



INFORME TÉCNICO 2015-DIGEMID-DAUM-ETES/MINSA

Proceso:	Medicamento No Considerado en el PNUME (RM N°540-2011/MINSA)
Solicitante:	Equipo de Uso Racional de Medicamentos URM

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Raltegravir
Indicación específica:	Pacientes con falla virológica, según el resultado de la prueba de genotificación para VIH.
Institución que lo solicita:	DGSP
Número de casos anuales:	323 Casos (estimación a diciembre 2016) - DGSP

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Raltegravir
Formulación propuesta para inclusión	Raltegravir 400mg tableta.
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario Vigente y 01RS en proceso
Alternativas en el PNUME²:	-

III. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACIÓN

1. Pregunta de evaluación:

¿Es raltegravir eficaz para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana en pacientes con falla virológica?

¿Es raltegravir seguro para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana en pacientes con falla virológica?

2. Metodología utilizada:

Para realizar evaluación de raltegravir como terapia de pacientes con falla virológica, se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en base a la pirámide Hynes, investigando en la base de datos de Uptodate, Best Practice, DynaMed, Tripdatabase, Cochrane, Micromedex, PubMed y las Agencias Reguladoras de la EMA y FDA, del 2005 al 2015, así mismo información del 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. Los términos de búsqueda fueron "Raltegravir AND VIH", "Raltegravir", "virological failure". Se seleccionaron los estudios clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios pivotales y revisiones narrativas, que compararon regímenes conteniendo

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

² 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.

raltegravir con otros regímenes de terapia antirretroviral. Los estudios seleccionados son los siguientes: 1 revisión sistemática, 1 revisiones narrativas y 2 estudios pivótales.

IV. Información que soporta 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 determinación de 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.³

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 pruebas genotípicas y fenotípicas con tratamiento, 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).⁴

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.⁵

Según el análisis de la situación epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú⁶, 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

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>

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.

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)”, aprobada con Resolución Ministerial N°962-2014/MINSA, 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 VIH⁷.

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 Infeccionados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)”, aprobada con Resolución Ministerial N°567-2013/MINSA, 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 antirretroviral⁸.

Indicación/Condición Clínica

- 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 multirresistentes. El objetivo del tratamiento es reducir la carga viral por debajo de los límites de detección (<50 copias/mL) y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible⁹.
- La primera línea terapéutica debería consistir en 2 Inhibidores Nucleosidos 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

⁷ Anexo N° 2. Modelo de Informe Técnico para la inclusión de medicamentos a las listas complementarias al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. DGSP 2015.

⁸ Anexo N° 2. Modelo de Informe Técnico para la inclusión de medicamentos a las listas complementarias al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. DGSP 2015.

⁹ DIGEMID. Informe Técnico N°09-2011. Raltegravir. Fecha de acceso Junio 2015.

experimentado fracaso con las tres familias de antirretrovirales más utilizados: INTR, INNTR e IP⁷.

- 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*)⁷.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations¹⁰. Menciona:

- Lugar en la Terapia: Raltegravir Potasio
 - A) 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 3 kg o más). De acuerdo con el Departamento de Salud y Servicios Humanos sobre las Directrices antirretrovirales, las recomendaciones actuales para el tratamiento antirretroviral inicial en el tratamiento-ingenuo, 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 en infectados por el VIH no tratados previamente.
 - B) Eficacia en Tratamiento de Pacientes con experiencia:
 - 1) Pacientes tratados previamente con infección VIH-1 resistentes a drogas de tres familias recibieron Raltegravir más el tratamiento de base optimizado (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 fase 3, ensayos BENCHMRK aleatorizados, doble ciego (n = 699). La eficacia de Raltegravir más OBT se mantuvieron en la semana 96 en comparación con OBT solo en la semana 96.
 - 2) El cambio a Raltegravir no fue inferior a continuar con el inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP) en la terapia de tratamiento-experimentados, pacientes VIH-1 en un estudio multicéntrico, de 48 semanas, aleatorio, de etiqueta abierta, (estudio SPIRAL; n = 273); Además, el perfil lipídico mejora con Raltegravir. Por otra parte, el cambio a raltegravir fue virológicamente no inferior a mantenimiento de régimen supresor basada en la enfuvirtida en adultos con VIH-1 resistente a múltiples fármacos infección en un análisis de 24 semanas de un ensayo prospectivo, aleatorizado de etiqueta abierta (n = 168). Por el contrario, con base en los resultados individuales de los dos ensayos multicéntrico, aleatorizados, doble ciego, con doble simulación, estudios de fase 3 en pacientes, infectados por el VIH tratados previamente (estudios SWITCHMRK 1 y 2, n = 702), el cambio a raltegravir no cumplía con el criterio de no inferioridad establecido para la respuesta virológica en la semana 24 en comparación con el mantenimiento de lopinavir/ritonavir; Sin embargo, el cambio

¹⁰ 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

a raltegravir se asoció con mejoras significativas en los parámetros de lípidos en suero.

