-Experienced HIV-1-Infected Patients in the T-20 Versus Optimized Background Regimen Only 1 and 2 Clinical Trials. J Acquir Immune Defic Syndr Volume 40, Number 4, December 1 2005

## Resultados

### Desenlaces primarios

La eficacia duradera, definida como el porcentaje de pacientes que mejoraron o mantuvieron su respuesta virológica de la semana 24 en la semana 48, fue del 30,9% con enfuvirtida y del 14,4% con el control ( $P < 0,0001$ ,  $X^2$ ).

### Desenlaces secundarios

- Para los pacientes que tenían una carga viral inferior a 50 copias / ml, el porcentaje de pacientes que mejoraron o mantuvieron su respuesta virológica en la semana 24 fue del 18,3% con enfuvirtida y del 7,8% con el control ( $P < 0,0001$ ).
- Para los pacientes que tenían una carga viral inferior a 400 copias / ml, el porcentaje de pacientes que mejoraron o mantuvieron su respuesta virológica en la semana 24 fue del 30,4% con enfuvirtida y del 12% con el control ( $P < 0,0001$ ).
- Para los pacientes con una caída de 1 o más log<sub>10</sub> desde el valor inicial, el porcentaje de pacientes que mejoraron o mantuvieron su respuesta virológica en la semana 24 fue del 37,4% con enfuvirtida y del 17,1% con el control ( $P < 0,0001$ ).
- La mediana del tiempo hasta el fracaso virológico definido por el protocolo fue de 32 semanas con enfuvirtida y 11 semanas con el control ( $P < 0,0001$ ).
- El aumento medio de mínimos cuadrados desde el inicio hasta la semana 48 en el recuento de CD4 fue de 91 células / mm<sup>3</sup> para enfuvirtida y de 45 células / mm<sup>3</sup> para el control ( $P < 0,0001$ ).

**Morand-Joubert L, et al, 2012 (estudio INNOVE)<sup>23</sup>.** Ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y de 24 semanas realizado en Francia

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos  $\geq 18$  años edad infectados por el VIH-1 con fracaso virológico, tratados con el mismo régimen antirretroviral durante más de 4 semanas, con carga viral de más de 1000 copias / ml, no habían recibido tratamiento previo con enfuvirtida y estaban infectados con un virus que aún estaba presente. Susceptible a al menos 2 compuestos activos. Los criterios de exclusión fueron infección por VIH-2, una infección oportunista activa en el último mes, cirrosis o insuficiencia hepática grave o enfermedad renal grave.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un régimen de base optimizado con 12 semanas de enfuvirtida 90 mg por vía subcutánea dos veces al día ( $n = 14$ ) o el régimen de base optimizado solo ( $n = 15$ ).

## Resultados

### Desenlaces primarios

- En la semana 24, la incidencia de una carga viral inferior a 50 copias / ml fue del 93% (14 de 15 pacientes) con el régimen de base optimizado y del 79% (11 de 14 pacientes) con la enfuvirtida más el régimen de base optimizado.

---

<sup>23</sup> Laurence Morand-Joubert, JG. Lack of benefit of 3-month intensification with enfuvirtide plus optimized background regimen (OBR) versus OBR alone in patients with multiple therapeutic failures: The INNOVE study. <https://doi.org/10.1002/jmv.23388>.

Desenlaces secundarios

- En la semana 12, la mediana del recuento de CD4 fue de 327 células / mm<sup>3</sup> para el régimen de base optimizado y 437 células / mm<sup>3</sup> para el régimen de enfuvirtida más el de base optimizado. En la semana 24, los resultados fueron comparables en ambos grupos (520 frente a 521 células/mm<sup>3</sup>).

**VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD**

Lalezari JP, et al, 2003 (estudio TORO 1)<sup>24</sup>. El 98% de los pacientes que recibieron enfuvirtida informaron reacciones en el lugar de la inyección. Hubo más casos de neumonía en el grupo de enfuvirtida que en el grupo de control.

