

Enfuvirtida: primer fármaco de una nueva familia de antirretrovirales

M. Espona, O. Ferrández, S. Grau, A. Carmona

Servicio de Farmacia. IMAS. Hospital del Mar: Barcelona

Resumen

Enfuvirtida o T-20 es el primer fármaco aprobado por la FDA y por la EMEA dentro del grupo de los inhibidores de la fusión. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la entrada del VIH en las células del organismo.

Enfuvirtida está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales, en el tratamiento de aquellos pacientes infectados por el VIH que presentan resistencias o intolerancia a tratamientos antirretrovirales previos.

Los ensayos clínicos han demostrado eficacia y seguridad del tratamiento con este fármaco. Los efectos adversos reportados con más frecuencia son las reacciones locales en el punto de administración.

Enfuvirtida contribuye a la ampliación del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la infección por VIH, permitiendo una terapia de rescate en aquellos pacientes con fracasos previos en el tratamiento.

Palabras clave: T-20. Enfuvirtida. VIH. TARGA. Inhibidores de la fusión. Estudios clínicos.

Summary

Enfuvirtide or T-20 is the first drug approved by the FDA and the EMEA within the group of fusion inhibitors. Its mechanism of action is based on the blockade of the entry of the HIV to the body cells.

Espona M, Ferrández O, Grau S, Carmona A. Enfuvirtida: primer fármaco de una nueva familia de antirretrovirales. Farm Hosp 2005; 29: 375-383.

Recibido: 05-01-2005
Aceptado: 05-09-2005

Correspondencia: Mercè Espona. Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25. 08003 Barcelona

Enfuvirtide is recommended in combination with other antiretroviral drugs for the treatment of patients infected by HIV that have developed resistance or intolerance to other prior antiretroviral therapies.

Clinical trials have shown the effectiveness and safety of the treatment with this drug. Side effects most commonly reported are local reactions in the injection site

Enfuvirtide contributes to increase the therapeutic arsenal available for the management of the HIV infection, providing rescue therapy for patients in which prior treatments have failed.

Key words: T-20. Enfuvirtide. HIV. HAART. Fusion inhibitors. Clinical trials.

INTRODUCCIÓN

El descenso observado en la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) iniciado a finales de los 90 es atribuible a la introducción de los inhibidores de la proteasa que dio lugar a la terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA).

A pesar del éxito terapéutico, estas terapias no están exentas de inconvenientes, tales como dificultad en la adherencia, ya que son esquemas de dosificación complejos, baja tolerabilidad, toxicidad a corto y largo plazo, interacciones con otros fármacos y/o alimentos y aparición de resistencias del virus a los fármacos empleados. La replicación viral residual bajo la presión de fármacos antirretrovirales puede conducir a la emergencia de cepas de VIH multirresistentes. Estas cepas pueden pasar a constituir la mayoría de la población viral dando como resultado la aparición de fracaso terapéutico. En nuestro medio un 20% de los pacientes infectados por el VIH en tratamiento con fármacos antirretrovirales que presentan

viremia detectable han desarrollado resistencia a al menos un fármaco de cada una de las tres familias existentes y un 80% de los mismos presenta resistencia a algún fármaco de al menos una familia¹.

Por tanto, ha sido necesario el desarrollo de nuevas familias de fármacos con un mecanismo y un sitio de acción diferentes de los que presentaban los antirretrovirales utilizados hasta la actualidad.

La FDA y la EMEA aprobaron en marzo de 2004 la enfuvirtida (T-20, DP-178, pentafusida), primer fármaco autorizado del grupo de los inhibidores de la entrada y comercializado en España con el nombre de Fuzeon®. De entre los fármacos de este grupo (todos en proceso de investigación), el T-20 pertenece a la categoría de los inhibidores de la fusión, impidiendo la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática de la célula huésped.

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión de la enfuvirtida. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline, Iowa y en los abstracts presentados en el ICAAC, CROI, IAS e *International AIDS Conference*. Para dicha búsqueda se ha utilizado el término "enfuvirtide" y "T-20".

ESTRUCTURA QUÍMICA

Enfuvirtida (T-20) es un péptido sintético de fórmula química $C_{204}H_{301}N_{51}O_{64}$, cuyo peso molecular es de 4.492 D. Está constituido por 36 aminoácidos que corresponden a los residuos 127-162 de la porción extracelular del segmento transmembrana gp41 de la glicoproteína de la cubierta del VIH-1^{2,3}.

MECANISMO DE ACCIÓN

Para que se inicie la infección por el VIH se ha de producir la unión y fusión del virus con los linfocitos TCD4 y producirse la invasión del genoma viral.

La célula huésped tiene dos tipos de receptores con los que puede interactuar el virus, concretamente los CD4 y las quimiocinas. El virus VIH-1 tiene una glicoproteína en la envoltura que está formada por 2 subunidades, la gp120 que es una proteína de superficie y la gp41 que es una proteína transmembrana. La entrada del virus en la célula se realiza en unas tres etapas: a) unión del VIH-1 al receptor CD4; b) interacción con el receptor de la quimiocina; y c) fusión de las membranas viral y celular.

El primer paso se lleva a cabo por la acción de la gp120 que permite la unión de la membrana de la cápside del VIH con la membrana celular por interacción con el receptor CD4 de la membrana de los linfocitos T y macrófagos³. A partir de este momento se produce un cambio en la conformación que hace posible la unión a unos correceptores de la quimiocina, siendo las moléculas CCR5 y CXCR4 los principales que se han podido identificar.