Applied Therapeutics¹¹:

Characteristics of Antiretroviral Agents for the Treatment of Adult Human Immunodeficiency Virus Infection^{5,7} (Continued)

Drug	Dose	Pharmacokinetic Parameters	Administration Considerations
Chemokine Receptor Antagonists (CCR5)			
Maraviroc (MVC) Selzentry Preparations Tablet: 150, 300 mg	300 mg BID (with all NRTIs, NVP, TPV, ENF), 150 mg BID with CYP3A inhibitors (with or without a CYP3A inducer) including: protease inhibitors (except tipranavir/ritonavir), delavirdine, ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, and other strong CYP3A inhibitors (e.g., nefazodone, telithromycin) 600 mg BID with CYP3A inducers (without a strong CYP3A inhibitor) including: Efavirenz, etravirine (TMC125), rifampin, carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin	Oral bioavailability: ~33% Serum $t_{1/2}$: 14–18 hours Elimination: hepatic metabolism by CYP3A; 20% recovered in urine, 76% recovered in feces	Can be administered without regard to meals (high-fat meal decreases C_{max} and AUC by ~30%) Trofile assay must be performed before administration
Integrase Inhibitors			
Raltegravir (RAL) Isentress Preparations Tablet: 400 mg	400 mg BID	Oral bioavailability: not established Serum $t_{1/2}$: 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_{max} by ~34% and increases AUC by ~19%)
<small>^a 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, antiviral; 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; NVP, nevirapine; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NVP, nevirapine; PI, protease 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.</small>			

V. Tratamiento

BestPractice¹². Indica:

Infección con VIH. Enfoque del tratamiento: Elección de los antirretrovirales.

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) 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) inhiben la descendencia viral infecciosa plenamente de montaje y de maduración.
- Los inhibidores de entrada/ingreso se unen a los gp41 o receptores de quimioquinas e inhiben la entrada del virus en las células inmunes.
- Inhibidores de la integrasa (INIs) actúan sobre la integrasa, la prevención de la integración de ADN del VIH en el núcleo.

¹¹ Koda-Kimble & Young S. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.

¹² BestPractice. Fecha de acceso noviembre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/555/treatment/step-by-step.html>

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.

Opciones específicas incluyen:

- El tenofovir/emtricitabina son co-formulado con efavirenz como un solo comprimido al día, que es actualmente el tratamiento de elección (una vez que han sido excluidos contraindicaciones)
- INTI: abacavir/lamivudina y tenofovir/emtricitabina son co-formulado 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 un 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. Impulsado IP 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 de la TARGA. Ambos deben hacerse al inicio del estudio y cada 3 a 6 meses a partir de entonces. La carga viral también debe ser revisada de 6 a 12 semanas después de que el paciente ha comenzado TARGA.

La Guía AIDS¹³ Indica respecto a la Gestión de fracaso virológico:

Una vez que se confirma el fracaso virológico, 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 de estas cuestiones se han tratado adecuadamente, el régimen debe ser cambiado tan pronto como sea posible para evitar la acumulación progresiva de mutaciones de resistencia. 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 aumenta el riesgo de progresión clínica. Por lo tanto, esta estrategia no es recomendable (AI).

Lo ideal sería que un nuevo régimen ARV debe contener al menos dos, y preferiblemente tres, los medicamentos completamente activos cuya actividad esperada se basa en la historia del paciente de tratamiento de drogas, pruebas de resistencia, o la

¹³ AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents. Fecha de acceso Julio 2015. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

acción mecánica de una nueva clase de drogas (AI). A pesar de la resistencia a fármacos, algunos medicamentos ARV (por ejemplo, INTR) pueden contribuir actividad ARV parcial a un régimen, pero otros agentes (por ejemplo, la enfuvirtida [T-20], NNRTI, raltegravir [RAL]) probablemente no lo harán. El uso de un "nuevo" medicamento que un paciente no ha tomado previamente no asegura que el fármaco estará plenamente activa; todavía existe la posibilidad de que la clase de fármaco-resistencia cruzada que reduce la actividad del fármaco. Además, las mutaciones de resistencia a fármacos archivados no pueden ser detectadas por las pruebas de resistencia a fármacos estándar, sobre todo 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 resultados de las pruebas de resistencia a fármacos anteriores y actuales en el diseño de un nuevo régimen. La potencia del fármaco y la susceptibilidad viral son factores más importantes a considerar que el número de fármacos.

La guía de la OMS¹⁴. La terapia antirretroviral para la infección por el VIH en adultos y adolescentes, formula dos recomendaciones (ambas con una fuerza de la recomendación débil, y una calidad de la evidencia baja) sobre el tratamiento de tercera línea en pacientes con fracaso avanzado:

- ✓ Los regímenes de tercera línea deberían incluir nuevos fármacos con actividad anti-VIH tales como Darunavir potenciado, Raltegravir y Etravirina.
- ✓ Los pacientes con fracaso de un régimen de segunda línea sin nuevas opciones de TAR deben continuar con el régimen tolerado.

