



## INFORME TECNICO N° 12 - 2011

### I. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Medicamento solicitado</b>	Raltegravir 400mg Tabletas
<b>Indicación clínica</b>	Tratamiento de la infección por el VIH en <u>población pediátrica</u> mayor de 16 años con experiencia previa a los antirretrovirales
<b>Nº de pacientes</b>	10 casos

### II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

- 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 multirresistente.
- 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: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa reversa (INTR), Inhibidores No Nucleósidos de la Transcriptasa reversa (INNTR) e Inhibidores de la Proteasa (IP).
- La resistencia a múltiples fármacos en los niños que han recibido múltiples tratamientos con Antirretroviral (ARV) es un problema creciente. Existen datos limitados en que fundamentar las recomendaciones sobre las opciones de tratamiento de un régimen de tercera línea. El objetivo del tratamiento es mantener los valores de CD4, reducir las reacciones adversas y mejorar la prevención de infecciones oportunistas.
- En la guía de práctica clínica de la Organización Mundial de la Salud sobre el tratamiento antirretroviral para la infección por VIH en infantes y niños actualizada en 2010, se incluye las recomendaciones de los esquemas de primera y segunda línea y un capítulo específico sobre *estrategias en caso de fracaso al esquema de segunda línea*, **en una de las estrategias se menciona que Darunavir y Raltegravir pueden ser usados para construir un régimen antirretroviral de tercera línea en niños mayores**, esta recomendación está sustentada en base a los estudios en población adulta.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Antirretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach.2010 revision. World Health Organization



✓ Esquemas de primera línea<sup>2</sup>

**INFANTES:**

- Para infantes no expuestos a antirretrovirales (ART), empezar TAR con Nevirapina (NVP) + 2 INTR.
- Para infantes expuestos a NVP materna o infantil u otros INNTR usados para el tratamiento de la madre o para la Prevención de la Transmisión Vertical Madre-Niño (PTVMN), empezar TAR con Lopinavir/Ritonavir (LVP/r) + 2 INTR.
- Para infantes cuya exposición a ARV se desconoce, empezar TAR con NVP + 2INTR

**NIÑOS:**

- Para niños entre 12 y 24 meses de edad expuestos a NVP materna o infantil u otros INTR usados para el tratamiento materno o PTVMN, empezar con LPV/r + 2 INTR.
- Para niños entre 12 y 24 meses de edad no expuestos a INNTR, empezar con LPV/r + 2 INTR.
- Para niños mayores de 24 meses y menores de 3 años de edad empezar con NVP + 2 INTR.
- Para niños > de 3 años, empezar TAR con NVP o Efavirenz (EFV) + 2 INTR.
- Para infantes y niños, los INTR (columna vertebral del régimen para el TAR) debe ser uno de los siguientes: Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT) o 3TC + Abacavir (ABC) o 3TC + Estavudina (d4T).

✓ Esquemas de segunda línea:

- Después del fracaso al régimen de primera línea en base a INNTR, un IP potenciado mas 2 INTR son recomendados como TAR de segunda línea. LPV/r es el IP potenciado de elección.
- Después del fracaso al régimen de primera línea de los INTR como AZT o d4T + 3TC, la opción de segunda elección es ABC + 3TC y como alternativa de elección ABC+ Didanosina (ddi).
- Después del fracaso al régimen de primera línea de ABC + 3TC, el régimen de segunda elección es AZT + 3TC y como alternativa AZT + ddi.

## 2.1 EFICACIA

- Food and Drug Administration (FDA)<sup>3</sup> y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>4</sup>: Indican que la seguridad y eficacia de Raltegravir no se han establecido en pacientes pediátricos.

<sup>2</sup> Antirretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach.2010 revision. World Health Organization



- UptoDate.<sup>5</sup> Raltegravir, Indica que la dosis:
  - Para el tratamiento de VIH: En adolescentes  $\geq 16$  años se debe verificar la dosificación para adultos.
  - Dosis para adultos Vía Oral: 400 mg dos veces al día.
- La Guia para el uso de agentes antirretrovirales en niños infectado con VIH 2011<sup>6</sup>. Indica:
  - En este momento varios agentes nuevos que parecen prometedores para el uso en adultos no tienen suficiente farmacocinética pediátrica y datos de seguridad para recomendar su uso como componentes de un régimen terapéutico inicial en los niños. Estos agentes incluyen Maraviroc (un antagonista del CCR5), Raltegravir (un inhibidor de la integrasa), Tenofovir (en niños de  $<12$  años), Etravirina y Ripilvirine (NNRTI). Raltegravir no se comercializa en formulaciones pediátricas.
  - La desventaja de los inhibidores de la Integrasa son: Datos limitados de dosificación pediátrica y seguridad como se muestra en el siguiente cuadro:

