



## **INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

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

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	Raltegravir 400mg tableta
<b>Indicación específica:</b>	Pacientes con falla virológica según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH
<b>Institución que lo solicita:</b>	Estrategia Sanitaria Nacional de ITS VIH/SIDA – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
<b>Número de casos anuales:</b>	155 casos

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Raltegravir
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Raltegravir 400mg tableta
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-----

Para realizar la evaluación de raltegravir como terapia de pacientes con falla virológica, se ha realizado una búsqueda sistemática de la información científica en base a la pirámide Hynes, investigando en la base datos de Uptodate, BestPractice, DynaMed, TripDatabase, Cochrane, Micromedex, PubMed, Applied Therapeutics y las Agencia Reguladores de la EMA y FDA, del 2005 al 2015. Los términos de búsqueda fueron "Raltegravir AND VIH", "Raltegravir" "virological failure". Se seleccionaron los estudios clínicos, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios pivotaes y revisiones narrativas, que compararon regímenes conteniendo raltegravir con otros regímenes de terapia antirretroviral. Los estudios seleccionados son los siguientes: 01 revisión sistemática, 01 revisión narrativa y 02 estudios pivotaes.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

La emergencia respecto a la resistencia a los fármacos antirretrovirales es actualmente la causa principal de fracaso terapéutico en el tratamiento de la infección por el VIH y supone un problema de salud pública, así como un problema clínico para muchos enfermos que, con los años, ven reducidas las posibles combinaciones de fármacos capaces de mantener la eficacia en la supresión de la carga viral y, a la vez, una tolerabilidad y seguridad aceptables. Existen dos grandes grupos de técnicas para la

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

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



determinación de la resistencia del VIH al tratamiento antirretroviral: las pruebas genotípicas las cuales evalúan mutaciones en el material genético del virus, mientras que las pruebas fenotípicas evalúan la capacidad del virus para replicarse con diferentes concentraciones de fármacos antirretrovirales.<sup>3</sup>

Una variedad de la población viral es el resultado de una sofisticada recombinación, eventos de replicación y/o de selección que induce a la resistencia del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Esta población viral evade a los agentes antirretrovirales, debido a cambios fenotípicos dentro y alrededor del sitio activo de la enzima. Estas mutaciones, que dan lugar a resistencia a los medicamentos, dan como resultado una reducción de la eficacia de la terapia de gran actividad antirretroviral (TARGA). Las correlaciones entre las pruebas genotípicas y fenotípicas con el tratamiento, la historia clínica, y la importancia de las mutaciones identificadas en el VIH-1 de pacientes infectados se utilizan para determinar la presencia de mutaciones que confieren resistencia a los inhibidores proteasa (IP).<sup>4</sup>

La enzima transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 es una enzima altamente susceptible de cometer errores en su función de transcripción reversa, introduciendo bases nitrogenadas en forma errática en el cADN y, por lo tanto, modificando la secuencia de aminoácidos en las moléculas traducidas. Por otra parte, tanto los fármacos inhibidores de TR como los inhibidores de la proteasa ejercen una presión selectiva sobre el conjunto de virus existente en un momento dado en el plasma de un sujeto infectado, seleccionando aquellos que presentan mutaciones a nivel de su genoma que los hacen más aptos a las nuevas condiciones existentes en el medio. Estos fenómenos llevan a la producción de virus defectivos pero también a la emergencia de virus con mutaciones en sitios particulares que les brindan resistencia a los fármacos utilizados.<sup>5</sup>

Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú<sup>6</sup>, se informa que desde el año 1983 hasta diciembre de 2012, se han notificado un total de 48809 casos de VIH y 29454 casos de SIDA. Como ha sido mencionado previamente, el número de casos de VIH y SIDA notificados ha presentado una tendencia decreciente desde el año 2009, para los casos de SIDA esta tendencia se dio en todos los grupos de edad, mientras que para los casos de VIH notificados, la tendencia fue más pronunciada en los menores de 15 años, en el grupo de 25 a 34 años y en el de 35 a 44 años. En el Perú al año 2012, se estima 3200 niños menores de 15 años viviendo con VIH (Spectrum/ONUSIDA, 2013). Según los datos disponibles por la notificación de casos al sistema de vigilancia, en el periodo 1986-2012 se notificaron un total de 1428 casos de VIH y 725 casos de SIDA en menores de 15 años, evidenciándose una tendencia decreciente en el número de casos notificados en el grupo de menores de 5 años de edad, desde el año 2005. La curva de casos notificados presentó mayores fluctuaciones en el grupo de 5 a 14 años, lo que posiblemente se debe a que en este grupo se notifica un mayor número de niños que no pudieron ser captados durante la atención prenatal, o que habiendo sido identificados como expuestos al VIH, sus padres abandonaron el seguimiento en los primeros 18 meses de edad, antes de determinar su estado serológico.

3 García F, Domínguez M. La genotipificación y fenotipificación de la resistencia del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a los fármacos antirretrovirales. *Colomb Med* 2003; 34: 143-154.

4 Mata C, Escoto M, Torres B, Flores M, Vázquez M, Gálvez-Gastelum F et al. Natural polymorphisms and unusual mutations in HIV-1 protease with potential antiretroviral resistance: a bioinformatic analysis. *BMC Bioinformatics* 2014, 15:72

5 Vázquez J, Solórzano F, Alvarez T, Sanchez G, Miranda G. Infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en pacientes pediátricos de México. *Rev Invest Clín* 2004; Vol. 56(2):153-168

6 Ministerio de salud del PERÚ. Dirección epidemiológica del Perú. Análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú, 2013. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>



A nivel nacional, en la Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/DGSP-V.02 “Norma Técnica de Salud de Atención integral del adulto con infección para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”, se establece el uso de raltegravir en caso de pacientes con falla virológica, basado en los resultados de la prueba de genotipificación y con autorización de Expertos en Atención Integral del adulto con infecciones por VIH<sup>7</sup>.

Asimismo, en la Norma Técnica de Salud N° 102-MINSA/DGSP-V.01 “Norma Técnica de Salud para la Atención integral y tratamiento antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”, se establece que en caso de primer fallo o resistencia, según el resultado de la prueba de genotipificación y con aprobación del Comité de Expertos en atención integral del niño infectos con VIH/SIDA, se podrá incluir a raltegravir entre los medicamentos antirretrovirales en los esquemas de tratamiento antirretroviral<sup>8</sup>.

El tratamiento antirretroviral (TAR) de la infección por VIH ha mejorado continuamente desde que en 1996 se introdujo el tratamiento combinado potente. Se han aprobado nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción, de mayor potencia, tolerancia y actividad frente a virus multiresistentes. El objetivo del tratamiento es reducir la carga viral por debajo de los límites de detección (<50copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible. La primera línea terapéutica debería consistir en 2 Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR) + 1 Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (INNTR). Ante un fracaso virológico confirmado, se debería cambiar el TAR lo antes posible para evitar el acumulo de mutaciones y la elevación de la carga viral. La segunda línea de TAR debería consistir en un inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r) más 2 INTR, uno de los cuales debería ser Zidovudina (AZT) o Tenofovir (TDF) en función del utilizado en la primera línea terapéutica. El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR se conoce como terapia de tercera línea o de rescate. En esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizados: INTR, INNTR e IP. Asimismo, en la Guía de Práctica Clínica de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento antirretroviral para la infección por VIH en adultos y adolescentes actualizada en 2010 y 2013, se incluye un capítulo específico sobre regímenes de tercera línea. Sin embargo, una serie de guías de práctica clínica adicionales incluyen capítulos sobre la terapia de rescate de pacientes con fracaso avanzado (*treatment experienced patient*)<sup>9</sup>.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations<sup>10</sup>. Menciona:

- Lugar en la Terapia:

Raltegravir, *an HIV-1 integrase strand transfer inhibitor (INSTI)*, está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección VIH-1 en adultos, adolescentes y pacientes pediátricos 4 semanas o más (un peso de 3kg o más). De acuerdo con el Departamento de Salud y Servicios Humanos sobre las Directrices antirretrovirales, las recomendaciones actuales para el

<sup>7</sup> Resolución Ministerial N° 962-2014/MINSA. Norma Técnica de Salud N° 097-MINSA/DGSP-V.02 “Norma Técnica de Salud de Atención integral del adulto con infección para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”

<sup>8</sup> Resolución Ministerial N° 567-2013/MINSA. Norma Técnica de Salud N° 102-MINSA/DGSP-V.01 “Norma Técnica de Salud para la Atención integral y tratamiento antirretroviral de los niños, niñas y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”

<sup>9</sup> DIGEMID. Informe Técnico N° 09-2011. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014.

<sup>10</sup> Micromedex. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/DBD287/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5BC3E3/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1738&contentSetId=31&title=AMPHOTERICIN+B+LIPOSOME&servicesTitle=RALTEGRAVIR](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/DBD287/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5BC3E3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=1738&contentSetId=31&title=AMPHOTERICIN+B+LIPOSOME&servicesTitle=RALTEGRAVIR)



tratamiento antirretroviral inicial en el tratamiento-naive, adultos y adolescentes infectados por el VIH incluyen dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) en combinación con un inhibidor de la proteasa (preferiblemente potenciado con ritonavir), un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI), un INSTI, o un antagonista de CCR5. Raltegravir, en combinación con tenofovir y lamivudina o emtricitabina, es un régimen antirretroviral recomendado para adultos y adolescentes infectados por el VIH no tratados previamente.