Después de 24 semanas, el 77,6 por ciento de los pacientes tratados con enfuvirtida y el 74,5 por ciento en el grupo de control habían tenido un evento adverso (excluidas las reacciones en el lugar de la inyección) que estaba relacionado con el régimen de tratamiento. La diarrea, las náuseas y la fatiga fueron las más frecuentes.

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

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

\* Data are for events that are not otherwise specified or not elsewhere classified.

<sup>24</sup> Lalezari JP, Henry K, O’Heam M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2175-2185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637625>

Lazzarin A, et al, 2003 (estudio TORO 2)<sup>25</sup>. Estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, controlado, de grupos paralelos, multicéntrico realizado en Europa y Australia

Adverse Event	Enfuvirtide Group (N=337)	Control Group (N=169)
	no. (%)	
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Diarrhea, not otherwise specified	67 (19.9)	34 (20.1)
Nausea	38 (11.3)	25 (14.8)
Vomiting, not otherwise specified	25 (7.4)	14 (8.3)
<b>General disorders</b>		
Fatigue	29 (8.6)	11 (6.5)
Asthenia	24 (7.1)	7 (4.1)
Pyrexia	19 (5.6)	9 (5.3)
<b>Skin and subcutaneous-tissue disorders</b>		
Dermatitis, not otherwise specified	26 (7.7)	7 (4.1)
Pruritus	17 (5.0)	5 (3.0)
<b>Nervous system disorders</b>		
Headache	20 (5.9)	13 (7.7)
Peripheral neuropathy, not elsewhere classified	17 (5.0)	9 (5.3)
<b>Psychiatric disorders</b>		
Insomnia, not elsewhere classified	19 (5.6)	10 (5.9)
Depression, not elsewhere classified	18 (5.3)	4 (2.4)

\* Frequent adverse events were defined as those occurring in at least 5 percent of the patients in either group. Local injection-site reactions were excluded from the analysis.

## Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>7</sup>

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enfuvirtida 90mg/ml inyectable debe administrarse como parte de un tratamiento combinado. Se debe consultar también los resúmenes de las características del producto de los otros medicamentos antirretrovirales que se empleen en la combinación. Al igual que otros antirretrovirales, la enfuvirtida debe combinarse lo más adecuadamente posible con otros antirretrovirales a los cuales el virus del paciente sea sensible.

Se debe informar a los pacientes que Enfuvirtida 90mg/ml inyectable no cura la infección por el VIH-1. A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral

<sup>25</sup> Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003;348(22):2186-2195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12773645>



eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Los estudios en animales han demostrado que enfuvirtida puede afectar a algunas de las funciones inmunes. En ensayos clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de algunas infecciones bacterianas, de manera más notable una mayor incidencia de neumonía, en pacientes tratados con Enfuvirtida 90mg/ml inyectable; sin embargo, un aumento del riesgo de neumonía bacteriana relacionado con el uso de Enfuvirtida 90mg/ml inyectable no ha sido confirmado mediante datos epidemiológicos posteriores.

El tratamiento con enfuvirtida se ha asociado ocasionalmente con reacciones de hipersensibilidad y en raras ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad se han repetido con la reexposición. Las complicaciones comprenden rash, fiebre, náuseas y vómitos, escalofríos, rigidez, tensión sanguínea baja y transaminasas hepáticas elevadas en suero en varias combinaciones, y posible reacción primaria del complejo inmune, dificultad respiratoria y glomerulonefritis. Los pacientes que presenten signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica suspenderán el tratamiento con enfuvirtida y acudirán al médico para su evaluación de inmediato. El tratamiento con enfuvirtida no se debe reiniciar tras la aparición de signos y síntomas sistémicos consistentes con una reacción de hipersensibilidad que se considere como relacionada con enfuvirtida. No se han identificado los factores de riesgo que predicen la aparición o la gravedad de la hipersensibilidad a la enfuvirtida.