**Table 14. Advantages and Disadvantages of Integrase Inhibitors for Use in Highly Active ARV Combination Regimens**

Advantages		Disadvantages
<b>General Issues</b>		
<b>Integrase Inhibitors</b>	<b>Integrase Inhibitor Class Advantages:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Susceptibility of HIV to a new class of ARVs</li> </ul>	<b>Integrase Inhibitor Class Disadvantages:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Limited data on pediatric dosing or safety.</li> </ul>
<b>Insufficient Data to Recommend</b>		
RAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Susceptibility of HIV to a new class of ARVs</li> <li>• Can give with food</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limited data on pediatric dosing or safety.</li> <li>• Pediatric formulations are investigational.</li> <li>• Potential for rare systemic allergic reaction or hepatitis.</li> </ul>

**Key to Acronyms:** ARV = antiretroviral; RAL = raltegravir

<sup>3</sup> U.S. Food and Drug Administration (FDA). Raltegravir. Fecha de acceso Julio 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>4</sup> Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Raltegravir. Fecha de acceso Noviembre 2011. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000860/human\\_med\\_000859.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000860/human_med_000859.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>5</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 Noviembre 2011. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/Raltegravir-drug-information?source=search\\_result&selectedTitle=1~145](http://www.uptodate.com/contents/Raltegravir-drug-information?source=search_result&selectedTitle=1~145); [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=15~38](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=15~38)

<sup>6</sup> Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV- Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. August 11, 2011; pp 1-268. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>.



- OMS. Guia para el Tratamiento Antirretroviral de la Infección por el VIH en infantes y niños<sup>7</sup>2010, Regímenes de tercera línea. Indican:
  - Los **niños mayores** que tengan opciones terapéuticas, puede ser posible construir régimen ARV de tercera línea, usando las drogas del tratamiento de adultos tales como Darunavir y Raltegravir.
  - Los Niños con falla a un régimen de segunda línea sin nuevas opciones de ARV, deben continuar con un régimen tolerado.
  - Aun no están disponibles formulaciones para niños.
  - Raltegravir no está aprobado para uso pediátrico.

Esta Guia recomienda:

- El régimen y dosificaciones del ART para los adolescentes estén basadas de acuerdo al grado sexual de madurez, considerando adolescencia el período entre 10 y 19 años (Tanner Staging): Adolescentes en la etapa I, II o III de Tanner deben iniciarse en el horario infantil y ser supervisados con cuidado particular porque están experimentando los cambios hormonales asociados al crecimiento y en adolescentes en la etapa IV o V de Tanner mantener las mismas consideraciones que en adultos (Tabla 1).
- La adherencia a la terapia a largo plazo es particularmente difícil entre adolescentes, la educación y la disposición de los sistemas de ayuda pueden ser las más eficaces si está adaptada específicamente a las consideraciones relevantes a esta categoría de edad.

**Tabla 1. SEXUAL MATURITY RATING (TANNER STAGING) IN ADOLESCENTS**

Stage	Female				Male				
	Age range (years)	Breast growth	Pubic hair growth	Other changes	Age range (years)	Testes growth	Penis growth	Pubic hair growth	Other changes
I	0–15	Pre-adolescent	None	Pre-adolescent	0–15	Pre-adolescent testes (≤2.5 cm)	Pre-adolescent	None	Pre-adolescent
II	8–15	Breast budding (thelarche); areolar hyperplasia with small amount of breast tissue	Long downy pubic hair near the labia, often appearing with breast budding or several weeks or months later	Peak growth velocity often occurs soon after stage II	10–15	Enlargement of testes; pigmentation of scrotal sac	Minimal or no enlargement	Long downy hair, often appearing several months after testicular growth; variable pattern noted with pubarche	Not applicable
III	10–15	Further enlargement of breast tissue and areola, with no separation of their contours	Increase in amount and pigmentation of hair	Menarche occurs in 2% of girls late in stage III	1½–16.5	Further enlargement	Significant enlargement, especially in diameter	Increase in amount; curling	Not applicable

<sup>7</sup> Antirretroviral therapy for HIV infection in infants and children: recommendations for a public health approach.2010 revision. World Health Organization.