Eficacia en tratamiento de pacientes con experiencia previa:

- 1) Pacientes con infección VIH-1 tratados previamente con resistencia a tres clases de drogas, quienes recibieron Raltegravir más tratamiento optimizada de fondo (OBT) experimentaron una mejor supresión viral y la mejora de recuento de células CD4 a las 16 y 48 semanas, en comparación con placebo más terapia optimizada de fondo, en un análisis combinado de dos ensayos BENCHMRK fase 3, aleatorizados, doble ciego (n=699). La eficacia de Raltegravir más OBT fue sostenida a la semana 96 en comparación con OBT solo a la semana 96.
- 2) El cambio a Raltegravir no fue inferior para continuar la terapia con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP) en pacientes VIH-1 con experiencia previa a tratamientos según un estudio multicéntrico, de 48 semanas, aleatorizado, de etiqueta abierta, (estudio SPIRAL; n=273); adicionalmente, el perfil lipídico mejoró con raltegravir. Por otra parte, el cambio a raltegravir fue virológicamente no inferior al mantenimiento del régimen supresor basada en la enfuvirtida en adultos con infección al VIH-1 resistentes a múltiples fármacos, de acuerdo a un análisis de un ensayo prospectivo a 24 semanas, aleatorizado, de etiqueta abierta (n=168). Por el contrario, basado en resultados individuales de los dos ensayos SWITCHMRK multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, con doble simulación, estudios de fase 3 en pacientes infectados por el VIH previamente tratados (estudios SWITCHMRK 1 y 2; n=702), cambiar a raltegravir no cumplió el criterio establecido de no inferioridad para la respuesta virológica a la semana 24 comparado con el mantenimiento de lopinavir/ritonavir; sin embargo, cambiar a raltegravir se asoció con mejoras significativas en los parámetros de lípidos en suero.

Según el Applied Therapeutics<sup>11</sup>, los parámetros farmacocinéticos y dosificaciones de raltegravir se muestran en el siguiente cuadro:

Characteristics of Antiretroviral Agents for the Treatment of Adult Human Immunodeficiency Virus Infection<sup>5,7</sup> (Continued)

Drug	Dose	Pharmacokinetic Parameters	Administration Considerations
<b>Integrase Inhibitors</b>			
Raltegravir (RAL) Isentress Preparations Tablet: 400 mg	400 mg BID	Oral bioavailability: not established Serum t <sub>1/2</sub> : 9 hours Elimination: hepatic metabolism by UGT1A1 glucuronidation; 32% recovered in urine, 51% recovered in feces	Can be administered without regard to meals (high-fat meal decreases C <sub>max</sub> by ~34% and increases AUC by ~19%)

<sup>4</sup> In clinical trials, the NNRTIs was discontinued because of rash in 7% of patients taking nevirapine, 4.3% of patients taking delavirdine, and 1.7% of patients taking efavirenz. Rare cases of Stevens-Johnson syndrome have been reported with all three NNRTIs.  
ABC, abacavir; ARV, antiretroviral; ATV, atazanavir; AUC, area under the curve; BID, twice daily; CNS, central nervous system; CrCl, creatinine clearance; ddI, didanosine; d4T, stavudine; DLV, delavirdine; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; ENF, enfuvirtide; ETV, etravirine; FPV, fosamprenavir; FTC, emtricitabine; HLA, human leukocyte antigen; IDV, indinavir; IV, intravenous; LPV, lopinavir; MVC, maraviroc; NFV, nelfinavir, NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NVP, nevirapine; PI, protein inhibitor; PO, orally; QID, four times daily; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine; RTV, ritonavir; SC, subcutaneously; SQV, saquinavir; 3TC, lamivudine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TID, three times daily; TPV, tipranavir; TPV/r, tipranavir/ritonavir; T-20, enfuvirtide; ZDV, zidovudine.

<sup>11</sup> Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.





#### IV. Tratamiento

##### Dosificación:

Up ToDate. Drug information<sup>12</sup>. Indica:

- Dosificación: Adultos
  - Tratamiento del VIH: oral: comprimidos recubiertos con película: 400mg dos veces al día. Recomendado como una terapia preferida con emtricitabina/tenofovir en pacientes naive (DHHS [INSTI], 2013; HHS [adultos], 2014).
  - Ajuste de la dosis para la coadministración rifampicina: 800mg dos veces al día.
- Dosificación: Pediátrica  
Tratamiento del VIH (EEUU): Oral
  - Bebés  $\geq 4$  semanas y niños ( $\geq 3$  a  $< 25$ kg): peso-base de dosificación basado en  $\sim 6$ mg/kg/dosis dos veces al día (dosis máxima: 600mg/día [tableta masticable]; 200mg/día [suspensión oral]).
    - ✓ 3 a  $< 4$ kg: 20mg dos veces al día (suspensión oral)
    - ✓ 4 a  $< 6$ kg: 30mg dos veces al día (suspensión oral)
    - ✓ 6 a  $< 8$ kg: 40mg dos veces al día (suspensión oral)
    - ✓ 8 a  $< 11$ kg: 60mg dos veces al día (suspensión oral)
    - ✓ 11 a  $< 14$ kg: 80mg dos veces al día (suspensión oral) o 75mg dos veces al día (tabletas masticables)
    - ✓ 14 a  $< 20$ kg: 100mg dos veces al día (suspensión oral o tabletas masticables)
    - ✓ 20 a  $< 25$ kg: 150mg dos veces al día (tabletas masticables)
    - ✓ Nota: Los bebés y niños  $\geq 4$  semanas que tienen entre 11 y  $< 20$ kg pueden utilizar la tableta masticable o la suspensión oral. Los pacientes pueden permanecer en la suspensión oral, siempre y cuando su peso es  $< 20$ kg.
  - Los niños y adolescentes  $\geq 25$ kg:
    - ✓ Comprimido recubierto con película: 400mg dos veces al día.
    - ✓ Tableta masticable: Peso-base de dosificación basado en  $\sim 6$ mg/kg/dosis dos veces al día (dosis máxima: 600mg/día).
    - ✓ 25 a  $< 28$ kg: 150mg dos veces al día
    - ✓ 28 a  $< 40$ kg: 200mg dos veces al día
    - ✓  $\geq 40$ kg: 300mg dos veces al día
  - Los niños  $\geq 12$  años y adolescentes: comprimidos recubiertos con película: 400mg dos veces al día. Nota: raltegravir es un componente de un régimen recomendado con emtricitabina/tenofovir en pacientes naive (DHHS [INSTI], 2013; HHS [adultos], 2014).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>13</sup>, indica la siguiente posología:

Raltegravir se debe usar en combinación con otros antirretrovirales (ARTs) activos.

- Adultos: la dosis recomendada es de 400mg (un comprimido) dos veces al día.
- Niños y adolescentes: si pesan al menos 25kg, la dosis recomendada es de 400mg (un comprimido) dos veces al día. Si no pueden tragar un comprimido, considerar el uso del comprimido masticable.

<sup>12</sup> Up ToDate. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/raltegravir-drug-information?source=search\\_result&search=raltegravir&selectedTitle=7~150](http://www.uptodate.com/contents/raltegravir-drug-information?source=search_result&search=raltegravir&selectedTitle=7~150)

<sup>13</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT\\_61117.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61117/FT_61117.pdf)



Raltegravir también está disponible en una formulación en comprimido masticable para niños que pesen al menos 11kg y en formulación en granulado para suspensión oral para lactantes a partir de las 4 semanas de edad y que pesen al menos 3kg y hasta menos de 20kg. Para obtener más información sobre la posología, consultar las fichas técnicas del comprimido masticable y del granulado para suspensión oral.

La dosis máxima para el comprimido masticable es de 300mg dos veces al día. Debido a que las formulaciones no son bioequivalentes, no se deben sustituir ni los comprimidos masticables ni el granulado para suspensión oral por el comprimido de 400mg. Los comprimidos masticables y el granulado para suspensión oral no han sido estudiados en adolescentes (de 12 a 18 años) o adultos infectados por el VIH.

- Pacientes de edad avanzada: existe poca información sobre el uso de raltegravir en pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en esta población.
- Insuficiencia renal: no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de raltegravir en pacientes con trastornos hepáticos graves subyacentes. Por consiguiente, raltegravir se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Embarazo: No hay datos suficientes relativos al uso de raltegravir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar durante el embarazo.

The Applied Therapeutics<sup>14</sup> establece las siguientes recomendaciones:

Recommended Antiretroviral Agents for Initial Treatment of Established Human Immunodeficiency Virus Infection<sup>a</sup>

	Preferred	Alternatives
NNRTIs (one NNRTI + two NRTIs)	Efavirenz <sup>b</sup> + tenofovir/emtricitabine	Efavirenz + abacavir/lamivudine Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine
PIs (one or two PIs + two NRTIs)	Atazanavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabine Darunavir once daily/ritonavir + tenofovir/emtricitabine	Rilpivirine + abacavir/lamivudine Atazanavir/ritonavir + abacavir/lamivudine Darunavir/ritonavir + abacavir/lamivudine Fosamprenavir/ritonavir (once or twice daily) + abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine Lopinavir/ritonavir (coformulated once or twice daily) + abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine Raltegravir + abacavir/lamivudine
Integrase inhibitors	Raltegravir twice daily + tenofovir/emtricitabine	
Not recommended: Should not be offered	All monotherapies, dual-nucleoside regimens, triple-NRTI regimens	

<sup>a</sup>This table provides a guide to the use of available treatment regimens for individuals with no prior or limited experience on HIV therapy. In accordance with the established goals of HIV therapy, priority is given to regimens in which clinical trial data suggest the following: sustained suppression of HIV plasma RNA (particularly in patients with high baseline viral load), sustained increase in CD4<sup>+</sup> T-cell count (in most cases >48 weeks), and favorable clinical outcome (i.e., delayed progression to AIDS and death). Additional consideration is given to the regimen's pill burden, dosing frequency, food requirements, convenience, toxicity, and drug interaction profile compared with other regimens. It is important to note that all antiretroviral agents have potentially serious toxic and adverse events associated with their use.