Enfermedad hepática: La seguridad y la eficacia de la enfuvirtida no se han estudiado de manera específica en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Los pacientes con hepatitis crónica B y C, en tratamiento con antirretrovirales tienen mayor riesgo de experimentar acontecimientos adversos hepáticos graves o potencialmente mortales. Algunos pacientes que participaron en los ensayos en fase III estaban co-infectados por la hepatitis B/C. En ellos la adición de Enfuvirtida 90mg/ml inyectable no aumentó la incidencia de acontecimientos hepáticos. En caso de tratamiento antirretroviral concomitante para la hepatitis B o C, se deberá consultar también la información del producto relevante para estos medicamentos.

La administración de Enfuvirtida 90mg/ml inyectable a sujetos no infectados por el VIH-1 puede provocar la formación de anticuerpos anti-enfuvirtida que reaccionen de forma cruzada con el antígeno gp41 del VIH. Esto podría ocasionar un resultado falso positivo del test de ELISA de anticuerpos anti-VIH.

No hay experiencia en pacientes con la función hepática disminuida. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y en pacientes mantenidos con diálisis. Enfuvirtida 90mg/ml inyectable se debe emplear con precaución en estas poblaciones.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.



También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

**Osteonecrosis:** Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

**VIGILYZE<sup>26</sup>:**

El reporte brindado por la oficina de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (DIGEMID), nos refiere el número de reportes de casos de reacciones adversas para Enfuvirtida. Cabe señalar que la información brindada es por ingrediente farmacéutico activo (IFA), la base de datos no especifica forma farmacéutica:

Medicamento	N° Reportes de RAMs (Perú)	N° Reportes de RAMs (Global)
Enfuvirtida 90mg/ml inyectable	No hay reportes	1746 (Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: 49.4%)*

\* = RAM más reportado

**IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS**

**Costo comparativo**

Medicamento	Dosis diaria	SEASE-OSCE <sup>27</sup>		EsSalud <sup>28</sup>	
		Precio Unidad (S/.)	Precio (S/.) Por paciente por año*	Precio Unidad (S/.)	Precio (S/.) Por paciente por año*
Enfuvirtida 90mg/ml inyectable	2	ND	ND	100	73,000

ND= No se obtuvo resultados. Búsqueda 2016 hasta 2021.

**X. EVIDENCIA DE CONSUMO**

Medicamento	Unidades consumidas	
	MINSAs <sup>29</sup>	EsSalud <sup>28</sup>

<sup>26</sup> DIGEMID. Reportes de VigiLyze del Sistema de Farmacovigilancia de Perú. Enfuvirtida 90mg/ml inyectable. MedDRA 23.1 [Fecha de consulta: 19 de julio de 2021].

<sup>27</sup> Organismos Supervisor de las Contrataciones del Estado (OSCE). Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). [Internet]. [Fecha de consulta: 21 de julio 2021]. Disponible en: <https://prodapp2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml>

<sup>28</sup> EsSalud - Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

<sup>29</sup> DIGEMID. Oficina de Acceso a Medicamentos. Base de datos de consumos de medicamentos de Febrero 2020 a Enero 2021. [Fecha de consulta: 21 julio 2021].



	(Feb 2020 a Ene 2021)	2018	2019	2020
Enfuvirtida 90mg/ml inyectable	0	12,754	7,384	6,881

## XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

En Perú, hasta la realización del presente informe, se cuenta con un (01) registro sanitario (R.S.) vigente para el medicamento Enfuvirtida 90mg/ml inyectable<sup>30</sup>:

R.S.	Nombre	F. Venc. de RS	Titular de RS en Perú	Fabricante
EE03275	FUZEON 90mg/ml Polvo liofilizado para solución inyectable	14/05/2024	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	ROCHE DIAGNOSTICS GmbH. (ALEMANIA)

A través del Decreto Supremo N° 016-2011/SA y sus modificatorias, contamos con agencias reguladoras de los países considerados de alta vigilancia sanitaria; cuya información es considerada de referencia para nuestro país. A continuación se muestra la información que nos proporcionan sobre el medicamento Enfuvirtida 90mg/ml inyectable:

Agencia/País	Producto	Indicación autorizada
TGA - Australia <sup>31</sup>	FUZEON enfuvirtide 90mg powder for injection vial <b>Aprobado: Set 2003</b>	En combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes con experiencia en antirretrovirales con fracaso del tratamiento debido a intolerancia a agentes antirretrovirales anteriores o con evidencia de replicación del VIH-1 a pesar del tratamiento en curso.
HC - Canadá <sup>32</sup>	Fuzeon 90mg/mL Powder For Solution <b>Aprobado: 2003</b>	Tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes tratados previamente con evidencia de replicación del VIH1 a pesar de la terapia antirretroviral en curso en combinación con ribavirina en adultos con cirrosis descompensada.
AEMPS – España	Fuzeon 90 mg/ml Polvo y disolvente para solución inyectable <b>Aprobado: Mayo 2003</b>	En combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 que han recibido tratamiento, y a los que les han fallado los tratamientos con al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases antirretrovirales: inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, o que tienen intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos.

<sup>30</sup> Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Ministerio de Salud de Perú. Sistema de Registro Sanitario de Productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de consulta: 21 de julio 2021]. No se dispone de FT publicada.

<sup>31</sup> Therapeutic Goods Administration (TGA). Ficha técnica de FUZEON enfuvirtide 90mg powder for injection vial. [En línea]. Fecha de última Revisión: 19 October 2020. [Fecha de consulta: 21 de julio 2021]. URL disponible en: <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2010-PI-01074-3&d=20210721172310101>

<sup>32</sup> Health Canada, Product monograph. Fuzeon 108 mg/vial Powder For Solution [En línea]. Fecha de última Revisión: March 25, 2020. [Fecha de consulta: 21 de julio 2021]. URL disponible en: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00057488.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057488.PDF)



FDA – EEUU <sup>33</sup>	<p style="text-align: center;"><b>FUZEON</b> (enfuvirtide) for Injection</p> <p style="text-align: center;"><b>Aprobado: Marzo 2003</b></p>	En combinación con otros agentes antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes con experiencia en tratamiento con evidencia de replicación del VIH-1 a pesar de la terapia antirretroviral en curso.
--------------------------	---	---

## LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD<sup>34</sup>

El medicamento Enfuvirtida 90mg/ml inyectable, no se encuentra incluido en la 21° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

## XII. RESUMEN

1. El seguro Social de Salud – EsSalud solicita la inclusión de enfuvirtida 90mg/ml polvo liofilizado para solución inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales como terapia de rescate para pacientes con infección por el VIH –SIDA tratados previamente. Informa 30 casos al año.
2. El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) sigue siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial. En el 2019, 690,000 personas fallecieron por causas relacionadas con el VIH en todo el mundo y se produjeron 1,7 millones de nuevas infecciones. A finales de ese mismo año, aproximadamente 38 millones de personas vivían con el VIH. En el Perú, los casos acumulados de VIH a setiembre 2020 fueron alrededor de 133,918 y Lima y Callao concentran el 70% de los casos.
3. La mayoría de los pacientes con virus resistentes a los medicamentos requiere de un cambio en su régimen para lograr una supresión viral sostenida. 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). Para determinar qué agentes tienen mayor probabilidad de producir supresión virológica, los pacientes que han fracasado a múltiples regímenes pueden necesitar pruebas adicionales. Además, el historial de tratamiento del paciente y las comorbilidades subyacentes que pueden afectar qué agentes antirretrovirales utilizar.
4. Enfuvirtida es un miembro de la clase terapéutica denominada inhibidores de la fusión. Se trata de un inhibidor de la reordenación estructural de la gp41 de VIH-1 y actúa uniéndose extracelularmente a esta proteína del virus de manera específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo la entrada del ARN viral en dicha célula.
5. Con respecto a las recomendaciones de los sumarios; UpToDate señala que solo utilizan enfuvirtida (T-20) cuando no se dispone de un régimen oral potente de dos o tres fármacos. La enfuvirtida es un agente inyectable que es eficaz en pacientes con

<sup>33</sup> Food and Drugs Administration (FDA). FUZEON (enfuvirtide) for Injection. [En línea]. Fecha de última Revisión: marzo 2003. [Fecha de consulta: 21 de julio 2021]. URL disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/021481lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/021481lbl.pdf)