Stage	Female				Male				
	Age range (years)	Breast growth	Pubic hair growth	Other changes	Age range (years)	Testes growth	Penis growth	Pubic hair growth	Other changes
IV	10–17	Separation of contours; areola and nipple form secondary mound above breasts tissue	Adult in type but not in distribution	Menarche occurs in most girls in stage IV, 1–3 years after thelarche	Variable: 12–17	Further enlargement	Further enlargement, especially in diameter	Adult in type but not in distribution	Development of axillary hair and some facial hair
V	12.5–18	Large breast with single contour	Adult in distribution	Menarche occurs in 10% of girls in stage V.	13–18	Adult in size	Adult in size	Adult in distribution (medial aspects of thighs; linea alba)	Body hair continues to grow and muscles continue to increase in size for several months to years; 20% of boys reach peak growth velocity during this period

- British National Formulary for Children 2011.<sup>8</sup> La progresión natural de la enfermedad del VIH es diferente en niños que en adultos, el tratamiento farmacológico sólo debe ser realizado por especialistas dentro de una red formal de pediatría clínica del VIH. Guías y regímenes de dosis se encuentran bajo constante revisión.  
Raltegravir es un inhibidor de la integrasa del VIH.
  - Indicaciones: En combinación con otros medicamentos antirretrovirales para la infección del VIH resistentes a múltiples antirretrovirales.
  - Dosis Oral en niños de 16-18 años: 400mg dos veces al día.
  - Se recomienda que la sensibilidad viral a los medicamentos antirretrovirales se establezcan antes de iniciar el tratamiento o antes de cambiar de medicamentos si la infección no responde.
- WHO Technical Report Series of the 18<sup>th</sup> Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines 2011.<sup>9</sup> Comité de expertos recomienda que Raltegravir no se debe añadir a la lista complementaria de Medicamentos Esenciales por la evidencia relativamente limitada sobre la eficacia, seguridad y rentabilidad, tanto para adultos como en niños; asimismo no se dispone de datos para apoyar su uso en mujeres embarazadas o en niños y no hubo datos de costo-efectividad para raltegravir.

## 2.2 SEGURIDAD

- British National Formulary for Children 2011.<sup>9</sup> Indica que los efectos secundarios Raltegravir son: Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia,

<sup>8</sup> British National Formulary for Children (BNFc.) Raltegravir. Fecha de acceso Noviembre 2011. Disponible en [http://bnf.org/bnf/bnf/current/201008.htm#\\_201008](http://bnf.org/bnf/bnf/current/201008.htm#_201008)

<sup>9</sup> WHO Technical Report Series of the 18<sup>th</sup> Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines 2011.



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, 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, Rabdomiolisis, alteraciones visuales, tinnitus, glositis gingivitis, el acné, sequedad de la piel.

### 2.3 COSTO/DISPONIBILIDAD

Medicamento	Dosis	Costo/Unidad S/	Unidades/mes	Costo/mes S/
Raltegravir 400mg Tableta	400mg/12h	28.93 <sup>10</sup>	60	1,735.80

- El costo por paciente en un mes de tratamiento con Raltegravir es de S/1,735.80
- En 10 pacientes el costo al mes sería S/ 17,358
- El costo del tratamiento en 10 pacientes por año sería S/ 208,296

### 2.4 REGISTROS

- En el Perú, Raltegravir se comercializa en la concentración de 400mg Tableta para administración por vía oral y cuenta con 01 registro sanitario vigente.<sup>11</sup>

#### Considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS:

- Raltegravir 400mg Tableta no está considerado en la 17° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.<sup>12</sup>

<sup>10</sup> SEACE. Raltegravir. Fecha de acceso Noviembre 2011. Disponible en [http://www2.seace.gob.pe/Default.asp?\\_CALIFICADOR\\_=PORTLET.1.47.0.3.10&\\_REGIONID\\_=1&\\_PORTLETID\\_=47&\\_PRIVILEGEID\\_=5&\\_ORDERID\\_=0&\\_PAGEID\\_=3&\\_CONTENTID\\_=10&scriptdo=PKU\\_OPNEGOCIO.doviewficha&lpcconvoca=1696392&\\_USERID\\_=<!--USERID-->](http://www2.seace.gob.pe/Default.asp?_CALIFICADOR_=PORTLET.1.47.0.3.10&_REGIONID_=1&_PORTLETID_=47&_PRIVILEGEID_=5&_ORDERID_=0&_PAGEID_=3&_CONTENTID_=10&scriptdo=PKU_OPNEGOCIO.doviewficha&lpcconvoca=1696392&_USERID_=<!--USERID-->)