<sup>b</sup>Except during the first trimester of pregnancy or in women with high pregnancy potential (women who are trying to conceive or who are not using effective and consistent contraception).

<sup>c</sup>As an alternative in women with CD4<sup>+</sup> T-cell counts <250 cells/ $\mu$ L and men with CD4<sup>+</sup> T-cell counts  $\leq$ 400 cells/ $\mu$ L.

<sup>d</sup>When used with tenofovir, atazanavir should be combined with ritonavir 100 mg/d.

AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus; NRTI, nucleos(t)ide analog reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleos(t)ide analog reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor.

<sup>14</sup> Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.



## Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica

La Guía AIDS<sup>15</sup> para el uso de agentes antirretrovirales, indica respecto al manejo del fracaso virológico que una vez confirmado, debe hacerse todo lo posible para evaluar si la baja adherencia y las interacciones fármaco-fármaco o fármaco-alimento pueden estar contribuyendo a la inadecuada respuesta virológica al TAR. En general, si la falla virológica persiste después que estos problemas se han tratado adecuadamente, el régimen debe ser cambiado tan pronto como sea posible para evitar la acumulación progresiva de resistencia a mutaciones. Además, varios estudios han demostrado que las respuestas virológicas a los nuevos regímenes son mayores en las personas con bajos niveles de ARN del VIH y/o mayores recuentos de células CD4 en el momento de los cambios de régimen. La interrupción o interrumpir brevemente la terapia en un paciente con viremia puede conducir a un rápido aumento en el ARN del VIH y una disminución en el recuento de células CD4 y un aumento del riesgo de progresión clínica. Por lo tanto, esta estrategia no es recomendada (AI).

Idealmente, un nuevo régimen ARV debería contener al menos dos, y preferiblemente tres, medicamentos completamente activos cuya actividad esperada se base en la historia del tratamiento de drogas del paciente, pruebas de resistencia, o el mecanismo de acción de una nueva clase de drogas (AI). A pesar de la resistencia a los fármacos, algunos medicamentos ARV (por ejemplo, INTR) pueden contribuir a un régimen ARV con actividad parcial, pero otros agentes (por ejemplo, enfuvirtida [T-20], NNRTI, raltegravir [RAL]) probablemente no lo harán. Usar un "nuevo" medicamento que un paciente no ha tomado previamente no asegura que el fármaco será completamente activo; todavía existe la posibilidad de resistencia cruzada por clase de fármaco que reduce la actividad del medicamento. Además, las mutaciones archivadas por resistencia a fármacos pueden no ser detectadas por las pruebas estándares de resistencia a fármacos, particularmente si la prueba se realiza cuando el paciente no está tomando el medicamento en cuestión. Esto ilustra la importancia de considerar tanto el historial de tratamiento y los resultados de las pruebas de resistencia a fármacos anteriores y actuales cuando se diseñe el nuevo régimen. La potencia del fármaco y la susceptibilidad viral son los factores más importantes a considerar que el número de fármacos.

The National Guideline Clearinghouse<sup>16</sup>. Terapia antirretroviral para la infección por el VIH en lactantes y niños, indica las siguientes estrategias en el caso de fallo de los tratamientos de segunda línea:

Principios:

- Estrategias que necesitan ser exploradas sobre el balance de los beneficios y los riesgos para los niños en caso de fracaso del tratamiento de segunda línea.
- Para niños mayores quienes tienen más opciones terapéuticas disponibles para ellos, puede ser posible construir regímenes antirretrovirales de tercera línea utilizando nuevos fármacos usados en el tratamiento de adultos tales como darunavir y raltegravir.
- Niños con falla a un régimen de segunda línea sin nuevas opciones de ARV deben continuar con el régimen tolerado.
- Cuando se interrumpe el ART tendría que ser considerado, la prevención de infecciones oportunistas, el alivio de los síntomas y el manejo del dolor necesarios para continuar.

<sup>15</sup> AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents. Fecha de acceso noviembre 2014. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/e-news>

<sup>16</sup> National Guideline Clearinghouse. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=25688>



La Guía de la Organización Mundial de la Salud<sup>17</sup> sobre la terapia antirretroviral para la infección por el VIH en adultos y adolescentes, formula tres recomendaciones respecto al tratamiento de tercera línea:

- ✓ Los programas nacionales deben desarrollar políticas para las terapias de tercera línea que consideren financiamiento, sostenibilidad y la provisión para el acceso equitativo a los ART (Recomendación condicional, calidad de evidencia baja).
- ✓ Los regímenes de tercera línea deben incluir nuevos fármacos probablemente con actividad anti-VIH tales como inhibidores de la integrasa y NNRTIS de segunda generación e IPs (Recomendación condicional, calidad de evidencia baja).
- ✓ Pacientes con fracaso a un régimen de segunda línea sin nuevas opciones de ARV deben continuar con el régimen tolerado (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja).

Asimismo, menciona que el panel estuvo preocupado por los reportes de cohortes no publicados de alta mortalidad entre los pacientes con falla a terapia de segunda línea, pero colocó un alto valor en balancear la necesidad de desarrollar políticas para terapias de tercera línea mientras se amplía el acceso a terapias de primera línea. Se reconoció que muchos países tienen limitaciones financieras que puede que limiten la adopción de los regímenes de tercera línea.

Sin embargo, indica lo siguiente para los regímenes de tercera línea:

- ✓ En pacientes con opciones limitadas de tratamiento, Raltegravir más un Régimen de Base Optimizado (RBO) elegido por genotipificación y fenotipificación demostró mejor supresión viral que RBO sólo, por al menos 48 semanas.
- ✓ En pacientes con virus multiresistente que dispongan de pocas opciones de tratamiento, Raltegravir, Etravirina y Darunavir/r fueron bien tolerados, y se asociaron con tasas de supresión virológica similares a las esperadas en pacientes sin tratamiento previo.
- ✓ Los criterios para diagnosticar el fracaso de un régimen de segunda línea son los mismos que se utilizan para diagnosticar el fracaso de un régimen de primera línea.

En el Informe Técnico N° 09-2011<sup>18</sup> realizado por la DIGEMID, se menciona que la calidad de la evidencia no fue en base a un enfoque sistemático, sino a una revisión de la literatura dirigida a estudios relevantes (estos estudios que sirvieron para su aprobación en las agencias reguladoras y para la inclusión en la Guía de la OMS son DRV/r (TITAN Power 1-2-3), RAL (BENCHMARK 1-2, FASIER), ETR (Duet 1, 2, TMC-125 C223, Cohen, Montaner) y Combinación de los tres (TRIO)), con el Régimen de Base Optimizado (RBO) elegido por genotipificación y fenotipificación y en poblaciones de estudio que fueron de países desarrollados que cuentan con recursos. La fuerza de la recomendación no es posible establecerla hasta obtener más información disponible del rol de la Etravirina, Darunavir y Raltegravir en el contexto de 3ra línea de tratamiento.

Asimismo, se indica que la información de los Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECCAs) en los países desarrollados y en desarrollo están disponibles para Darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r), Etravirina (ETR) y Raltegravir (RAL). En conjunto estos datos apoyan el éxito de estos nuevos agentes en pacientes que experimentaron tratamiento con antirretrovirales (TAR). Darunavir/r demostró ser no inferior y bien tolerado comparado a Lopinavir/ritonavir (LPV/r).

<sup>17</sup> WHO. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision.

<sup>18</sup> DIGEMID. Informe Técnico N°09-2011. Raltegravir. [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/09-11\\_RALTEGRAVIR\\_ADULTOS.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/09-11_RALTEGRAVIR_ADULTOS.pdf) Fecha de acceso octubre 2014.





## Recomendación de sumarios

BestPractice<sup>19</sup>, indica lo siguiente:

Los objetivos en TARGA son mejorar la calidad de vida, reducir la mortalidad y la morbilidad relacionada con el VIH, como máximo suprimir la carga viral durante el mayor tiempo posible, y restaurar y preservar la función inmunológica.

Las clases de antirretrovirales y sus mecanismos de acción son las siguientes:

- Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTIs) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) que inhiben la transcriptasa inversa, una enzima que el VIH necesita para completar las primeras etapas de la infección por VIH.
- Inhibidores de la proteasa (IPs) que inhiben la descendencia viral infecciosa plenamente de montaje y de maduración.
- Inhibidores de entrada/ingreso que se unen a los gp41 o receptores de quimioquinas e inhiben la entrada del virus en las células inmunes.
- Inhibidores de la integrasa (INIs) que actúan sobre la integrasa, la prevención de la integración de ADN del VIH en el núcleo.

En la mayoría de las regiones, la primera línea TARGA consistirá en un NNRTI [Evidencia B] o IP potenciado con ritonavir [Evidencia B] y combinaciones seguras de doble NRTI [Evidencia C]. Nevirapina está indicado en mujeres embarazadas, aunque el riesgo de hipersensibilidad grave de nevirapina es más alto en las mujeres embarazadas con el recuento de CD4 de más de 250 células/microlitro.