<sup>34</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 21th edition. 2019. [online]. [Fecha de consulta: 24 de abril de 2021]. URL disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>



experiencia en tratamientos que no han estado expuestos a este medicamento. Sin embargo, este agente es difícil de administrar durante largos períodos de tiempo debido a la necesidad de inyecciones de dos veces al día, que a menudo provocan reacciones cutáneas locales; BestPractice señala que enfuvirtida y maraviroc están aprobados por la FDA para la infección por VIH; sin embargo, su lugar exacto en la terapia aún no se ha determinado y las guías actualmente no recomiendan su uso

6. Con respecto a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, la OMS (2021) no hace ninguna recomendación con respecto al uso de enfuvirtida, ni en segunda, ni en tercera línea; la guía de la Sociedad Internacional Antiviral de Estados Unidos (IAS-USA) (2020), la guía del departamento de salud, Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS) (2021), la guía Canadiense (2020) y la guía de la Sociedad Clínica Europea del SIDA (2020) tampoco incluyen dentro de sus recomendaciones a enfuvirtida. La guía británica (2016) 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).", ésta recomendación está dada con la evidencia grado C (ECAs con serias limitaciones o estudios observacionales con evidencia limitada sobre los efectos o exclusión de la mayoría de las fuentes potenciales de sesgo.
7. La Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) del MINSA no incluye enfuvirtida dentro de sus recomendaciones.
8. En cuanto a la eficacia y seguridad del medicamento enfuvirtida en pacientes previamente tratados y con resistencia a múltiples clases de antirretrovirales se encontraron 02 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de enfuvirtida (TORO 1 y TORO). El objetivo principal de ambos estudios fue comparar la eficacia y seguridad a las 24 semanas de tratamiento antirretroviral optimizado más enfuvirtida frente a la eficacia y seguridad del tratamiento optimizado solo. El estudio TORO 1 fue llevado a cabo en América del Norte y Sur, con la participación de 491 pacientes. Los pacientes se aleatorizaron en proporción 2:1 a recibir enfuvirtida 90 mg por vía s.c. dos veces al día, más un tratamiento optimizado de 3 a 5 antirretrovirales elegidos por el investigador en base a los análisis de resistencia mediante genotipado y fenotipado (grupo enfuvirtida, n = 326), o sólo el tratamiento optimizado (grupo control, n = 165). Los resultados a las 24 semanas de tratamiento mostraron un descenso de 1,7 log<sub>10</sub> de la carga viral en el grupo de enfuvirtida, comparado con un descenso de 0,76 log<sub>10</sub> en el grupo control (p < 0,001). El incremento de la cifra de linfocitos CD4 fue de 76 cel/μL en el grupo de enfuvirtida frente a 32 cel/μL en el grupo control (p < 0,001). Adicionalmente, se observó una viremia menor de 400 copias/mL en el 37,1% del grupo tratado con enfuvirtida comparado con el 16,4% del grupo control (p < 0,001) y una viremia menor de 50 copias/mL en el 19,6% del grupo de enfuvirtida frente al 7,3% en el grupo control (p < 0,001). El estudio TORO 2 incluyó 504 pacientes y se realizó en Europa y Australia. En este estudio, los pacientes también se aleatorizaron en proporción 2:1 a recibir enfuvirtida 90 mg s.c. dos veces al día más un tratamiento optimizado en base a los análisis de resistencia efectuados mediante genotipado y fenotipado (grupo enfuvirtida, n = 335), o sólo el tratamiento optimizado (grupo control, n = 169). Los resultados a las 24 semanas de tratamiento mostraron un descenso de 1,43 log<sub>10</sub> de la carga viral en el grupo tratado con enfuvirtida, comparado con un descenso de 0,65 log<sub>10</sub> en el grupo control (p < 0,001). El aumento del recuento de CD4 fue de 66 cel/μL en el grupo de enfuvirtida frente a 38 cel/μL en el grupo control (p = 0,02). Adicionalmente, se observó una viremia menor