<sup>11</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Sistema Integrado SI-DIGEMID Registro de Productos Farmacéuticos (Ex Perudis). Fecha de acceso junio 2011

<sup>12</sup> 17° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso julio 2011. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf)



### III. CONCLUSIÓN

1. La Guía para el uso de agentes antirretrovirales en niños infectado con VIH 2011, menciona que la combinación de antirretrovirales en niños sin tratamiento previo generalmente contienen 1 Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Reversa (NNRTI) + 2 Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (NRTI) o 1 Inhibidor de Proteasa (PI) + 2 Inhibidores Nucleósidos de Transcriptasa Reversa (NRTI), los regímenes deberán ser individualizados basándose en las ventajas y desventajas de cada combinación.
2. La OMS y la guía para el uso de agentes antirretrovirales en niños infectado con VIH 2011 indican que varios medicamentos nuevos que aparecen prometedores para el uso en adultos no tienen suficiente farmacocinética pediátrica y datos de seguridad para recomendar su uso como componentes de un régimen terapéutico inicial en los niños. Estos agentes incluyen maraviroc (un antagonista del CCR5), Raltegravir (un inhibidor de la integrasa), Tenofovir (en niños de <12 años), Etravirina y Ripilvirine (NNRTI). Raltegravir no se comercializan en formulaciones pediátricas.  
Recomiendan que el régimen y dosificaciones del ART para los adolescentes estén basados de acuerdo al grado sexual de madurez, considerando adolescencia el período entre 10 y 19 años (Tanner Staging): Adolescentes en la etapa I, II o III de Tanner deben iniciarse en el horario infantil y ser supervisados con cuidado particular porque están experimentando los cambios hormonales asociados al crecimiento; y en adolescentes en la etapa IV o V de Tanner mantener las mismas consideraciones que en adultos.
3. British National Formulary for Children (BNFc) 2011. Indican que la progresión natural de la enfermedad del VIH es diferente en niños que en adultos, el tratamiento farmacológico sólo debe ser realizado por especialistas dentro de una red formal de pediatría clínica del VIH.
4. Raltegravir como inhibidor de la integrasa del VIH, está indicada en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para la infección del VIH resistentes a múltiples antirretrovirales, cuya dosis oral en pacientes de 16-18 años es 400mg dos veces al día.
5. 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, ginecomastia, síntomas de la menopausia, osteopenia, insuficiencia renal, polidipsia, anemia, trombocitopenia, neutropenia, artralgias, mialgias, Rabdmiolisis, alteraciones visuales, tinnitus, glositis gingivitis, acné, sequedad de la piel.



6. Raltegravir 400mg Tableta no está considerado en la 17º Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, en base a la recomendación dada por el comité de expertos de selección y uso de medicamentos esenciales de la OMS 2011, debido a la evidencia relativamente limitada sobre la eficacia, seguridad y rentabilidad, tanto para adultos como en niños.
7. En el Perú, Raltegravir se comercializa en la concentración de 400mg Tableta para administración por vía oral y tiene 01 solo registro sanitario vigente, lo que significa una situación de monopolio.
8. En el análisis de costo realizado, el tratamiento con Raltegravir en 10 pacientes por un año sería S/ 208,296
9. En base a la información revisada se justificaría la inclusión de Raltegravir 400mg tabletas en la Norma Técnica de Atención Integral de Niños con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) solo para el tratamiento de los pacientes mayores de 16 años con fracaso a esquemas de segunda línea (según guías internacionales), siempre que se establezca mecanismos que garanticen su utilización 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). A fin de garantizar la independencia en la toma de decisiones, se recomienda establecer la declaración de conflictos de interés por parte de los miembros del Comité.
10. 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, debe asumir las medidas necesarias que garanticen una correcta selección de los pacientes candidatos a recibir la terapia con Raltegravir; así como el monitoreo (presentación de informes periódicos) correspondiente a los pacientes que ingresan, se encuentran bajo tratamiento y presentan reacciones adversas por el tratamiento, a fin de evitar el fracaso a esta terapia e identificar problemas de seguridad en la población pediátrica.

Lima, 12 de Diciembre del 2011

MCN/SVL/EPC/epc