Las opciones específicas incluyen:

- Tenofovir/emtricitabina co-formulado con efavirenz como un solo comprimido al día, que es actualmente el tratamiento de elección (una vez que han sido excluidas las contraindicaciones).
- INTI: abacavir/lamivudina y tenofovir/emtricitabina co-formulados como doble INTI y son a menudo una opción de primera elección. Las alternativas incluyen zidovudina/lamivudina (también co-formulado). Didanosina (que por lo general se le da, ya sea con lamivudina o zidovudina) se utiliza muy poco ahora.
- NNRTI: efavirenz es a menudo una opción de primera elección con nevirapina disponible como una alternativa. La delavirdina y etravirina también están disponibles [Evidencia B].
- IP: opciones de primera elección incluyen atazanavir potenciado con ritonavir, darunavir potenciado con ritonavir (régimen dos veces al día), o fosamprenavir potenciado con ritonavir (régimen dos veces al día). Las alternativas incluyen lopinavir (una o dos veces régimen diario), atazanavir no potenciado, fosamprenavir no potenciado, fosamprenavir potenciado con ritonavir (régimen de una vez al día), lopinavir potenciado con ritonavir (disponible como una co-formulación, régimen de una vez al día) impulsó, y saquinavir potenciado con ritonavir. Otros inhibidores de la proteasa incluyen indinavir, nelfinavir, darunavir y tipranavir. Inhibidores de la proteasa potenciado (es decir, IP más ritonavir) [Evidencia B] son más duraderos cuando los pacientes son no adherentes, pero puede involucrar más el recuento de pastillas. IP potenciado tiene más efectos adversos, por lo tanto, los regímenes de NNRTI son generalmente preferidos.
- INI: raltegravir es una opción aceptable para la terapia de primera línea.

La carga viral, recuento de CD4, la adhesión, y los efectos adversos deben ser controlados para evaluar la eficacia del TARGA. Ambos deben hacerse al inicio del

<sup>19</sup> BestPractice. Fecha de acceso noviembre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/555/treatment/step-by-step.html>



estudio y cada 3 a 6 meses a partir de entonces. La carga viral también debe ser revisada de 6 a 12 semanas después que el paciente ha comenzado el TARGA.

## V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

UptoDate<sup>20</sup>. Daar E. and Lagnese M., mencionan que la selección de la terapia antirretroviral para pacientes pre-tratados resistentes a fármacos infectados con VIH, raltegravir es una opción terapéutica. Debido a su baja barrera genética a la resistencia, raltegravir idealmente se debe utilizar en combinación con al menos dos agentes plenamente activos para disminuir el riesgo de rápida aparición de resistencia a los medicamentos.

GeSIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS)<sup>21</sup> mencionan que en el fracaso virológico avanzado, el tratamiento tras el Fracaso Virológico (FV) de al menos dos líneas de TAR se ha denominado terapia de rescate avanzado. En este escenario, la mayoría de los pacientes han experimentado FV con tres familias de TAR más utilizados: ITIAN, ITINN e IP y pueden detectarse Mutaciones de Resistencia (MR) a todos ellas. Varios ensayos clínicos han evaluado diferentes pautas de TAR de rescate (**Tabla 7**). Estos estudios no son comparables entre sí por la heterogeneidad de la población, regímenes de TAR previos, criterios de eficacia, tiempo de seguimiento y terapia optima TO utilizada. Tanto ENF, como TPV/r, DRV/r, ETR, MVC y RAL han demostrado superioridad frente a placebo en combinación con la TO disponible en el momento de realización del estudio.

Tabla 7. Principales ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes con fracaso virológico precoz y avanzado.

Fármaco (E. Clínico)	Criterios inclusión	Diseño	Brazos de comparación	N	Endpoints 48 semanas	Principales conclusiones	Otros resultados
<b>Estudios sobre rescate precoz</b>							
DRV/r (ODIN)	- CV >1000cop. - CD4+ >50 céls. - No MR a DRV	Fase IIIb No inferioridad (Δ: -12%) ITT-TLOVR	- DRV/r 800/100 qd - DRV/r 600/100 bid (ambos + ITIAN)	294 296	- 72,1% < 50 cop. - 70,9% <50 cop - Δ 1,2% (IC95% -6,1 a 8,5%)	DRV/r qd es no inferior a DRV/r bid en pacientes con FV sin mutaciones a DRV	- Menos efectos adversos en pauta qd (7,8%) que bid (15,2%) y con mejor perfil lipídico
LPV/R mono (HIV STAR)	- TAR: 2 ITIAN+ ITNN - CV ≥ 1000 cop. - IP naive	Fase IV Aleatorizado Abierto No inferioridad ITT	- LPV/r (monoterapia) - LPV/r+TDF+3TC	98 97	- 61% < 50 cop. - 83% < 50 cop. ITT p< 0,01	- LPV/r mono es menos eficaz que LPV/r+TDF+3TC como terapia de 2ª línea	- CV> 5 log y presencia de TAMs se asociaron a más fracaso con LPV/r-monoterapia
LPV/r+RAL SECOND-LINE	-CV >500cop. -1 <sup>ra</sup> TAR ≥24 sem -Nunca LPV/r	Fase IIIb/4 Aleatorizado Abierto No inferioridad (Δ: -12%) en ITT	- LPV/r + RAL - LPV/r + 2/-ITIAN	271 270	- 83% < 200 cop. 48 sem. - 81% < 200 cop. 48 sem. Δ: 1,8% (IC95% -4,7 a 8,3)	- LPV/r + RAL es no inferior al estándar de tratamiento LPV/r + 2 ITIAN	- LPV/r + RAL es una terapia bien tolerada y segura - Permite ahorrar ITIAN - No precisa realizar test genotípico
<b>Estudios sobre rescate avanzado</b>							
DRV/r TITAN	-CV >1000cop. -TAR≥ 12 sem -Nunca LPV/r , TVR, DRV o ENF	Fase III Aleatorizado No ciego No inferioridad (Δ: -12%) ITT	- DRV/r bid +TO - LPV/r bid +TO	298 297	- 71% <50cop (77%<400 cop) - 60% <50cop (68%<400 cop) Δ 11%(IC95%: 3-19) <50cop Δ 9%(IC95%: 2-16) < 400 cop	DRV/r no inferior LPV/r y cumple criterios de superioridad para CV<50 cop y 400 cop	- DRV/r > LPV/r si CV> 5uLog - FV 10% (DRV), 22% (LPV) - MR a IP e ITIAN más frecuentes con LPV
DRV/r POWER I/II	- CV >1000cop. - Multifracaso - MR a IP ≥ 1	Fase IIb Aleatorizado ITT-LOVR	- DRV/r bid 600/100 +TO - IP/r comparador +TO	131 124	- 45% <50cop - 10%<50cop Δ 37%(IC95%:25-46) <50cop	DRV/r 600/100 bid > IP/r comparador	- La superioridad de DRV/r fue independiente del uso de ENF, CV basal, nº mut. a IP o fármacos activos en la TO
RAL BENCHMRK I/II	- CV >1000cop., mientras reciben TAR - Resistencia documentada al menos a un fármaco de las 3 familias: ITIAN, ITINN e	Fase III Aleatorizado Doble ciego	- RAL + TO - Placebo + TO	462 237	- 62,1% < 50 cop. sem 48 - 32,9% <50 cop. sem 48 p <0,001	En pacientes VIH con opciones limitadas, RAL + TO es superior a placebo + TO	- Cuando RAL se asoció a DRV/r + ENF la eficacia fue del 98% - La seguridad de RAL fue similar a placebo - RAL presenta una barrera genética baja

<sup>20</sup> Up ToDate. Drug Information/ Daar E and Lagnese M. Selección de la terapia antirretroviral para pacientes pretratados resistentes a fármacos infectados con VIH. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/selection-of-antiretroviral-therapy-for-the-treatment-experienced-patient-with-drug-resistant-hiv-infection?source=search\\_result&search=RALTEGRAVIR&selectedTitle=14-47](http://www.uptodate.com/contents/selection-of-antiretroviral-therapy-for-the-treatment-experienced-patient-with-drug-resistant-hiv-infection?source=search_result&search=RALTEGRAVIR&selectedTitle=14-47)

<sup>21</sup> Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA), de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), y el Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2014). Fecha de acceso noviembre 2014. Disponible en [www.gesida-seimc.org](http://www.gesida-seimc.org)



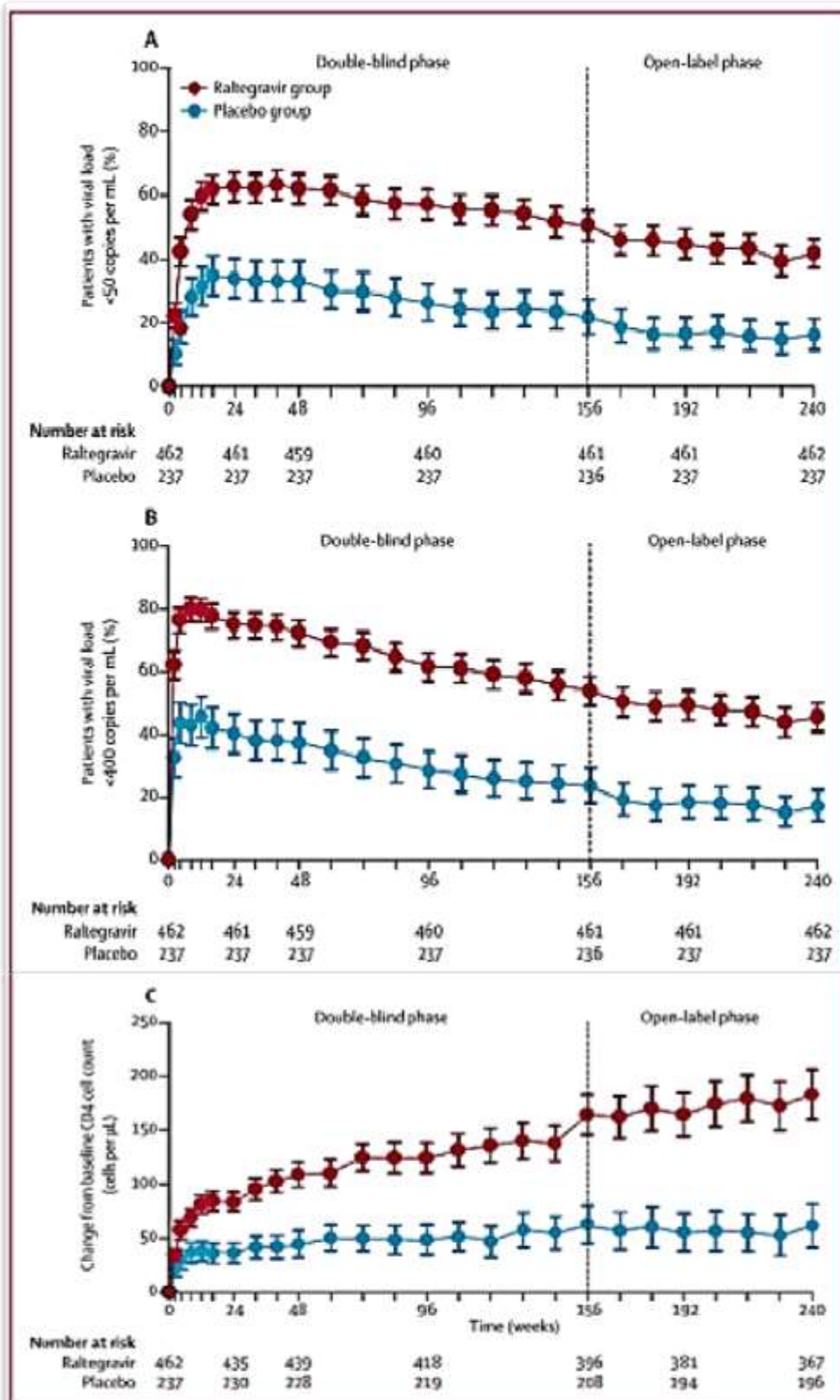
Eron JJ et al. evaluaron la eficacia y seguridad de raltegravir para el tratamiento del VIH durante 5 años en los estudios BENCHMRK<sup>22</sup>. Los estudios fueron dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2. Se presentan los resultados finales de BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2 combinada a los 3 años (al final de la fase de doble ciego) y 5 años (al final del estudio).