de 400 copias/mL en el 28,4% del grupo de enfuvirtida comparado con el 13,6% del grupo control ( $p < 0,001$ ) y una viremia menor de 50 copias/mL en el 12,2% del grupo de enfuvirtida frente al 5,3% en el grupo control ( $p = 0,01$ ). El estudio de Nelson (2005) realizó el análisis agrupado de los estudios TORO 1 y TORO 2 con los mismos resultados. El estudio INNOVE, es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto de 24 semanas realizado en Francia. A la semana 24 la incidencia de una carga viral inferior a 50 copias / ml fue del 93% con el régimen de base optimizado y del 79% con la enfuvirtida más el régimen de base optimizado. A la semana 12, la mediana del recuento de CD4 fue de 327 células / mm<sup>3</sup> para el régimen de base optimizado y 437 células / mm<sup>3</sup> para el régimen de enfuvirtida más el de base optimizado. En la semana 24, los resultados fueron comparables en ambos grupos (520 frente a 521 células / mm<sup>3</sup>

9. El tratamiento con enfuvirtida se ha asociado ocasionalmente con reacciones de hipersensibilidad y en raras ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad se han repetido con la reexposición. Las complicaciones comprenden rash, fiebre, náuseas y vómitos, escalofríos, rigidez, tensión sanguínea baja y transaminasas hepáticas elevadas en suero en varias combinaciones, y posible reacción primaria del complejo inmune, dificultad respiratoria y glomerulonefritis. Los pacientes que presenten signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad sistémica suspenderán el tratamiento con enfuvirtida y acudirán al médico para su evaluación de inmediato. El tratamiento con enfuvirtida no se debe reiniciar tras la aparición de signos y síntomas sistémicos consistentes con una reacción de hipersensibilidad que se considere como relacionada con enfuvirtida. No se han identificado los factores de riesgo que predicen la aparición o la gravedad de la hipersensibilidad a la enfuvirtida.
10. Las agencias reguladoras autorizan el uso de enfuvirtida en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes, y niños a partir de 6 años de edad, infectados por el VIH que han recibido tratamiento, y a los que les han fallado los tratamientos con al menos un medicamento de cada una de las siguientes clases antirretrovirales: inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, o que tienen intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos. Enfuvirtida, no se encuentra incluida en la Lista de Medicamentos Esenciales de La OMS.
11. Sin considerar los costos de tratamiento de la terapia de base optimizada, el costo de Enfuvirtida 90mg/ml inyectable para cubrir el tratamiento de un paciente por año sería S/ 73,000.

### XIII. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento Enfuvirtida 90mg/ml inyectable, el Equipo técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

## ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.

### SUMARIOS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
UPTODATE	"Enfuvirtida " : 04	01
BESTPRACTICE	"Enfuvirtida OR HIV" : 01	01

### GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>International Antiviral Society – USA</b>	HIV infection	<b>01</b>
<b>Department of Health and Human Services of United States</b>	HIV infection	<b>01</b>
<b>British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS</b>	HIV infection	01
<b>European AIDS Clinical Society (EACS)</b>	HIV infection	01
<b>British HIV Association</b>	HIV infection	01
<b>World Health Organization</b>	HIV infection	01

### ESTUDIOS PRIMARIOS Y REVISIONES SISTEMATICAS/METAANALISIS

Teniendo en consideración la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, incluyendo enfuvirtida como intervención, VIH para definir la población; tanto descriptor en salud como término libre. Finalmente, consideramos como filtro: revisión sistemática/metaanálisis y tipo de estudio.

A continuación, detallamos la estrategia de búsqueda realizada el 10 de agosto del 2021.



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<p><b>MEDLINE PUBMED</b></p>	<p><b>Arbol de búsqueda</b> <b>Resultados</b></p>	<p>4 ECAs</p>
	<p>("Enfuvirtide"[Mesh] AND "HIV"[Mesh ] AND Treatment-Experienced Patients)</p> <p><b>Fecha de búsqueda:</b> Sin restricciones Resultados: 17</p> <p><i>Meta-Analysis, Systematic Review: 0</i> <i>Randomized Controlled Trial.: 4</i></p>	