El grupo de trabajo admite que muchos países enfrentan dificultades financieras que podrían limitar la adopción de regímenes de tercera línea.

La calidad de la evidencia¹⁵ no fue en base a un enfoque sistemático, sino a una revisión de la literatura dirigida de estudios relevantes*, 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.

La información de Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados (ECCAs)¹⁶ 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). *Los 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)

Combinación de los tres (TRIO)

Regímenes de tercera línea¹⁷:

- 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.

¹⁴ WHO. World Health Organization. Antirretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. 2010 revision.

¹⁵ DIGEMID. Informe Técnico N°09-2011. Raltegravir. Fecha de acceso Junio 2015.

¹⁶ DIGEMID. Informe Técnico N°09-2011. Raltegravir. Fecha de acceso Junio 2015.

¹⁷ DIGEMID. Informe Técnico N°09-2011. Raltegravir. Fecha de acceso Junio 2015.

- En pacientes con virus multirresistente 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.

Applied Therapeutics¹⁸:

Recommended Antiretroviral Agents for Initial Treatment of Established Human Immunodeficiency Virus Infection^a

	Preferred	Alternatives
NNRTIs (one NNRTI + two NRTIs)	Efavirenz ^b + 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	

^aThis 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⁺ 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.

^bExcept 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).

^cAs an alternative in women with CD4⁺ T-cell counts <250 cells/μL and men with CD4⁺ T-cell counts ≤400 cells/μL.

^dWhen 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.

Up ToDate. Drug information¹⁹. Indica:

- Mecanismo de acción:

Se requiere la incorporación de ADN viral en el genoma de la célula huésped para producir un provirus auto-replicantes y la propagación de partículas de viriones infecciosos. La hebra de ADNc viral producida por la transcriptasa inversa es posteriormente procesada y se inserta en el genoma humano por la enzima integrasa del VIH-1 (codificada por el gen pol del VIH). Raltegravir inhibe la actividad catalítica de la integrasa, evitando de este modo la integración del gen proviral en el ADN humano.

- 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.

¹⁸ Koda-Kimble & YoungS. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. Tenth Edition. 2013.

¹⁹ 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

- Dosificación: Pediátrica

Tratamiento del VIH (EEUU): Oral

- Bebés ≥ 4 semanas y Niños (≥ 3 a < 25 kg): peso-base de dosificación basado en ~ 6 mg/kg/dosis dos veces al día (dosis máxima: 600 mg/día [tableta masticable]; 200 mg/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 ≥ 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 ≥ 25 kg:
 - ✓ Comprimido recubierto con película: 400mg dos veces al día.
 - ✓ Tableta masticable: Peso-base de dosificación basado en ~ 6 mg/kg/dosis dos veces al día (dosis máxima: 600 mg/día).
 - ✓ 25 a < 28 kg: 150mg dos veces al día
 - ✓ 28 a < 40 kg: 200mg dos veces al día
 - ✓ ≥ 40 kg: 300 mg dos veces al día
- Los niños ≥ 12 años y adolescentes: Comprimidos recubiertos con película: 400 mg dos veces al día. Nota: Raltegravir es un componente de un régimen recomendado con emtricitabina/tenofovir en pacientes naive-antirretrovirales ingenuo (DHHS [INSTI], 2013; HHS [adultos], 2014).

AEMPS²⁰: Posología:

- Raltegravir (ISENTRESS) 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.
- Raltegravir (ISENTRESS) 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

²⁰ 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

- 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 (ISENTRESS) 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 (ISENTRESS) 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.

National Guideline Clearinghouse²¹. Terapia antirretroviral para la infección por el VIH en lactantes y niños. Indica las estrategias en el caso de fallo de los tratamientos de segunda línea:

Principios

- Estrategias entre el balance de los beneficios y los riesgos para los niños necesitan ser exploradas en caso de fracaso del tratamiento de segunda línea.
- Para los niños mayores que tienen más opciones terapéuticas disponibles para ellos, puede ser posible construir tercera línea regímenes antirretrovirales utilizando nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de adultos: como darunavir y raltegravir.
- Niños en un régimen de segunda línea en su defecto, sin nuevas opciones de ARV debe continuar con un régimen tolerado.
- Cuando se interrumpe el ART puede tener que ser considerado, la prevención de infecciones oportunistas, el alivio de los síntomas y el tratamiento del dolor tiene que continuar.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

UptoDate²². Daar E. and Lagnese M. Selección de la terapia antirretroviral para pacientes pretratados resistentes a fármacos infectados con VIH, Indica que Raltegravir es una opción terapéutica para los pacientes con tratamiento previo de ARV. 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.