Método: pacientes inhibidor-integrasa-naive con VIH resistentes a tres clases de fármacos y quienes tuvieron falla a terapia antiretroviral fueron enrolados. Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) a raltegravir 400mg dos veces al día o placebo, ambos con tratamiento de base optimizado. Los pacientes y los investigadores fueron cegados a la asignación del tratamiento hasta la semana 156, después de lo cual a todos los pacientes se les ofreció de forma abierta raltegravir hasta la semana 240. El endpoint primario fue previamente evaluado a las 16 semanas. Se evaluó la eficacia a largo plazo con los endpoints de la proporción de pacientes con una carga viral del VIH de menos de 50copias/mL y menos de 400copias/mL, y el cambio en el recuento de células CD4, en las semanas 156 y 240.

Resultados: 1012 pacientes fueron seleccionados para su inclusión. 462 fueron tratados con raltegravir y 237 con placebo. En la semana 156, el 51% en el grupo de raltegravir frente a 22% en el grupo placebo (no completaron clasificados como fracaso) tuvieron carga viral inferior a 50copias/mL, y 54% frente a 23% tuvieron una carga viral inferior a 400copias/mL. La media del incremento del recuento de células CD4 (analizado por un enfoque de fracaso observado) fue de 164 células por microlitro frente a 63 células por microlitro. Después de la semana 156, 251 pacientes (54%) del grupo de raltegravir y 47 (20%) del grupo placebo entraron en la fase raltegravir abierto; 221 (47%) frente a 44 (19%) completaron el estudio. En la semana 240, la carga viral fue de menos de 50copias/mL en 193 (42%) de todos los pacientes inicialmente asignados a raltegravir y menos de 400copias/mL en 210 (45%); la media del recuento de células CD4 aumentó en 183 células por microlitro. El fracaso virológico se produjo en 166 receptores de raltegravir (36%) durante la fase doble ciego y en 17 de todos los pacientes (6%) durante la fase abierta. Los eventos adversos más comunes a los 5 años en ambos grupos fueron náuseas, dolor de cabeza, y diarrea, y se produjeron en proporciones similares en cada grupo. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron similares en ambos grupos de tratamiento y mostraron pocos cambios después del año 2.

Interpretación: Raltegravir tuvo un perfil favorable de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes integrasa-inhibidor-naive con VIH resistentes a tres familias en los cuales la terapia antirretroviral ha fracasado. Raltegravir es una alternativa para los pacientes tratados previamente, en particular aquellos con pocas opciones de tratamiento.

<sup>22</sup> Joseph J Eron, David A Cooper, Roy T Steigbigel et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomized, placebo-controlled trials. Published online May 7, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70093-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70093-8). Fecha de acceso octubre 2014. [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection)



**Figure 2: Virological and immunological outcomes**  
 Proportion of patients with plasma viral loads less than 50 copies per mL (A) and less than 400 copies per mL (B). The proportion of patients with viral loads below the limit of quantification for the ultrasensitive assay and the standard assay are shown for the non-completer classed as failure analysis. Error bars are 95% CIs. Change from baseline in CD4 cell counts over time by treatment group (C). The mean change in CD4 cell counts per  $\mu$ L from baseline used an observed failure approach, carrying baseline values forward (thereby assigning a value of 0 to change from baseline) for all failures. Error bars are 95% CIs.





La Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>23</sup>, en relación a raltegravir hace referencia a los estudios (BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2) en el que participaron un total de 699 pacientes que ya estaban recibiendo un tratamiento para la infección por VIH pero con inadecuada respuesta. Los estudios compararon raltegravir con un placebo, que fueron añadidos a un «tratamiento de base optimizado» (una combinación de otros antirretrovirales escogidos para cada paciente ya que presentaba las mayores posibilidades de reducir los niveles de VIH en la sangre). El principal criterio de eficacia fue la reducción de los niveles de VIH en la sangre (la viremia) al cabo de 16 semanas. En pacientes que ya habían recibido tratamiento, raltegravir fue más eficaz que el placebo: el 77% de los pacientes a los que se administró raltegravir presentó una viremia inferior a 400copias/mL al cabo de 16 semanas, comparado con el 42% de los que recibieron placebo. La respuesta se mantuvo durante al menos 48 semanas.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

L. Surgers y K. Lacombe., realizaron una revisión sistemática para evaluar la hepatotoxicidad de los nuevos antirretrovirales<sup>24</sup> en el cual evaluó al medicamento raltegravir.

**Table 1** Summary of hepatic safety data from phase III trials for etravirine, rilpivirine, maraviroc, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir and darunavir.

Study (Sample size)	Drug (Sample size)	Control (Sample size)	Inclusion criteria	Follow-up (Weeks)	HBV-HCV (% per arm)	Hepatic adverse effects Grade 3 or 4 <sup>c</sup> n (%)
DUET I–II (n = 1203) [4–7]	Etravirine (n = 599)	OBT (n = 604)	HIV-1 Tx patients VL > 5000 copies/mL	96	Mixed population (12%)/67	Similar ALT 26 (4%)/14 (2%) AST 23 (4%)/15 (2%)
ECHO (n = 690) [12]	Rilpivirine (n = 346)	Efavirenz (n = 344)	HIV-1 Nv patients VL > 5000 copies/mL	48	HBV: 3%/6% HCV: 2%/3%	Lower ALT 4 (1%)/12 (4%) AST 8 (2%)/12 (4%)
THRIVE (n = 680) [13]	Rilpivirine (n = 340)	Efavirenz (n = 340)	HIV-1 Nv patients VL > 5000 copies/mL	48	HBV: 4%/13% HCV: 5%/6%	Lower for ALT ALT 6 (2%)/11 (3%) AST 6 (2%)/7 (2%)
MERIT (n = 721) [19]	Maraviroc (n = 360)	Efavirenz (n = 361)	CCR5-tropism HIV-1 Nv patients VL > 2000 copies/mL	96	Not mentioned	Similar ALT 14 (3.9%)/14 (3.9%) AST 14 (3.9%)/14 (3.9%)
MOTIVATE I–II (n = 1049) [21,24,25]	Maraviroc (n = 840)	OBT (n = 209)	CCR5-tropism HIV-1 Tx patients VL > 5000 copies/mL	96	HBV: 2%/8% HCV: 11%/10%	Similar ALT 29 (3%)/7 (3%) AST 36 (4%)/6 (3%)
TITAN <sup>b</sup> (n = 595) [4]	Darunavir (n = 298)	Lopinavir (n = 297)	HIV-1 Tx patients VL > 1000 copies/mL	96	Mixed population 18%/13%	Similar (grade 2–4 48 w) ALT 26 (9%)/26 (9%) AST 20 (7%)/26 (9%)
ARTEMIS (n = 689) [51]	Darunavir (n = 343)	Lopinavir (n = 346)	HIV-1 Nv patients VL > 5000 copies/mL	96	Mixed population 13%/14%	Similar (grade 2–4) ALT 38 (11%)/40 (12%) AST 39 (11%)/35 (10%)
BENCHMRK (n = 699) [31,32]	Raltegravir (n = 462)	OBT (n = 237)	HIV-1 Tx patients VL > 5000 copies/mL	96	HBV: 8%/7% HCV: 8%/11.4%	Similar ALT 6 (2.2%)/7 (2.5%) AST 12 (4.3%)/8 (2.9%)
STARTMRK (n = 566) [28–30]	Raltegravir (n = 281)	Efavirenz (n = 282)	HIV-1 Nv patients VL > 5000 copies/mL	156	Mixed population 6%/6%	Similar ALT 6 (2.2%)/7 (2.5%) AST 12 (4.3%)/8 (2.9%)
102 STUDY (n = 700) [43]	Elvitegravir (n = 348)	Efavirenz (n = 352)	HIV-1 Nv patients VL > 5000 copies/mL	48	HBV: 1%/3% HCV: 5%/4%	Lower (grade 2–4) ALT 15%/34% AST 18%/31%
103 STUDY (n = 708) [44]	Elvitegravir (n = 353)	Atazanavir (n = 355)	HIV-1 Nv patients VL > 5000 copies/mL	48	HBV: 1%/2% HCV: 5%/3%	Lower (grade 2–4) ALT 15,3%/21,6% AST 17,6%/21,9%
145 STUDY (n = 702) [42]	Elvitegravir (n = 351)	OBT + raltegravir (n = 351)	HIV-1 x patients VL > 1000 copies/mL	48	HBV: 5%/3% HCV: 16%/13%	Lower (grade 2–4) <sup>a</sup> ALT 6 (2%)/18 (5%) AST 5 (1%)/18 (5%)
SPRING II (n = 822) [46]	Dolutegravir (n = 411)	Raltegravir (n = 411)	HIV-1 x patients VL > 1000 copies/mL	48	HBV: 2%/2% HCV: 10%/9%	Similar ALT: 2%/2% AST: 3%/2%

Tx: treatment-experienced; Nv: treatment-naive; OBT: optimized treatment at baseline; VL: HIV viral load; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase.

