



**PERÚ**

**Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N°044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE MARAVIROC PARA EL  
TRATAMIENTO DE VIH-1 CON TROPISMO CCR5 POSITIVO, EN  
PACIENTES MULTIDROGORRESISTENTES EN ESTADIO SIDA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS  
Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Julio, 2016*



## EQUIPO REDACTOR.

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
2. Yuani Miriam Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
3. Matilde Noemi Corante Zambrano – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
4. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
5. Francis Rojas Rodríguez– Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-EsSalud
6. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Alberto Sabogal Sologuren
7. Carlos Revollé Robles - Médico Infectólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren
8. Luis Enrique Hercilla Vásquez - Médico Infectólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren



## CONFLICTO DE INTERES

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de maraviroc para el tratamiento de VIH-1 con tropismo CCR5 positivo, en pacientes multidrogosresistentes en estadio SIDA. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N°044-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú, 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

|       |   |
|-------|---|
| ARN   | Ácido Ribonucleico  |
| ARV   | Antirretroviral / antirretrovirales                               |
| ASIS  | Análisis Situacional de Salud                                     |
| BHIVA | British HIV Association   |
| CCR5  | Receptor de quimioquina C-C tipo 5                                |
| CD4   | Cúmulo de diferenciación 4  |
| CDC   | Centers for Disease Control and prevention                        |
| CXCR4 | Receptor de quimioquina C-X-C tipo 4                              |
| DHHS  | Department of Human and Health Services                           |
| EACS  | European AIDS Clinical Society                                    |
| ECA   | Ensayo(s) clínico(s) aleatorizado(s)                              |
| FDA   | Food and Drug Administration                                      |
| gp41  | Glicoproteína 41  |
| GPC   | Guía(s) de práctica clínica                                       |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| VHB   | Virus de Hepatitis B  |
| VHC   | Virus de Hepatitis C  |
| IAS   | International AIDS Society  |
| NICE  | National Institute for Health and Care Excellence                 |
| SIDA  | Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida                           |
| TARGA | Terapia antirretroviral de gran actividad                         |
| TBO   | Terapia de Base Optimizada  |
| USA   | United States of America  |
| VIH   | Virus de inmunodeficiencia humano                                 |
| VIH-1 | Virus de inmunodeficiencia humano de tipo 1                       |
| VIH-2 | Virus de inmunodeficiencia humano de tipo 2                       |

## CONTENIDO

|       |  |    |
|-------|--|----|
| I.    | RESUMEN EJECUTIVO.....                           | 5  |
| II.   | INTRODUCCIÓN.....                                | 8  |
|       | A. ANTECEDENTES.....                             | 8  |
|       | B. ASPECTOS GENERALES.....                       | 9  |
|       | C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....          | 11 |
| III.  | MÉTODOLOGÍA.....                                 | 13 |
|       | A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....                   | 13 |
|       | B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....                     | 13 |
|       | C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....                | 14 |
| IV.   | RESULTADOS.....                                  | 15 |
|       | A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....                 | 16 |
|       | B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA..... | 17 |
|       | i. Guías de práctica clínica.....                | 17 |
|       | ii. Ensayos clínicos aleatorizados.....          | 20 |
| V.    | DISCUSIÓN.....                                   | 28 |
| VI.   | CONCLUSIONES.....                                | 34 |
| VII.  | RECOMENDACIONES.....                             | 35 |
| VIII. | BIBLIOGRAFÍA.....                                | 36 |
|       | ANEXO N°1: Condiciones de uso.....               | 41 |



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- Alrededor de 36.9 millones de personas en el mundo vivían con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) al final del 2014. De estas, aproximadamente 1.2 millones murieron por causas relacionadas al VIH ese mismo año. En el Perú, el análisis de situación epidemiológica (ASIS) del VIH/SIDA del 2013 mostró una tendencia decreciente en los casos de SIDA desde el 2005, año en que se implementó la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los establecimientos del Ministerio de Salud, hasta el 2012. Sin embargo, las cifras de casos de infección por VIH se mantienen elevadas, habiéndose reportado 2929 casos nuevos solo en el 2012. Estos datos reflejan la relevancia de la implementación de estrategias en la lucha contra este importante problema de salud pública en el país.



- Hoy en día el tratamiento de VIH (1 ó 2) y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) está dado principalmente por combinaciones de antirretrovirales de cuatro grandes clases divididas según su mecanismo de acción: inhibidores de transcriptasa reversa (nucleósidos o no nucleósidos), inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa, e inhibidores de entrada. La última generación de agentes para el tratamiento de VIH-1 son los inhibidores de entrada, entre los cuales se encuentran enfuvirtide y maraviroc. Maraviroc y enfuvirtide actúan bloqueando la fusión del VIH-1 con los linfocitos a través de interacciones con receptores específicos en las células humanas y en el virus, respectivamente. Maraviroc es un antagonista del receptor de quimoquina C-C tipo 5 (CCR5 por sus siglas en inglés) en las membranas de los linfocitos CD4, mientras que enfuvirtide es un bloqueador de la glicoproteína 41 (gp41) en la envoltura del VIH-1. Dado el mecanismo de acción de maraviroc, es necesario realizar pruebas de tropismo del virus cuando se considera el tratamiento con dicho medicamento, ya que maraviroc solo será efectivo contra virus que empleen el receptor CCR5 para la infección.



- En la actualidad, EsSalud cuenta con enfuvirtide como parte de la terapia de rescate en pacientes con VIH-1/SIDA ya que se ha demostrado su eficacia en cuanto a remisión virológica y aumento de linfocitos CD4. Sin embargo, el uso de enfuvirtide representa un impacto negativo sobre la calidad de vida de sus usuarios dado por los eventos adversos relacionados a la vida de administración subcutánea. Asimismo, la presencia de eventos adversos puede afectar la adherencia y llevar a la discontinuación del tratamiento con enfuvirtide, por lo que existe la necesidad de contar con una alternativa terapéutica.

- El presente documento considera la evidencia publicada hasta la fecha (Mayo 2016) en relación a la eficacia y seguridad del uso de maraviroc para el tratamiento de pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo, multidrogorresistentes, en estadio SIDA. Se incluyen en el presente informe recomendaciones de cinco guías de práctica clínica (GPC): British HIV Association (BHIVA, 2015), Department of Human and Health Services (DHHS, 2016), British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS (BC-CfE, 2015), European AIDS Clinical Society (EACS, 2015) e International Antiviral Society (IAS, 2014). Además, se incluyó la descripción de dos ensayos clínicos multicéntricos de fase III (MOTIVATE 1 y 2) y un posterior sub-análisis de los mismos.



- Las GPC recomiendan el uso de maraviroc o enfuvirtide de manera equivalente en casos de multidrogorresistencia, sin mencionar a uno como una mejor alternativa frente al otro. Esto puede estar relacionado a que no se ha realizado a la fecha (Mayo 2016) ningún ensayo clínico que compare directamente la eficacia y seguridad de maraviroc con la de enfuvirtide.



- Se toma como evidencia indirecta dos ensayos clínicos multicéntricos de fase III que evaluaron la eficacia y seguridad de maraviroc en comparación con placebo (MOTIVATE 1 y 2), y un posterior análisis de sub-grupo de los mismos. El análisis de sub-grupo sugiere que maraviroc tiene una mejor eficacia que placebo, independientemente de la presencia de enfuvirtide en la terapia de base optimizada (TBO), lo cual podría indicar un efecto de maraviroc adicional al de enfuvirtide.
- A manera de evidencia indirecta adicional a favor del uso de maraviroc, no se han reportado eventos adversos relacionados a su vía de administración (vía oral), mientras que la vía de administración subcutánea de enfuvirtide se encuentra asociada a reacciones adversas en la zona de inyección, los cuales se presentan en cerca al 100% de los pacientes. Así, el uso de enfuvirtide puede llevar a una disminución en la calidad de vida de los usuarios y conllevar a una pobre adherencia al tratamiento.
- Adicionalmente, el uso de maraviroc en la sub-población específica de pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo ofrece una alternativa adicional de tratamiento para estos pacientes, quienes podrían acceder a enfuvirtide luego de desarrollar resistencia a maraviroc, potencialmente alargando su expectativa de vida.

- Finalmente, el costo del tratamiento anual con maraviroc es menor comparado al de enfuvirtide, suponiendo un ahorro de aproximadamente 70% anual para el sistema de salud.
- Se concluye que, si bien no se han encontrado estudios de equivalencia o superioridad de maraviroc en comparación con enfuvirtide, la literatura es consistente en cuanto a los efectos adversos relacionados a la vía de administración de enfuvirtide. Asimismo, los expertos clínicos reportan una relación entre dichos eventos adversos y la baja adherencia al tratamiento. Adicionalmente, el uso de maraviroc en la población específica de pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo supone un ahorro sustancial para el sistema de salud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba por el periodo de 2 años a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de maraviroc para el tratamiento de pacientes adultos infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo, multidrogosresistentes y en estadio SIDA, según lo establecido en el Anexo 1.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen presenta la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de maraviroc para el tratamiento de pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo, multidrogosresistentes, en estadio SIDA.

De acuerdo con la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, el Dr. Jaime A. Collins Camones de la Red Asistencial Almenara ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud de uso fuera del peticorio de maraviroc según la pregunta PICO mostrada a continuación.



|          |  |
|----------|--|
| <b>P</b> | Paciente de 49 años, con VIH-C3, multitratado, con falla terapéutica. Karnofsky 90. Genotipos del VIH con mutaciones de resistencia a INTR, INNTR e inhibidores de proteasa, y prueba de tropismo CCR5 positiva. |
| <b>I</b> | Maraviroc 150mg bid VO junto con darunavir/ritonavir y raltegravir.  |
| <b>C</b> | Enfuvirtide 90mg bid vía SC junto con darunavir/ritonavir y raltegravir.   |
| <b>O</b> | Supresión virológica sostenida<br>Recuperación inmunológica<br>Calidad de vida: mantenerse trabajando  |

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con los médicos asistenciales incluidos en el equipo redactor, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

|          |  |
|----------|--|
| <b>P</b> | Pacientes adultos infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo, multidrogosresistentes* y en estadio SIDA.  |
| <b>I</b> | Maraviroc 150mg vía oral cada 12 horas adicional a esquema de base (e.g.darunavir, ritonavir y daltegravir)  |
| <b>C</b> | Enfuvirtide 90mg subcutáneo dos veces al día cada 12 horas adicional a esquema de base (e.g.darunavir, ritonavir y raltegravir)  |
| <b>O</b> | Remisión virológica (ARN< 50 copias/ml) sostenida (al menos 24 semanas)<br>Caída de 1 log <sub>10</sub> copias/ml<br>Recuperación inmunológica (CD4>200 células/mL)<br>Mortalidad<br>Calidad de vida<br>Eventos adversos |

\*La multidrogorresistencia se define como resistencia a uno o más agentes de por lo menos 3 clases de agentes antirretrovirales.