²¹ 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>

²² 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

GeSIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), y el Plan Nacional sobre el Sida (PNS)²³ mencionan: En el Fracaso virológico avanzado, el tratamiento tras el Fracaso Viroológico (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 la tres familias de FAR 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
Estudios sobre rescate precoz							
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 ^{er} 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
Estudios sobre rescate avanzado							
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

Eron JJ et al. Eficacia y seguridad de raltegravir para el tratamiento del VIH durante 5 años en los estudios BENCHMRK: resultados finales de dos ensayos aleatorios, controlados con placebo²⁴

²³ 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

²⁴ 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

Dos ensayos aleatorizados, controlados con placebo BENCHMRK 1 y BENCHMRK 2 investigaron la eficacia y seguridad de raltegravir, un inhibidor de la integrasa del VIH-1 hebra de transferencia. 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 ingenuos con resistentes a tres clases de fármacos y que fueron en su defecto la terapia antirretroviral contra el VIH se inscribieron. Los pacientes fueron asignados al azar (2:1) a raltegravir 400mg dos veces al día o placebo, tanto con el tratamiento de base optimizado. Los pacientes y los investigadores estaban cegados a la asignación del tratamiento hasta la semana 156, después de lo cual todos los pacientes se les ofrecieron raltegravir abierto hasta la semana 240. El criterio de valoración principal fue evaluado previamente a las 16 semanas. Se evaluó la eficacia a largo plazo con los criterios de valoración de la proporción de pacientes con una carga viral del VIH de menos de 50 copias por ml y menos de 400 copias por ml, y el cambio en el recuento de células CD4, en las semanas 156 y 240.

Resultados: 1.012 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) tenían cargas virales inferiores a 50 copias por ml, y 54% frente a 23% tenían una carga viral inferior a 400 copias por ml. La media de CD4 aumento del recuento de células (analizado por un enfoque falla observada) 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 raltergravir abierto; 221 (47%) frente a 44 (19%) completaron el estudio entero. En la semana 240, la carga viral fue de menos de 50 copias por ml en 193 (42%) de todos los pacientes asignados inicialmente a raltegravir y menos de 400 copias por ml en 210 (45%); recuento medio 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 los pacientes (6%) durante la fase abierta. Los eventos adversos más comunes relacionados con las drogas a los 5 años en ambos grupos fueron náuseas, dolor de cabeza, y diarrea, y se produjeron en proporciones similares en cada grupo. Resultados de las pruebas de laboratorio fueron similares en ambos grupos de tratamiento y mostraron pocos cambios tras 2 años.

Interpretación: Raltegravir tiene un perfil favorable de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con inhibidor de la integrasa-ingenuos con VIH resistente a tres familias en los que la terapia antirretroviral está fallando. Raltegravir es una alternativa para los pacientes tratados previamente, en particular los que tienen pocas opciones de tratamiento.