<sup>a</sup> Of note, eight and seven patients had a grade 4 elevation of ALT and AST in the raltegravir arm, respectively, vs none in the elvitegravir arm.

<sup>b</sup> Non-randomized study.

<sup>c</sup> Or grade 2–4 when specified.

<sup>23</sup> EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014.

<sup>24</sup> Laure Surgers y Karine Lacombe. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: A systematic review. Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology. Abril 2013



Eron JJ et al. evaluaron la eficacia y seguridad de raltegravir para el tratamiento del VIH durante 5 años en los estudios BENCHMRK<sup>25</sup>, indicando los siguientes eventos adversos clínicos:

	Up to week 96 (double-blind phase)		Up to week 156 (double-blind phase)		Up to week 240 (entire study)	
	Raltegravir (n=462; 824 person-years)	Placebo (n=237; 269 person-years)	Raltegravir (n=462; 1061 person-years)	Placebo (n=237; 326 person-years)	Raltegravir and open-label raltegravir (n=462; 1433 person-years)	Placebo and open-label raltegravir (n=237; 397 person-years)
Any adverse event	429 (93%; 52.1)	210 (89%; 78.0)	435 (94%; 41.0)	214 (90%; 65.6)	438 (95%; 30.6)	214 (90%; 53.9)
Drug-related adverse event*	270 (58%; 32.8)	139 (59%; 51.6)	277 (60%; 26.1)	145 (61%; 44.5)	281 (61%; 19.6)	146 (62%; 36.8)
Serious adverse event	117 (25%; 14.2)	53 (22%; 19.7)	135 (29%; 12.7)	54 (23%; 16.6)	155 (34%; 10.8)	61 (26%; 15.4)
Serious drug-related adverse event	13 (3%; 1.6)	9 (4%; 3.3)	16 (4%; 1.5)	10 (4%; 3.1)	17 (4%; 1.2)	10 (4%; 2.5)
Deaths	13 (3%; 1.6)	7 (3%; 2.6)	17 (4%; 1.6)	8 (3%; 2.5)	23 (5%; 1.6)	9 (4%; 2.3)
Discontinued because of adverse event	17 (4%; 2.1)	12 (5%; 4.5)	23 (5%; 2.2)	13 (5%; 4.0)	29 (6%; 2.0)	14 (6%; 3.5)
Most common drug-related adverse events						
Abdominal distension	10 (2%; 1.2)	4 (2%; 1.5)	11 (2%; 1.0)	4 (2%; 1.2)	11 (2%; 0.8)	4 (2%; 1.0)
Diarrhoea	15 (3%; 1.8)	12 (5%; 4.5)	17 (4%; 1.6)	12 (5%; 3.7)	18 (4%; 1.3)	12 (5%; 3.0)
Nausea	19 (4%; 2.3)	11 (5%; 4.1)	19 (4%; 1.8)	12 (5%; 3.7)	19 (4%; 1.3)	12 (5%; 3.0)
Vomiting	7 (2%; 0.8)	5 (2%; 1.9)	6 (1%; 0.6)	5 (2%; 1.5)	6 (1%; 0.4)	5 (2%; 1.3)
Fatigue	15 (3%; 1.8)	2 (1%; 0.7)	15 (3%; 1.4)	3 (1%; 0.9)	16 (3%; 1.1)	4 (2%; 1.0)
Pyrexia	4 (1%; 0.5)	6 (3%; 2.2)	4 (1%; 0.4)	6 (3%; 1.8)	4 (1%; 0.3)	6 (3%; 1.5)
Headache	22 (5%; 2.7)	12 (5%; 4.5)	22 (5%; 2.1)	12 (5%; 3.7)	22 (5%; 1.5)	12 (5%; 3.0)

Data are n (%; events per 100 person-years at risk). \*Decided by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to raltegravir or placebo (alone or in combination with optimum background treatment). †Incidence ≥2% in any group, of any intensity.

**Table 4: Clinical adverse events**

La Guía de Tratamiento Antirretroviral de la Infección por el VIH en Adultos y Adolescentes de la Organización Mundial de la Salud<sup>26</sup> menciona que las reacciones adversas del Raltegravir (RAL) son la hiperglucemia, náuseas, cefalea, diarrea y aumento de la temperatura.

Micromedex DRUGDEX® Evaluations<sup>27</sup>, menciona que las reacciones adversas graves de raltegravir son la insuficiencia renal y la randidiolisis.

Up ToDate. Drug information<sup>28</sup>, indica que las reacciones adversas de raltegravir son: > 10%:

- Hepática: ALT sérica elevada (del 1% al 11%; mayor incidencia de la co-infección de hepatitis B y/o C)

2% a 10%:

- Sistema nervioso central: insomnio (4%), cefalea (2% a 4%), mareo (2%), fatiga (2%)
- Endocrino y metabólico: aumento de la glucosa en suero (126 a 250mg/dL: 7% a 10%; 251 a 500mg/dL: 2% a 3%)

<sup>25</sup> Joseph J Eron, David A Cooper, Roy T Steigbigel et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomized, placebo-controlled trials. Published online May 7, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70093-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70093-8). Fecha de acceso octubre 2014. www.thelancet.com/infection

<sup>26</sup> Organización Mundial de la Salud (OMS). Guía de Tratamiento Antirretroviral de la Infección por el VIH en Adultos y Adolescentes. 2010. Fecha de acceso Octubre 2014.

<sup>27</sup> Micromedex DRUGDEX® Evaluations. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en [http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND\\_T/HCS/ND\\_PR/Main/CS/03B7D9/DUPLICATIONSHIELDSYNC/EAAD60/ND\\_PG/PRIH/ND\\_B/HCS/SBK/2/ND\\_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0969/ContentSetId/31/SearchTerm/PROPOFOL%20/SearchOption/BeginWith](http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/03B7D9/DUPLICATIONSHIELDSYNC/EAAD60/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/0969/ContentSetId/31/SearchTerm/PROPOFOL%20/SearchOption/BeginWith)

<sup>28</sup> Up ToDate. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en [http://www.uptodate.com/contents/raltegravir-drug-information?source=search\\_result&search=amphotericine+B&selectedTitle=7~150](http://www.uptodate.com/contents/raltegravir-drug-information?source=search_result&search=amphotericine+B&selectedTitle=7~150)



- Gastrointestinal: aumento de la lipasa en suero (2% a 5%), aumento de la amilasa en suero (2% a 4%), náuseas (3%)
  - Hematológicas: recuento absoluto de neutrófilos anormal (2% a 3%), trombocitopenia (1% a 3%)
  - Hepática: aumento de AST en suero (1% a 9%; mayor incidencia de la co-infección de hepatitis B y/o C), hiperbilirrubinemia (<1% a 6%), aumento de la fosfatasa alcalina en suero (<1% a 2%)
  - Neuromuscular y esquelético: aumento de la creatina fosfoquinasa (10 a 19.9 x LSN: 4%; ≥20 x LSN: 3%)
- <2%
- (Limitado a importantes o potencialmente mortales): anemia, ataxia cerebelosa, la depresión (especialmente en pacientes con una historia pre-existente de enfermedades psiquiátricas), erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS; Perry, 2013), gastritis, insuficiencia hepática, hepatitis, hipersensibilidad, miopatía, nefrolitiasis, agitación psicomotora (niños; grado 3), insuficiencia renal, rhabdomiolisis, síndrome de Stevens-Johnson, idea suicida, necrólisis epidérmica tóxica.

The British National Formulary (BNF) 2014<sup>29</sup>, indica que los efectos secundarios de Raltegravir son diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, hipertrigliceridemia, mareos, dolor de cabeza, insomnio, sueños anormales, astenia, erupción cutánea (síndrome de Stevens-Johnson), con menor frecuencia gastritis, hepatitis, pancreatitis, sequedad de boca, reflujo gastro-esofágico, alteraciones del gusto, dolor al tragar, úlceras pépticas, estreñimiento, sangrado rectal, lipodistrofia, palpitations, bradicardia, hipertensión, sofocos, dolor de pecho, edema, disfonía, epistaxis, congestión nasal, somnolencia, ansiedad, cambios del apetito, confusión, problemas de memoria y atención, depresión, fiebre, escalofríos, síndrome del túnel carpiano, temblores, neuropatía periférica, disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas de la menopausia, osteopenia, insuficiencia renal, polidipsia, anemia, trombocitopenia, neutropenia, artralgias, mialgias, rhabdomiolisis, alteraciones visuales, tinnitus, glositis, gingivitis, acné y sequedad de piel.