## B. ASPECTOS GENERALES

Hacia el final del 2014, alrededor de 36.9 millones de personas en el mundo vivían con VIH. De estas, aproximadamente 1.2 millones murieron por causas relacionadas al VIH ese mismo año [5]. A nivel global, en Junio del 2015 cerca a 15.8 millones de personas infectadas con VIH se encontraron en terapia antirretroviral. Las terapias antirretrovirales han permitido reducir el número de muertes en un 42% desde el 2004 [6]. En el Perú, el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA del 2013 mostró una tendencia decreciente en los casos de SIDA desde el 2005, año en que se implementó TARGA en los establecimientos del MINSA, hasta el 2012. Sin embargo, las cifras de casos de infección por VIH se mantienen elevadas, habiéndose reportado 2929 casos nuevos solo en el 2012. En este año el número de casos de SIDA en hombres fue 3.4 veces el número de casos en mujeres [7]. Los departamentos del país más afectados por la epidemia del VIH/SIDA están ubicados en las zonas urbanas de la costa y la selva, donde habita un tercio de la población del país [7]. Los datos reflejan la importancia de la implementación de estrategias en la lucha contra este problema de salud pública en el Perú.

De acuerdo con la definición clásica de los Centros para el Control y Prevención de las enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), la infección con VIH puede dividirse en 3 estadios de acuerdo a la presencia de enfermedades relacionadas a la infección. El primer estadio (A) corresponde a la infección aguda, cuando el paciente es asintomático; el segundo (B) a la infección crónica o periodo de latencia, cuando el paciente presenta síntomas asociados a la infección; y el tercero (C) al la presencia de enfermedades indicadoras de SIDA. Sin embargo, en posteriores revisiones se ha adicionado el conteo de linfocitos CD4 como criterio de diagnóstico de SIDA. Así, existen 3 categorías delimitadas por el número de linfocitos aplicables a cualquiera de los 3 estadios mencionados anteriormente. La primera (1) corresponde a un número de linfocitos mayor a 500 por  $\mu\text{L}$ ; la segunda (2) entre 200 y 499 linfocitos por  $\mu\text{L}$ ; y la última (3) a menos de 200 linfocitos por  $\mu\text{L}$  [8-11]. Por lo descrito anteriormente, en la actualidad el diagnóstico de SIDA se determina en base al conteo de linfocitos CD4 o a la presencia de enfermedades oportunistas. De acuerdo con esta clasificación, son considerados pacientes con SIDA aquellos con un conteo de linfocitos CD4 por debajo de 200 células/ $\mu\text{L}$ , o que presenten alguna co-infección de las consideradas indicadoras de SIDA como neumonía, candidiasis, carcinoma, úlceras crónicas de herpes simplex, tuberculosis, salmonella, entre otras [8]. En otras palabras, son pacientes con SIDA los que pertenecen a las categorías C1, C2, C3, A3 y B3 [8].

El tratamiento actual de VIH/SIDA está dado principalmente por combinaciones de antirretrovirales de cuatro grandes clases: inhibidores de transcriptasa reversa (nucleósidos o no nucleósidos), inhibidores de proteasa, inhibidores de integrasa, e inhibidores de entrada o de fusión [12]. El tratamiento antirretroviral tiene como objetivo reducir la cantidad de ácido ribonucleico (ARN) viral y mantener la supresión virológica, así como incrementar o conservar niveles adecuados de linfocitos CD4 con la menor cantidad de efectos adversos [12]. Dada la alta tasa de mutación en virus, a medida que pasa el tiempo se puede generar resistencia al tratamiento y es necesario buscar nuevas combinaciones de agentes antirretrovirales o agentes con mecanismos innovadores. En pacientes previamente tratados que presentan falla virológica<sup>1</sup>, las guías recomiendan un nuevo régimen con al menos dos, y de preferencia tres, agentes completamente activos [12]. Actualmente, dentro de los agentes con mecanismo innovador se encuentran los inhibidores de entrada, los cuales actúan bloqueando la unión del VIH-1 a los linfocitos a través de interacciones con receptores específicos tanto en las células humanas como en el virus [13].



En la actualidad, el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con un inhibidor de entrada: enfuvirtide. Enfuvirtide es un péptido sintético de 36 aminoácidos que se une a la glicoproteína 41 (gp41) en la envoltura del VIH-1, la cual es necesaria para la fusión de las membranas del linfocito CD4 y el virus [14, 15]. Al unirse a la gp41 bloquea su unión con los receptores en la membrana del linfocito e interrumpe el proceso de fusión de las membranas, evitando la infección. Este agente está recomendado en pacientes previamente tratados y que han mostrado resistencia a múltiples antirretrovirales, evidenciada por niveles elevados de ARN viral a pesar de encontrarse en tratamiento [12, 16-18]. En cuanto a sus efectos adversos, cerca al 100% de los pacientes en tratamiento con enfuvirtide sufren reacciones locales en la zona de inyección como eritema, endurecimiento, nódulos y quistes, prurito, equimosis y dolor. Además, presentan una mayor incidencia de neumonía bacteriana. Alrededor del 1% de estos pacientes presentan reacción de hipersensibilidad que puede incluir erupciones cutáneas, fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, rigores, hipotensión o transaminasas séricas elevadas [12]. Por lo expuesto, el uso de enfuvirtide supone una disminución notable en la calidad de vida de los usuarios, lo cual podría repercutir en la adherencia al tratamiento.



<sup>1</sup> La definición de falla virológica según el DHHS-USA (2016) y el AIDS Clinical Trials Group (ACTG, 2009) está dada por una carga viral >200 copias/mL. De manera similar, la BHIVA (2015) define falla virológica como presencia de carga viral >200 copias/mL. Por otro lado, el BC-CfE (2015) considera falla virológica frente a carga viral >250 copias/mL. La EACS (2015) define falla virológica como carga viral >50 copias/mL, haciendo la salvedad de que el punto de corte depende de la sensibilidad de la prueba utilizada. Todas las definiciones se dan en el contexto de tratamiento con antirretrovirales en el momento de las mediciones.

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Maraviroc es un antagonista del receptor de quimioquina C-Ctipo 5 (CCR5 por sus siglas en inglés) en las membranas de los linfocitos CD4. El receptor CCR5, junto con el receptor de quimioquina C-X-C tipo 4 (CXCR4 por sus siglas en inglés), son los co-receptores más relevantes en la infección con VIH-1 [19], ya que permiten la fusión de las membranas celular y viral, y la consecuente entrada del ARN viral al citoplasma [20, 21]. Existen cepas de VIH-1 que utilizan el receptor CCR5, otras el CXCR4 y otras utilizan ambos, a estas últimas se les llama de tropismo dual/mixto. Las cepas de virus que presentan tropismo CCR5 positivo utilizan el CCR5 para entrar e infectar a los linfocitos. Al bloquear dicho co-receptor con maraviroc, estas cepas específicamente no pueden ingresar a la célula y se interrumpe el proceso de infección y replicación del virus [22].

En línea con el mecanismo de acción de maraviroc, su uso está indicado únicamente en pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo [12, 16-18]. Por este motivo, es necesario realizar pruebas de tropismo (genotípica o fenotípica) cuando se evalúa la posibilidad de emplear maraviroc [12, 17]. Se recomienda la prueba de tropismo fenotípica para determinar el co-receptor usado por el virus ya que ha demostrado una elevada sensibilidad en la detección de variantes con tropismo dual/mixto y CXCR4, y ha sido validada en ensayos clínicos. Sin embargo, esta prueba tiene un alto costo y es de limitada accesibilidad por lo que se ha recurrido a las pruebas genotípicas, las cuales, a pesar de sus limitaciones prácticas y menor sensibilidad, han demostrado tener una buena correlación con los resultados fenotípicos y son menos costosas y más accesibles [12, 23]. En contraste con la necesidad de una prueba de tropismo para el uso de maraviroc, enfuvirtide puede ser utilizado independientemente del tropismo que presente el virus, ya que no bloquea un receptor específico en el linfocito, sino más bien una proteína de señalización presente en todos los VIH-1, tal como se mencionó en la subsección anterior.

El uso de maraviroc, con nombre comercial Selzentry, fue aprobado en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2007 para tratamiento antirretroviral combinado en adultos previamente tratados, infectados con VIH-1 resistente a múltiples agentes antirretrovirales y con tropismo CCR5 positivo [24]. De manera similar y en el mismo año, la European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso de maraviroc en Europa en combinación con otros antirretrovirales para pacientes adultos previamente tratados e infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo [25]. En el Perú, maraviroc cuenta con registro sanitario en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) con vigencia prorrogada hasta próximo pronunciamiento [26].

Finalmente, cada tableta de 150mg de maraviroc tiene un costo de S/.25.50 según el SAP R/3, por lo que el tratamiento a dosis solicitada de 2 tabletas de 150mg al día tendría un costo mensual de S/.1530. Cabe resaltar que por la naturaleza crónica de la enfermedad, el tratamiento es requerido de manera continua a lo largo de la vida del paciente.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de maraviroc para el tratamiento de VIH-1 con tropismo CCR5 positivo, en pacientes multidrogosresistentes en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y The USA Department of human and health services (DHHS); y especializados en VIH como The British HIV Association (BHIVA), The International Antiviral Society (IAS), The British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS (BC-CfE) y The European AIDS Clinical Society.



#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos Mesh y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "Acquired Immunodeficiency Syndrome" (término Mesh), AIDS (término general), "HIV" (término Mesh), HIV (término general).

Intervención: "Maraviroc" (término Mesh), maraviroc (término general)

Fármaco comparador: "Enfuvirtide" (término Mesh), enfuvirtide (término general). Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.