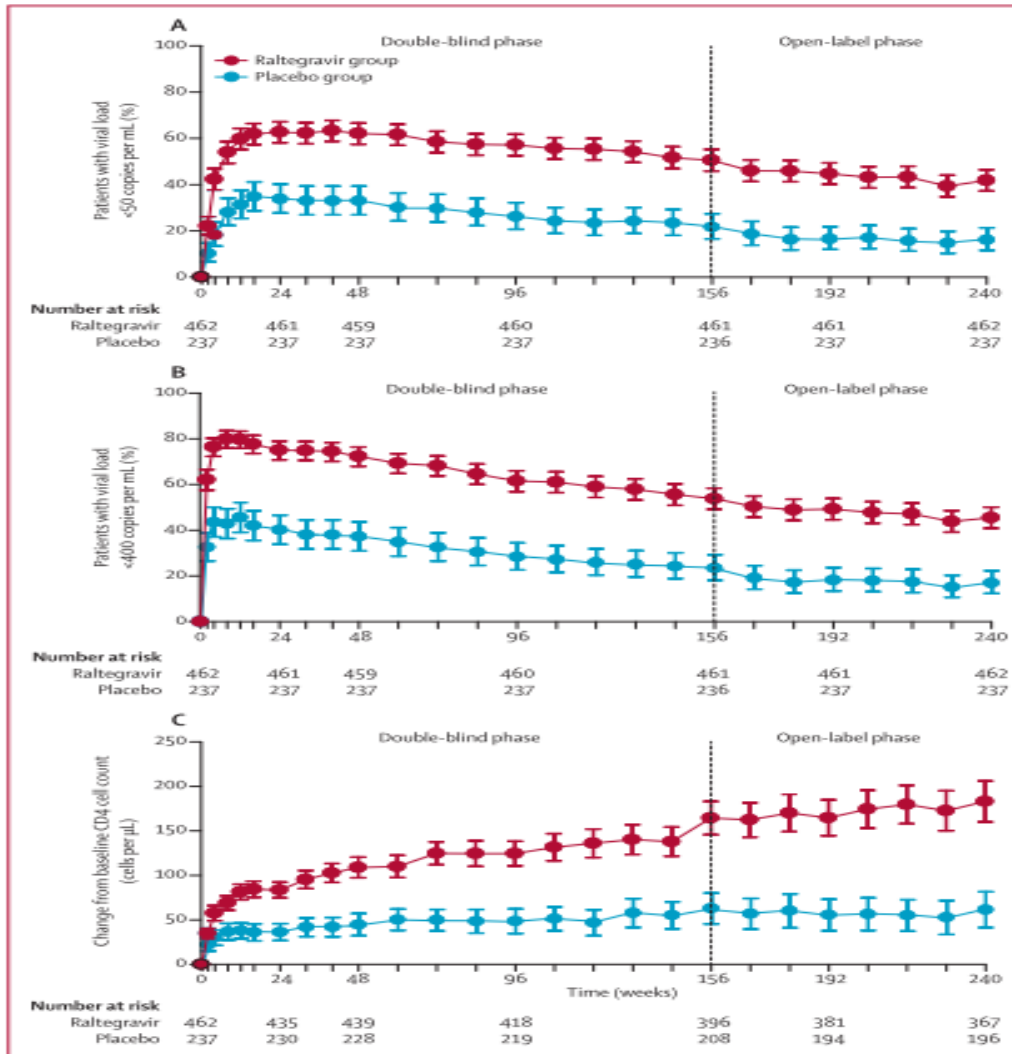


Figure 2: Virological and immunological outcomes
Proportion of patients with plasma viral loads less than 50 copies per mL (A) and less than 400 copies per mL (B). The proportion of patients with viral loads below the limit of quantification for the ultrasensitive assay and the standard assay are shown 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 μ 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.

(EMA)²⁵ Agencia Europea de Medicamentos, en relación a Raltegravir (Isentress) hacen referencia a los estudios (BENCHMRK 1, 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 (Isentress) 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 (Isentress) presentó una viremia inferior a 400 copias/ml al cabo de 16 semanas, comparado con el 42% de los que recibieron placebo. La respuesta se mantuvo durante al menos 48 semanas.

²⁵ EMA. Agencia Europea de Medicamentos. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014.

BNF 2014.²⁶ Indica que Raltegravir es un inhibidor de la integrasa del VIH. Está autorizado para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

OMS. Guía de Tratamiento Antirretroviral de la Infección por el VIH en Adultos y Adolescentes²⁷, Toxicidad de Antirretrovirales de tercera línea: Raltegravir (RAL):

- Hiperglucemia, náuseas, cefalea, diarrea, aumento de la temperatura

Eron JJ et al. Eficacia y seguridad de raltegravir para el tratamiento del VIH durante 5 años en los estudios BENCHMRK: resultados finales de dos ensayos aleatorios, controlados con placebo²⁸ Indica los 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

Micromedex DRUGDEX® Evaluations.²⁹ Menciona que las Reacciones Adversas graves de Raltegravir son: insuficiencia renal y randidiolisis.

Up ToDate. Drug information³⁰. Indica que las reacciones adversas Raltegravir:

➤ > 10%:

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

²⁶ Formulario Nacional Británico (BNF). Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/index.htm>

²⁷ 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.

²⁸ 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

²⁹ 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

³⁰ 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

- 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 250 mg/dl: 7% a 10%; 251 a 500 mg/dL: 2% a 3%)
 - 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 hepatitis B y/o C coinfección), 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), la gastritis, insuficiencia hepática, hepatitis, hipersensibilidad, miopatía, nefrolitiasis, agitación psicomotora (niños; grado 3), insuficiencia renal, rhabdomiolisis, síndrome de Stevens-Johnson, idea suicida, necrólisis epidérmica tóxica.

BNF 2014³¹, 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 gastroesofágico, alteraciones del gusto, dolor al tragar, úlceras pépticas, estreñimiento, sangrado rectal, lipodistrofia, palpitaciones, 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.

DynaMed³²: Menciona:

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.

³¹ Formulario Nacional Británico (BNF). Raltegravir. Fecha de acceso Octubre 2014. Disponible en <https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP3836-raltegravir.htm>

³² 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>

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. Monitorear estado clínico, incluyendo transaminasas hepáticas, e iniciar el tratamiento adecuado.

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

AEMPS³³: Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Raltegravir (ISENTRESS) 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 (ISENTRESS) 400 mg 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 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir 245mg en 281 pacientes, en comparación con 282 pacientes que tomaron efavirenz (EFV) 600 mg (al acostarse) en combinación con emtricitabina (+) tenofovir. Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total fue de 1.104 pacientes-año en el grupo que recibieron Raltegravir (ISENTRESS) 400 mg dos veces al día y 1.036 pacientes-año en el grupo que recibieron efavirenz 600 mg 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 (ISENTRESS) + 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 (ISENTRESS) + 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 (ISENTRESS) (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).

³³ 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
Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con otro ART)
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 tubulointersticial

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas ISENTRESS (solo o en combinación con otro ART)
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

L. Surgers y K. Lacombe. Hepatotoxicidad de nuevos antirretrovirales. Una Revisión Sistemática³⁴: Que incluyo 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 ^c 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 ^b (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) ^a 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.

^a 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.

^b Non-randomized study.

^c Or grade 2–4 when specified.

³⁴ Laure Surgers y Karine Lacombe. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: A systematic review. Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology. Abril 2013

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 casos³⁵.

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 Tecnovigilancia³⁶, indica que se reportó 01 caso de reacción adversa con Raltegravir manifestándose como Peso (Pérdida).