DynaMed<sup>30</sup>, menciona las siguientes advertencias:

Reacciones de sensibilidad:

Severa de la piel y reacciones de hipersensibilidad: reacciones cutáneas graves potencialmente mortales reportados, incluyendo algunas muertes. Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por exantema, sintomatología general, y la disfunción de órganos (incluyendo insuficiencia hepática) se han producido.

Descontinuar inmediatamente Raltegravir y otros agentes sospechosos si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas graves o de hipersensibilidad, incluyendo (pero no limitados a) erupción o sarpullido severo acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, o angioedema. Monitoreo del estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas e iniciar el tratamiento adecuado.

<sup>29</sup> Formulario Nacional Británico (BNF). Raltegravir. Fecha de acceso Octubre 2014. Disponible en <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP3836-raltegravir.htm>

<sup>30</sup> DynaMed. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=5aca62ea-28ed-4aab-9d37-5cd43a27eb65%40sessionmgr112&hid=116&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVvKlWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#db=dme&AN=356364>





Reacciones potencialmente mortales pueden ocurrir si hay un retraso en la interrupción Raltegravir u otros agentes sospechosos después de la aparición de erupción grave.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS<sup>31</sup> considera las siguientes reacciones adversas:

El perfil de seguridad de raltegravir se basa en el conjunto de datos de seguridad provenientes de dos estudios clínicos de Fase III en pacientes adultos tratados previamente y de un estudio clínico de Fase III en pacientes adultos no tratados previamente. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento fueron cefalea y náuseas, que se producen en un 5% o mayor. La reacción adversa grave notificada con mayor frecuencia fue el síndrome de reconstitución inmune. En pacientes tratados previamente los dos estudios clínicos aleatorizados utilizaban la dosis recomendada de 400mg dos veces al día en combinación con TBO en 462 pacientes, en comparación con los obtenidos en 237 pacientes que recibieron placebo en combinación con TBO. Durante el tratamiento doble ciego, el período total de seguimiento fue de 708 pacientes-año en el grupo que recibieron raltegravir 400mg dos veces al día y de 244 pacientes-año en el grupo placebo.

En los pacientes no tratados previamente, el estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento activo utilizó la dosis recomendada de 400mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200mg (+) tenofovir 245mg en 281 pacientes, en comparación con 282 pacientes que tomaron efavirenz (EFV) 600mg (al acostarse) en combinación con emtricitabina (+) tenofovir. Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total fue de 1104 pacientes-año en el grupo que recibieron raltegravir 400mg dos veces al día y 1036 pacientes-año en el grupo que recibieron efavirenz 600mg al acostarse.

En el análisis agrupado de los pacientes tratados previamente, las tasas de suspensiones del tratamiento por reacciones adversas fueron del 3.9% en los pacientes que recibieron raltegravir + TBO y del 4.6 % en los pacientes que recibieron placebo + TBO. Las tasas de suspensiones del tratamiento en los pacientes no tratados previamente por reacciones adversas fueron 5.0% en pacientes que recibieron raltegravir + emtricitabina (+) tenofovir y 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas consideradas por los investigadores causalmente relacionadas con raltegravir (solo o en combinación con otro ART) se muestran a continuación, mediante Sistema de Clasificación de Órganos. La frecuencia de las reacciones adversas se define como frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

<sup>31</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014.





Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con otro ART)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	poco frecuentes	papiloma de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes	anemia, anemia por deficiencia de hierro, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	poco frecuentes	síndrome de reconstitución inmune, hipersensibilidad medicamentosa, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	frecuentes	disminución del apetito
	poco frecuentes	caquexia, diabetes mellitus, dislipidemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hiperfagia, aumento del apetito, polidipsia, trastorno de grasa corporal
Trastornos psiquiátricos	frecuentes	sueños extraños, insomnio, pesadilla, comportamiento anormal, depresión
	poco frecuentes	trastorno mental, tentativa de suicidio, ansiedad, estado confusional, humor deprimido, depresión mayor, insomnio medio, alteración del humor, ataque de pánico, alteraciones del sueño, pensamiento suicida, comportamiento suicida (particularmente en pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica preexistente)
Trastornos del sistema nervioso	frecuentes	mareos, cefalea, hiperactividad psicomotora
	poco frecuentes	amnesia, síndrome del túnel carpiano, trastorno cognitivo, alteración de la atención, mareo postural, disgeusia, hipersomnio, hipoestesia, letargia, alteración de la memoria, migraña, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblores, sueño deficiente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	poco frecuentes	disfunción eréctil, ginecomastia, síntomas menopáusicos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	frecuentes	astenia, cansancio, pirexia
	poco frecuentes	malestar en el pecho, escalofríos, edema facial, aumento del tejido graso, sensación de nerviosismo, malestar, bulto submandibular, edema periférico, dolor
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con otro ART)
Infecciones e infestaciones	poco frecuentes	herpes genital, foliculitis, gastroenteritis, herpes simple, infección por herpesvirus, herpes zoster, gripe, absceso en ganglio linfático, molusco contagioso, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior
Trastornos oculares	poco frecuentes	deficiencia visual
Trastornos del oído y del laberinto	frecuentes	vértigo
	poco frecuentes	tinnitus
Trastornos cardíacos	poco frecuentes	palpitaciones, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares
Trastornos vasculares	poco frecuentes	sofocos, hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	poco frecuentes	disfonía, epistaxis, congestión nasal



<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con otro ART)</b>
Trastornos gastrointestinales	frecuentes	distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dispepsia
	poco frecuentes	gastritis, malestar abdominal, dolor abdominal superior, abdomen sensible, malestar anorrectal, estreñimiento, sequedad de boca, malestar epigástrico, duodenitis erosiva, eructación, reflujo gastroesofágico, gingivitis, glositis, odinofagia, pancreatitis aguda, úlcera péptica, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	poco frecuentes	hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes	erupción cutánea
	poco frecuentes	acné, alopecia, dermatitis acneiforme, sequedad de piel, eritema, lipoatrofia facial, hiperhidrosis, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, sudores nocturnos, prurigo, prurito, prurito generalizado, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea prurítica, lesión cutánea, urticaria, xeroderma, síndrome de Stevens Johnson, erupción cutánea inducida por medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes	artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor en el costado, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteopenia, dolor en las extremidades, tendinitis, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	poco frecuentes	insuficiencia renal, nefritis, nefrolitiasis, nocturia, quiste renal, deterioro renal, nefritis tubulointerstitial
<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con otro ART)</b>
Exploraciones complementarias	frecuentes	elevación de la alanina aminotransferasa, linfocitos atípicos, elevación de la aspartato aminotransferasa, elevación de los triglicéridos, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa pancreática en sangre
	poco frecuentes	reducción del recuento de neutrófilos absoluto, aumentos de la alcalina fosfatasa, disminución de la albúmina en sangre, elevación de la amilasa en sangre, elevación de la bilirrubina en sangre, elevación del colesterol en sangre, elevación de la creatinina en sangre, elevación de la glucosa en sangre, elevación del nitrógeno ureico en sangre, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación en ayunas de la glucosa en sangre, presencia de glucosa en orina, elevación de las lipoproteínas de alta densidad, elevación del ratio internacional normalizado, elevación de las lipoproteínas de baja densidad, reducción del recuento de plaquetas, eritrocitos en orina positivo, aumento de la circunferencia de la cintura, aumento de peso, disminución del recuento leucocitario
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	poco frecuentes	sobredosificación accidental

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducida por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitoreo de Uppsala de la OMS registró para el medicamento raltegravir 725 clases de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) haciendo un total de 6659 casos<sup>32</sup>.

N°	WHO-ART Terminology	Total
1	Term under assessment for WHO-ART	474
2	Rash	158
3	Term not accepted in WHO-ART	153
4	Drug exposure in pregnancy	130
5	Diarrhoea	88
6	Depression	86
7	Nausea	83
8	Anaemia	80
9	Immune reconstitution syndrome	72
10	Abdominal pain	70
11	Renal failure acute	70
12	Fever	63
13	Hepatic enzymes increased	63
14	Pneumonia	62
15	Birth premature	59
16	Headache	59
17	Fatigue	58
18	SGPT increased	57
19	Creatine phosphokinase increased	56
20	SGOT increased	54

Asimismo a nivel nacional la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia<sup>33</sup>, indica que se reportó 01 caso de reacción adversa con raltegravir manifestándose como Peso (Pérdida).

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Teniendo en cuenta la información presentada por la DGSP, la dosis diaria de raltegravir sería de 800mg.

- Costo del Tratamiento:

Medicamento	Dosis/diaria	Unidades/mes	Costo/unitario (S/.)	Costo mensual (S/.)	Costo mensual (155 pacientes) (S/.)	Costo anual (S/.)	Costo anual (155 pacientes) (S/.)
Raltegravir 400mg tableta	800mg	60	15.06 <sup>34</sup>	903.60	903.60	140058.00	1704039.00

- ESSALUD presenta los siguientes indicadores:

INDICADORES	2012	2013	2014
Total de Pacientes en TARV	5022	5635	6764
Casos Nuevos con tratamiento ARV	440	579	738

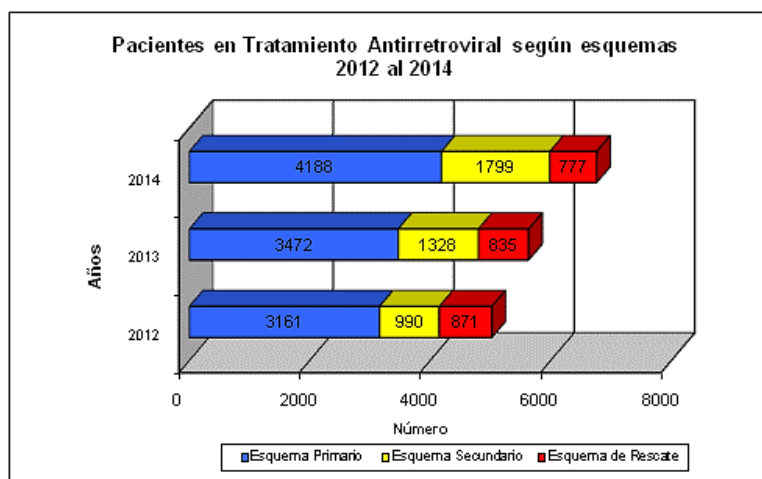
Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA

<sup>32</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Raltegravir). Accesado: 24/10/2014.