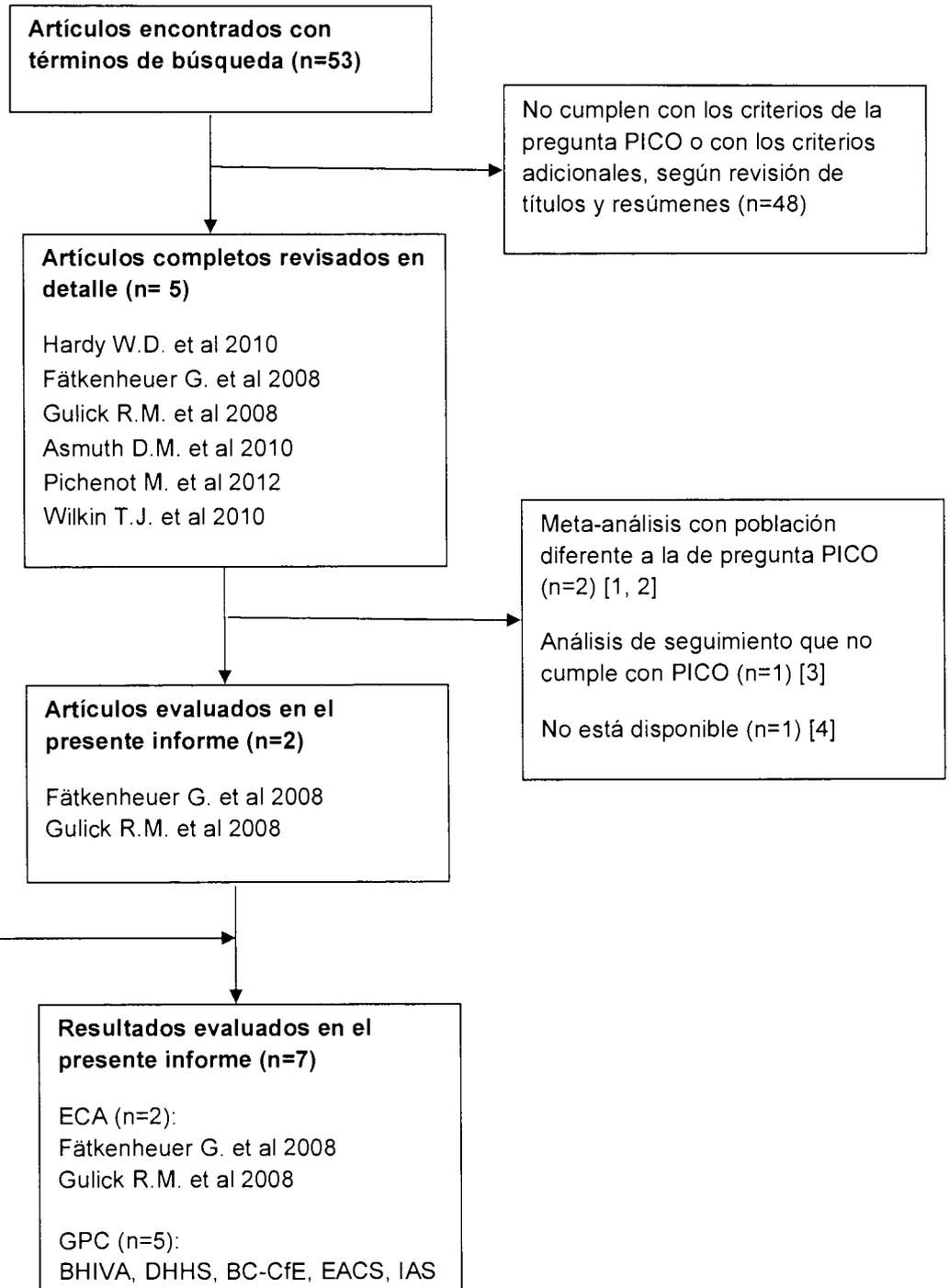
## C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



#### IV. RESULTADOS

### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA



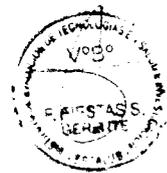
## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de maraviroc como tratamiento de pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5, multidrogorresistentes y en estadio SIDA. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

**Guías de práctica clínica:** Se incluyeron recomendaciones sobre el uso de maraviroc en pacientes con VIH multitratados de cinco GPC, una de ellas del Reino Unido (British HIV Association)[18], dos de los Estados Unidos (USA Department of human and health services, e International Antiviral Society)[12, 17], una de Canadá (British Columbia – Centre for Excellence in HIV/AIDS) [27], y una europea (European AIDS Clinical Society) [28].

**Evaluaciones de tecnologías sanitarias:** No se incluyó ninguna evaluación de tecnología sanitaria. Sin embargo, se revisó la bibliografía utilizada por la DIGEMID en el análisis de evidencia para la actualización del PNUME en el 2012 en búsqueda de estudios que cumplan con la pregunta PICO del presente dictamen. Los estudios incluidos en la revisión de la DIGEMID se describen en el presente documento en la sección de resultados (MOTIVATE 1 y 2).

**Ensayos clínicos:** Se identificó dos ECA en fase III descritos en una única publicación [29] y un posterior sub-análisis de los resultados de los mismos [30]. El sub-análisis representa evidencia indirecta relacionada a la pregunta PICO, mientras que el ECA del cual surge el sub-análisis es presentado por su descripción de la metodología, ya que fueron los resultados de dicho ECA los utilizados en el sub-análisis.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### I. Guías de práctica clínica

#### **British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 [18]**

La GPC de BHIVA recomienda a maraviroc como una alternativa en el tratamiento de VIH-1 multidrogorresistente, en terapia conjunta con al menos un inhibidor de proteasa potenciado activo (de preferencia darunavir/r), y circunscrito a una prueba previa de tropismo del virus [Recomendación fuerte y baja calidad de la evidencia<sup>2</sup>]. Otra opción recomendada de manera equivalente en el tratamiento de pacientes multidrogorresistentes, es el uso de enfuvirtide en terapia conjunta con los mismos agentes previamente mencionados sin el requerimiento de un tropismo viral específico. Se menciona que enfuvirtide es recomendable a pesar de las inconveniencias de su vía de administración a través de inyecciones subcutáneas.

La guía no menciona superioridad de maraviroc frente a enfuvirtide en la población infectada con virus con tropismo CCR5 positivo, más bien recomienda ambos medicamentos de manera indistinta sin ninguna preferencia de uno sobre el otro en el tratamiento de pacientes multidrogorresistentes, haciendo la salvedad de que el uso de maraviroc requiere de una prueba de tropismo previa. Estas recomendaciones son relevantes para la pregunta PICO de interés en la medida en que posicionan a maraviroc al mismo nivel que enfuvirtide como alternativas de tratamiento en pacientes multidrogorresistentes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo. De relevancia para la pregunta PICO es también el hecho de que esta recomendación equivalente se hace explícitamente a pesar de las molestias asociadas a la vía de administración de enfuvirtide.

Esta GPC ha sido acreditada por National Institute for Health and Care Excellence (NICE). La acreditación de NICE consiste en la evaluación del proceso de desarrollo de la guía y su posterior reconocimiento como proceso de alta calidad, principalmente en cuanto a la selección de las fuentes de información utilizadas, aunque no acredita el contenido de la guía. Las recomendaciones presentadas en la GPC de la BHIVA fueron desarrolladas por expertos en VIH del Reino Unido libres de conflictos de interés. La evidencia detrás de las recomendaciones es obtenida a través de una revisión sistemática y posterior evaluación

<sup>2</sup> De acuerdo con el sistema de gradación utilizado en esta GPC (GRADE), se da una recomendación fuerte de uso (o no uso) de algo cuando los beneficios superan los riesgos (o viceversa) en la mayoría de los pacientes. La evidencia de mala calidad corresponde a evidencia de estudios observacionales, experiencia clínica o ensayos clínicos controlados con serias limitaciones, por lo que cualquier estimado en los estudios es poco confiable.

de los estudios encontrados. Estas recomendaciones son gradadas utilizando el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE, por sus siglas en inglés). Cabe resaltar que, a lo largo de la GPC las recomendaciones se presentan en una sub-sección separada de la evidencia que las apoya, sin una referencia especificada para cada recomendación, de manera que se dificulta relacionarlas entre sí. Por este motivo, es necesario considerar con cautela la información expuesta en esta GPC.

### **USA Department of human and health services (DHHS) Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents (2016) [12]**

En casos de pacientes previamente tratados que presentan falla virológica, la GPC del DHHS de los Estados Unidos recomienda el empleo de un nuevo régimen que incluya por los menos dos, y de preferencia tres, agentes completamente activos [Recomendación fuerte y alta calidad de la evidencia<sup>3</sup>]. Un agente completamente activo es aquel con actividad irrestricta en base a la historia de tratamiento del paciente y pruebas de resistencia, y/o con mecanismo innovador como maraviroc o enfuvirtide. La guía menciona también la necesidad de una prueba de tropismo cuando se considera el uso de maraviroc. En cuanto a los efectos adversos, la GPC menciona que maraviroc se encuentra asociado a erupciones cutáneas y hepatotoxicidad con o sin reacción de hipersensibilidad. Además, los pacientes pueden sufrir dolor abdominal, tos, mareos, síntomas musculoesqueléticos, pirexia, infecciones del tracto respiratorio superior e hipotensión ortostática. Adicionalmente, la GPC no recomienda maraviroc en tratamiento concomitante de HCV (virus de hepatitis C) con NS5A/HCV PI más inhibidor de NS5B, o dasabuvir más ombitasvir/paritrapevir/ritonavir, y se debe evitar su coadministración con rifampicina y con hierba de San Juan. De relevancia para la pregunta PICO es que la guía recomienda a maraviroc y enfuvirtide de manera equivalente en el tratamiento de pacientes multidrogoresistentes, sin hacer mención a una posible ventaja de maraviroc sobre enfuvirtide.

La información en esta GPC se basa en evidencia científica y la opinión de los expertos en VIH que componen el panel del Departamento de Servicios de Salud de los Estados Unidos (DHHS por sus siglas en inglés). Las recomendaciones han sido gradadas de acuerdo a la fuerza de recomendación y la calidad de la evidencia que las respalda en un esquema propuesto en la GPC. Vale notar que, la GPC basa la recomendación mencionada en el párrafo anterior en los ensayos clínicos pivotaes de los medicamentos con mecanismo innovador. En el caso de maraviroc, se referencian los estudios MOTIVATE y el sub-análisis realizado a partir de estos, los cuales se encuentran

<sup>3</sup> La GPC no presenta especificaciones sobre la fuerza de recomendación. En cuanto a la calidad de la evidencia, una alta calidad está dada por al menos un ensayo clínico aleatorizado con desenlaces clínicos o desenlaces de laboratorio validados.

descritos al detalle en la sub-sección “ensayos clínicos aleatorizados”, donde se menciona también sus limitaciones.

### **International Antiviral Society (IAS) - USA Panel Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection (2014) [17]**

La GPC de la IAS-USA recomienda la inclusión de maraviroc entre otras opciones de agentes con mecanismo innovador (inhibidores de integrasa e inhibidores de entrada) en el nuevo régimen para el tratamiento de pacientes con multidrogoresistencia [Recomendación fuerte y alta calidad de evidencia<sup>4</sup>], circunscrito a la evaluación de tropismo del virus cuando se considera el uso de maraviroc. Esta recomendación responde a la pregunta PICO de interés en el presente dictamen al considerar a maraviroc y enfuvirtide como posibles alternativas equivalentes para los pacientes con resistencia a otras terapias, pero no menciona una ventaja en el uso de maraviroc dada por la vía de administración oral del mismo.