VIII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

- De acuerdo al Análisis de los costos para la Adquisición de Medicamentos Antirretrovirales para el periodo 2015³⁷, que indica:
El presente documento asumirá que las estimaciones de ESNITSS corresponden a un escenario "pesimista". El escenario "moderado" es el que usualmente se plantea primero para luego presentar los otros dos. Por ende, se asumirá que el "pesimista" presenta un 15% más de casos y el "optimista" un 15% menos de casos que el "moderado".

³⁵ Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Raltegravir).
Accesado: 24/10/2014.

³⁶ Base de datos VigiFlow - Uppsala Monitoring Centre de la OMS - Centro Nacional de Farmacovigilancia Perú (Raltegravir).
Accesado: 24/10/2014.

³⁷ Ricse Morales, Diego A. Análisis de los costos para la Adquisición de Medicamentos Antirretrovirales para el periodo 2015.
Raltegravir 400mg, Darunavir 300mg y Etravirina 100mg. Versión 02.

Las proyecciones para 2015 deben ser consideradas como un escenario "pesimista" de las necesidades de estos medicamentos. Es decir, es el máximo número de casos que ESNITSS considera que puede tener en 2015. Será considerado "pesimista" porque es el escenario más perjudicial, pues implica un mayor gasto para el Estado y un mayor número de pacientes que sufrieron un avance en su enfermedad. Las estimaciones de ESNITSS serán consideradas como pesimistas por la falta de información sobre el cálculo de sus proyecciones. Con base en el escenario mostrado por ESNITSS se desarrollarán escenarios "optimista" y "moderado". Normalmente la construcción de estos escenarios toma los principales supuestos empleados para la estimación y los modifica para saber cuál es la volatilidad de los resultados. No obstante, ESNITSS solo nombra las razones teóricas para trasladar pacientes de un esquema a otro y esto dificulta la construcción de escenarios con supuestos válidos. A pesar de ello, la construcción de los escenarios "optimista" y "moderado" eran necesarios puesto que las proyecciones de ESNITSS eran poco fiables

El presente Análisis de los costos para la Adquisición de Medicamentos Antirretrovirales para el periodo 2015 sugiere la utilización del análisis moderado para los tres casos, No obstante, para proyecciones futuras se recomienda trabajar más las estimaciones antes de realizar las solicitudes de compra. Se considera que los resultados están sesgados por falta de información.

Tabla N° 01: Precios de los medicamentos bajo análisis (2014)

#	CANTIDAD	MONTO	PRECIO	FECHA	ENTIDAD
RALTEGRAVIR					
1	2,700	56,103	20.78	14/01/2014	INSN
2	1,860	38,855	20.89	28/04/2014	ESSALUD
3	1,830	38,229	20.89	06/05/2014	ESSALUD
4	1,620	33,842	20.89	06/05/2014	ESSALUD
5	1,860	38,855	20.89	28/04/2014	ESSALUD
6	400	38,855	97.14	09/04/2014	ESSALUD
7	1,860	38,855	20.89	16/05/2014	ESSALUD
8	1,860	38,855	20.89	17/05/2014	ESSALUD
9	1,860	38,855	20.89	18/05/2014	ESSALUD
10	144,220	3,012,756	20.89	07/05/2014	ESSALUD
11	1,860	38,855	20.89	02/04/2014	ESSALUD
12	1,860	38,855	20.89	14/05/2014	ESSALUD

Fuente: SEACE

Tabla N° 02: Número de Casos Adultos

	2011	2012	2013	2014	2015
Número de Casos					
Raltegravir 400 mg	1	4	26	80	155
Nuevos Ingresos					
Raltegravir 400 mg	-	3	22	54	75

Fuente: Información ESNITSS

Tabla N° 03: Análisis de Escenarios

	Optimista	Moderado	Pesimista
Número de Casos			
Raltegravir 400 mg.	116	134	155
Precios Unitarios			
Raltegravir 400 mg.	20.89	20.89	21.93

Fuente: SEACE e Información ESNITSS. Elaboración Propia.

Tabla N° 04: Costo por Medicamento

	Optimista	Moderado	Pesimista
Número de Tabletas			
Raltegravir 400 mg.	84,680	97,820	113,150
Costo Total			
Raltegravir 400 mg.	1,768,965.20	2,043,459.80	2,481,888.68

Fuente: SEACE e Información ESNITSS. Elaboración Propia.

- Asumiendo la administración como dosis diaria 800mg de Raltegravir tabletas, presentado por la DGSP, para 323 caso (estimación a diciembre 2016)³⁸ el costo del Tratamiento de detalla en el siguiente cuadro:

Medicamento	Dosis	Costo/Unidad S/	Unidades/mes	Costo mensual por paciente S/	Unidades/añual	Costo anual por paciente S/
Raltegravir 400mg Tableta	400mg/12h	15.06 ³⁹	60	903.6	730	10,993.8

Medicamento	Dosis	Costo/Unidad S/	Unidades/mes (323 pacientes)	Costo mensual por 323 paciente S/	Unidades/añual (323 pacientes)	Costo anual 323 pacientes S/
Raltegravir 400mg Tableta	400mg/12h	15.06 ⁴⁰	19,380	291,862.8	235,790	3,550,997.4

- ✓ Precio de medicamentos antirretrovirales adquiridos proceso 2014-2015⁴¹: Raltegravir 400mg Tableta s/15.06 (EXO N°07-2014-DARES/MINSA).