Después de la unión a los receptores, la proteína gp41 presenta otro cambio de conformación. Esta proteína presenta dos regiones, la HR1 y la HR2, que se asocian entre sí para que el virus se pueda unir a la membrana y con ello provocar la fusión y la entrada del material viral. Enfuvirtida actúa de forma competitiva con la región HR1 impidiendo su unión con la región HR2 y no permite que se produzca el cambio conformacional de la gp41 necesario para que se produzca el proceso de la fusión entre las membranas del virus y de la célula, bloqueándose, por tanto, la infección de la célula. Este proceso no precisa de una activación intracelular.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de enfuvirtida ha sido evaluada en adultos y niños de 6 o más años de edad infectados por el VIH.

Absorción

Enfuvirtida es una molécula de naturaleza peptídica, que no presenta biodisponibilidad cuando se administra por vía oral al ser degradada rápidamente por las peptidasas del tracto gastrointestinal.

En un estudio farmacocinético en el que se expusieron los pacientes a dosis crecientes de enfuvirtida, se observó que las concentraciones plasmáticas y el AUC_{0-12h} aumentaban a medida que la dosis administrada de enfuvirtida se incrementaba⁴.

Otro estudio en fase II valoró la seguridad, farmacocinética, y actividad antiviral de la administración subcutánea (SC) de enfuvirtida durante 28 días en 78 individuos infectados por el VIH que presentaban una carga viral mayor de 5.000 copias/mL⁵. Los pacientes incluidos o bien no estaban tomando tratamiento antirretroviral, o bien este no había sido modificado durante las últimas 6 semanas como mínimo. Fueron randomizados a recibir durante 28 días una infusión continua por vía s.c. de 12,5 mg/día (n = 13), 25 mg/día (n = 13), 50 mg/día (n = 13) o 100 mg/día (n = 13), o bien una administración s.c. intermitente de 50 mg dos veces al día (n = 13). La farmacocinética y las respuestas en función de la carga viral fueron más predecibles con la administración intermitente s.c. que con la infusión continua s.c. La causa más probable de este hallazgo se atribuyó a las dificultades técnicas asociadas a la infusión continua. Esto se pone de manifiesto con el hecho de que en más de 14 pacientes de los que recibían el fármaco en infusión continua s.c. no se pudiera mantener una liberación adecuada de enfuvirtida. Sólo los pacientes que recibieron dosis de 50 ó 100 mg administradas por vía s.c. de forma intermitente experimentaron un descenso en la viremia superior a 1.0 log₁₀. Los autores concluyeron que se obtenía una mejor farmacocinética y respuesta

virológica mediante la administración de enfuvirtida por vía s.c. intermitente dos veces al día.

En un estudio en fase II de 48 semanas de duración el objetivo primario fue determinar la seguridad de la autoadministración s.c. de enfuvirtida a largo plazo⁶. Como objetivos secundarios se incluyeron la determinación de la farmacocinética, actividad antiviral y respuesta inmunológica en tratamientos que incluían enfuvirtida. Un total de 71 individuos infectados por el VIH recibieron 50 mg de enfuvirtida por vía s.c. dos veces al día en combinación con dos o más fármacos antirretrovirales, seleccionados en función de los tests de resistencia e historial previo de tratamiento. Estos pacientes habían sido tratados previamente con inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa. En la semana 48, en el análisis por intención de tratar se observó que, aproximadamente, un tercio de los pacientes presentaban o bien viremias inferiores a 400 copias/mL o un descenso mayor de 1,0 log₁₀ respecto a la carga viral basal. El recuento de linfocitos CD4 había experimentado un aumento en 84,9 cel/μL a las 48 semanas. Un resultado de interés fue que la C_{min} fue superior a 1,0 mg/μL durante todo el estudio. Los autores concluyeron que la autoadministración de enfuvirtida no se asoció con toxicidades no previstas durante, al menos, un año. Adicionalmente, la combinación con otros antirretrovirales se asocia a un importante descenso en la viremia y a un incremento en el recuento de linfocitos CD4.

El objetivo de otro estudio fue valorar si la absorción de enfuvirtida variaba según el lugar de la administración s.c.⁷. Para ello, 12 pacientes fueron randomizados a recibir 90 mg dos veces al día s.c. en tres lugares diferentes (abdomen, muslo o brazo) durante 3 periodos consecutivos de 7 días cada uno. En los días 1-4 de cada periodo, los pacientes recibían el fármaco en el lugar preferido de administración por ellos. En los días 5-7 la administración se realizaba en el lugar que correspondía según el estudio. Se extrajeron muestras de sangre en el día 6 de cada periodo antes de la dosis y en el día 7 después de la dosis. La biodisponibilidad fue similar independientemente del punto de inyección. Los investigadores concluyeron que los pacientes podían elegir el lugar de administración o variar entre diferentes puntos.

En resumen, los parámetros farmacocinéticos de la administración de 90 mg de enfuvirtida por vía s.c. dos veces al día indican una biodisponibilidad del 84,3%.

La concentración máxima en estado de equilibrio estacionario es de 5,0 mg/μL y el tiempo medio en alcanzarla es, de aproximadamente, 4 horas. La concentración mínima es de 3,3 mg/μL. El área bajo la curva de 12 horas es de 48,7 mgh/μL².

Distribución

Enfuvirtida presenta un volumen de distribución similar al volumen sanguíneo (5-6 L) tras una administración

única de 90 mg por vía e.v. (4). El volumen de distribución medio es de aproximadamente 3,8 L en el compartimento central, y de 1,7 L en el compartimento periférico. Enfuvirtida presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (92%), principalmente a albúmina, y en menor proporción a la glicoproteína α-1².

No se dispone de información sobre el grado de penetración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, no es de esperar un porcentaje alto de penetración atendiendo al tamaño de la molécula y el alto grado de unión a proteínas plasmáticas⁸.