Las recomendaciones en esta GPC fueron desarrolladas por un panel de expertos en VIH seleccionados por la IAS-USA entre un grupo de voluntarios. Los expertos hicieron una revisión de la última versión de la guía (2012) y de la literatura nueva publicada hasta Junio del 2014 en PubMed y EMBASE. Las recomendaciones se hicieron por consenso de todo el panel de expertos y estas fueron gradadas utilizando una adaptación de las definiciones de fuerza de recomendación y calidad de evidencia del Grupo de Trabajo en Evaluaciones Periódicas de Salud de Canadá [31]. Es importante resaltar que a lo largo de la GPC, no se especificó que referencias corresponden a cada recomendación, es decir, la guía menciona los estudios empleados en un texto separado de las recomendaciones de manera que no se sabe con exactitud en qué estudios se basaron específicamente cada una de las recomendaciones. Asimismo, no se menciona en el documento las referencias utilizadas para apoyar el uso de maraviroc en la terapia de pacientes mutitratados. Por este motivo, las recomendaciones de esta GPC deben ser interpretadas con precaución.

### **British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS (BC-CfE) Therapeutic Guidelines for Antiretroviral Treatment of adult HIV infection (2015) [27]**

La GPC del BC-CfE para el manejo de paciente multidrogoresistentes sugiere el uso de maraviroc como una opción efectiva en presencia de virus con tropismo CCR5 positivo. Menciona también la eficacia de enfuvirtide en terapia de rescate; sin embargo, señala que en la actualidad su uso se ha visto reducido por un alto costo y baja tolerabilidad

<sup>4</sup> La GPC no presenta especificaciones ni interpretaciones sobre la fuerza de asociación. Una alta calidad de evidencia se refiere a evidencia de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado publicado en revistas con revisión por pares.

debido a reacciones en la zona de inyección. Estas recomendaciones sugieren que maraviroc y enfuvirtide son alternativas equivalentes en el tratamiento de la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen; sin embargo, hace notar que enfuvirtide presenta una desventaja dada por su administración a través de inyecciones subcutáneas por lo que no es comúnmente utilizado en la actualidad.

Las recomendaciones en esta GPC no presentan gradación y la metodología para la formulación de las recomendaciones no ha sido explicitada en el documento, por lo que estas recomendaciones deben ser tomadas con mucha cautela.

### **European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 2015 [28]**

En casos de multidrogorresistencia, la GPC de la EACS recomienda como una alternativa el uso de maraviroc en un régimen que incluya también al menos un inhibidor de proteasa activo, y únicamente en presencia de tropismo CCR5 positivo. Otras alternativas propuestas por la guía para esta condición son los inhibidores de fusión (enfuvirtide) o de integrasa. Estas recomendaciones responden a la pregunta PICO de interés del presente dictamen al presentar a maraviroc al mismo nivel de recomendación que enfuvirtide, sin mencionar una ventaja de maraviroc sobre enfuvirtide en cuanto a su eficacia o beneficios relacionados a la vía de administración.

La información en esta GPC está basada en recomendaciones de los expertos de los 4 paneles de la EACS: de tratamiento de VIH, de co-morbilidades, de co-infecciones e de infecciones oportunistas. La metodología empleada en la generación de las recomendaciones no ha sido especificada en el documento, ni presentan un sistema de gradación. Por ello, es necesario considerar con mucha precaución la información presentada en la GPC.

## **II. Ensayos clínicos aleatorizados**

### **Gulick R. et al (2008) Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection [29]**

Dos ECAs de fase III paralelos, multinacionales, doble ciego y controlados por placebo (MOTIVATE 1 y 2) en pacientes mayores de 16 años infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo evaluaron la eficacia y seguridad de maraviroc a las 48 semanas de tratamiento. Ambos ECAs (MOTIVATE 1 y 2) tuvieron el mismo diseño, proceso y análisis estadístico pre-especificado. MOTIVATE 1 se llevó a cabo en Canadá y Estados Unidos, mientras que MOTIVATE 2 se realizó en Australia, Europa y Estados Unidos. Dado que

ambos ECA fueron idénticos en cuanto a metodología y similares con respecto a las características de los participantes, se presentó en este artículo (Gulick et al 2008) un análisis conjunto de los resultados de ambos (además del análisis individual). Los participantes debieron presentar niveles de ARN viral por encima de 5000 copias/mL en la visita de tamizaje a pesar de haber sido tratados previamente por 6 meses o más con uno o más agentes de tres clases de antirretrovirales (INTR, INNTR, inhibidores de proteasa [al menos dos], o inhibidores de fusión), o de contar con resistencia fenotípica o genotípica documentada a agentes de al menos 3 de estas clases. Pudieron haber estado recibiendo tratamiento estable o ningún tratamiento por más de 4 semanas antes de participar en el estudio. Mil setenta y cinco pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:2:1 a grupos que recibieron terapia de base optimizada (TBO) en combinación con maraviroc una vez al día (n=414), maraviroc dos veces al día (n=426), o placebo(n=209). La aleatorización se realizó por estratos de acuerdo al uso o no de enfuvirtide en la TBO y los niveles del ARN viral en la visita de tamizaje ( $<$  o  $\geq$  a 100000 copias/mL). La TBO incluyó 3-6 antirretrovirales aprobados que fueron elegidos por el investigador en base a la historia de tratamiento del paciente y pruebas de resistencia. Los pacientes recibieron maraviroc 150mg o 300mg dependiendo de los otros antirretrovirales incluidos en la TBO. El desenlace primario fue la media de la diferencia en el logaritmo ( $\log_{10}$ ) de los niveles de ARN viral entre la medida basal (diferente de la medida de tamizaje) y la medida a las 48 semanas. Dentro de los desenlaces secundarios se midió niveles de ARN viral menores a 50 y a 400 copias/mL, cambios en el conteo de células CD4 en comparación a la medida basal y tiempo hasta falla del tratamiento. La falla al tratamiento se definió como la presencia de uno o más de los siguientes desenlaces: un aumento de ARN viral de por lo menos 3 veces los valores basales o de la semana 2; una disminución menor a  $0.5 \log_{10}$  del número de copias/mL de ARN viral en la semana 8 o pasado este periodo; una disminución menor a  $1.0 \log_{10}$  del número de copias/mL en la semana 8 o pasado este periodo luego de haber presentado una disminución de  $2.0$  o más  $\log_{10}$  del número de copias/mL; y un aumento de 5000 o más copias/mL luego de haber presentado niveles de 400 copias/mL o menos en dos visitas consecutivas. Los desenlaces relacionados a seguridad fueron eventos adversos, eventos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento, eventos adversos serios (incluyendo muerte y eventos de categoría C) y pruebas de laboratorio anormales. El estudio fue auspiciado por Pfizer Global Research and Development, la empresa desarrolladora de maraviroc.

### **Remisión virológica (ARN < 50 copias/ml) sostenida**

Para el desenlace de supresión virológica a valores de ARN menores a 400 copias/mL, la tasa de respuesta fue 52% en el grupo que recibió maraviroc una vez a día, y 56% en el grupo que recibió maraviroc dos veces al día, en comparación con 22% en el grupo placebo, y ambas comparaciones fueron significativas ( $p < 0.001$ ). En el caso de supresión virología a valores de ARN menores a 50 copias/mL, la tasa de respuesta fue 43% en el grupo que recibió maraviroc una vez a día, y 46% en el grupo que recibió maraviroc dos

veces al día, en comparación con 17% en el grupo placebo, y ambas comparaciones fueron significativas ( $p < 0.001$ ), aunque no especifica los valores de las diferencias y sus intervalos de confianza. Se encontró también que la media de cambio en RNA viral entre la semana 48 y la medida basal fue  $-0.79 \log_{10}$  copias/mL en el grupo placebo comparado con  $-1.68 \log_{10}$  copias/mL en el grupo que recibió maraviroc una vez al día (diferencia:  $-0.09$ , IC97.5%:  $-1.17$  a  $-0.62$ ) y  $-1.84 \log_{10}$  copias/mL en el grupo que recibió maraviroc dos veces al día (diferencia:  $-1.05$ , IC97.5%:  $-1.33$  a  $-0.78$ ), todas las comparaciones fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ). Estos resultados indican un efecto de maraviroc más TBO sobre la remisión virológica y la disminución en los niveles de RNA viral que supone un beneficio para los pacientes con VIH-1 resistente a otros tratamientos y con tropismo CCR5 positivo, en comparación con el uso de placebo más TBO.

### Recuperación inmunológica (aumento de linfocitos CD4)

No se evaluó recuperación inmunológica como proporción de individuos que alcanzó concentraciones de linfocitos  $CD4 > 200$  células/mm<sup>3</sup>.

El aumento en el número de células CD4 en la semana 48 en comparación con la medida basal fue similar entre los grupos que recibieron maraviroc (1 y 2 veces al día) y significativamente mayor en comparación al grupo que recibió placebo ( $p < 0.001$ ). Los aumentos en el número de células CD4 del análisis conjunto de MOTIVATE 1 y 2 se muestran de manera grafica, pero no se reportan los valores encontrados. Los valores reportados corresponden a los resultados de MOTIVATE 1 y 2 por separado. Así, en MOTIVATE 1 la media de aumento de CD4 en los grupos que recibieron maraviroc 1 vez al día y 2 veces al día fueron 113 y 122 células/mm<sup>3</sup> (o células/ $\mu$ L), respectivamente, en comparación con 54 células/mm<sup>3</sup> (o células/ $\mu$ L) en el grupo placebo. De manera similar, en MOTIVATE 2 la media del aumento en CD4 fue 122 y 128 células/mm<sup>3</sup> (o células/ $\mu$ L) en los grupos que recibieron maraviroc 1 vez al día y 2 veces al día, respectivamente, en comparación con 69 células/mm<sup>3</sup> (o células/ $\mu$ L) en el grupo placebo. Estos resultados indican un efecto positivo de maraviroc más TBO mayor al de placebo más TBO en cuanto a la recuperación inmunológica.