Consumo de Raltegravir 400mg Tableta (Anexo N°01)

IX. Resumen del estatus regulatorio

AEMPS⁴²: Indicación:

- ❖ Raltegravir:

³⁸ DGSP. Informe N° 81-2015-ESN PC ITS-VIH-SIDA-DAIS-DGSP/MINSA. Fecha Mayo 2015

³⁹ DARES. MEMORANDUN N° 341-2015-DARES/MINSA. Información agentes antirretrovirales. Fecha abril 2015.

⁴⁰ DARES. MEMORANDUN N° 341-2015-DARES/MINSA. Información agentes antirretrovirales. Fecha abril 2015.

⁴¹ DARES. MEMORANDUN N° 341-2015-DARES/MINSA. Información agentes antirretrovirales. Fecha abril 2015.

⁴² AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Raltegravir. Fecha de acceso octubre 2014.

- 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.

FDA⁴³: Indicación aprobada de Raltegravir:

- Para infección con HIV.

Lista de medicamentos esenciales

Raltegravir no está considerado en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud⁴⁴.

En Perú Raltegravir 400mg Tableta⁴⁵ cuenta con 01 Registro Sanitario vigente está aprobado para la siguiente indicación: en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Asimismo el Informe N°81-2015-ESN PC ITS-VIH-SIDA-DAIS-DGSP/MINSA, indica el número de pacientes que reciben Antirretrovirales de tercera línea, que incluye a Raltegravir:

Número acumulado de pacientes adultos que reciben Raltegravir (RAL) 400mg tableta (2011-2016)

Año	Pacientes que reciben Raltegravir 400mg TAB
Diciembre 2011	1
Diciembre 2012	4
Diciembre 2013	26
Diciembre 2014	83
Diciembre 2015 (Proyección)	155
Diciembre 2016 (Proyección)	323

Newport⁴⁶ Patente:

Worldwide Patent Families				Patents by Country				
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

⁴³ 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/PFAActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=928898&contentSetId=100&title=Raltegravir+Potassium&servicesTitle=Raltegravir+Potassium

⁴⁴ 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso Junio 2015. Disponible en http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_JUN2015.pdf?ua=1

⁴⁵ Ficha Técnica. Raltegravir. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. SIDIGEMID. Fecha de acceso Junio 2015.

⁴⁶ Newport. Raltegravir. Fecha de acceso Junio 2015. Disponible en <https://newport.thomson-pharma.com/newport/Patent/detail.do?patentId=PA6342583>



PERÚ

Ministerio de Salud

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU "Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"

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 :			

Patent Number	Patent Holder	Actions	Indications	Technology	Opponent/Infringer
WC-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 Ingredient	Patent Type
raltegravir potassium	Constraining
raltegravir potassium	Product (derivative)

Estimated Expiry Date	Country	Status
NA (appl)	Peru	

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

Show Product Family

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	

X. CONCLUSIONES

- La Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) señalan que raltegravir está indicado en el Tratamiento de la infección VIH-1 en pacientes adultos en combinación con otros agentes antirretrovirales.
- Raltegravir 400mg Tableta no está considerado en la 19^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
- En el Perú, a Junio del 2015, Raltegravir tabletas en la concentración de 400mg para administración por vía oral, cuenta con 01 sólo registro sanitario vigente y 01 registro sanitario en proceso.
- Según los estudios (BENCHMRK 1, BENCHMRK 2), en la que participaron un total de 699 pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento para la infección por VIH que manifestaron respuesta inadecuada y cuyo criterio principal de eficacia fue la reducción de los niveles de VIH en la sangre (viremia) al cabo de 16 semanas, los resultados mostraron que un 77% de los pacientes a los que se administró Raltegravir presentó una viremia inferior a 400 copias/ml al cabo de 16 semanas, comparado con el 42% de los que recibieron placebo. La respuesta se mantuvo durante al menos 48 semanas.
- Entre los diferentes efectos secundarios de Raltegravir se mencionan: 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, la lipodistrofia, palpitaciones, 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, randidiolisis, alteraciones visuales, tinnitus, glositis gingivitis, el acné, sequedad de la piel.
- La Guía para el Tratamiento Antirretroviral de la Infección por el VIH en adultos y adolescentes OMS, menciona que no se han establecido costos de Raltegravir en entornos de recursos limitados pero se espera que sea alto. Según el análisis de costo realizado, en nuestro país el tratamiento de 323 pacientes proyectados para el año 2016 con Raltegravir sería de S/ 3`550,997.4
- La eficacia y seguridad de la utilización de Raltegravir 400mg tabletas aún es desconocida en periodos largos de tiempo y en grandes poblaciones. Asimismo, las Guías de Práctica Clínica y las evidencias sobre la seguridad revisadas establecen que cuando se administra Raltegravir de forma crónica, se debe realizar un seguimiento intensivo a los pacientes y las reacciones adversas desarrolladas (a través de una farmacovigilancia activa), así como la monitorización del perfil hepático principalmente.