Metabolismo

Considerando que enfuvirtida es un péptido, se espera que sufra catabolismo por peptidasas, del hígado y riñón fundamentalmente. Este proceso da lugar a la liberación de los aminoácidos constituyentes del péptido, los cuales entrarán en los ciclos de reutilización de los mismos por el organismo⁸.

Estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos han demostrado que enfuvirtida sufre un proceso de hidrólisis, formando un metabolito denominado M3 o RO 50-6343⁹. Este proceso de hidrólisis consiste en una desaminación del residuo NH₂ terminal del aminoácido fenilalanina. El metabolito se puede detectar en plasma hasta 12 horas después de la administración de 90 mg del fármaco por vía s.c. y mantiene actividad antiviral, aunque inferior a la atribuida a enfuvirtida (aproximadamente un 20% de la actividad de enfuvirtida). El AUC_{0-12h} del metabolito es inferior al 15% del AUC_{0-12h} del enfuvirtida.

Eliminación

La t_{1/2} de eliminación de enfuvirtida tras la administración de 90 mg del fármaco dos veces al día por vía s.c. es de 3,8 h², con un aclaramiento de 30,6 mL/h/kg.

La administración por vía s.c. dos veces al día produce una acumulación de enfuvirtida en plasma de, aproximadamente, un 30% y origina una curva de concentraciones plasmáticas relativamente plana durante las 12 horas del intervalo de administración⁵. Este efecto de acumulación podía ser debido a la absorción residual de dosis previas, originando un efecto "depot" de gran utilidad clínica.

El aclaramiento del fármaco aumenta con el peso. Sin embargo, la información procedente de los ensayos clínicos no revela una mayor incidencia de efectos adversos en los pacientes de bajo peso (< 50 kg), por lo que no es necesario el ajuste de dosis en función del peso corporal.

El análisis de los parámetros farmacocinéticos revela un aclaramiento inferior en mujeres que en varones, concretamente un 20% menor. A pesar de esta diferencia, no parece ser necesario el ajuste de dosis en base al sexo².

El aclaramiento del fármaco observado en pacientes de raza diferente es comparable, por lo que no parece ser

importante el ajuste de dosis en función de esta característica demográfica².

Las principales características farmacocinéticas se resumen en la tabla I.

Tabla I. Parámetros farmacocinéticos de enfuvirtida tras la administración de enfuvirtida por vía s.c. 2 veces al día

Biodisponibilidad	84,3%
C _{máx}	5,0 mcg/ml
C _{min}	3,3 mcg/ml
AUC _{0-12 h}	48,7 mcgh/ml
t _{1/2}	3,8 h
Unión a proteínas	92%
V _d (compartimento central)	3,8 L
V _d (compartimento periférico)	1,7 L

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática o renal en tratamiento con enfuvirtida. Sin embargo, un caso de un paciente con insuficiencia renal moderada y en tratamiento con enfuvirtida no mostró parámetros farmacocinéticos significativamente diferentes de los que presentan pacientes con función renal normal¹⁰. Adicionalmente, no se reportó deterioro posterior de la función renal.

A pesar de no haber evidencia de estudios clínicos, parece razonable valorar el beneficio frente al riesgo del tratamiento con enfuvirtida en pacientes con insuficiencia hepática (*score* de Child-Pugh ≥ 7) y renal (Cl < 35 mL/min)².

Los estudios en niños infectados por el VIH bajo tratamiento con enfuvirtida indican que con dosis de 2 mg/kg dos veces al día por vía s.c. se obtienen parámetros comparables a los obtenidos en adultos tras dosis de 90 mg s.c. dos veces al día¹¹.

Por otra parte, otros estudios como el de Soy y cols.¹² no mostraron una correlación estadísticamente significativa entre las medidas farmacocinéticas de exposición al fármaco y la respuesta viral.

No se dispone de experiencias que hayan estudiado la farmacocinética de enfuvirtida en pacientes mayores de 65 años.

EXPERIENCIA CLÍNICA

La eficacia clínica de enfuvirtida en el tratamiento de la infección por el VIH se evaluó en dos ensayos pivotaes de fase III, abiertos y randomizados denominados T-20 vs *Optimized Regimen Only Study 1* (TORO 1) y T-20 vs. *Optimized Regimen Only Study 2* (TORO 2)^{13,14}. 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 1¹³ fue llevado a cabo en América del Norte y Sur, con la participación de 491 pacientes. Los criterios de inclusión de este estudio fueron haber recibido tratamiento previo con fármacos pertenecientes a las tres familias de antirretrovirales (2 o más inhibidores de la proteasa, 1 o más inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, y 1 o más inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, 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. 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 log₁₀ de la carga viral en el grupo de enfuvirtida, comparado con un descenso de 0,76 log₁₀ 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 2¹⁴ incluyó 504 pacientes y se realizó en Europa y Australia. 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.

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 log₁₀ de la carga viral en el grupo tratado con enfuvirtida, comparado con un descenso de 0,65 log₁₀ 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).

En ambos estudios el fallo virológico se definió como un descenso de la viremia inferior a 0,5 log₁₀ en 2 ó 3 controles analíticos consecutivos después de la semana 6 de tratamiento. Este hecho ocurrió entre la semana 6 y 8 de

tratamiento en ambos grupos, aunque la incidencia fue menor en el grupo de enfuvirtida (16,0 vs. 33,3% en el estudio TORO 1, y 19,1 vs. 40,2% en el estudio TORO 2; $p < 0,05$).

El estudio de Battegay y cols.¹⁵ analizó el fallo virológico en los dos estudios TORO durante las 24 semanas de tratamiento. Los resultados mostraron que enfuvirtida parecía ser más eficaz en pacientes con un mayor recuento de CD4 basal (≥ 100 cel/ μ L), menor carga viral (≤ 100.000 copias/mL), exposición previa a menos de 10 fármacos antirretrovirales, y más de dos fármacos activos en el tratamiento optimizado. Estos resultados fueron confirmados en el estudio de Hornberger y Green¹⁶.