### Eventos adversos

La tasa de eventos adversos por cualquier causa y de cualquier grado fue menor en el grupo placebo (85%) que en los grupos con maraviroc una vez al día (91%) y maraviroc dos veces al día (92%) ( $p < 0.01$ ). La tasa de eventos adversos relacionados al tratamiento no fueron significativamente diferentes entre los grupos. El tratamiento fue discontinuado por presencia de eventos adversos en 11 pacientes (5%) del grupo placebo en comparación con 20 (5%) en tratamiento con maraviroc una vez al día y 19 (4%) en tratamiento con maraviroc dos veces al día. En cuanto a los eventos adversos de grado 2 al 4 que ocurrieron en al menos 5% de los participantes, las únicas tasas de

eventos que fueron significativamente diferentes entre los brazos de estudio fueron fiebre (4% en el grupo placebo, 2% en el grupo con maraviroc 1 vez al día, y 6% en el grupo con maraviroc 2 veces al día;  $p=0.04$  en la comparación triple), y dolor de cabeza (6%, 5% y 2%, respectivamente;  $p=0.03$  en la comparación triple). En cuanto a los eventos adversos correspondiente a la categoría C de definición de infección con VIH (eventos que definen la ocurrencia de SIDA según la CDC), se reportaron 74 eventos en 68 pacientes. Las proporciones de eventos adversos de categoría C fueron similares entre los brazos de estudio, con la excepción de candidiasis esofágica, de la cual se reportaron más casos en los grupos tratados con maraviroc (12 casos en el grupo de maraviroc 1 vez al día y 3 en el grupo de maraviroc 2 veces al día) en comparación al grupo que recibió placebo (2 casos;  $p=0.04$  para la comparación triple). Los resultados indican que las frecuencias de efectos adversos clasificados como relacionados al tratamiento fueron similares entre los grupos que recibieron maraviroc (una o dos veces al día) y el grupo que recibió placebo.

### Mortalidad

Murieron, en total, 17 participantes. De estos, 2 (1%) fueron del grupo placebo, 6 (1%) del grupo que recibió maraviroc una vez al día, y 9 (2%) del grupo que recibió maraviroc dos veces al día. Ninguna de las muertes ha sido reportada como consecuencia del tratamiento, y las diferencias en la proporción de muertes entre los grupos no fueron significativas, aunque no se reporta el valor  $p$  de esta comparación.

### Calidad de vida

En este estudio (Gulick et al 2008) no se evaluaron parámetros de calidad de vida.

El estudio de Gulick et al presenta ciertas limitaciones metodológicas. Una de estas limitaciones está dada por el método de imputación de datos perdidos en las pruebas de resistencia a medicamentos. Así, se consideró como "activos" a los medicamentos para los cuales no se contó con resultados de la prueba de resistencia realizada durante el tamizaje. Esta forma de lidiar con los datos perdidos de resistencia puede llevar a un mal diseño de la TBO, donde algunos pacientes puedan haber sido medicados con fármacos para los cuales presentan resistencia, disminuyendo sus probabilidades de alcanzar remisión virológica y/o mejoras en el conteo de linfocitos CD4. Dado que el estudio no reporta las proporciones de datos perdidos de resistencia en cada uno de los brazos, no es posible saber si esto ocurrió con mayor frecuencia en el grupo que recibió placebo y que podría haber contribuido a la falla de tratamiento en estos pacientes.

Otra potencial limitación está relacionada al manejo de los datos perdidos (aleatorizados que no recibieron ni una dosis del tratamiento asignado, perdidas al seguimiento o ausencia de resultados) para el análisis de las variables de eficacia (diferencias en RNA

viral entre la semana 48 y el nivel basal; RNA<400 copias/mL a la semana 48; RNA<50 copias/mL a la semana 48; diferencias en conteo de células CD4 entre la semana 48 y los niveles basales; y tiempo hasta falla al tratamiento) y seguridad (eventos adversos). Así, el estudio menciona que se analizaron los datos de todos los pacientes aleatorizados inicialmente y que recibieron al menos una dosis del fármaco asignado. Dado que hubo algunos pacientes que, habiendo sido asignados a uno de los tres brazos de tratamiento, no recibieron ninguna dosis del fármaco correspondiente, estos no fueron incluidos en el análisis. En MOTIVATE 1 y 2 en conjunto, 5 personas no recibieron ninguna dosis en el brazo placebo (2.33%), 13 en el brazo asignado a maraviroc 1 vez al día (3.04%), y 8 en el brazo asignado a maraviroc 2 veces al día (1.84%). El no incluir a estos pacientes en el análisis a pesar de haber sido aleatorizados, rompe la aleatoriedad y puede introducir sesgo en los estimados por parte de variables confusoras. Sin embargo, al tratarse de pocas pérdidas dentro de cada brazo de estudio, y de pérdidas de similar proporción entre los brazos, se espera que el riesgo de sesgo sea bajo y este no afecte de manera significativa el resultado final.

Una limitación metodológica adicional está dada por la ausencia de ajuste por múltiples comparaciones en el análisis de seguridad, donde se evalúan alrededor de 15 parámetros. Esta ausencia de ajuste lleva a una inflación del valor p utilizado en la toma de decisiones con respecto a las hipótesis estadísticas, induciendo un error de tipo I. Asimismo, el análisis de seguridad no presentó una corrección por tiempo de duración del tratamiento.

Existe también una limitación relacionada a la extrapolación de los resultados. Dado que solo el 10% de los participantes fueron mujeres y menos del 20% fueron de una etnia diferente a la caucásica, la generalizabilidad del estudio hacia las mujeres y las diferentes etnias es limitada.

Finalmente, los estudios MOTIVATE fueron auspiciados por la empresa farmacéutica productora de maraviroc, Pfizer, la cual financió la asistencia en el desarrollo del manuscrito por parte de Health Interactions (London). Asimismo el Dr. Gulick (primer autor del artículo) es consultor remunerado de Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo-SmithKline, Merck, Monogram, Pfizer, Schering-Plough, Tibotec, Virco, y ViroStatics; y recibe grants de Boehringer Ingelheim, Gilead, Merck, Pfizer, Schering-Plough, and Tibotec. Adicionalmente, entre los primeros autores se encuentran dos trabajadores de la empresa Pfizer. Ésta información refleja un gran conflicto de interés que podría impactar sobre los resultados de los estudios en cuestión.

A pesar de las limitaciones, es posible asumir como validos los resultados del estudio de Gulick et al, y concluir que estos apoyan la hipótesis de un efecto positivo de maraviroc sobre la remisión virológica y la recuperación inmunológica, así como la de un riesgo similar de eventos adversos, en comparación con placebo. Estos resultados constituyen

evidencia indirecta para la pregunta PICO de interés del presente dictamen, ya que en el estudio no se lleva a cabo una comparación entre maraviroc y enfuvirtide, sino más bien entre maraviroc y placebo. La evaluación de las limitaciones mencionadas utilizando la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de Cochrane Collaboration se presenta en la Tabla 1.

### **Fätkenheuer G. et al (2008) Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection [30]**

Análisis de eficacia y seguridad en subgrupos específicos utilizando los resultados de los estudios MOTIVATE (MOTIVATE 1 y 2 combinados) presentados previamente. El objetivo del análisis fue evaluar la eficacia y seguridad de maraviroc en sub-grupos clave elegidos en base a potenciales asociaciones entre las variables correspondientes a los sub-grupos y la eficacia o seguridad de maraviroc reportadas en la literatura. Este análisis por sub-grupos fue planeado durante el diseño de los estudios originales (MOTIVATE 1 y 2). En el proceso de diseño se decidió aleatorizar según estratos de dos variables: niveles de ARN viral medido durante el tamizaje ( $<$  o  $\geq$  100000 copias/mL), y el uso o no de enfuvirtide en la TBO. Sin embargo, el análisis incluye también evaluaciones del efecto del tratamiento con maraviroc en sub-grupos de género, grupo étnico, clado (B o no-B), genotipo CCR5 delta32, valores basales de linfocitos CD4, y número de agentes potencialmente activos en la TBO. El desenlace principal de interés fue la proporción de pacientes que alcanzaron niveles indetectables de ARN viral ( $<50$  copias/mL), por ser clínicamente más relevante que tan solo cambios en ARN viral en comparación a la medición basal, y un mejor punto de corte que  $<400$  copias/mL, el cual se empleaba cuando la tecnología no permitía detectar valores más pequeños. La variable secundaria de interés fue la recuperación inmunológica dada por el cambio en el número de células CD4 en relación a la medición basal. Se evaluó adicionalmente la seguridad hepática en pacientes coinfectados con virus de hepatitis C (VHC) o virus de hepatitis B (VHB). Las pruebas de enzimas hepáticas se llevaron a cabo en la visita de tamizaje, en la basal, en la semana 2, en la semana 4 y cada 4 semanas hasta la semana 24, y luego cada 8 semanas hasta la semana 48. Los aumentos en los niveles de las enzimas fueron gradados de acuerdo a la Tabla de Gradación de Severidad de Experiencias Adversas en adultos de la División de SIDA. La metodología utilizada para la obtención de las variables ha sido previamente descrita en el artículo de Gulick R. et al del 2008. Todos los subgrupos y categorías fueron pre-especificados. Se evaluó la interacción entre sub-grupo y tratamiento, de ser significativa (al 5%) se concluyó la presencia de un efecto diferenciado del tratamiento para cada categoría dentro del subgrupo. Se presentaron los ORs e intervalos de confianza para cada categoría dentro de cada sub-grupo en un forestplot, mas no se reportaron valores numéricos.



### **Remisión virológica (ARN < 50 copias/ml) sostenida**

No se observó una interacción significativa entre tratamiento y la presencia de enfuvirtide en la TBO ( $p=0.81$ ), lo cual sugiere que el efecto de maraviroc (1 o 2 veces al día) en comparación con placebo es similar entre los que recibieron enfuvirtide en la TBO y los que no. En otras palabras, se observó una mayor probabilidad de alcanzar supresión virológica (ARN<50 copias/mL) en ambos grupos con maraviroc (1 o 2 veces al día) que en el grupo placebo, independientemente del uso de enfuvirtide en la TBO.

### **Recuperación inmunológica (aumento de linfocitos CD4)**

No se evaluó la recuperación inmunológica en términos de proporción de pacientes que alcanzaron un conteo de linfocitos CD4 > 200 células/mL.



El estudio menciona que la eficacia de maraviroc, en comparación con placebo, sobre el aumento en el conteo de linfocitos CD4 a la semana 48 con respecto a los valores basales se mantuvo también en todos los sub-grupos evaluados, incluso en los sub-grupos que indican un pobre pronóstico dado por conteos de CD4 bajos (<400 células/mm<sup>3</sup> o células/ $\mu$ L) al inicio de tratamiento o ARN viral alto (>100000 copias/mL) en la visita de tamizaje. Sin embargo, no se reportan los valores de OR, intervalos de confianza o valores p para este análisis. Cabe resaltar que este análisis de sub-grupo no representa evidencia suficiente para afirmar que el uso de maraviroc, en comparación con placebo, tiene la misma magnitud de efecto independientemente de los valores basales de RNA viral o conteo de células CD4.