- Teniéndose en consideración el alto costo que representa la atención con Raltegravir en pacientes infectados con VIH que fracasan al tratamiento de segunda línea, la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de ITS y VIH/SIDA, deberá asumir las medidas necesarias que garanticen una correcta selección de los pacientes candidatos a recibir la terapia con Raltegravir (genotipificación).
- En este sentido, es opinión de esta Dirección General justificar la utilización del medicamento Raltegravir 400mg tableta, requerido por la Dirección General de Salud de las Personas, solo para el tratamiento de los pacientes con fracaso virológico y resistencia a otros antirretrovirales, y siempre que se establezcan mecanismos que garanticen una correcta selección de los pacientes con previa autorización de un comité responsable de la selección del esquema de tercera línea, en base a los resultados de la prueba de resistencia (genotipificación); así como el seguimiento intensivo de los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presenten reacciones adversas por el tratamiento, a fin de evitar el fracaso a esta terapia.
- Con respecto al número de casos, corresponde a la Estrategia Sanitaria su determinación así como las medidas necesarias para evitar la pérdida económica asociada a este medicamento (debido a su alto costo que representa el tratamiento con este fármaco).

MHP/EPC/epc



ANEXO N° 01

INFORMACION DE PRODUCTOS DESDE ENERO 2015 HASTA EL MES DE MARZO 2015

RALTEGRAVIR 400mg Tableta

nombre_eje	ene15sis	ene15int	ene15tot	feb15sis	feb15int	feb15tot	mar15sis	mar15int	mar15tot	stk_sismed	stk_dona	con_sismed	stock_tot	cons_tot	cpa	disp	indicador	
JUNIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	180	0	0	180	0	0	0	0	SIN ROTACION
JUNIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	120	0	0	120	0	0	0	0	SIN ROTACION
HUANU	0	60	60	0	60	60	0	60	60	180	0	480	180	480	68.5714286	2.625	NORMSTOCK	
AREQ	0	60	60	0	120	120	0	120	120	0	0	540	0	540	90	0	DESABASTECIDO	
PIURA	0	102	102	0	150	150	0	238	238	1806	0	1210	1806	1210	110	16.4181818	SOBRESTOCK	
CUSCO	0	56	56	0	108	108	0	0	0	228	0	612	228	612	68	3.35294118	NORMSTOCK	
HUANC	0	0	0	0	120	120	0	120	120	120	0	360	120	360	120	1	SUBSTOCK	
LAMB	0	0	0	0	200	200	0	208	208	550	0	1538	550	1538	170.888889	3.21846554	NORMSTOCK	
AMAZ	0	68	68	0	42	42	0	188	188	402	0	438	402	438	87.6	4.5890411	NORMSTOCK	
LALIB	0	0	0	0	187	187	0	113	113	360	0	900	360	900	180	2	NORMSTOCK	
IGSS	0	180	180	0	0	0	0	0	0	450	0	795	450	795	88.3333333	5.09433962	NORMSTOCK	
LIMA REGION	0	150	150	0	178	178	0	90	90	632	0	1108	632	1108	110.8	5.70397112	NORMSTOCK	
IGSS	0	920	920	0	384	384	0	524	524	3077	0	5615	3077	5615	467.916667	6.57595726	SOBRESTOCK	
IGSS	0	1000	1000	0	748	748	0	1540	1540	2580	0	7528	2580	7528	752.8	3.4272051	NORMSTOCK	
IGSS	0	653	653	0	386	386	0	388	388	2140	0	4821	2140	4821	401.75	5.32669571	NORMSTOCK	
IGSS	1006	0	1006	774	0	774	1172	0	1172	756	0	12554	756	12554	1141.27273	0.66241835	SUBSTOCK	
CALL	0	308	308	0	672	672	0	280	280	1640	0	4024	1640	4024	365.818182	4.48310139	NORMSTOCK	
CALL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	0	60	540	0	0	SIN ROTACION	
IGSS	0	660	660	0	540	540	0	480	480	1740	0	5100	1740	5100	425	4.09411765	NORMSTOCK	
MOQ	0	0	0	0	60	60	0	60	60	190	0	460	190	460	76.6666667	2.47826087	NORMSTOCK	
IGSS	50	298	348	0	434	434	0	0	0	985	0	2689	985	2689	298.777778	3.2967646	NORMSTOCK	
IGSS	0	240	240	0	0	0	0	0	0	540	0	720	540	720	144	3.75	NORMSTOCK	
IGSS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1080	0	1080	540	0	DESABASTECIDO	
CALLA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NO APLICA A	
IGSS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NO APLICA A	
LAMB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NO APLICA A	

FUENTE: PRODUCTOS DE ICI SISMED REPORTADA A NIVEL NACIONAL