En el IAC del 2004 se presentaron los resultados de eficacia de los estudios TORO 1 y TORO 2 a las 48 semanas de tratamiento. El 30,4% de los pacientes del grupo de enfuvirtida presentó una carga viral inferior a 400 copias/mL (el 26,2% mostró una carga viral indetectable a las 24 semanas, y un 4,2% adicional alcanzó esta situación entre las 24 y las 48 semanas). La respuesta a las 48 semanas en el grupo control fue del 12% ($p < 0,0001$)¹⁷. El 80% de los pacientes del grupo de enfuvirtida que habían respondido a las 24 semanas, mantuvo la respuesta a las 48 semanas.

La eficacia de enfuvirtida a las 48 semanas fue similar en todos los pacientes. Sin embargo, no se observó una asociación con las características demográficas, carga viral basal mayor o menor de 100.000 copias/mL, nivel basal de CD4 mayor o menor de 100 cel/ μ L, y número de fármacos activos en el tratamiento optimizado.

De los estudios expuestos anteriormente se desprende que la terapia con enfuvirtida asociada a tratamiento optimizado ha demostrado un beneficio consistente y duradero tras 48 semanas de tratamiento.

La respuesta virológica e inmunológica se valoró a las 96 semanas de tratamiento con enfuvirtida¹⁸. Más de la mitad de los pacientes (56%) completó el periodo de tratamiento. En el análisis por intención de tratar se observó que el número de pacientes que presentaba una carga viral inferior a 400 copias/mL fue del 26% y el número de pacientes con recuento de CD4 superior a 50 copias/mL fue del 31% transcurrido este periodo de tiempo.

El perfil de seguridad se confirmó con la ausencia de cambios en los efectos adversos entre el primer y el segundo año del tratamiento.

RESISTENCIA A ENFUVIRTIDA

Debido al diferente mecanismo de acción, no es de esperar que la resistencia a otros fármacos antirretrovirales afecte a la sensibilidad que muestra el virus frente a enfuvirtida. Los resultados de un estudio mostraron que la IC50 para enfuvirtida de cepas virales resistentes a 3 familias de fármacos, 2 familias o 1 familia era similar a la de cepas de virus que no presentaban resistencia a ningún fármaco¹⁹.

Un estudio ha demostrado una sensibilidad diferente frente a enfuvirtida dependiendo del correceptor utilizado por el VIH para la infección de la célula (CCR5 o CXCR4)²⁰. Sin embargo esta diferencia de sensibilidad según el diferente correceptor no ha sido hallada en el trabajo de Greenberg presentado en la 8ª Conferencia de Retrovirus e Infecciones Oportunistas de 2001²¹.

In vitro

Se han aislado cepas de VIH resistentes a enfuvirtida tras varios pases en placas conteniendo diferentes concentraciones del fármaco²². La mayoría de cepas virales resistentes al fármaco presentan mutaciones en la secuencia de aminoácidos 36-45 del dominio HR1 de la gp41, siendo las más comunes las mutaciones 36, 38, 42 y 43²³.

El efecto de las mutaciones en la resistencia que presenta el VIH frente a enfuvirtida ha sido ampliamente descrito por los estudios de Mink²⁴ y Greenberg¹⁹. Estos trabajos encontraron un alto grado de resistencia cuando la mutación doble V38E y N42S estaba presente.

Estos resultados sugieren que las mutaciones en la secuencia de aminoácidos 36-45 del dominio HR1 de la gp41 desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de resistencia del VIH a enfuvirtida. Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar si mutaciones en el dominio HR2 o en la gp120, además de gp41, intervienen en el proceso de dicha resistencia²⁵. Esta afirmación viene reforzada por los resultados variables que tuvo la mutación G36D sobre la IC50 de enfuvirtida en tres cepas virales diferentes. Esta mutación dio lugar a una IC50 de 450, 17 y 4 veces superior en cada una de las tres cepas virales.

Adicionalmente, se ha demostrado que la capacidad de replicación (*fitness*) de las cepas virales con mutaciones en el dominio HR1 es menor que la del virus salvaje en ausencia de tratamiento con enfuvirtida²⁶.

In vivo

La resistencia primaria al fármaco no es común, siendo más frecuente el desarrollo de resistencia secundaria, principalmente en aquellos pacientes que reciben dosis infraterapéuticas de enfuvirtida o tratamiento en monoterapia con enfuvirtida. Diferentes estudios han corroborado estas afirmaciones. Un ensayo en fase I/II valoró la posibilidad de aparición de resistencias tras la administración de enfuvirtida en monoterapia durante 14 días⁴. El total de los 4 pacientes que recibió 30 mg del fármaco dos veces al día por vía s.c. presentó un brote en la carga viral a partir del día 10 tras un descenso inicial.

En un ensayo randomizado en fase II, 78 pacientes fueron aleatorizados a recibir dosis diferentes de enfuvirtida⁵. En cinco (19,2%) de 26 pacientes que recibieron dosis bajas del fármaco, 12,5 ó 25 mg al día en infusión

continua por vía s.c. y en veintiséis (50%) de 52 pacientes que recibieron 50 ó 100 mg al día en infusión continua por vía s.c., o bien 50 ó 100 mg dos veces al día en administración intermitente por vía s.c., se desarrolló resistencia a enfuvirtida. En 10 cepas virales aisladas se observó un aumento de más de diez veces la IC50, y en 3 un aumento de más de cien veces la IC50.