### **Eventos adversos**

No se lograron evaluar las interacciones con las tasas de co-infección con VHB y VHC porque el número de casos fue muy reducido. Sin embargo, los casos observados sugieren que no hay un efecto de maraviroc sobre la incidencia de eventos adversos en pacientes co-infectados con VHB o VHC, aunque esta evidencia no es concluyente.

### **Mortalidad**

No se evaluó la mortalidad por sub-grupos.

### **Calidad de vida**

No se evaluó la calidad de vida por sub-grupos.

El sub-análisis publicado por Fätkenheuer G. et al tiene algunas limitaciones adicionales a las provenientes del estudio original del cual se obtuvo la data para dicho sub-análisis (Gulick et al 2008). En primer lugar, el cálculo del tamaño muestral no fue concebido para

brindar un buen poder al análisis de sub-grupos, sino únicamente al análisis de la totalidad de los participantes del estudio madre (Gulick et al 2008). Esto quiere decir que en el análisis de sub-grupo existe una mayor probabilidad de cometer el error de tipo II, el cual consiste en no observar significancias donde si las hay. Otra limitación está relacionada a que el análisis de sub-grupos se llevó a cabo cuando ya se había retirado el ciego de la base de datos, y el análisis no fue pre-especificado (solo los sub-grupos). En línea con esto, los valores p de interacción reportados no fueron corregidos por múltiples comparaciones, generando una inflación del alfa y aumentando la probabilidad de cometer un error de tipo I, es decir, de observar significancias donde no las hay. En este caso se llevaron a cabo 14 pruebas de interacción, por lo que existió una probabilidad de 0.51 de que al menos una sea significativa por azar. Adicionalmente, es importante notar que los resultados de los estimados (OR) y los intervalos de confianza del análisis de sub-grupo no fueron reportados numéricamente sino solo gráficamente, lo cual podría inducir error en su interpretación, y crea incertidumbre con respecto a la calidad del estudio. A pesar de estas limitaciones, la magnitud de los ORs y la lejanía de los intervalos de confianza del valor nulo (1) mostradas gráficamente parecen indicar una mayor probabilidad de alcanzar niveles indetectables de RNA viral (<50 copias/ml) en los grupos con maraviroc 1 vez al día o maraviroc 2 veces al día, en comparación con placebo, independientemente del uso de enfuvirtide en la TBO. Finalmente, si bien los resultados del análisis de sub-grupo no permiten concluir con respecto a la eficacia o seguridad de maraviroc en comparación con enfuvirtide, estos muestran un efecto adicional del uso de maraviroc en comparación con placebo en aquellos con enfuvirtide en la TBO.



## V. DISCUSIÓN

A la fecha de revisión (Mayo 2016) no se han encontrado estudios de eficacia, seguridad o calidad de vida en el uso de maraviroc en comparación con el uso de enfuvirtide en la población de pacientes con SIDA, multidrogosresistentes e infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo. Por este motivo, los resultados expuestos previamente, y que serán discutidos a continuación, corresponden a evidencia indirecta de la comparación mencionada.

Las recomendaciones de las GPC (BHIVA, DHHS, IAS, BC-CfE, EACS) se refieren principalmente al uso de inhibidores de entrada, tanto maraviroc como enfuvirtide, como mecanismo innovador en pacientes con multidrogosresistencia, y recomiendan las pruebas de tropismo en casos en los que se considera el uso de maraviroc. En otras palabras, las guías sugieren que maraviroc y enfuvirtide son alternativas equivalentes en el tratamiento de pacientes multidrogosresistentes, sin mencionar una ventaja adicional del uso de maraviroc.

No se encontraron ensayos clínicos de una comparación directa entre maraviroc y enfuvirtide. Los ECA de fase III que evaluaron la eficacia y seguridad de maraviroc en comparación con placebo, y de enfuvirtide en comparación con placebo de manera independiente (MOTIVATE y TORO, respectivamente) son empleados a manera de evidencia indirecta, en conjunto con el análisis de sub-grupos encontrado y evidencia adicional relacionada a los eventos adversos en el uso de enfuvirtide.

En cuanto a la evaluación de maraviroc en comparación con placebo, se identificó un estudio que engloba dos ECA de fase III paralelos, multinacionales, doble ciego y controlados por placebo que evaluaron la eficacia y seguridad de maraviroc a las 48 semanas de tratamiento en pacientes mayores de 16 años, multidrogosresistentes e infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo (MOTIVATE 1 y 2). El análisis combinado de ambos ECA encontró diferencias significativas ( $p > 0.001$ ) en la media de cambio en ARN viral entre la semana 48 y la medida basal (desenlace principal de los ECA) en el grupo placebo en comparación con el grupo que recibió maraviroc una vez al día (diferencia: -0.90, IC97.5%: -1.17 a -0.62), y en comparación con el grupo que recibió maraviroc dos veces al día (diferencia: -1.05, IC97.5%: -1.33 a -0.78). En el caso de supresión virología a valores de ARN menores a 50 copias/mL (desenlace principal de la pregunta PICO), la tasa de respuesta fue 43% en el grupo que recibió maraviroc una vez al día, y 46% en el grupo que recibió maraviroc dos veces al día, en comparación con 17% en el grupo placebo, y ambas comparaciones fueron significativas ( $p < 0.001$ ). Adicionalmente, el aumento en el número de células CD4 (células/mm<sup>3</sup> o células/ $\mu$ L) en la

semana 48 en comparación con la medida basal fue significativamente mayor en el grupo que recibió maraviroc una vez al día en comparación con placebo (diferencia: 55, IC95%: 36-74,  $p < 0.001$ ), y en el grupo que recibió maraviroc dos veces al día en comparación con placebo (63, IC95%: 44-82,  $p < 0.001$ ). Las diferencias en comparación con los valores basales fueron similares entre los grupos que recibieron maraviroc (1 y 2 veces al día). Los resultados de estos estudios indican un efecto positivo de maraviroc sobre la remisión virológica y la recuperación inmunológica, en comparación con placebo. Sin embargo, cabe resaltar que estos estudios (MOTIVATE 1 y 2) presentan una serie de limitaciones. Así, en cuanto a la metodología, el manejo de los datos perdidos empleado para el análisis en estos estudios, tanto de pruebas de resistencia a antirretrovirales (ARV) como de los pacientes que fueron aleatorizados pero no recibieron ningún medicamento, supone un aumentado del riesgo de sesgo en los estimados obtenidos. Adicionalmente, solo 10% de los participantes en los estudios MOTIVATE fueron mujeres y menos del 20% fueron de una etnia diferente a la caucásica, por lo que la generalizabilidad de los resultados es limitada. A pesar de estas limitaciones, las grandes diferencias encontradas entre los brazos de los estudios MOTIVATE sugieren un efecto positivo real del uso de maraviroc para la inducción de remisión y aumento de linfocitos CD4 en pacientes con VIH-1 multidrogorresistentes, en comparación con placebo.



En relación a la evaluación de enfuvirtide en comparación con placebo, se encontraron dos ECA de fase III, multicéntricos, de etiqueta abierta que evaluaron la eficacia y seguridad de enfuvirtide a las 24 semanas de tratamiento en pacientes mayores de 16 años, multidrogorresistentes e infectados con VIH-1 con cualquier tropismo (TORO 1 y 2) [32, 33]. Estos ensayos no fueron incluidos en los resultados del presente dictamen por escapar a los parámetros de la pregunta PICO de interés. Sin embargo, sus resultados son expuestos en la presente discusión con la finalidad de mostrar la eficacia del uso de enfuvirtide y relacionarla cualitativamente con la observada en los estudios MOTIVATE. Asimismo, los estudios TORO son descritos con la intención de recalcar los posibles eventos adversos asociados al tratamiento con enfuvirtide, los cuales se mencionan más adelante. En estos ensayos (TORO 1 y 2), el brazo control recibió únicamente TBO, mientras que el brazo de tratamiento recibió TBO más enfuvirtide. Aquí, no se llevó a cabo un análisis combinado de los estudios TORO 1 y 2 para todas las variables de interés, sino únicamente para las variables de seguridad. De manera similar a los estudios MOTIVATE, el desenlace principal en TORO 1 y 2 fue la reducción en los niveles de ARN viral a la semana 24, en comparación con los valores basales. En el ECA TORO 1 (Norteamérica y Sudamérica) se reportó una disminución de 0.76 log<sub>10</sub> copias/mL de ARN viral en el grupo control, en comparación con 1.69 log<sub>10</sub> copias/mL en el grupo con enfuvirtide (diferencia: 0.933, IC95%: 0.594-1.27,  $p < 0.001$ ). Asimismo, se estimó un OR positivo y significativo de la asociación entre pertenecer al grupo de tratamiento con enfuvirtide y la presencia de remisión virológica dada por valores menores a 50 copias/mL de ARN viral (OR: 3.30, IC95%: 1.70-6.39,  $p < 0.001$ ). Adicionalmente reportaron una



diferencia significativa en la media de aumento en la cantidad de linfocitos CD4 entre los grupos de estudio (diferencia: 44.1, IC95%: 22.5-65.8,  $p < 0.001$ ). Resultados similares se encontraron en el ECA TORO 2 (Europa y Australia). En este estudio se encontró una disminución de 1.4 log<sub>10</sub> copias/mL de ARN viral en el grupo recibiendo enfuvirtide más TBO en comparación con 0.6 log<sub>10</sub> copias/mL en el grupo que recibió únicamente TBO (diferencia: 0.781, IC95%: 0.491-1.07,  $p < 0.001$ ). En cuanto al porcentaje de pacientes que presentaron menos de 50 copias/mL de ARN viral, en TORO 2 se reportó un OR positivo y significativo (OR: 2.62, IC95%: 1.22-5.61,  $p = 0.01$ ), indicando una mayor chance de alcanzar remisión recibiendo enfuvirtide en comparación con recibir TBO únicamente. En dicho estudio se reportó también diferencias significativas en la media de aumento de linfocitos CD4 entre los brazos del estudio (diferencia: 27.5, IC95%: 3.7-51.3,  $p = 0.02$ ).