<sup>33</sup> Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Raltegravir). Accesado: 24/10/2014.

<sup>34</sup> DARES. MEMORANDUM N° 341-2015-DARES/MINSA. Información de agentes antirretrovirales. Precio de medicamentos antirretrovirales adquiridos proceso 2014-2015: Raltegravir 400mg tableta S/. /15.06 (EXO N°07-2014-DARES/MINSA). Fecha abril 2015.





Fuente: Informe Operacional Programa ITS-VIH/SIDA

- Los consumos reportados por ESSALUD son:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO UNIDADES				
		2010	2011	2012	2013	2014
Raltegravir 400mg tableta	TB	12420	34204	72949	114640	163495

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

- El costo del consumo reportado por ESSALUD es el siguiente:

DESCRIPCION	UM	CONSUMO EN SOLES (S./.)				
		2010	2011	2012	2013	2014
Raltegravir 400mg tableta	TB	359.323,02	989.555,92	2.110.487,52	2.394.950,50	3.415.456,25

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

### VIII. Resumen del estatus regulatorio

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>35</sup> menciona la siguiente indicación para raltegravir:

- En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 4 semanas de edad.

La Food and Drug Administration (FDA)<sup>36</sup> menciona que raltegravir está indicado para infección con HIV

Raltegravir no está considerado en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>37</sup>.

<sup>35</sup> AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014.

<sup>36</sup> Micromedex. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/132743/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F64CC6/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=928898&contentSetId=100&title=Raltegravir+Potassium&servicesTitle=Raltegravir+Potassium](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/132743/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F64CC6/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=928898&contentSetId=100&title=Raltegravir+Potassium&servicesTitle=Raltegravir+Potassium)

<sup>37</sup> 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso setiembre 2014. Disponible en file:///C:/Users/UWORK/Desktop/ETS/PNUME%202014/18\_2013.pdf



En Perú Raltegravir 400mg tableta<sup>38</sup> cuenta con 01 Registro Sanitario vigente y se encuentra aprobado su indicación en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

En la base de datos de NEWPORT<sup>39</sup> se encontró que en varios países la fecha estimada de vencimiento de la patente para raltegravir es el 2024.

Show Product Family

SPCs

Pages: 1 2 Excel

Active Ingredient	Patent Number	Patent Country	SPC Holder	SPC Country	SPC Number	SPC Status	Additional SPC Status	Estimated Expiry Date	PED Extension Status
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Austria	080030M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	UK	080020M	Granted		01 Jan 2023	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Belgium	080015M	Granted		02 Jan 2023	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Bulgaria	080002M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	HR-20040373	Croatia	Merck and Co Inc	Croatia	130014M	Application		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	CY-20061100559	Cyprus	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Cyprus	080008M	Rejected	SPC Rejected or Withdrawn	20 Oct 2006	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Czech Republic	080130M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Denmark	080021M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	EE-E000403	Estonia	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Estonia	080001M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Finland	080010M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	France	080026M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	DE-60209381	Germany	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Germany	080016M	Application		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	DE-60209381	Germany	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Germany	090048M	Application		14 Jul 2024	
raltegravir potassium	GR-03057228	Greece	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Greece	080010M	Granted		21 Dec 2022	
raltegravir potassium	IS-00002436	Iceland	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Iceland	080003M	Granted		19 Dec 2022	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Ireland	080010M	Granted		19 Dec 2022	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Ang	Italy	081047M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Merck and Co Inc	Latvia	080006M	Granted		20 Dec 2022	
raltegravir potassium	EP-01441735	European Patent Office	Merck and Co Inc	Lithuania	080007M	Granted		21 Dec 2022	

Respecto a patentes registradas en el Perú, no se registra ninguna información.

Worldwide Patent Families Patents by Country

Show all patents in:  Excel Export

Active Ingredient	Patent Holder	Corporate Group Type	Patent Type	Patent Country	Estimated Expiry Date	Publication Number	Primary Patent Number	Patent Variables Indications
raltegravir potassium	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Angeletti SpA; Merck and Co Inc	Other; API/Big Pharma/Biotech	Constraining: Product (derivative)	Peru	NA (appl)	PE-20061148	WO-2006060712	Acquired immune deficiency syndrome; HIV infection

<sup>38</sup> Ficha Técnica. Raltegravir. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. SIDIGEMID. Fecha de acceso octubre 2014.

<sup>39</sup> Thomnon Reuters. NEWPORTTM. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio del 2015]. URL disponible en: <http://thomsonreuters.com/en/products-services/pharma-life-sciences/pharma-business-development/newport-premium.html>

## Patent Detail

[Search US Patent Office](#)

Latest Publication Number:	PE - 20061148	Patent Title:	Sal potasica de n-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-1-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il]carbonil]amino)etil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-carboxamida
Publication Country:	Peru	Application Date:	01 Dec 2005
First Priority Country:	USA	First Priority Date:	03 Dec 2004
Annotations :			

### Primary Patent Info

Patent Number	Patent Holder	Actions	Indications	Technology	Opponent/Infringer
WO-2006060712	Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare P Angeletti SpA; Merck and Co Inc	Antiviral; HIV integrase inhibitor	Acquired immune deficiency syndrome; HIV infection	Crystalline form; Oral formulation; Tablet formulation	

### Active Ingredients Covered in the Primary Patent

Active Ingredient	Patent Type
raltegravir potassium	Constraining
raltegravir potassium	Product (derivative)

### Expiry Info

Estimated Expiry Date	Country	Status
NA (appl)	Peru	

### Publication History

Publication Number	Publication Date	Status Code
PE-20061148 	09 Nov 2006	A1 - Application for Patent

En la base de datos "List of Prequalified Medicinal Products"<sup>40,41</sup> de la Organización Mundial de la Salud, raltegravir de 400mg tableta no se encuentra precalificado.

## WHO List of Prequalified Medicinal Products

Please enter the criteria below to display products from the WHO list of prequalified medicinal products. (30-Apr-2015)

INN	<input type="text" value="RALTEGRAVIR"/>	Therapeutic area	<input type="text" value="Any"/>
Applicant	<input type="text"/>	Formulation	<input type="text" value="Any"/>
Manufacturing site	<input type="text"/>	Status	<input type="text" value="Any"/>
Reference*	<input type="text"/>	WHO Prequalified	
		From:	<input type="text" value="2000-Jan-1"/>
		To:	<input type="text" value="2015-Jun-1"/>
<input type="button" value="Search"/>			

\* WHO reference number or "USFDA"/HCords"

### Legend:

\*+ means combination product, both fixed-dose combination (co-formulated) and co-packaged product (i.e. co-blisters)

[A+B] + C means A and B are in a fixed-dose formulation and C is co-packaged

(a) means SRA approved innovator or SRA approved generic prequalified based on abbreviated assessment

\*\* refers to products approved by both WHO Prequalification Programme and US FDA

USFDA<sup>1</sup> approved by US FDA; USFDA<sup>2</sup> tentatively approved by US FDA; EMEA Art 58 - approved by EMEA according to Article 58

Note: For information about the listing of prequalified products and the alternative approval procedure, please see: [General information](#)

WHO prequalified products only: [All](#) | [Diarrhoea](#) | [HIV/AIDS](#) | [Influenza](#) | [Malaria](#) | [Neglected Tropical Diseases](#) | [Reproductive Health](#) | [Tuberculosis](#)

Count: 0 | [Download as PDF](#) | [Download as Ex](#)

Therapeutic area	INN	Formulation and strength	Applicant	Manufacturing site	Packaging	Reference no.	Date of PQ	Status
------------------	-----	--------------------------	-----------	--------------------	-----------	---------------	------------	--------

<sup>40</sup> World Health Organization - WHO. List of Prequalified Medicinal Products. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2015]. URL disponible en <http://apps.who.int/prequal/query/ProductRegistry.aspx>

<sup>41</sup> WHO. Raltegravir. Fecha de acceso junio 2015. Disponible en [http://apps.who.int/hiv/amds/patents\\_registration/drs/](http://apps.who.int/hiv/amds/patents_registration/drs/)

### The Drug Regulatory Status Database

Therapeutic category:   
 IN Name:   
 Strength:   
 Dosage Form:

Country (multi):   
 Manufacturer:   
 Status:

Quality Standards:  WHO Prequalification  
 Stringent Regulatory Approved

Total Entries Found: 31

**Display Columns:**  
 Pack Material  
 Pack Size  
 Registration Number  
 SRA  
 Status  
 Strength  
 WHO Prequalification

INName	Brand Name	Strength	Country	Status	WHO Prequalification
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Finland	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Italy	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Netherlands	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	United States of America	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Cyprus	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Estonia	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Germany	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Hungary	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Iceland	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Lithuania	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Malta	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Sweden	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Austria	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Bulgaria	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Croatia	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	France	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Greece	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Ireland	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Latvia	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Norway	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Poland	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Slovakia	Registered	false
Raltegravir [RAL]	Isentress	100 mg	Slovenia	Registered	false

## IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Raltegravir 400mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con falla virológica según el resultado de la prueba de genotipificación para VIH y con autorización previa del Comité de Expertos en atención integral de pacientes infectados con VIH/SIDA.