Otro estudio valoró la emergencia de resistencia frente a enfuvirtida durante el tratamiento con 50 mg del fármaco dos veces al día por vía s.c. en combinación con otros antirretrovirales administrados por vía oral²³. Se incluyeron 63 sujetos que participaban en el ensayo descrito anteriormente (TRI-003), en el que se administró enfuvirtida en monoterapia durante 28 días. Al final del estudio TRI-003, del total de sujetos incluidos (grupo A) 15 presentaban mutaciones en la secuencia de aminoácidos 36-45 de la gp41 que se asociaban a resistencia, mientras que en 48 sujetos (grupo B) no se observó. Tras un periodo de lavado de 4 meses comenzó este estudio de 48 semanas de duración, con el objetivo de valorar las resistencias. A las 48 semanas, 32 (67%) de los 48 sujetos pertenecientes al grupo B desarrollaron mutaciones que conferían resistencia, hecho que también ocurrió en 7 de los 15 pacientes del grupo A (3 de los 7 pacientes tenían mutaciones diferentes de las observadas al final del ensayo TRI-003). En este estudio se produjeron mutaciones simples y múltiples, fundamentalmente en las posiciones 36, 38, 42 y 43 y una reversión a la cepa salvaje del virus. Los autores concluyeron que el desarrollo de mutaciones en la secuencia de aminoácidos 36-45 es más probable que ocurra en aquellos pacientes que reciben dosis infraterapéuticas de enfuvirtida (< 90 mg dos veces al día).

Adicionalmente, en los ensayos clínicos en fase III, TORO 1 y TORO 2, se ha observado el desarrollo de resistencias del VIH en la secuencia de aminoácidos 36-45 de la gp41^{13,14}. En la semana 24, 301 (49%) de 612 sujetos en tratamiento con enfuvirtida experimentaron fracaso virológico.

Se disponía tanto de la analítica basal como de la analítica en el momento del fracaso virológico procedentes de 204 individuos de los que sufrieron fallo virológico. En ellos se observó una IC50 de 5,64 µg/ml en la semana 24, lo cual reflejaba un descenso de 21 veces la sensibilidad frente a enfuvirtida.

INTERACCIONES

A partir de los resultados de un estudio *in vitro*, enfuvirtida no se ha considerado como un inhibidor del citocromo P-450². Sin embargo, es importante valorar la capacidad de interacción de este antirretroviral con otras sustancias administradas concomitantemente *in vivo*. Con este fin, un estudio valoró la influencia de la administración de enfuvirtida en la actividad del citocromo P-450 en pacientes infectados por el VIH²⁷. Doce sujetos recibieron una combinación de cinco fármacos, concreta-

mente cafeína, clorzoxazona, dapsona, debrisoquina y mefenitoína, para valorar la actividad de diversas subunidades del citocromo P-450: respectivamente, CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19. La dapsona también permitió valorar la actividad de la N-acetiltransferasa. Dicha combinación se administró en el día menos 15 y el día 6. Adicionalmente, los pacientes recibieron 90 mg de enfuvirtida cada 12 horas en los días 1 al 7. Se obtuvieron muestras biológicas en el día menos 15 y el día 6, para obtener concentraciones de los fármacos constituyentes de la combinación sin y con enfuvirtida, respectivamente. De esta forma se valoró indirectamente la actividad tanto de los enzimas constituyentes del citocromo P-450 como de la N-acetiltransferasa. Se describió como parámetro fenotípico para cafeína el cociente entre las concentraciones plasmáticas entre paraxantina y cafeína, para clorzoxazona el cociente entre las concentraciones plasmáticas entre 6-hidroxiclorzoxazona y clorzoxazona, para dapsona el cociente entre la cantidad acumulada de dapsona hidroxilamina y la cantidad de dapsona hidroxilamina más dapsona, para debrisoquina el cociente entre la cantidad acumulada de 4-hidroxidebrisoquina y la cantidad de 4-hidroxidebrisoquina más debrisoquina, para mefenitoína la cantidad de 4-hidroximefenitoína en orina de 24 horas. Los resultados de estos parámetros fenotípicos, en tratamiento con y sin enfuvirtida, fueron bioequivalentes para CYP3A4 (0,33 vs. 0,34), CYP2D6 (0,72 vs. 0,71) y N-acetiltransferasa (0,35 vs. 0,39). Sin embargo estos parámetros no fueron bioequivalentes en el caso de CYP1A2 (0,76 vs. 0,81), CYP2E1 (1,3 vs. 1,2) y CYP2C19 (93 vs. 81,8). A pesar de no mostrar bioequivalencia, los parámetros fenotípicos no fueron sustancialmente diferentes. Los autores del estudio concluyeron que la interacción potencial entre la enfuvirtida y los fármacos administrados concomitantemente y que se metabolizan por el citocromo P-450 fue baja en este estudio.

En otro estudio, efectuado por Boyd y cols., se valoró el efecto de la administración concomitante de rifampicina en la farmacocinética de enfuvirtida en 12 pacientes infectados por el VIH²⁸. Los sujetos recibieron 90 mg de enfuvirtida cada 12 horas en los días 1-3 y 11-13 (sólo la dosis de la mañana en los días 3 y 13) y rifampicina 600 mg cada 24 horas en los días 4-13. Se midieron las concentraciones plasmáticas tanto de enfuvirtida como de su metabolito. También se monitorizó la eficacia y la seguridad. No se observó un efecto apreciable de la rifampicina en el estado de equilibrio estacionario sobre los parámetros farmacocinéticos tanto de enfuvirtida como de su metabolito. Cuando se calcularon los parámetros farmacocinéticos de enfuvirtida en el día 13, el AUC_{0-12h} había experimentado un descenso del 2%, la C_{max} un aumento del 3% y la C_{min} un descenso del 15%. Ninguna de estas variaciones fue estadísticamente significativa. Los autores concluyeron que el tratamiento con rifampicina durante diez días no inducía el metabolismo de enfuvirtida.