Con respecto a los eventos adversos, en los estudios MOTIVATE se encontró que la tasa de eventos adversos por cualquier causa fue menor en el grupo placebo (85%) que en los grupos con maraviroc una vez al día (91%) y maraviroc dos veces al día (92%) ( $p < 0.01$ ); mientras que la tasa de eventos adversos relacionados al tratamiento no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Sin embargo, se observó un mayor número de personas con candidiasis esofágica en los grupos tratados con maraviroc (12 y 3 en los grupos con maraviroc 1 y 2 veces al día, respectivamente) en comparación con el grupo que recibió placebo (2) ( $p = 0.04$  en la comparación triple). Por otra parte, los ECA de fase III TORO 1 y 2 en un análisis conjunto, han reportado una mayor incidencia de neumonía en el grupo con enfuvirtide en comparación al grupo control ( $p = 0.02$ ), aun luego de ajustar por tiempo de exposición al tratamiento. Asimismo, hubo más casos de eosinofilia en el grupo que recibió enfuvirtide (11.2%) en comparación con los controles (2.4%), y 2 dos casos de hipersensibilidad asociados al uso de enfuvirtide. Adicionalmente, uno de los principales eventos adversos de enfuvirtide concierne la vía de administración. Dada su aplicación a través de inyectables, enfuvirtide provoca reacciones locales en la zona de inyección como eritema, endurecimiento, nódulos y quistes, prurito, equimosis y/o dolor en casi el 100% de los pacientes [32, 33]. Por lo expuesto, la opción de tratamiento con maraviroc administrado por vía oral supone una mejora en la calidad de vida, dada principalmente por la ausencia de molestias y eventos adversos relacionados a la vía de administración, en los pacientes con SIDA multidrogorresistentes en quienes las opciones de tratamiento se reducen al uso de inhibidores de entrada (maraviroc y enfuvirtide).

Dadas las diferencias metodológicas y las diferencias entre las poblaciones de los estudios MOTIVATE y TORO, estos no pueden ser comparados directamente. Sin embargo, una apreciación cualitativa de los resultados reportados por estos estudios sugiere una eficacia similar entre maraviroc y enfuvirtide sobre los cambios en niveles de ARN, el porcentaje de remisión y el conteo de células CD4. En relación a los eventos adversos, los estudios MOTIVATE de maraviroc reportan similar proporción de eventos adversos entre los brazos de estudio, mientras que los TORO de enfuvirtide sugieren una



mayor frecuencia de eventos adversos asociados al uso de enfuvirtide y resaltan la presencia de reacciones en la zona de inyección por la vía de administración subcutánea de éste medicamento.

Como se mencionó anteriormente, se ha encontrado un análisis de sub-grupos publicado por Fätkenheuer G. et al [30] a partir de los resultados recogidos en los estudios MOTIVATE, a manera de evidencia indirecta de la comparación entre maraviroc y enfuvirtide. La aleatorización en los estudios MOTIVATE se hizo por estratos de presencia de enfuvirtide en la TBO por lo que las proporciones se encontraban balanceadas entre los brazos de los estudios. El sub-análisis de Fätkenheuer G. et al que comparó el efecto de maraviroc (1 o 2 veces al día) con el de placebo sobre la remisión virológica (ARN<50 copias/mL) en el sub-grupo que si recibió enfuvirtide en la TBO, encontró en este sub-grupo ORs similares a los observados en el grupo que no recibió enfuvirtide en la TBO. Estos resultados sugieren un efecto positivo de maraviroc sobre la remisión virológica, siendo el tamaño del efecto aparentemente independiente del uso de enfuvirtide en la TBO. Sin embargo, es importante recalcar que el estudio reporta estos estimados (OR) e intervalos de confianza gráficamente, mas no especifica los valores obtenidos. Dado que no se reportan los valores numéricos, es necesario interpretar con cautela los resultados mencionados. Asimismo, es de notar que no se llevó a cabo una corrección por múltiples comparaciones en el análisis de los sub-grupos, lo cual puede llevar a conclusiones equivocadas inducidas por errores de tipo I. Finalmente, el cálculo del tamaño muestral no fue diseñado para brindar un buen poder al análisis de sub-grupos, sino únicamente al análisis de la totalidad de los participantes del ECA a partir del cual surgió el análisis de sub-grupos (Gulick et al 2008). A pesar de tratarse de evidencia indirecta y presentar ciertas limitaciones, las magnitudes de los ORs mostradas gráficamente, en conjunto con la lejanía de los intervalos de confianza del valor nulo (1) sugieren un efecto de maraviroc sobre la remisión virológica, independientemente del uso de enfuvirtide en la TBO, que podría suponer un beneficio para los pacientes con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo.

Se identificó adicionalmente un estudio de adherencia a enfuvirtide de Rockstroh J. et al del 2008[34] que utilizó la data de los ECA TORO 1 y 2, el cual no fue incluido en los resultados por encontrarse solo tangencialmente relacionado con la preguntan PICO, pero se ha adicionado a la discusión por su relevancia en cuanto al uso de enfuvirtide. En este estudio (Rockstroh et al), la adherencia se evaluó en cada visita (11 visitas en 48 semanas) utilizando un cuestionario sobre el cumplimiento del numero y la frecuencia de las dosis en los últimos 4 días; y el porcentaje de adherencia se estimó a través de una fórmula que incluyó información sobre el número de dosis olvidadas, obtenido de dicho cuestionario. El estudio (Rockstroh J. et al 2008), encontró que, la adherencia en el grupo de tratamiento con enfuvirtide fue  $\geq 85\%$  en la mayoría de los pacientes (87.1%) y similar a la encontrada en el grupo que recibió únicamente TBO (87.7%). No se encontraron diferencias significativas en las proporciones de pacientes con adherencia  $\geq 85\%$ ,  $\geq 90\%$  o  $\geq 95\%$  entre aquellos que recibieron TBO mas enfuvirtide y los que recibieron solo TBO

( $p=0.794$ ,  $0.586$  y  $0.145$ , respectivamente). Además, se reporta que no se encontraron diferencias en las variables demográficas entre los pacientes con adherencia  $\geq 85\%$  y  $< 85\%$ . Estos resultados parecen indicar que la adherencia a enfuvirtide no se ve afectada por las molestias o eventos adversos asociados a su uso. Sin embargo, es importante resaltar que el estudio en mención (Rockstroh et al 2008) cuenta con limitaciones serias que deben ser tomadas en cuenta en la interpretación de los resultados. En primer lugar, en el estudio no se incluyeron pacientes con historia de falta de adherencia a otros ARV, limitando las posibilidades de extrapolar los resultados a todos los pacientes que requieren de este tratamiento, y sesgando los resultados hacia un desenlace positivo con respecto al uso de enfuvirtide. Por otra parte, la opinión de los miembros del comité de expertos del IETSI, basada en la experiencia clínica, apoya la hipótesis de una baja adherencia al tratamiento con enfuvirtide dada principalmente por las reacciones en la zona de inyección y las incomodidades que estas suponen, sobre todo frente al prospecto de su uso sostenido por un largo periodo de tiempo. Por tales motivos, los pacientes presentan una preferencia por los tratamientos con vía de administración oral, como maraviroc.

Se identificó además un estudio que evaluó la aceptación del tratamiento con enfuvirtide a la semana 24 a través de la Subcutaneous Injection Survey (SIS por sus siglas en inglés) en pacientes participantes de los ECA de fase III TORO 1 y 2 que fueron asignados al grupo de tratamiento con enfuvirtide [35]. Dicha encuesta abarca preguntas sobre 3 aspectos del tratamiento con enfuvirtide: facilidad de la aplicación de la inyección, funcionamiento diario, y actividades de la vida cotidiana. En el estudio en mención se encontró un puntaje bajo en los 3 aspectos, de acuerdo a los puntos de corte pre-establecidos, reflejando una buena aceptación del tratamiento. Asimismo, reporta que no se encontraron diferencias significativas entre las evaluaciones de aceptación en la semana 8 y la semana 24. Cabe resaltar que es posible que una mejora de salud dada por el tratamiento se vea reflejada en su percepción de funcionalidad y bienestar con respecto a la vía de administración, dejando de lado temporalmente los efectos de las reacciones en la zona de inyección.

Finalmente, el costo de adquisición de maraviroc para EsSalud en la actualidad es de S/.25.50 por tableta de 150mg, mientras que el de enfuvirtide es de S/.100.00 por ampolla de 90mg. Dado que maraviroc es empleado mayormente en dosis de 150mg dos veces al día, su uso supone un costo anual de S/. 18,360; mientras que el costo anual de enfuvirtide, de acuerdo a la prescripción de dos ampollas al día, es de S/.60,480. Esto quiere decir que el uso de maraviroc supone un ahorro de alrededor del 70% para la institución.

En resumen, a la fecha no existe evidencia de ensayos clínicos en fase III que comparen directamente la eficacia y seguridad de maraviroc en comparación con enfuvirtide en la

población de pacientes con SIDA, multidrogosresistentes e infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo. Sin embargo, existe evidencia de la eficacia y seguridad del uso de maraviroc en comparación con placebo en dicha población. Adicionalmente, la literatura es consistente con respecto a la presencia de eventos adversos relacionados a la vía de administración de enfuvirtide en cerca al 100% de los usuarios. Esta información está de acuerdo con la opinión del Dr. Hercilla y el Dr. Revollé, miembros del comité de expertos del IETSI, quienes afirman un efecto negativo de dichos eventos adversos sobre la adherencia al tratamiento, por lo que sugieren brindar maraviroc como una alternativa terapéutica frente a la multidrogosresistencia a la población específica de pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo. En contraste con la opinión de los expertos, la literatura sugiere que a pesar de los eventos adversos asociados a la vía de administración de enfuvirtide la adherencia al tratamiento es buena; sin embargo, no se han encontrado estudios de comparación de la adherencia en relación a la vía de administración subcutánea en comparación con la vía oral. De manera similar, no se ha evaluado el efecto del uso de maraviroc o enfuvirtide sobre la calidad de vida de los pacientes con VIH; sin embargo, según la opinión de los expertos el uso de enfuvirtide podría disminuir la calidad de vida de los usuarios debido a su vía de administración. En línea con esto, el uso de maraviroc supondría una mejora en la calidad de vida de los pacientes con SIDA, así como una alternativa adicional de tratamiento, lo cual es particularmente relevante en la población multidrogosresistente. Así, al disponer de maraviroc, los pacientes podrán reservar el uso de enfuvirtide para una subsiguiente línea de tratamiento cuando las mutaciones virales lleven al desarrollo de resistencia a maraviroc. Adicionalmente, el uso de maraviroc representaría un ahorro significativo para EsSalud en el tratamiento de pacientes con SIDA, multidrogosresistentes e infectados con virus con tropismo CCR5 positivo. Por lo expuesto, maraviroc se añadiría al arsenal de fármacos para el tratamiento de VIH en la población específica de pacientes infectados con virus con tropismo CCR5 positivo, sin ser un sustituto de enfuvirtide.