En un subestudio se valoró el efecto de saquinavir en combinación con ritonavir en la farmacocinética de enfuvirtida²⁹. Doce sujetos infectados por el VIH recibieron 90 mg de enfuvirtida cada 12 horas en los días 1-7 y 1.000 mg de saquinavir más 100 mg de ritonavir cada 12 horas en los días 4-7. Los parámetros farmacocinéticos de la enfuvirtida fueron determinados en el día 7, observándose un aumento del AUC_{0-12h}, de la Cmin y de la Cmax del 14, 26 y 7% respectivamente. Sin embargo, los incrementos observados no fueron estadísticamente significativos. Los autores concluyeron que los resultados obtenidos no implicaban una interacción clínicamente relevante.

También se describió el efecto de ritonavir en la farmacocinética de la enfuvirtida²⁹. Doce sujetos infectados por el VIH recibieron 90 mg de enfuvirtida cada 12 horas en los días 1-7 y 200 mg de ritonavir cada 12 horas en los días 4-7.

Los parámetros farmacocinéticos de la enfuvirtida fueron determinados en el día 7. Los resultados mostraron un incremento del 22% del AUC_{0-12h}, del 14% de la Cmin y del 24% de la Cmax. Sin embargo, estas variaciones no se consideraron clínicamente significativas.

Las principales interacciones de enfuvirtida se expresan en la tabla II.

Tabla II. Interacciones de enfuvirtida según los resultados de un estudio *in vivo*²⁷

Fármaco	Isoenzimas estudiadas	Efecto
Cafeína	CYP1A2	Interacción baja, sin importancia clínica
Clorzoxazona	CYP2E1	Interacción baja, sin importancia clínica
Dapsona	CYP3A4	Interacción baja, sin importancia clínica
Debrisoquina	CYP2D6	Interacción baja, sin importancia clínica
Mefenitoína	CYP1C19	Interacción baja, sin importancia clínica
Ritonavir	CYP3A4	Puede aumentar los niveles en sangre de enfuvirtida, sin importancia clínica
Rifampicina	CYP3A4	No se altera el metabolismo, sin importancia clínica

EFFECTOS ADVERSOS

La información sobre la toxicidad de enfuvirtida procede de los ensayos clínicos. Un estudio evaluó la tolerabilidad a enfuvirtida tras dos años de exposición a este fármaco en un ensayo clínico en fase II³⁰. Se efectuó una valoración clínica y analítica, con especial interés en la observación de los posibles efectos adversos relacionados con la administración subcutánea del fármaco. Se incluyeron 168 pacientes, de los cuales 116 (69%) y 32 (45,7%) permanecían con la terapia a las 48 y 96 semanas, respectivamente. Los motivos de interrupción del tratamiento fueron: náuseas y reacciones en el punto de administración (3 casos), y fatiga, mialgia y rash (2 casos). A pesar de que la intolerancia a la vía de administración fue el efecto adverso más frecuente, supuso un porcentaje inferior al 2%. En base a los resultados de este estudio, se consideró al fármaco como seguro y con un

perfil de efectos adversos muy limitado, dado que un elevado número de pacientes mantenía el tratamiento a las 48 horas de haberlo iniciado.

Otro estudio valoró la tolerabilidad de 5 inyecciones con distintos volúmenes de vehículo y dosis de enfuvirtida administrado en localizaciones abdominales a pacientes "naïves"³¹.

Los signos y síntomas clínicos más frecuentemente relacionados con 1 mL de enfuvirtida fueron induración, dolor o molestias y eritema. Se efectuó una valoración histoinmunológica de la gravedad del efecto adverso, considerándose, en este caso, de grado 1 ó 2 (escala: 0-4). El dolor y las molestias desaparecieron en la mayoría de los casos durante las primeras 48 horas. Estos signos y síntomas fueron inferiores cuando se administró un mayor volumen de vehículo y una menor dosis de enfuvirtida, no observándose ningún caso de dolor o molestias. Desde el punto de vista histológico, se observaron moderados infiltrados linfocitarios perivasculares, incluso en las muestras de tejido utilizadas como controles, con escasas diferencias entre controles, vehículo y enfuvirtida. Se concluyó que el volumen y/o la técnica de inyección podrían tener una implicación directa en el perfil de toxicidad de la administración de enfuvirtida.

Datos procedentes de los ensayos conocidos con el acrónimo de TORO^{13,14} mostraron como efectos adversos más comunes en pacientes que recibieron algún esquema que incluyera enfuvirtida: diarrea, náuseas y fatiga y, principalmente, las reacciones locales en el punto de administración que se hallaron en el 98% de los pacientes tratados con este fármaco. Los signos y síntomas más habituales fueron: dolor y molestias (96%), induración (90%), eritema, prurito (65%). Sólo el 9,4% requirió la utilización de analgesia o vio limitadas sus actividades habituales y el 3% de los pacientes tuvo que abandonar el tratamiento debido a este efecto adverso. Este tipo de efectos suelen aparecer al inicio o durante la primera semana de tratamiento^{13,14,32}.

Otros efectos adversos descritos y el grado de incidencia en que aparecieron son: dolor de cabeza, insomnio (8,7%), ansiedad (5,7%), sinusitis (6,2%), disminución del apetito (6,3%), conjuntivitis (2,4%), tos, neumonía (basada en datos de seguridad de 48 semanas), mialgia, estreñimiento, pérdida de peso y neuropatía periférica. También se observó un pequeño número de reacciones de hipersensibilidad.

En la tabla III se muestra los efectos adversos según la incidencia de su aparición.

IMPACTO EN LOS COSTES

Se ha estimado que el impacto de la introducción de enfuvirtida puede representar un coste por paciente y año aproximado entre 10.000 y 15.000 \$³³, pudiendo alcanzar hasta 30.000 \$ las combinaciones de este antirretroviral junto con otros³⁴. En un estudio coste-

Tabla III. Reacciones adversas. Clasificadas por incidencia*Muy frecuentes (> 1/10)*

Dolor, molestias punto de inyección
 Induración
 Dolor de cabeza
 Insomnio
 Diarrea
 Náuseas

Frecuentes (> 1/100, < 1/10)

Eritema, prurito
 Sequedad de piel
 Sudoración
 Disminución del apetito
 Sinusitis
 Ansiedad
 Conjuntivitis
 Estreñimiento

efectividad, a partir de un modelo mediante una simulación informática, se estudió el impacto de enfuvirtida en los costes médicos directos, así como variables de esperanza de vida³⁵. El coste por año de calidad de vida ganado osciló entre 97.900 y 52.300 \$. A pesar de que se consideró como coste-inefectiva su asociación con otras pautas estándares de antirretrovirales, el impacto en la calidad de vida justificó su introducción en terapéutica.

ADHERENCIA. ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La aparición de enfuvirtida y su consiguiente inclusión en los diferentes esquemas terapéuticos, implica la necesidad de proporcionar una atención farmacéutica a estos pacientes que debe abordar aspectos específicos de este fármaco que no son comunes a los ya disponibles anteriormente.

En el caso de enfuvirtida, la información proporcionada al paciente debe ser similar al resto de antirretrovirales, comprendiendo aspectos generales del fármaco, interacciones, advertencias, contraindicaciones y efectos adversos.

En cuanto a efectos adversos, es importante destacar la posible aparición de reacciones a nivel local en el punto de inyección, puesto que es lo que el paciente puede notar con mayor frecuencia. Se deben proporcionar pautas a seguir para minimizar la aparición de nódulos (por ejemplo, masajear la zona de inyección de forma circular, rotar el lugar de inyección, etc.) o cómo actuar en el caso de que aparezcan (aplicación de masajes y calor local, antiinflamatorios locales e incluso sistémicos, etc.).

Por otra parte, al ser el único antirretroviral que se administra por vía diferente de la oral (vía s.c.), es importante proporcionar al paciente información refe-

rente a otros aspectos como proceso de reconstitución, conservación y administración del fármaco. Este tipo de información la aporta, generalmente, el personal de enfermería, pero también desde farmacia, dependiendo de las posibilidades y la organización de cada centro. De cualquier modo, es función del farmacéutico asegurarse de que el paciente ha adquirido correctamente estos conocimientos.

Adherencia al tratamiento

El hecho de que enfuvirtida se administre por vía s.c. dos veces al día, hace que su administración no sea tan cómoda como la del resto de los antirretrovirales que se administran por vía oral. En concreto, se precisa de una mayor concienciación en cuanto a las medidas de higiene a la hora de manipular el fármaco y, además, puede limitar la vida social de los pacientes.

Por estos motivos, se puede pensar en una gran dificultad a la hora de conseguir un buen cumplimiento terapéutico con este fármaco, que, por otra parte es tan importante como con el resto de fármacos antirretrovirales. Sin embargo, los datos obtenidos de los ensayos clínicos son alentadores:

En el estudio de Lalezari y cols. se valoró la adherencia al tratamiento con enfuvirtida mediante la contabilización del número de viales devueltos por los pacientes⁶. El 84% del total de pacientes mostró una adherencia del 90% hasta el final del estudio.

Los estudios TORO1¹³ y TORO2¹⁴ también evaluaron la adherencia mediante realización de un cuestionario a los pacientes en el que se recogían las dosis omitidas de enfuvirtida en los 4 días previos a la visita. Transcurridas 24 semanas, un 93% de los pacientes del estudio TORO 1 mostró una adherencia del 85% como mínimo.

Por otra parte, cabe destacar que un ensayo clínico suele ser un entorno óptimo para la adherencia, ya que suelen ser pacientes seleccionados, que manifiestan expresamente su consentimiento a la hora de participar en el estudio y se implican en él. Además, en el caso de TORO 1 y 2, los pacientes estaban muy pretratados y con fracaso terapéutico, con lo que tenían pocas posibilidades de éxito a no ser con un elevado cumplimiento. Todo esto hace que los resultados obtenidos en un ensayo clínico no sean, por lo general, iguales a los que se obtienen posteriormente cuando se administra el fármaco en el entorno real de la mayoría de los pacientes. Sin embargo, dada la importancia de la adherencia y en base a los resultados alentadores de los ensayos de que se puede conseguir un alto grado de cumplimiento, es importante incidir en este aspecto y poner en marcha estrategias que faciliten la adherencia de los pacientes utilizando el mayor número de recursos disponibles para ello.