Cabe resaltar que el uso de maraviroc está indicado en la "Norma técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)" del MINSA para pacientes adultos infectados con virus con tropismo CCR5 positivo, lo cual se condice con lo expuesto en el presente dictamen.

## VI. CONCLUSIONES

- A la fecha (Mayo 2016) no existe evidencia de ensayos clínicos en fase III que comparen directamente la eficacia y seguridad de maraviroc vs enfuvirtide en la población de pacientes con SIDA, multidrogorresistentes e infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo. Sin embargo, se toma como evidencia indirecta dos ensayos clínicos multicéntricos de fase III que evaluaron la eficacia y seguridad de maraviroc en comparación con placebo, y un posterior análisis de sub-grupo de los mismos, así como estudios sobre los eventos adversos relacionados al uso de enfuvirtide.
- La vía de administración oral de maraviroc podría representar una mejora en la calidad de vida de los pacientes dada por una disminución en las molestias asociadas a la aplicación subcutánea de enfuvirtide, así como mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral.
- El costo del tratamiento anual con maraviroc es menor comparado con el de enfuvirtide, suponiendo un ahorro de aproximadamente 70% anual (S/.18,360 vs S/.60,480) para el sistema de salud.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba por el periodo de 2 años a partir de la fecha de publicación del presente dictamen preliminar, el uso de maraviroc para el tratamiento de pacientes infectados con VIH-1 con tropismo CCR5 positivo, multidrogorresistentes y en estadio SIDA, ya que se ha demostrado su eficacia en dicha sub-población de pacientes con VIH-1, y representa un beneficio para la calidad de vida de estos pacientes y un menor costo para la institución.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda complementar la decisión del presente dictamen preliminar con una evaluación fármaco-económica sobre el uso de maraviroc en el tratamiento de pacientes con VIH-1 en estadio SIDA en el contexto local. Asimismo, se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con maraviroc y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Cada informa debe incorporar la siguiente información:

### Desenlaces clínicos a reportar por paciente (Según Anexo N°1)

1. Niveles de RNA viral
2. Niveles de linfocitos CD4
3. Presencia de enfermedades oportunistas
4. Eventos adversos
5. Calidad de vida



## VII. BIBLIOGRAFIA

1. Pichenot, M., et al., *Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials*. HIV Med, 2012. 13(3): p. 148-55.
2. Wilkin, T.J., et al., *The relationship of CCR5 antagonists to CD4+ T-cell gain: a meta-regression of recent clinical trials in treatment-experienced HIV-infected patients*. HIV Clin Trials, 2010. 11(6): p. 351-8.
3. Hardy, W.D., et al., *Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. 55(5): p. 558-64.
4. Asmuth, D.M., et al., *CD4+ T-cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment-experienced trials MOTIVATE 1 and 2*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. 54(4): p. 394-7.
5. World Health Organization. *HIV/AIDS. Fact Sheet N°360*. [Internet], 2014.
6. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *AIDS by the numbers*. [Internet], 2015.
7. Dirección General de Epidemiología. *Análisis de Situación de Salud del VIH/SIDA* [Internet], 2013.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *About HIV/AIDS*. [Internet], 2016.
9. AIDSinfo. *The stages of HIV Infection*. [Internet], 2016.
10. UpToDate. *The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents*. [Internet], 2016.
11. CDC. *1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults*. 1993.



12. Department of Health and Human Services . *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. [Internet], 2016.
13. Imaz, A., V. Falco, and E. Ribera, *Antiretroviral salvage therapy for multiclass drug-resistant HIV-1-infected patients: from clinical trials to daily clinical practice*. *AIDS Rev*, 2011. 13(3): p. 180-93.
14. Fätkenheuer, G., et al., *Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1*. *Nat Med*. 2005 Nov;11(11):1170-2. Epub 2005 Oct 5., 2005.
15. Wild, C., T. Greenwell, and T. Matthews, *A synthetic peptide from HIV-1 gp41 is a potent inhibitor of virus-mediated cell-cell fusion*. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1993. 9(11): p. 1051-3.
16. Food and Drug Administration. *Guidance (Drugs)*. [Internet], 2016.
17. Gunthard, H.F., et al., *Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel*. *Jama*, 2014. 312(4): p. 410-25.
18. British HIV Association. *Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015*. [Internet], 2015.
19. Moore, J.P., et al., *The CCR5 and CXCR4 coreceptors--central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection*. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004. 20(1): p. 111-26.
20. Wilen, C.B., J.C. Tilton, and R.W. Doms, *HIV: cell binding and entry*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012. 2(8).
21. Wilen, C.B., J.C. Tilton, and R.W. Doms, *Molecular mechanisms of HIV entry*. *Adv Exp Med Biol*, 2012. 726: p. 223-42.
22. Woollard, S.M. and G.D. Kanmogne, *Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond*. *Drug Des Devel Ther*, 2015. 9: p. 5447-68.
23. Gutierrez, F., et al., *[Methods for determination of HIV tropism and their clinical use]*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Dec;29 Suppl 5:45-50.
24. Food and Drug Administration. *Label and Approval History*. [Internet], 2015.



25. European Medicines Agency. *Authorisation details* [Internet], 2016.
26. DIGEMID. *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos*. [Internet], 2016.
27. British Columbia Centre for Excellence in HIV. *Therapeutic Guidelines for Antiretroviral (ARV) Treatment of Adult HIV Infection*. [Internet], 2015.
28. European AIDS Clinical Society. *Treatment guidelines*. [Internet]. 2015.
29. Gulick, R.M., et al., *Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection*. N Engl J Med, 2008. 359(14): p. 1429-41.
30. Fatkenheuer, G., et al., *Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection*. N Engl J Med, 2008. 359(14): p. 1442-55.
31. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The periodic health examination*. Can Med Assoc J, 1979. 121(9): p. 1193-254.
32. Lalezari, J.P., et al., *Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America*. N Engl J Med. 2003 May 29;348(22):2175-85. Epub 2003 Mar 13., 2003.
33. Lazzarin, A., et al., *Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia*. N Engl J Med. 2003 May 29;348(22):2186-95., 2003.
34. Rockstroh, J., et al., *Adherence to enfuvirtide and its impact on treatment efficacy*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2008. 24(2): p. 141-8.
35. Cohen, C., et al., *Patient acceptance of self-injected enfuvirtide at 8 and 24 weeks*. HIV Clin Trials, 2003. 4(5): p. 347-57.

**Tabla 1 - Evaluación del riesgo de sesgo utilizando la herramienta de Cochrane Collaboration**

Gulick R. et al (2008)

| Campo   | Descripción  | Valoración del autor     |
|---|--|--------------------------|
| <i>Sesgo de selección</i>   |  |                          |
| <b>Generación de la secuencia aleatoria</b>   | No se presentó información con respecto a la generación de la secuencia aleatoria. Solo se mencionó que la asignación fue aleatoria.               | Riesgo de sesgo incierto |
| <b>Ocultamiento de la asignación</b>  | No se presentó información con respecto al ocultamiento de la asignación. Solo se mencionó que el estudio fue doble-ciego.                         | Riesgo de sesgo incierto |
| <i>Sesgo de realización</i>   |  |                          |
| <b>Cegamiento de los participantes y el personal (desenlace: remisión virológica)</b>       | No se presentó información con respecto al cegamiento para la variable remisión virológica. Solo me mencionó que el estudio fue doble-ciego.       | Riesgo de sesgo incierto |
| <b>Cegamiento de los participantes y el personal (desenlace: recuperación inmunológica)</b> | No se presentó información con respecto al cegamiento para la variable recuperación inmunológica. Solo me mencionó que el estudio fue doble-ciego. | Riesgo de sesgo incierto |
| <i>Sesgo de detección</i>   |  |                          |
| <b>Cegamiento durante el análisis (desenlaces de eficacia)</b>                              | No se presentó información con respecto al cegamiento para los desenlaces de eficacia. Solo me mencionó que el estudio fue doble-ciego.            | Riesgo de sesgo incierto |
| <b>Cegamiento durante el análisis (desenlaces de seguridad)</b>                             | No se presentó información con respecto al cegamiento para los desenlaces de seguridad. Solo se  | Riesgo de sesgo incierto |



|   |   |                          |
|---|---|--------------------------|
|   | mencionó que el estudio fue doble-ciego.  |                          |
| <i>Sesgo de deserción</i>                       |   |                          |
| <b>Datos perdidos (desenlaces de eficacia)</b>  | Se analizaron los datos de los pacientes aleatorizados inicialmente y que recibieron al menos una dosis del fármaco asignado. Hubo 5 personas que no recibieron ninguna dosis en el brazo placebo, 13 en el brazo de maraviroc 1 vez al día, y 8 en el brazo de maraviroc 2 veces al día. | Riesgo de sesgo bajo     |
| <b>Datos perdidos (desenlaces de seguridad)</b> | Se analizaron los datos de los pacientes aleatorizados inicialmente y que recibieron al menos una dosis del fármaco asignado. Hubo 5 personas que no recibieron ninguna dosis en el brazo placebo, 13 en el brazo de maraviroc 1 vez al día, y 8 en el brazo de maraviroc 2 veces al día. | Riesgo de sesgo bajo     |
| <i>Sesgo de reporte</i>                         |   |                          |
| <b>Reporte selectivo</b>                        | No se presentó información con respecto al reporte selectivo de desenlaces.   | Riesgo de sesgo incierto |



## ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir maraviroc 150mg dos veces al día por vía oral debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

|   |   |
|---|---|
| <b>Diagnóstico/<br/>condición de salud</b>  | Paciente VIH-1 positivo en estadio SIDA, multidrogorresistentes, con tropismo CCR5 positivo.  |
| <b>Grupo etario</b>   | Adulto  |
| <b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede autorizar el uso del medicamento en cada paciente</b> | 9 meses   |
| <b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>                                 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prueba confirmatoria de infección con VIH-1</li> <li>2. Prueba de tropismo CCR5 positivo (los pacientes con resultados positivos a CCRX4 o dual no son tributarios de maraviroc)</li> <li>3. Prueba de genotipo del virus que muestre múltiples resistencias</li> </ol> |



Presentar la siguiente información **ADICIONAL** debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.

1. Prueba de conteo de linfocitos CD4 y CD8 por citometría de flujo
2. Prueba de carga viral (RNA de VIH-1)

Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.

1. Prueba de carga viral (RNA de VIH-1)
2. Prueba de conteo de linfocitos CD4 y CD8 por citometría de flujo
3. Presencia de enfermedades oportunistas
4. Eventos adversos (Reporte RAM)