Bibliografía

- Gallego O, Ruiz L, Vallejo A, Ferrer E, Rubio A, Clotet B, et al. Changes in the rate of genotypic resistance on retroviral drugs in Spain. *AIDS* 2001; 15: 1894-6.
- Fung HB, Guo Yi. Enfuvirtide: a fusion inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin Ther* 2004; 26: 352-78.
- Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweets RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and neutralizing human antibody. *Nature* 1998; 393: 648-59.
- Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, et al. Potent supresión of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 1998; 4: 1302-7.
- Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, Cohen C, Arduino RC, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 685-93.
- Lalezari JP, Eron JJ, Carlson M, Cohen C, DeJesus E, Arduino RC, et al. A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 691-8.
- Patel IH, Lalezari J, Dorr A, Hawker N, Siddique Z, Kolis S, et al. T-20 is optimally absorbed from 3 different subcutaneous injection sites (abstract). En: XIV International AIDS Conference, 2002.
- Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 198-211.
- Roche Pharmaceuticals. Investigator brochure T-20 (Ro 29-9800), 5th version. Nutley, NJ;2002.
- Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 119-21.
- Bellibas E, Siddique Z, Dorr A, Bertasso A, Sista PR, Dolis S, et al. Poster 841. Pharmacokinetics of enfuvirtide in pediatric HIV patients receiving combination therapy (abstract). En: 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. París, 2003.
- Soy D, Aweeka FT, Church JA, Cunningham CK, Palumbo P, Kosel BW, et al. Population pharmacokinetics of enfuvirtide in pediatric patients with human immunodeficiency virus: searching for exposure-response relationships. *Clin Pharmacol & Therapeutics* 2003; 74: 569-80.
- Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JSG, Piliero PJ, Trotier B, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175-85.
- Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arastéh K, Nelson M, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 2186-95.
- Battegay M, DeMasi R, Delehanty J, Chung J, Huson L, Salgo M for the TORO 1 and TORO 2 Study Groups. *Antivir Ther* 2003; 8:S340. Book of abstracts:574.
- Hornberger J, Green J. Clinical prognosis of enfuvirtide in combination with an optimised background regimen among categories of baseline CD4 cell count and HIV antiretroviral resistance. *Antivir Ther* 2003; 8:S310. Book of abstracts: 478.
- Montaner J, Chung J, Guimaraes D, DeMasi R, Gafoor Z, Salgo M. A treatment staging proposal derived from a post hoc analysis of the 48 week results from the TORO studies. In: XV International AIDS Conference. Bangkok, 2004.
- Arasteh K, Lazzarin A, Clotet B, Lalezari J, Cooper D, Henry K, et al. TORO: 96 week virological and immunological response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background regimen. En: 15th International AIDS Conference. Bangkok, 2004. Book of abstracts: 1058.
- Greenberg ML, Sista P, Miralles GD, Melby T, Davidson K, Jin L, et al. Enfuvirtide (T-20) and T-1249 resistance: observations from phase II clinical trials of enfuvirtide in combination with oral antiretrovirals and a phase I/II dose-ranging monotherapy trial of T-1249. *Antiviral Ther* 2002; 7:S106. Book of abstracts:128.
- Derdeyn CA, Decker JM, Sfakianos JN, Zhang Z, O'Brien WA, Ratner L, et al. Sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 to the fusion inhibitor T-20 is modulated by coreceptor specificity defined by the V3 loop of gp 120. *J Virol* 2001; 75: 8605-14.
- Greenberg ML, McDanal CB, Stanfield-Oakley S, Jin L, Tremblay C, Sista P, et al. Virus sensitivity to T-20 is independent of coreceptor usage. En: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 2001. Book of abstracts: 473.
- Rimsky L, Shugars D, Matthews T. Determinants of HIV type I resistance to gp41-derived inhibitory peptides. *J Virol* 1998; 72: 986-93.
- Sista P, Melby T, Greenberg S, Davidson D, Jin L, Mosier S, et al. Characterization of baseline and treatment emergent resistance to T-20 (enfuvirtide) observed in Phase II clinical trials: substitutions in gp41 amino acids 36-45 and enfuvirtide susceptibility of virus isolates. *Antivir Ther* 2002; 7: S16-7.
- Mink M, Greenberg ML, Mosier S, Januripalli S, Davidson D, Jin L, et al. Impact of HIV-1 gp 41 amino acid substitutions (position 36-45) on susceptibility to T-20 (enfuvirtide) in vitro: analysis of primary virus isolates recovered from patients during chronic enfuvirtide treatment and site-directed mutants in NL4-3. *Antivir Ther* 2002; 7: S17-8.
- Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004; 350: 1023-35.
- Lu J, Cammack N, Kuritzkes D. Fitness of HIV-1 clinical isolates resistant to enfuvirtide. *Antiviral Ther* 2002; 7: S56.
- Zhang X, Lalezari JP, Badley AD, Dorr A, Kolis SJ, Kinchelov T, et al. Assessment of drug-drug interaction potential of enfuvirtide in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*; 2003; 73: 558-68.
- Boyd MA, Zhang X, Dorr A, Ruxrungtham K, Kolis S, Nieforth K, et al. Lack of enzyme-inducing effect of rifampicin on the pharmacokinetics of enfuvirtide. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1382-91.
- Boyd M, Ruxrungtham K, Zhang X, Bellibas E, Buss NE, Patel IH. Enfuvirtide: investigations on the drug interaction potential in HIV-infected patients (abstract). En: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2003.
- Drobnes C, Fang L, Nelson E, Trae A, Salgo M, Delehanty J. Tolerability of enfuvirtide (T-20) during chronic therapy in Phase II trials. In: 42nd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September 27 - 30, 2002, San Diego, CA, page 262 (abstract H-171).
- Myers SA, Selim A, Mcdaniel M, Hall R, Bartlett J, True AL, et al. A prospective clinical and histological examination of injection sites with the fusion inhibitor enfuvirtide (ENF). In: 42nd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September 27 - 30, 2002, San Diego, CA, page 262 (abstract H-2015).
- Ball RA, Kinchelov T. Injection site reactions with the HIV-1 fusion inhibitor enfuvirtide. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 826-31.
- Shah ND, Hoffman JM, Vermeulen LC, Hunkler RJ, Hontz KM. Projecting future drugs expenditures. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 137-49.
- Steinbrook R. HIV infection – a new drug and new cost. *N Engl J Med* 2003; 348: 2171-2.
- Sax PE, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Goldie SJ, Muccio TM, et al. Cost-effectiveness of enfuvirtide in treatment-experienced patients with advanced HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 69-77.